Nota Técnica 469540

Data de conclusão: 20/02/2026 09:23:48

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Trindade do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 469540-A

CID: K72 - Insuficiência hepática não classificada em outra parte

Diagnóstico: insuficiência hepática não classificada em outra parte (K72)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ASPARTATO DE ORNITINA

Via de administração: VO

Posologia: Aspartato de ornitina 0,6 g/g em envelope, 1 sachê 2 vezes ao dia;

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O tratamento baseia-se no suporte intensivo de órgãos, identificação e reversão da causa subjacente e manejo de complicações como encefalopatia, infecções e coagulopatia [3].

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aspartato de ornitina (ou L-ornitina-L-aspartato [LOLA]) é um composto formado pelos aminoácidos ornitina e aspartato, utilizado como agente terapêutico para reduzir os níveis de amônia no organismo. Sua ação ocorre principalmente por estimular o ciclo da ureia nos hepatócitos periportais, onde a ornitina atua como ativadora das enzimas envolvidas na conversão da amônia em ureia, além de servir como substrato para esse processo. Tanto a ornitina quanto a aspartato, após serem convertidos em ?-cetoglutarato, também fornecem carbono para a síntese de glutamina nos hepatócitos perivenosos e no músculo esquelético, promovendo a detoxificação da amônia por meio da formação de glutamina. Por essas vias, LOLA contribui para a diminuição dos níveis de amônia no sangue, sendo especialmente eficaz em pacientes com cirrose hepática, embora sua eficácia não tenha sido comprovada em casos de insuficiência hepática aguda [8].
O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um agente terapêutico utilizado principalmente no tratamento de doenças hepáticas colestáticas, caracterizando-se por sua ação hepatoprotetora e anticolestática. Trata-se de um ácido biliar hidrofílico que, ao substituir ácidos biliares endógenos mais tóxicos, reduz a agressão às células hepáticas e biliares, promovendo uma composição biliar menos citotóxica. Além disso, o UDCA exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-apoptóticos, imunomoduladores e protetores mitocondriais, sendo capaz de mitigar diversos mecanismos de lesão hepática, tanto nos casos de lesão induzida por medicamentos de padrão colestático quanto hepatocelular [9].
Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 201 pacientes com insuficiência hepática aguda (IHA), foi conduzido entre janeiro de 2005 e outubro de 2007. Os participantes foram divididos para receber infusão diária de LOLA (30g) ou placebo durante três dias, com monitoramento dos níveis de amônia arterial e evolução clínica ao longo de seis dias. O principal objetivo era avaliar se LOLA poderia melhorar a sobrevida dos pacientes, enquanto os desfechos secundários incluíam redução dos níveis de amônia, melhora da encefalopatia, tempo de recuperação da consciência, tempo até a morte, prevenção de edema cerebral e frequência de convulsões. Os resultados mostraram que LOLA não proporcionou redução significativa da mortalidade em comparação ao placebo (42,4% no grupo LOLA vs. 33,3% no grupo placebo; risco relativo de morte 1,27; IC 95%: 0,88–1,85; P=0,204). Da mesma forma, não houve diferença relevante na diminuição dos níveis de amônia entre os grupos ao longo dos dias: no dia 1, os níveis médios foram 165,3 µmol/L no grupo LOLA e 156,0 µmol/L no grupo placebo; no dia 6, 119,2 µmol/L (LOLA) vs. 100,4 µmol/L (placebo), com P=0,864. Quanto à melhora da encefalopatia, 56,5% dos pacientes do grupo LOLA apresentaram melhora de pelo menos um grau, contra 62,4% no grupo placebo (RR=0,91; IC 95%: 0,71–1,15; P=0,418). O tempo mediano para recuperação da consciência foi de 3 dias no grupo LOLA e 4 dias no grupo placebo (P=0,347), e o tempo mediano até a morte entre os não sobreviventes foi de 6 dias em ambos os grupos (P=0,612). Em relação à segurança, LOLA foi bem tolerado, sem registro de eventos adversos graves; contudo, houve uma tendência de aumento na frequência de convulsões (25,0% no grupo LOLA vs. 14,0% no grupo placebo; P=0,058), sem atingir significância estatística [8].
Uma revisão sistemática com meta-análise, incluiu sete ensaios clínicos randomizados (RCTs) que avaliaram a eficácia do ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Os estudos selecionados compararam

UDCA, em doses variando de 5–35 mg/kg/dia e duração de 45 dias a 2 anos, com placebo, totalizando 760 pacientes (379 no grupo UDCA e 381 no grupo controle) . Os resultados demonstraram que o UDCA promoveu reduções estatisticamente significativas nas enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT) apresentou diferença média padronizada (SMD) de –1,05 (IC 95%: –1,22 a –0,89; p < 0,0001), aspartato aminotransferase (AST) SMD de –0,26 (IC 95%: –0,41 a –0,11; p = 0,0009), e gama-glutamil transferase (GGT) SMD de –0,66 (IC 95%: –0,83 a –0,48; p ? 0,0001). Não foram observadas reduções significativas para fosfatase alcalina e bilirrubina . Em relação à segurança, o UDCA foi bem tolerado, sendo a diarreia o único efeito adverso relatado, afetando menos de 5% dos pacientes [10].

Outra revisão sistemática da literatura incluiu estudos originais e relatos de caso envolvendo adultos e crianças com diagnóstico de dano hepático induzido por drogas (DILI) causado por medicamentos, fitoterápicos ou suplementos dietéticos. Dos 154 trabalhos inicialmente encontrados, 33 publicações foram selecionadas para análise final, sendo 25 relatos de caso (com 30 pacientes tratados) e 8 estudos clínicos (4 avaliando tratamento e 4 prevenção). Em relação à eficácia, 18 dos 25 relatos de caso (correspondendo a 22 pacientes) mostraram melhora clínica ou laboratorial após o uso de UDCA, enquanto 7 relatos não mostraram benefício. Nos estudos clínicos de tratamento, três observaram melhora significativa nos parâmetros hepáticos com UDCA, como redução dos níveis de bilirrubina total e aminotransferases em até 50% dos valores de pico em duas semanas, e normalização em 4 a 8 semanas. Nos estudos de prevenção, três mostraram menor incidência de elevação de transaminases nos grupos que utilizaram UDCA, como no estudo retrospectivo onde apenas 11,4% dos pacientes tratados com UDCA apresentaram aumento leve a moderado das enzimas hepáticas, comparado a 32,4% no grupo sem UDCA. Quanto à segurança, o UDCA foi bem tolerado, com baixa frequência de efeitos adversos relatados, como diarreia leve e discreto ganho de peso, reforçando seu perfil seguro para uso clínico [11].

Nenhum dos estudos encontrados, na busca realizada para avaliação desta nota técnica, avaliou hidroxizina como tratamento para insuficiência hepática ou falência hepática aguda/crônica, nem como fármaco capaz de melhorar a função hepática, reduzir mortalidade ou evitar transplante. Além disso, seu uso é apenas sintomático (prurido/ansiedade) e deve ser cauteloso, a bula orienta que o uso do dicloridrato de hidroxizina deve ser avaliado pelo médico em casos de insuficiência hepática ou doença hepática. Apesar de não ser contraindicado de forma absoluta, exige cautela e acompanhamento médico devido ao risco aumentado de efeitos adversos e à metabolização hepática do medicamento [7].

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total
ASPARTATO DE ORNITINA	0,6 G/G GRAN SOL CT 10 ENV AL PLAS PE X 5 G	73	R$ 83,58	R$ 6.101,34
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30	24	R$ 59,06	R$ 1.417,44
DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA	25 MG COM CT FR PLAS OPC X 30	12	R$ 24,51	R$ 294,12

Total: R$ 7.812,90

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta ao painel CMED, em fevereiro de 2026, e aos dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com a estimativa de custo para um ano de tratamento com as tecnologias pleiteadas.
A avaliação econômica realizada pela CONITEC, em seu relatório de avaliação da incorporação do LOLA para a condição hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, demonstrou que o LOLA é um tratamento mais caro, em todos os cenários simulados, em comparação à lactulose. A aquisição da lactulose pode chegar a um custo 76% inferior ao do LOLA oral. O impacto orçamentário incremental da incorporação, em um horizonte de 5 anos, foi estimado em aproximadamente 15,3 milhões de reais [12].
A avaliação econômica conduzida pela CONITEC em seu relatório de recomendação sobre a incorporação do ácido ursodesoxicólico (AUDC) para o tratamento da colangite biliar primária, situação diferente do caso em tela, demonstrou que, embora a tecnologia apresente benefícios clínicos relevantes, sua adoção implica aumento de custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo, ainda que o modelo apresentasse limitações metodológicas relacionadas às fontes de dados e ao horizonte temporal utilizado. No que se refere ao impacto orçamentário, a incorporação do AUDC foi projetada para gerar um custo incremental de cerca de R$ 11,77 milhões no primeiro ano, alcançando aproximadamente R$ 98,52 milhões em um horizonte de cinco anos, considerando as premissas adotadas para estimativa populacional e custos do tratamento [13].
Não foram encontradas avaliações de custo efetividade da utilização da hidroxizina dicloridrato para a condição clínica da autora.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ausência de benefício clínico da LOLA versus placebo em pacientes com insuficiência hepática. Não há evidência de que o UDCA trate ou reverta a insuficiência hepática estabelecida. Não há evidência de que a hidroxizina auxilie no tratamento de sintomas decorrentes da insuficiência hepática.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A insuficiência hepática configura-se como uma síndrome clínica grave, associada

à elevada morbimortalidade, cujo manejo recomendado pelas diretrizes internacionais fundamenta-se prioritariamente na identificação e correção dos fatores precipitantes, no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e no tratamento das principais complicações, especialmente a encefalopatia hepática, infecções e distúrbios metabólicos. No contexto da tecnologia pleiteada, as evidências científicas disponíveis não demonstram benefício clínico relevante do uso do aspartato de ornitina (L-ornitina-L-aspartato – LOLA) em pacientes com insuficiência hepática aguda, uma vez que ensaio clínico randomizado e controlado por placebo não evidenciou redução de mortalidade, melhora significativa da encefalopatia ou diminuição sustentada dos níveis de amônia quando comparado ao placebo.
Adicionalmente, embora o ácido ursodesoxicólico (UDCA) apresente evidências de eficácia em doenças hepáticas crônicas, sobretudo colestáticas, com melhora de parâmetros laboratoriais e perfil de segurança favorável, não há comprovação de que essa tecnologia seja capaz de tratar ou reverter quadros de insuficiência hepática estabelecida, sendo seu uso caracterizado como adjuvante hepatoprotetor e não como terapia modificadora da evolução clínica da falência hepática. No que se refere ao dicloridrato de hidroxizina, não foram identificados estudos que sustentem seu uso no tratamento da insuficiência hepática ou de suas complicações, limitando-se sua indicação ao manejo sintomático do prurido, com necessidade de cautela em pacientes com disfunção hepática.
Previamente, avaliações econômicas conduzidas no âmbito da CONITEC demonstraram que o LOLA apresenta custo superior às alternativas disponíveis no SUS, particularmente quando comparado à lactulose, tratamento amplamente utilizado para encefalopatia hepática, sem que tenha sido evidenciado benefício clínico incremental que justifique esse aumento de custo. De modo semelhante, embora o UDCA possua indicações específicas incorporadas para determinadas doenças colestáticas, sua ampliação de uso implicaria impacto orçamentário relevante, sem respaldo de efetividade para a condição clínica em tela.
Ressalta-se, ainda, que não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para insuficiência hepática, sendo o cuidado estruturado no SUS baseado em medidas de suporte intensivo, tratamento das causas subjacentes e manejo das complicações, condutas estas respaldadas por evidências consolidadas e amplamente disponíveis na rede pública.
Dessa forma, frente ao conjunto das evidências científicas, que não demonstram benefício clínico relevante das tecnologias pleiteadas para o tratamento da insuficiência hepática, somado à inexistência de vantagem em relação às alternativas já utilizadas no SUS e ao potencial impacto econômico desfavorável, compreende-se que não há subsídios técnicos suficientes para recomendação favorável ao seu fornecimento, mantendo-se a indicação de manejo conforme as terapias de suporte atualmente disponíveis no sistema público de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Bernal, W. (2017). Acute liver failure: review and update. International anesthesiology clinics, 55(2), 92-106.

2. MOREAU, Richard et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology, v. 144, n. 7, p. 1426-1437. e9, 2013.

3. MOREAU, Richard et al. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. Journal of Hepatology, v. 79, n. 2, p. 461-491, 2023.

4. VILSTRUP, Hendrik et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology, v. 60, n. 2, p. 715-735, 2014.

5. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Hepa-Merz® (aspartato de ornitina). Bula do profissional de saúde. Taboão da Serra (SP): Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.; 2025.

6. Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Ácido ursodesoxicólico 150 mg e 300 mg. Bula do profissional de saúde. São Paulo: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.; s.d.

7. Theraskin Farmacêutica Ltda. Hixizine® (dicloridrato de hidroxizina). Bula do profissional de saúde. São Bernardo do Campo (SP): Theraskin Farmacêutica Ltda.; 2024.

8. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2009;136(7):2159–2168. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.050.

9. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, Arnedillo D, Roma MG. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. J Clin Transl Hepatol. 2025;13(1). doi:10.14218/JCTH.2024.00325.

10. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Euroasian J Hepato-Gastroenterol. 2024;14(1):92–98. doi:10.5005/jp-journals-10018-1434.

11. Robles-Díaz M, Nezic L, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury: a systematic review. Front Pharmacol. 2021;12:744488. doi:10.3389/fphar.2021.744488.

12. CONITEC. Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas. Relatório de Recomendação n. 279. Junho de 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária: relatório de recomendação nº 392. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora foi diagnosticada com neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (CID10: C22), além de insuficiência hepática (CID10: K72) decorrente de uma hepatectomia realizada anteriormente para remoção do tumor (Evento 1, LAUDO3, Página 8). O diagnóstico de câncer e a progressão da doença foram confirmados por exames e laudos médicos emitidos (Evento 1, INIC1, Páginas 3-4). Diante da progressão do câncer e da gravidade do quadro clínico, os médicos prescreveram o uso de pembrolizumabe como tratamento principal, além de medicamentos auxiliares, como Hepa-Merz (aspartato de ornitina), Usarcol (ácido ursodesoxicólico) e Hixizine (dicloridrato de hidroxizina) para o controle do quadro clínico relacionado à insuficiência hepática (Evento 1, INIC1, Página 4;Evento 1, LAUDO3, Página 6). A negativa administrativa ao fornecimento dos medicamentos foi registrada nos autos, reforçando a necessidade do pleito judicial (Evento 1, DECL6, Página 2-4; Evento 1, CERTNEG7, Página 2-4).
A insuficiência hepática é uma síndrome clínica caracterizada pela perda parcial ou total da capacidade funcional do fígado, resultando em comprometimento de processos essenciais como metabolismo de nutrientes, síntese de proteínas plasmáticas, produção de fatores de coagulação e depuração de substâncias tóxicas [1]. Pode apresentar-se sob a forma aguda, crônica, condição que ocorre em pacientes com doença hepática prévia e é marcada por descompensação aguda associada à falência de múltiplos sistemas orgânicos e elevada mortalidade em curto prazo [2,3].
Os principais sinais e sintomas incluem icterícia progressiva, fadiga intensa, anorexia, náuseas, ascite, edema periférico e alterações neurológicas decorrentes da encefalopatia hepática, que pode variar desde déficits cognitivos leves até coma hepático [4]. A encefalopatia hepática resulta principalmente do acúmulo de amônia e outras substâncias neurotóxicas não metabolizadas adequadamente pelo fígado disfuncional. Em quadros mais avançados, são frequentes coagulopatia importante, insuficiência renal associada (síndrome hepatorrenal), infecções bacterianas graves, instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória [3].
Entre as principais complicações da insuficiência hepática destacam-se a hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal, sepse, disfunção renal aguda, distúrbios hidroeletrolíticos e falência múltipla de órgãos. Evidências demonstram que o número de sistemas orgânicos acometidos está diretamente relacionado ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência hepática aguda em fígado com doença crônica. Esse quadro está associado a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que contribui para a rápida progressão da disfunção orgânica [2].
O tratamento recomendado pelas diretrizes internacionais baseia-se na identificação e correção precoce do fator precipitante (como infecções, hemorragias, hepatites agudas, toxicidade medicamentosa ou etilismo), no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e na avaliação oportuna para transplante hepático nos casos elegíveis. As principais medidas incluem antibioticoterapia empírica precoce quando há suspeita de infecção, controle de sangramentos, correção de distúrbios metabólicos, tratamento da encefalopatia hepática com lactulose e rifaximina, além de suporte renal e ventilatório conforme a gravidade clínica [3].

Tecnologia 469540-B

CID: K72 - Insuficiência hepática não classificada em outra parte

Diagnóstico: insuficiência hepática não classificada em outra parte (K72)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Via de administração: VO

Posologia: Ácido ursodesoxicólico 150 mg, 2 comprimidos por dia;

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O tratamento baseia-se no suporte intensivo de órgãos, identificação e reversão da causa subjacente e manejo de complicações como encefalopatia, infecções e coagulopatia [3].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aspartato de ornitina (ou L-ornitina-L-aspartato [LOLA]) é um composto formado pelos aminoácidos ornitina e aspartato, utilizado como agente terapêutico para reduzir os níveis de amônia no organismo. Sua ação ocorre principalmente por estimular o ciclo da ureia nos hepatócitos periportais, onde a ornitina atua como ativadora das enzimas envolvidas na conversão da amônia em ureia, além de servir como substrato para esse processo. Tanto a ornitina quanto a aspartato, após serem convertidos em ?-cetoglutarato, também fornecem carbono para a síntese de glutamina nos hepatócitos perivenosos e no músculo esquelético, promovendo a detoxificação da amônia por meio da formação de glutamina. Por essas vias, LOLA contribui para a diminuição dos níveis de amônia no sangue, sendo especialmente eficaz em pacientes com cirrose hepática, embora sua eficácia não tenha sido comprovada em casos de insuficiência hepática aguda [8].
O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um agente terapêutico utilizado principalmente no tratamento de doenças hepáticas colestáticas, caracterizando-se por sua ação hepatoprotetora e anticolestática. Trata-se de um ácido biliar hidrofílico que, ao substituir ácidos biliares endógenos mais tóxicos, reduz a agressão às células hepáticas e biliares, promovendo uma composição biliar menos citotóxica. Além disso, o UDCA exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-apoptóticos, imunomoduladores e protetores mitocondriais, sendo capaz de mitigar diversos mecanismos de lesão hepática, tanto nos casos de lesão induzida por medicamentos de padrão colestático quanto hepatocelular [9].
Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 201 pacientes com insuficiência hepática aguda (IHA), foi conduzido entre janeiro de 2005 e outubro de 2007. Os participantes foram divididos para receber infusão diária de LOLA (30g) ou placebo durante três dias, com monitoramento dos níveis de amônia arterial e evolução clínica ao longo de seis dias. O principal objetivo era avaliar se LOLA poderia melhorar a sobrevida

dos pacientes, enquanto os desfechos secundários incluíam redução dos níveis de amônia, melhora da encefalopatia, tempo de recuperação da consciência, tempo até a morte, prevenção de edema cerebral e frequência de convulsões. Os resultados mostraram que LOLA não proporcionou redução significativa da mortalidade em comparação ao placebo (42,4% no grupo LOLA vs. 33,3% no grupo placebo; risco relativo de morte 1,27; IC 95%: 0,88–1,85; P=0,204). Da mesma forma, não houve diferença relevante na diminuição dos níveis de amônia entre os grupos ao longo dos dias: no dia 1, os níveis médios foram 165,3 µmol/L no grupo LOLA e 156,0 µmol/L no grupo placebo; no dia 6, 119,2 µmol/L (LOLA) vs. 100,4 µmol/L (placebo), com P=0,864. Quanto à melhora da encefalopatia, 56,5% dos pacientes do grupo LOLA apresentaram melhora de pelo menos um grau, contra 62,4% no grupo placebo (RR=0,91; IC 95%: 0,71–1,15; P=0,418). O tempo mediano para recuperação da consciência foi de 3 dias no grupo LOLA e 4 dias no grupo placebo (P=0,347), e o tempo mediano até a morte entre os não sobreviventes foi de 6 dias em ambos os grupos (P=0,612). Em relação à segurança, LOLA foi bem tolerado, sem registro de eventos adversos graves; contudo, houve uma tendência de aumento na frequência de convulsões (25,0% no grupo LOLA vs. 14,0% no grupo placebo; P=0,058), sem atingir significância estatística [8].

Uma revisão sistemática com meta-análise, incluiu sete ensaios clínicos randomizados (RCTs) que avaliaram a eficácia do ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Os estudos selecionados compararam UDCA, em doses variando de 5–35 mg/kg/dia e duração de 45 dias a 2 anos, com placebo, totalizando 760 pacientes (379 no grupo UDCA e 381 no grupo controle) . Os resultados demonstraram que o UDCA promoveu reduções estatisticamente significativas nas enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT) apresentou diferença média padronizada (SMD) de –1,05 (IC 95%: –1,22 a –0,89; p < 0,0001), aspartato aminotransferase (AST) SMD de –0,26 (IC 95%: –0,41 a –0,11; p = 0,0009), e gama-glutamil transferase (GGT) SMD de –0,66 (IC 95%: –0,83 a –0,48; p ? 0,0001). Não foram observadas reduções significativas para fosfatase alcalina e bilirrubina . Em relação à segurança, o UDCA foi bem tolerado, sendo a diarreia o único efeito adverso relatado, afetando menos de 5% dos pacientes [10].

Outra revisão sistemática da literatura incluiu estudos originais e relatos de caso envolvendo adultos e crianças com diagnóstico de dano hepático induzido por drogas (DILI) causado por medicamentos, fitoterápicos ou suplementos dietéticos. Dos 154 trabalhos inicialmente encontrados, 33 publicações foram selecionadas para análise final, sendo 25 relatos de caso (com 30 pacientes tratados) e 8 estudos clínicos (4 avaliando tratamento e 4 prevenção). Em relação à eficácia, 18 dos 25 relatos de caso (correspondendo a 22 pacientes) mostraram melhora clínica ou laboratorial após o uso de UDCA, enquanto 7 relatos não mostraram benefício. Nos estudos clínicos de tratamento, três observaram melhora significativa nos parâmetros hepáticos com UDCA, como redução dos níveis de bilirrubina total e aminotransferases em até 50% dos valores de pico em duas semanas, e normalização em 4 a 8 semanas. Nos estudos de prevenção, três mostraram menor incidência de elevação de transaminases nos grupos que utilizaram UDCA, como no estudo retrospectivo onde apenas 11,4% dos pacientes tratados com UDCA apresentaram aumento leve a moderado das enzimas hepáticas, comparado a 32,4% no grupo sem UDCA. Quanto à segurança, o UDCA foi bem tolerado, com baixa frequência de efeitos adversos relatados, como diarreia leve e discreto ganho de peso, reforçando seu perfil seguro para uso clínico [11].

Nenhum dos estudos encontrados, na busca realizada para avaliação desta nota técnica, avaliou hidroxizina como tratamento para insuficiência hepática ou falência hepática aguda/crônica, nem como fármaco capaz de melhorar a função hepática, reduzir mortalidade ou evitar transplante. Além disso, seu uso é apenas sintomático (prurido/ansiedade) e deve ser cauteloso, a bula orienta que o uso do dicloridrato de hidroxizina deve ser avaliado pelo médico

em casos de insuficiência hepática ou doença hepática. Apesar de não ser contraindicado de forma absoluta, exige cautela e acompanhamento médico devido ao risco aumentado de efeitos adversos e à metabolização hepática do medicamento [7].

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total
ASPARTATO DE ORNITINA	0,6 G/G GRAN SOL CT 10 ENV AL PLAS PE X 5 G	73	R$ 83,58	R$ 6.101,34
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30	24	R$ 59,06	R$ 1.417,44
DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA	25 MG COM CT FR PLAS OPC X 30	12	R$ 24,51	R$ 294,12
Total:	R$ 7.812,90			

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta ao painel CMED, em fevereiro de 2026, e aos dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com a estimativa de custo para um ano de tratamento com as tecnologias pleiteadas.

A avaliação econômica realizada pela CONITEC, em seu relatório de avaliação da incorporação do LOLA para a condição hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, demonstrou que o LOLA é um tratamento mais caro, em todos os cenários simulados, em comparação à lactulose. A aquisição da lactulose pode chegar a um custo 76% inferior ao do LOLA oral. O impacto orçamentário incremental da incorporação, em um horizonte de 5 anos, foi estimado em aproximadamente 15,3 milhões de reais [12].

A avaliação econômica conduzida pela CONITEC em seu relatório de recomendação sobre a incorporação do ácido ursodesoxicólico (AUDC) para o tratamento da colangite biliar primária, situação diferente do caso em tela, demonstrou que, embora a tecnologia apresente benefícios clínicos relevantes, sua adoção implica aumento de custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo, ainda que o modelo apresentasse limitações metodológicas relacionadas às fontes de dados e ao horizonte temporal utilizado. No que se refere ao impacto orçamentário, a incorporação do AUDC foi

projetada para gerar um custo incremental de cerca de R$ 11,77 milhões no primeiro ano, alcançando aproximadamente R$ 98,52 milhões em um horizonte de cinco anos, considerando as premissas adotadas para estimativa populacional e custos do tratamento [13].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ausência de benefício clínico da LOLA versus placebo em pacientes com insuficiência hepática. Não há evidência de que o UDCA trate ou reverta a insuficiência hepática estabelecida. Não há evidência de que a hidroxizina auxilie no tratamento de sintomas decorrentes da insuficiência hepática.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A insuficiência hepática configura-se como uma síndrome clínica grave, associada à elevada morbimortalidade, cujo manejo recomendado pelas diretrizes internacionais fundamenta-se prioritariamente na identificação e correção dos fatores precipitantes, no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e no tratamento das principais complicações, especialmente a encefalopatia hepática, infecções e distúrbios metabólicos. No contexto da tecnologia pleiteada, as evidências científicas disponíveis não demonstram benefício clínico relevante do uso do aspartato de ornitina (L-ornitina-L-aspartato – LOLA) em pacientes com insuficiência hepática aguda, uma vez que ensaio clínico randomizado e controlado por placebo não evidenciou redução de mortalidade, melhora significativa da encefalopatia ou diminuição sustentada dos níveis de amônia quando comparado ao placebo.
Adicionalmente, embora o ácido ursodesoxicólico (UDCA) apresente evidências de eficácia em doenças hepáticas crônicas, sobretudo colestáticas, com melhora de parâmetros laboratoriais e perfil de segurança favorável, não há comprovação de que essa tecnologia seja capaz de tratar ou reverter quadros de insuficiência hepática estabelecida, sendo seu uso caracterizado como adjuvante hepatoprotetor e não como terapia modificadora da evolução clínica da falência hepática. No que se refere ao dicloridrato de hidroxizina, não foram identificados estudos que sustentem seu uso no tratamento da insuficiência hepática ou de suas complicações, limitando-se sua indicação ao manejo sintomático do prurido, com necessidade de cautela em pacientes com disfunção hepática.
Previamente, avaliações econômicas conduzidas no âmbito da CONITEC demonstraram que o LOLA apresenta custo superior às alternativas disponíveis no SUS, particularmente quando comparado à lactulose, tratamento amplamente utilizado para encefalopatia hepática, sem que tenha sido evidenciado benefício clínico incremental que justifique esse aumento de custo. De modo semelhante, embora o UDCA possua indicações específicas incorporadas para determinadas doenças colestáticas, sua ampliação de uso implicaria impacto orçamentário relevante, sem respaldo de efetividade para a condição clínica em tela.
Ressalta-se, ainda, que não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para insuficiência hepática, sendo o cuidado estruturado no SUS baseado em medidas de suporte intensivo, tratamento das causas subjacentes e manejo das complicações, condutas estas respaldadas por evidências consolidadas e amplamente disponíveis na rede pública.
Dessa forma, frente ao conjunto das evidências científicas, que não demonstram benefício clínico relevante das tecnologias pleiteadas para o tratamento da insuficiência hepática, somado à inexistência de vantagem em relação às alternativas já utilizadas no SUS e ao

potencial impacto econômico desfavorável, compreende-se que não há subsídios técnicos suficientes para recomendação favorável ao seu fornecimento, mantendo-se a indicação de manejo conforme as terapias de suporte atualmente disponíveis no sistema público de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Bernal, W. (2017). Acute liver failure: review and update. International anesthesiology clinics, 55(2), 92-106.

2. MOREAU, Richard et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology, v. 144, n. 7, p. 1426-1437. e9, 2013.

3. MOREAU, Richard et al. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. Journal of Hepatology, v. 79, n. 2, p. 461-491, 2023.

4. VILSTRUP, Hendrik et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology, v. 60, n. 2, p. 715-735, 2014.

5. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Hepa-Merz® (aspartato de ornitina). Bula do profissional de saúde. Taboão da Serra (SP): Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.; 2025.

6. Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Ácido ursodesoxicólico 150 mg e 300 mg. Bula do profissional de saúde. São Paulo: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.; s.d.

7. Theraskin Farmacêutica Ltda. Hixizine® (dicloridrato de hidroxizina). Bula do profissional de saúde. São Bernardo do Campo (SP): Theraskin Farmacêutica Ltda.; 2024.

8. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2009;136(7):2159–2168. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.050.

9. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, Arnedillo D, Roma MG. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. J Clin Transl Hepatol. 2025;13(1). doi:10.14218/JCTH.2024.00325.

10. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Euroasian J Hepato-Gastroenterol. 2024;14(1):92–98. doi:10.5005/jp-journals-10018-1434.

11. Robles-Díaz M, Nezic L, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury: a systematic review. Front Pharmacol. 2021;12:744488. doi:10.3389/fphar.2021.744488.

12. CONITEC. Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas. Relatório de Recomendação n. 279. Junho de 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária: relatório de recomendação nº 392. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora foi diagnosticada com neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (CID10: C22), além de insuficiência hepática (CID10: K72) decorrente de uma hepatectomia realizada anteriormente para remoção do tumor (Evento 1, LAUDO3, Página 8). O diagnóstico de câncer e a progressão da doença foram confirmados por exames e laudos médicos emitidos (Evento 1, INIC1, Páginas 3-4). Diante da progressão do câncer e da gravidade do quadro clínico, os médicos prescreveram o uso de pembrolizumabe como tratamento principal, além de medicamentos auxiliares, como Hepa-Merz (aspartato de ornitina), Usarcol (ácido ursodesoxicólico) e Hixizine (dicloridrato de hidroxizina) para o controle do quadro clínico relacionado à insuficiência hepática (Evento 1, INIC1, Página 4;Evento 1, LAUDO3, Página 6). A negativa administrativa ao fornecimento dos medicamentos foi registrada nos autos, reforçando a necessidade do pleito judicial (Evento 1, DECL6, Página 2-4; Evento 1, CERTNEG7, Página 2-4).
A insuficiência hepática é uma síndrome clínica caracterizada pela perda parcial ou total da capacidade funcional do fígado, resultando em comprometimento de processos essenciais como metabolismo de nutrientes, síntese de proteínas plasmáticas, produção de fatores de coagulação e depuração de substâncias tóxicas [1]. Pode apresentar-se sob a forma aguda, crônica, condição que ocorre em pacientes com doença hepática prévia e é marcada por descompensação aguda associada à falência de múltiplos sistemas orgânicos e elevada mortalidade em curto prazo [2,3].
Os principais sinais e sintomas incluem icterícia progressiva, fadiga intensa, anorexia, náuseas, ascite, edema periférico e alterações neurológicas decorrentes da encefalopatia hepática, que pode variar desde déficits cognitivos leves até coma hepático [4]. A encefalopatia hepática resulta principalmente do acúmulo de amônia e outras substâncias neurotóxicas não metabolizadas adequadamente pelo fígado disfuncional. Em quadros mais avançados, são frequentes coagulopatia importante, insuficiência renal associada (síndrome hepatorrenal), infecções bacterianas graves, instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória [3].
Entre as principais complicações da insuficiência hepática destacam-se a hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal, sepse, disfunção renal aguda, distúrbios hidroeletrolíticos e falência múltipla de órgãos. Evidências demonstram que o número de sistemas orgânicos

acometidos está diretamente relacionado ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência hepática aguda em fígado com doença crônica. Esse quadro está associado a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que contribui para a rápida progressão da disfunção orgânica [2].
O tratamento recomendado pelas diretrizes internacionais baseia-se na identificação e correção precoce do fator precipitante (como infecções, hemorragias, hepatites agudas, toxicidade medicamentosa ou etilismo), no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e na avaliação oportuna para transplante hepático nos casos elegíveis. As principais medidas incluem antibioticoterapia empírica precoce quando há suspeita de infecção, controle de sangramentos, correção de distúrbios metabólicos, tratamento da encefalopatia hepática com lactulose e rifaximina, além de suporte renal e ventilatório conforme a gravidade clínica [3].

Tecnologia 469540-C

CID: K72 - Insuficiência hepática não classificada em outra parte

Diagnóstico: insuficiência hepática não classificada em outra parte (K72)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Via de administração: VO

Posologia: Dicloridrato de hidroxizina 25 mg, 1 comprimido à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O tratamento baseia-se no suporte intensivo de órgãos, identificação e reversão da causa subjacente e manejo de complicações como encefalopatia, infecções e coagulopatia [3].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aspartato de ornitina (ou L-ornitina-L-aspartato [LOLA]) é um composto formado pelos aminoácidos ornitina e aspartato, utilizado como agente terapêutico para reduzir os níveis de amônia no organismo. Sua ação ocorre principalmente por estimular o ciclo da ureia nos hepatócitos periportais, onde a ornitina atua como ativadora das enzimas envolvidas na conversão da amônia em ureia, além de servir como substrato para esse processo. Tanto a ornitina quanto a aspartato, após serem convertidos em ?-cetoglutarato, também fornecem carbono para a síntese de glutamina nos hepatócitos perivenosos e no músculo esquelético, promovendo a detoxificação da amônia por

meio da formação de glutamina. Por essas vias, LOLA contribui para a diminuição dos níveis de amônia no sangue, sendo especialmente eficaz em pacientes com cirrose hepática, embora sua eficácia não tenha sido comprovada em casos de insuficiência hepática aguda [8].

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um agente terapêutico utilizado principalmente no tratamento de doenças hepáticas colestáticas, caracterizando-se por sua ação hepatoprotetora e anticolestática. Trata-se de um ácido biliar hidrofílico que, ao substituir ácidos biliares endógenos mais tóxicos, reduz a agressão às células hepáticas e biliares, promovendo uma composição biliar menos citotóxica. Além disso, o UDCA exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-apoptóticos, imunomoduladores e protetores mitocondriais, sendo capaz de mitigar diversos mecanismos de lesão hepática, tanto nos casos de lesão induzida por medicamentos de padrão colestático quanto hepatocelular [9].

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 201 pacientes com insuficiência hepática aguda (IHA), foi conduzido entre janeiro de 2005 e outubro de 2007. Os participantes foram divididos para receber infusão diária de LOLA (30g) ou placebo durante três dias, com monitoramento dos níveis de amônia arterial e evolução clínica ao longo de seis dias. O principal objetivo era avaliar se LOLA poderia melhorar a sobrevida dos pacientes, enquanto os desfechos secundários incluíam redução dos níveis de amônia, melhora da encefalopatia, tempo de recuperação da consciência, tempo até a morte, prevenção de edema cerebral e frequência de convulsões. Os resultados mostraram que LOLA não proporcionou redução significativa da mortalidade em comparação ao placebo (42,4% no grupo LOLA vs. 33,3% no grupo placebo; risco relativo de morte 1,27; IC 95%: 0,88–1,85; P=0,204). Da mesma forma, não houve diferença relevante na diminuição dos níveis de amônia entre os grupos ao longo dos dias: no dia 1, os níveis médios foram 165,3 µmol/L no grupo LOLA e 156,0 µmol/L no grupo placebo; no dia 6, 119,2 µmol/L (LOLA) vs. 100,4 µmol/L (placebo), com P=0,864. Quanto à melhora da encefalopatia, 56,5% dos pacientes do grupo LOLA apresentaram melhora de pelo menos um grau, contra 62,4% no grupo placebo (RR=0,91; IC 95%: 0,71–1,15; P=0,418). O tempo mediano para recuperação da consciência foi de 3 dias no grupo LOLA e 4 dias no grupo placebo (P=0,347), e o tempo mediano até a morte entre os não sobreviventes foi de 6 dias em ambos os grupos (P=0,612). Em relação à segurança, LOLA foi bem tolerado, sem registro de eventos adversos graves; contudo, houve uma tendência de aumento na frequência de convulsões (25,0% no grupo LOLA vs. 14,0% no grupo placebo; P=0,058), sem atingir significância estatística [8].

Uma revisão sistemática com meta-análise, incluiu sete ensaios clínicos randomizados (RCTs) que avaliaram a eficácia do ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Os estudos selecionados compararam UDCA, em doses variando de 5–35 mg/kg/dia e duração de 45 dias a 2 anos, com placebo, totalizando 760 pacientes (379 no grupo UDCA e 381 no grupo controle) . Os resultados demonstraram que o UDCA promoveu reduções estatisticamente significativas nas enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT) apresentou diferença média padronizada (SMD) de –1,05 (IC 95%: –1,22 a –0,89; p < 0,0001), aspartato aminotransferase (AST) SMD de –0,26 (IC 95%: –0,41 a –0,11; p = 0,0009), e gama-glutamil transferase (GGT) SMD de –0,66 (IC 95%: –0,83 a –0,48; p ? 0,0001). Não foram observadas reduções significativas para fosfatase alcalina e bilirrubina . Em relação à segurança, o UDCA foi bem tolerado, sendo a diarreia o único efeito adverso relatado, afetando menos de 5% dos pacientes [10].

Outra revisão sistemática da literatura incluiu estudos originais e relatos de caso envolvendo adultos e crianças com diagnóstico de dano hepático induzido por drogas (DILI) causado por medicamentos, fitoterápicos ou suplementos dietéticos. Dos 154 trabalhos inicialmente encontrados, 33 publicações foram selecionadas para análise final, sendo 25 relatos de caso (com 30 pacientes tratados) e 8 estudos clínicos (4 avaliando tratamento e 4 prevenção). Em

relação à eficácia, 18 dos 25 relatos de caso (correspondendo a 22 pacientes) mostraram melhora clínica ou laboratorial após o uso de UDCA, enquanto 7 relatos não mostraram benefício. Nos estudos clínicos de tratamento, três observaram melhora significativa nos parâmetros hepáticos com UDCA, como redução dos níveis de bilirrubina total e aminotransferases em até 50% dos valores de pico em duas semanas, e normalização em 4 a 8 semanas. Nos estudos de prevenção, três mostraram menor incidência de elevação de transaminases nos grupos que utilizaram UDCA, como no estudo retrospectivo onde apenas 11,4% dos pacientes tratados com UDCA apresentaram aumento leve a moderado das enzimas hepáticas, comparado a 32,4% no grupo sem UDCA. Quanto à segurança, o UDCA foi bem tolerado, com baixa frequência de efeitos adversos relatados, como diarreia leve e discreto ganho de peso, reforçando seu perfil seguro para uso clínico [11].
Nenhum dos estudos encontrados, na busca realizada para avaliação desta nota técnica, avaliou hidroxizina como tratamento para insuficiência hepática ou falência hepática aguda/crônica, nem como fármaco capaz de melhorar a função hepática, reduzir mortalidade ou evitar transplante. Além disso, seu uso é apenas sintomático (prurido/ansiedade) e deve ser cauteloso, a bula orienta que o uso do dicloridrato de hidroxizina deve ser avaliado pelo médico em casos de insuficiência hepática ou doença hepática. Apesar de não ser contraindicado de forma absoluta, exige cautela e acompanhamento médico devido ao risco aumentado de efeitos adversos e à metabolização hepática do medicamento [7].

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total
ASPARTATO DE ORNITINA	0,6 G/G GRAN SOL CT 10 ENV AL PLAS PE X 5 G	73	R$ 83,58	R$ 6.101,34
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30	24	R$ 59,06	R$ 1.417,44
DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA	25 MG COM CT FR PLAS OPC X 30	12	R$ 24,51	R$ 294,12
Total:	R$ 7.812,90			

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta ao painel CMED, em fevereiro de 2026, e aos dados de prescrição juntados ao

processo foi elaborada a tabela acima com a estimativa de custo para um ano de tratamento com as tecnologias pleiteadas.
A avaliação econômica realizada pela CONITEC, em seu relatório de avaliação da incorporação do LOLA para a condição hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, demonstrou que o LOLA é um tratamento mais caro, em todos os cenários simulados, em comparação à lactulose. A aquisição da lactulose pode chegar a um custo 76% inferior ao do LOLA oral. O impacto orçamentário incremental da incorporação, em um horizonte de 5 anos, foi estimado em aproximadamente 15,3 milhões de reais [12].
A avaliação econômica conduzida pela CONITEC em seu relatório de recomendação sobre a incorporação do ácido ursodesoxicólico (AUDC) para o tratamento da colangite biliar primária, situação diferente do caso em tela, demonstrou que, embora a tecnologia apresente benefícios clínicos relevantes, sua adoção implica aumento de custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estimou uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo, ainda que o modelo apresentasse limitações metodológicas relacionadas às fontes de dados e ao horizonte temporal utilizado. No que se refere ao impacto orçamentário, a incorporação do AUDC foi projetada para gerar um custo incremental de cerca de R$ 11,77 milhões no primeiro ano, alcançando aproximadamente R$ 98,52 milhões em um horizonte de cinco anos, considerando as premissas adotadas para estimativa populacional e custos do tratamento [13].
Não foram encontradas avaliações de custo efetividade da utilização da hidroxizina dicloridrato para a condição clínica da autora.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ausência de benefício clínico da LOLA versus placebo em pacientes com insuficiência hepática. Não há evidência de que o UDCA trate ou reverta a insuficiência hepática estabelecida. Não há evidência de que a hidroxizina auxilie no tratamento de sintomas decorrentes da insuficiência hepática.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DICLORIDRATO DE HIDROXIZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A insuficiência hepática configura-se como uma síndrome clínica grave, associada à elevada morbimortalidade, cujo manejo recomendado pelas diretrizes internacionais fundamenta-se prioritariamente na identificação e correção dos fatores precipitantes, no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e no tratamento das principais complicações, especialmente a encefalopatia hepática, infecções e distúrbios metabólicos. No contexto da tecnologia pleiteada, as evidências científicas disponíveis não demonstram benefício clínico relevante do uso do aspartato de ornitina (L-ornitina-L-aspartato – LOLA) em pacientes com insuficiência hepática aguda, uma vez que ensaio clínico randomizado e controlado por placebo não evidenciou redução de mortalidade, melhora significativa da encefalopatia ou diminuição sustentada dos níveis de amônia quando comparado ao placebo.
Adicionalmente, embora o ácido ursodesoxicólico (UDCA) apresente evidências de eficácia em doenças hepáticas crônicas, sobretudo colestáticas, com melhora de parâmetros laboratoriais e perfil de segurança favorável, não há comprovação de que essa tecnologia seja capaz de tratar ou reverter quadros de insuficiência hepática estabelecida, sendo seu uso caracterizado como

adjuvante hepatoprotetor e não como terapia modificadora da evolução clínica da falência hepática. No que se refere ao dicloridrato de hidroxizina, não foram identificados estudos que sustentem seu uso no tratamento da insuficiência hepática ou de suas complicações, limitando-se sua indicação ao manejo sintomático do prurido, com necessidade de cautela em pacientes com disfunção hepática.
Previamente, avaliações econômicas conduzidas no âmbito da CONITEC demonstraram que o LOLA apresenta custo superior às alternativas disponíveis no SUS, particularmente quando comparado à lactulose, tratamento amplamente utilizado para encefalopatia hepática, sem que tenha sido evidenciado benefício clínico incremental que justifique esse aumento de custo. De modo semelhante, embora o UDCA possua indicações específicas incorporadas para determinadas doenças colestáticas, sua ampliação de uso implicaria impacto orçamentário relevante, sem respaldo de efetividade para a condição clínica em tela.
Ressalta-se, ainda, que não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para insuficiência hepática, sendo o cuidado estruturado no SUS baseado em medidas de suporte intensivo, tratamento das causas subjacentes e manejo das complicações, condutas estas respaldadas por evidências consolidadas e amplamente disponíveis na rede pública.
Dessa forma, frente ao conjunto das evidências científicas, que não demonstram benefício clínico relevante das tecnologias pleiteadas para o tratamento da insuficiência hepática, somado à inexistência de vantagem em relação às alternativas já utilizadas no SUS e ao potencial impacto econômico desfavorável, compreende-se que não há subsídios técnicos suficientes para recomendação favorável ao seu fornecimento, mantendo-se a indicação de manejo conforme as terapias de suporte atualmente disponíveis no sistema público de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Bernal, W. (2017). Acute liver failure: review and update. International anesthesiology clinics, 55(2), 92-106.

2. MOREAU, Richard et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology, v. 144, n. 7, p. 1426-1437. e9, 2013.

3. MOREAU, Richard et al. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. Journal of Hepatology, v. 79, n. 2, p. 461-491, 2023.

4. VILSTRUP, Hendrik et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology, v. 60, n. 2, p. 715-735, 2014.

5. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Hepa-Merz® (aspartato de ornitina). Bula do profissional de saúde. Taboão da Serra (SP): Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.; 2025.

6. Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Ácido ursodesoxicólico 150 mg e 300 mg. Bula do profissional de saúde. São Paulo: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.; s.d.

7. Theraskin Farmacêutica Ltda. Hixizine® (dicloridrato de hidroxizina). Bula do profissional de saúde. São Bernardo do Campo (SP): Theraskin Farmacêutica Ltda.; 2024.

8. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2009;136(7):2159–2168. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.050.

9. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, Arnedillo D, Roma MG. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. J Clin Transl Hepatol. 2025;13(1). doi:10.14218/JCTH.2024.00325.

10. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Euroasian J Hepato-Gastroenterol. 2024;14(1):92–98. doi:10.5005/jp-journals-10018-1434.

11. Robles-Díaz M, Nezic L, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury: a systematic review. Front Pharmacol. 2021;12:744488. doi:10.3389/fphar.2021.744488.

12. CONITEC. Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas. Relatório de Recomendação n. 279. Junho de 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_ornitina_hiperamonemia_279_2017_final.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária: relatório de recomendação nº 392. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora foi diagnosticada com neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (CID10: C22), além de insuficiência hepática (CID10: K72) decorrente de uma hepatectomia realizada anteriormente para remoção do tumor (Evento 1, LAUDO3, Página 8). O diagnóstico de câncer e a progressão da doença foram confirmados por exames e laudos médicos emitidos (Evento 1, INIC1, Páginas 3-4). Diante da progressão do câncer e da gravidade do quadro clínico, os médicos prescreveram o uso de pembrolizumabe como tratamento principal, além de medicamentos auxiliares, como Hepa-Merz (aspartato de ornitina), Usarcol (ácido ursodesoxicólico) e Hixizine (dicloridrato de hidroxizina) para o controle do quadro clínico relacionado à insuficiência hepática (Evento 1, INIC1, Página 4;Evento 1, LAUDO3, Página 6). A negativa administrativa ao fornecimento dos medicamentos foi

registrada nos autos, reforçando a necessidade do pleito judicial (Evento 1, DECL6, Página 2-4; Evento 1, CERTNEG7, Página 2-4).

A insuficiência hepática é uma síndrome clínica caracterizada pela perda parcial ou total da capacidade funcional do fígado, resultando em comprometimento de processos essenciais como metabolismo de nutrientes, síntese de proteínas plasmáticas, produção de fatores de coagulação e depuração de substâncias tóxicas [1]. Pode apresentar-se sob a forma aguda, crônica, condição que ocorre em pacientes com doença hepática prévia e é marcada por descompensação aguda associada à falência de múltiplos sistemas orgânicos e elevada mortalidade em curto prazo [2,3].

Os principais sinais e sintomas incluem icterícia progressiva, fadiga intensa, anorexia, náuseas, ascite, edema periférico e alterações neurológicas decorrentes da encefalopatia hepática, que pode variar desde déficits cognitivos leves até coma hepático [4]. A encefalopatia hepática resulta principalmente do acúmulo de amônia e outras substâncias neurotóxicas não metabolizadas adequadamente pelo fígado disfuncional. Em quadros mais avançados, são frequentes coagulopatia importante, insuficiência renal associada (síndrome hepatorrenal), infecções bacterianas graves, instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória [3].

Entre as principais complicações da insuficiência hepática destacam-se a hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal, sepse, disfunção renal aguda, distúrbios hidroeletrolíticos e falência múltipla de órgãos. Evidências demonstram que o número de sistemas orgânicos acometidos está diretamente relacionado ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência hepática aguda em fígado com doença crônica. Esse quadro está associado a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que contribui para a rápida progressão da disfunção orgânica [2].

O tratamento recomendado pelas diretrizes internacionais baseia-se na identificação e correção precoce do fator precipitante (como infecções, hemorragias, hepatites agudas, toxicidade medicamentosa ou etilismo), no suporte intensivo das funções orgânicas comprometidas e na avaliação oportuna para transplante hepático nos casos elegíveis. As principais medidas incluem antibioticoterapia empírica precoce quando há suspeita de infecção, controle de sangramentos, correção de distúrbios metabólicos, tratamento da encefalopatia hepática com lactulose e rifaximina, além de suporte renal e ventilatório conforme a gravidade clínica [3].