

Aspartato de ornitina para o  
tratamento da hiperamonemia  
produzida por doenças hepáticas  
agudas e crônicas

Nº 279  
Junho/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	7
3.	A TECNOLOGIA.....	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	11
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	11
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	25
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	28
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	30
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	32
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	32
8.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO .....	33
8.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	33
8.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES .....	34
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	34
10.	DECISÃO.....	35
11.	REFERÊNCIAS .....	36
12.	APÊNDICE I .....	39
13.	APÊNDICE II.....	40
14.	APÊNDICE III .....	41



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Aspartato de ornitina (Hepa-Merz®)

**Indicação:** Hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas

**Demandante:** Poder Judiciário/Justiça Federal de São Paulo – 2ª Vara Federal Cível

**Contexto:** A hiperamonemia é caracterizada pelo elevado nível de amônia na corrente sanguínea, decorrente de falhas no catabolismo de aminoácidos ou amônia para uréia. As doenças hepáticas são as causas mais comuns de hiperamonemia em adultos. Podem ser agudas, como por exemplo, hepatites virais, isquemia, ou hepatotoxinas, ou crônicas, como cirrose hepática, hepatites, atresia biliar, deficiência de alfa1-antitripsina; doença de Wilson; fibrose cística; galactosemia e tirosinemia. A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica frequente nos portadores de doenças hepáticas e caracteriza-se por distúrbios da atenção, alterações do sono e distúrbios motores que progridem desde simples letargia a estupor ou coma. É um distúrbio metabólico, portanto potencialmente reversível, sendo a hiperamonemia, o principal fator dessa condição. São alternativas terapêuticas, os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose e lactitol), antibióticos orais não absorvíveis, BCAA (aminoácidos de cadeia ramificada) e probióticos. No SUS, a lactulose é a alternativa disponível para tratar essa condição.

**Pergunta:** O uso do aspartato de ornitina é eficaz e seguro no tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas?

**Evidências científicas:** Foram encontrados 6 estudos, sendo 2 revisões sistemáticas, 3 ensaios clínicos e 1 parecer técnico-científico. As evidências demonstraram um benefício provável no uso do aspartato de ornitina em comparação à não intervenção ou placebo no tratamento da hiperamonemia decorrente de doenças hepáticas, predominantemente crônicas e presença de cirrose. Entretanto, comparado à lactulose, alternativa disponível no SUS e demais intervenções, não foi observado benefício adicional.

**Avaliação econômica:** Foi realizada uma avaliação econômica com um modelo de custo-minimização. Para a realização dos cálculos, foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos. Os resultados demonstram que a lactulose pode ser até 76% menos custosa que o aspartato de ornitina oral.



**Avaliação de Impacto Orçamentário:** A Secretaria-Executiva da CONITEC calculou o impacto orçamentário em um cenário base que considera uma divisão de mercado (*Market-share*) gradual de até 70% em 2021, considerando uma perspectiva de horizonte temporal de 5 anos. A quantidade de pacientes elegíveis foi estimada utilizando dados prevalência encontrados na literatura. Os custos de tratamento considerados foram aqueles já utilizados nas compras do Ministério da Saúde ou encontrados em busca no Banco de Preços em Saúde. O impacto orçamentário resultante da incorporação do aspartato de ornitina seria de um incremento de aproximadamente 15,3 milhões de reais em 5 anos após a incorporação.

**Experiência Internacional:** Não foram encontradas avaliações sobre o aspartato de ornitina para tratamento da encefalopatia hepática ou hiperamonemia nas agências NICE (Inglaterra), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e PBAC (Austrália).

**Discussão:** Os resultados não demonstraram superioridade do aspartato de ornitina em relação à lactulose, alternativa disponível no SUS. Apesar dos resultados favoráveis ao aspartato de ornitina quando comparado com placebo/não intervenção, evidências robustas apontam efeito benéfico também da lactulose/lactitol sobre resultados clinicamente relevantes quando comparados à placebo/nenhuma intervenção, com destaque para o desfecho de mortalidade. Por fim, em um cenário de incorporação do aspartato de ornitina, haverá incremento importante no impacto orçamentário.

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC, presentes na 54ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de abril de 2017, apreciaram a proposta e decidiram que a matéria seria disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do aspartato de ornitina para o tratamento hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas.

**Consulta pública:** Foi realizada a Consulta Pública nº 16/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas” entre os dias 13/04/2017 e 02/05/2017. Foram recebidas 10 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião e 2 pelo formulário para contribuições técnico-científicas. A maioria das contribuições foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC.

**Deliberação final:** Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário do dia 07/06/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e



crônicas, com a ressalva de que o Ministério da Saúde reformulará a demanda, especificando a população. Foi assinado o registro de deliberação nº 261/2017.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hiperamonemia é caracterizada pelo elevado nível de amônia na corrente sanguínea, decorrente de falhas no catabolismo de aminoácidos ou amônia para ureia (1). São fontes de amônia, a hidrólise bacteriana da ureia e outros compostos nitrogenados no intestino, o ciclo purina-nucleotídico e a transaminação de aminoácidos no músculo esquelético e outros processos metabólicos nos rins e no fígado. O excesso de amônia é excretado como ureia, sintetizada no fígado através do ciclo da ureia (2).

A hiperamonemia é provocada por uma infinidade de causas clínicas, incluindo deficiência de enzimas do ciclo da ureia; acidemias; acidose láctica congênita; deficiências na oxidação de ácidos graxos; deficiências no transporte de aminoácidos; hiperamonemia transitória do recém-nascido; asfixia; síndrome de Reye; uso de medicamentos; doenças renais e; doenças hepáticas (3).

As doenças hepáticas são as causas mais comuns de hiperamonemia em adultos. Podem ser agudas, como por exemplo, hepatites virais, isquemia, ou hepatotoxinas, ou crônicas, como cirrose hepática, hepatites, atresia biliar, deficiência de alfa1-antitripsina, doença de Wilson, fibrose cística, galactosemia e tirosinemia (3)

Ataxia intermitente, comprometimento intelectual, distúrbios de comportamento, epilepsia, síndrome de Reye recidivante e, raramente, dores de cabeça e vômitos, são sinais e sintomas mais comuns da hiperamonemia tardia (não neonatos)(2).

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação neuropsiquiátrica frequente nos portadores de doenças hepáticas e caracteriza-se por distúrbios da atenção, alterações do sono e distúrbios motores que progridem desde simples letargia a estupor ou coma. É um distúrbio metabólico, portanto potencialmente reversível. A hiperamonemia é considerada o principal fator dessa condição. Isso ocorre porque a insuficiência hepática acarreta na detoxificação prejudicada da amônia e outras substâncias tóxicas (4,5).

Atualmente, a EH é descrita de acordo com as diferentes formas de acometimento hepático. O tipo A se refere àquela associada à falência hepática aguda; o tipo B é devido a shunts porto-sistêmicos não associados à insuficiência hepatocelular; e o tipo C é aquele presente em pacientes cirróticos. A EH também é classificada em mínima ou subclínica, quando se refere a pessoas que são "cl clinicamente normais", mas que apresentam



anormalidades no desempenho neuropsicométrico ou neurofisiológico e EH evidente, quando há manifestações clínicas características da condição(5).

O diagnóstico da EH é de exclusão, sobretudo nos pacientes com EH recente; com sinais e sintomas atípicos ou com doenças neurológicas associadas. O diagnóstico e a graduação da EH devem ser baseados principalmente na história clínica; na exclusão de outras causas como doenças infecciosas, processos expansivos do sistema nervoso central (SNC) (hematomas, neoplasias), distúrbios psiquiátricos e alterações de comportamento, especialmente abstinência alcoólica e aplicação dos critérios de West Haven, conforme Quadro 1 abaixo:

**QUADRO 1: CRITÉRIOS DE WEST HAVEN PARA CLASSIFICAÇÃO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE ACORDO COM A GRAVIDADE**

<b>Grau I</b>	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático.
<b>Grau II</b>	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping (Movimento involuntário das mãos semelhante ao bater de asas).
<b>Grau III</b>	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
<b>Grau IV</b>	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

**Fonte:** Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia (5).

De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), a cirrose hepática em pessoas com 18 anos ou mais é uma doença crônica prevalente no Brasil, com um aumento de 27% entre 2003 e 2008. Em 2008, a prevalência foi de 0,14%, sendo mais prevalente entre os homens. Ademais, as hepatites virais e o alcoolismo são as causas mais comuns da cirrose. O aumento da prevalência da cirrose é observada em todo o mundo e é acompanhada também por aumento da mortalidade por esta causa. O aumento da frequência e gravidade dos episódios de EH foi associada com o aumento mortalidade(6,7).

A prevalência de EH varia entre estudos, mas estima-se que a incidência acumulada de encefalopatia hepática evidente é de 40%, ao passo que a incidência de EH mínima pode variar de 20% a 80% dos pacientes cirróticos. Ademais, são necessários novos estudos para avaliar a prevalência desta condição em outras doenças hepáticas(8–11).



## 2.2. Tratamento recomendado

O tratamento de EH tem por objetivo reduzir as complicações clínicas e corrigir os fatores precipitantes desta condição. Nesse sentido, a maioria dos tratamentos foi concebida com o intuito de reduzir os níveis de amônia circulantes na corrente sanguínea, além de ser recomendada para qualquer doença hepática, seja aguda ou crônica(5).

A restrição dietética não é muito aconselhada no estágio inicial da doença, entretanto na EH grau II a IV, recomenda-se reduzir a ingestão de proteínas além de aumentar a ingestão de fibras, que proporciona aumento do bolo fecal e redução da absorção de amônia no intestino(12).

Outros tratamentos visam a diminuição da produção e absorção de amônia intestinal, listados a seguir(5,11,12):

- ✓ Lactulose e lactitol: Tratam-se de dissacarídeos não absorvíveis que diminuem a concentração de substratos amoniogênicos no lúmen colônico, pela diminuição do pH intestinal e pelo mecanismo osmótico. É considerado tratamento de primeira linha da EH.
- ✓ Antibióticos orais não absorvíveis: A recomendação é baseada na propriedade dos antibióticos suprimirem a flora intestinal e sua atividade metabólica. Decorrente disso, há diminuição da produção da amônia e de outras toxinas derivadas das bactérias. Neomicina, rifaximina e metronidazol são os medicamentos recomendados para tratar essa condição.
- ✓ BCAA (aminoácido de cadeia ramificada): É indicado como suplementação nutricional em pacientes intolerantes à ingestão de proteínas na dieta. Pode ser utilizado também como alternativa para tratar pacientes que não respondem à terapia convencional.

Por fim, recentes publicações avaliaram o uso de probióticos para prevenção e reversão da EH e, as evidências apontam que os probióticos não demonstraram benefício adicional, sem diferença estatística na reversão do quadro de EH ou na sua prevenção quando comparados com lactulose, rifaximina e aspartato de ornitina. Embora sejam necessários mais estudos, os probióticos podem ser considerados como uma terapia alternativa para o tratamento e manejo da EH(13).



As diretrizes de Prática Clínica da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas e da Associação Europeia para o Estudo do Fígado para EH na doença hepática crônica recomendam que, para episódios de EH evidente, a primeira escolha de tratamento e prevenção seja a utilização de dissacarídeos não absorvíveis e, a rifaximina como alternativa adicional. A utilização de aspartato de ornitina (LOLA) é recomendada em casos de pacientes não responsíveis à terapia convencional(11).



### 3. A TECNOLOGIA

Aspartato de ornitina é um medicamento à base dos aminoácidos L-ornitina-L-aspartato (LOLA). Estas substâncias estimulam o ciclo da ureia no fígado, por meio do qual a amônia é metabolizada em ureia, e a síntese de glutamina no fígado, nos músculos e no cérebro(14).

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Aspartato de ornitina

**Nome comercial:** Hepa-Merz®

**Fabricantes:** Biolab Sanus Farmacêutica Ltda e Eurofarma Laboratórios S.A

**Indicação aprovada na Anvisa:** 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)(14).

**Indicação proposta pelo demandante:** tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas.

**Posologia e Forma de Administração:** Aspartato de ornitina está disponível comercialmente nas apresentações granulado e injetável.

Uso oral: 1 a 2 envelopes de 5 g ao dia. Dose máxima de 6 envelopes ao dia.

Uso intravenoso: Dose habitual para infusão de quatro ampolas diárias.

Em ambas as apresentações, a depender do grau de gravidade da doença, a dose poderá ser alterada.

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **
Infusão (solução injetável) 0,5g/mL em embalagem com 5 ampolas de 10 ml.	NA	R\$ 144,43
Granulado de 0,6g/g em embalagem com 10 envelopes de 5 g.	NA	R\$ 48,51

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\* PMVG 0% = Preço Fábrica (PF), sem alíquota do ICMS, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), aprovado pela CMED, atualizado em 20/02/2017



**Contraindicações:** Contraindicado para pacientes que tenham alergia a algum dos componentes da fórmula e para pacientes portadores de insuficiência renal grave (valor sérico da creatinina superior a 3 mg/100 ml).

**Precauções:** Recomenda-se que o tratamento com aspartato de ornitina se inicie somente após verificação da função renal.

Recomenda-se monitoramento dos níveis de ureia sérica e na urina em pacientes que recebem altas doses do referido medicamento.

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** Os eventos adversos são raros, com prevalência de 0,1% a 1% da população, sendo que foram comumente registrados transtornos gastrointestinais como náuseas, vômitos, flatulência e diarreia.

**Gravidez e lactação:** O uso do aspartato de ornitina não foi avaliado em mulheres grávidas ou lactantes. Deste modo, seu uso não deve ser utilizado sem orientação médica.



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

**Demandante:** Poder Judiciário/Justiça Federal de São Paulo – 2ª Vara Federal Cível

**Data da solicitação:** 16/12/2016

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança do aspartato de ornitina para tratamento da hiperamonemia decorrente de doenças hepáticas agudas ou crônicas, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A realização de busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema e a análise dos mesmos foram realizadas pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

Foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no Quadro 2:

**QUADRO 2: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com hiperamonemia portadores de qualquer doença hepática aguda ou crônica.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Aspartato de ornitina
<b>Comparação</b>	Sem restrição
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Mortalidade; sobrevida; melhoria no grau de comprometimento mental; segurança; redução das taxas de amônia sérica.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados.

**Pergunta:** O uso do aspartato de ornitina é eficaz e seguro no tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas?

### 4.1. Evidência clínica

A estratégia de busca realizada, descrita no Quadro 3, foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO (Quadro 2). Foram priorizadas as revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR). Na falta de RS, foram priorizados os ECR. A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(15). Por fim, foram considerados os estudos publicados até o dia 31/01/2017, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

**QUADRO 3: RESUMO DAS PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADAS PELO DGITS**

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
Medline (via PubMed)	((("ornithylaspartate" [Supplementary Concept] OR L-ornithine-L-aspartate OR ornithine aspartate OR Orn-Asp OR gepa-merz OR hepa-merz OR ornithine)) AND (((("Hyperammonemia"[Mesh] OR hyperammonemia)) OR ("Liver Diseases"[Mesh] OR Disease, Liver OR Diseases, Liver OR Liver Disease OR Liver Dysfunction OR Dysfunction, Liver OR Dysfunctions, Liver OR Liver Dysfunctions)) OR (Hepatic Encephalopathy"[Mesh] OR Hepatic Encephalopathies OR Encephalopathies, Hepatic OR Encephalopathy, Hepatic)) Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews	30	5
Cochrane Library (via Wiley Online Library)	#1 ornithylaspartate OR L-ornithine-L-aspartate OR ornithine aspartate or hepa-merz #2 hyperammonemia #3 Liver Diseases OR Disease, Liver OR Diseases, Liver OR Liver Disease OR Liver Dysfunction OR Dysfunction, Liver OR Dysfunctions, Liver OR Liver Dysfunctions #4 Hepatic Encephalopathy OR Hepatic Encephalopathies OR Encephalopathies, Hepatic OR Encephalopathy, Hepatic #5 #2 OR #3 OR #4 #6 #1 AND #5	64	0
CRD	ornithine	8	1
LILACS	ornithine	37	0

Foram excluídas as duplicatas, revisões narrativas, resumos de congressos, protocolos de pesquisa, estudos in vitro ou em animais, estudos sobre o uso de aspartato de ornitina em outras situações clínicas e ensaios clínicos não randomizados.



## Resultados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, a Secretaria-Executiva da CONITEC selecionou 06 referências, sendo 2 RS (Zhu et al. 2015(16) e Bai et al. 2013(17)), 3 ECR (Acharya et al. 2009(18), Dávila-Sosa et al. 2016 (19) e Sharma et al. 2014(20)) e 1 PTC (Furlan. 2012 (21)). O fluxograma a seguir apresenta os resultados das buscas e seleção dos estudos.

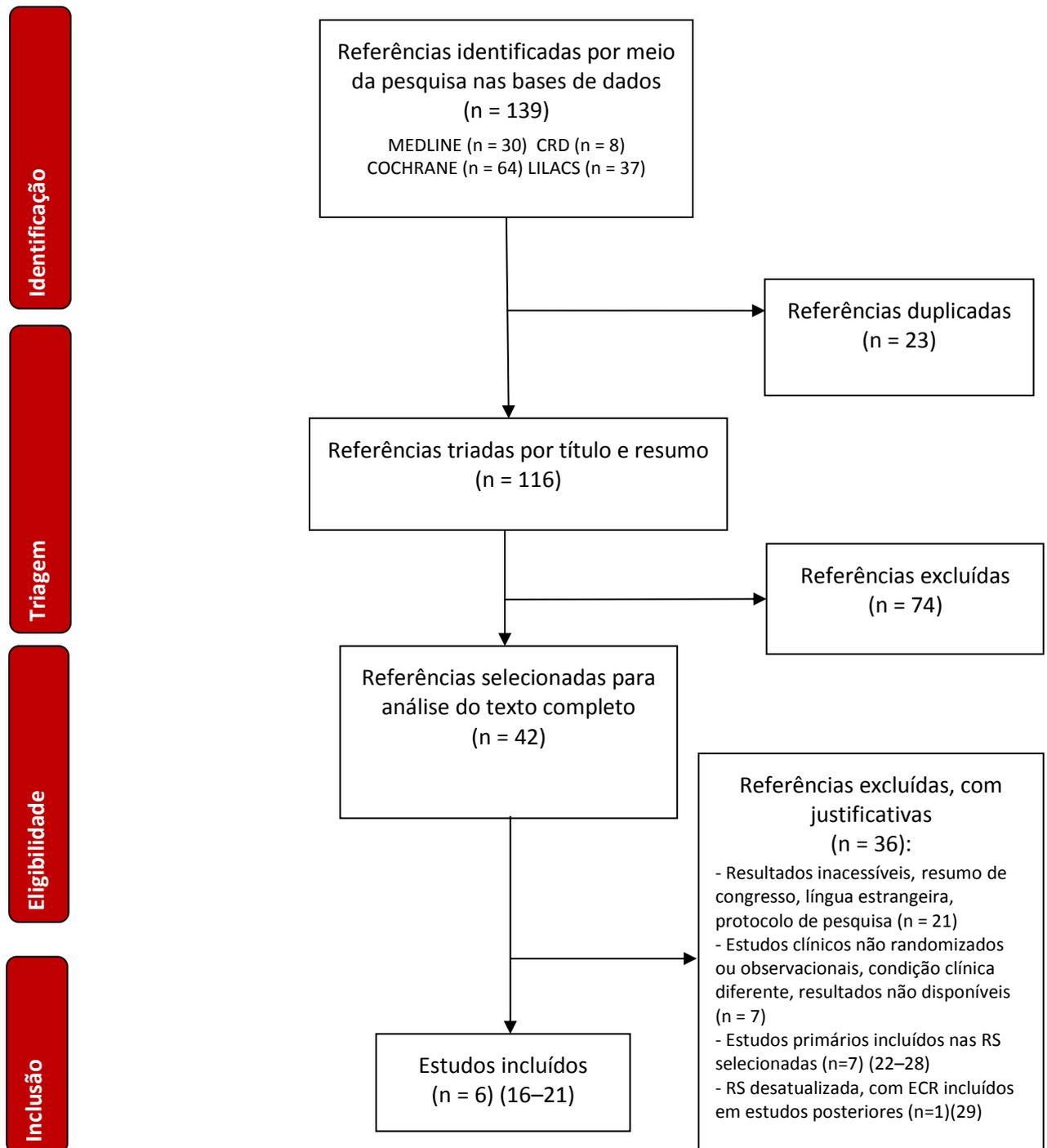


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Com o intuito de evitar análises duplicadas, verificou-se os estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas. Sete estudos primários foram incluídos em todas as revisões sistemáticas selecionadas e, por isso, não foram considerados (22–28). Ademais, uma RS foi excluída por estar desatualizada e contemplar os mesmos estudos considerados nas revisões posteriores (29). Portanto, não foram objeto de análise do presente relatório. Os demais foram analisados e estão dispostos nas sessões posteriores.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR e os resultados estão disponíveis no Apêndice I (30). Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas com mais frequência as seguintes falhas metodológicas: 1) não mencionar os estudos incluídos e excluídos e os motivos que levaram a esta decisão (100%) 2) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão (100%) e 3) não avaliar o risco de viés de publicação (100%).

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos selecionados foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foram avaliados o viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes); viés de detecção (cegamento dos avaliadores); viés de atrito (análise por intenção de tratar); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses (31). Os resultados da análise do risco de viés dos ECR está disponível na Figura 2 e no Apêndice II.

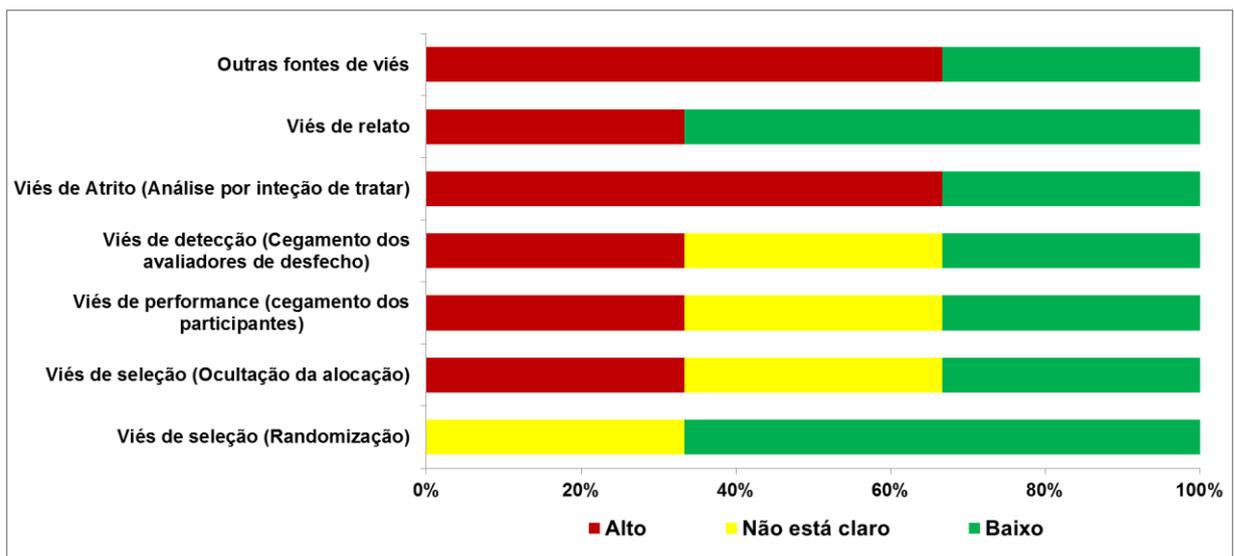


FIGURA 2. RISCO DE VIÉS DOS ECR INCLUÍDOS



Sobre a qualidade da evidência, utilizou-se a ferramenta GRADE<sup>i</sup> para cada desfecho do estudo, classificando a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Para o estudo que realizou uma meta-análise em rede (network meta-analysis)(16), a ferramenta GRADE foi utilizada conforme discutido em Salanti *et al.* (2014) (32). Os resultados da avaliação da qualidade da evidência estão disponíveis no Apêndice III

As características dos estudos incluídos e resultados estão apresentados no Quadro 4 abaixo:

**QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados intervenção X comparador (IC 95%)		Qualidade da evidência (GRADE)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
				Meta- análise direta	Meta-análise em rede		
Zhu <i>et al.</i> 2015(16)  Revisão Sistemática de 20 ECR com meta- análise de comparação indireta. 5 ECR que avaliaram LOLA como intervenção.  China	Pacientes com encefalopatia hepática evidente crônica (Grau II, III ou IV)  Duração: 12 horas a 3 meses Para os estudos que avaliaram LOLA, a duração da pesquisa variou de 12 horas a 2 semanas.	LOLA oral (18 g/dia) X Placebo (1ECR); LOLA infusão (20mg/infusão) X Placebo (3 ECR) e; LOLA oral (9 g/dia) X Lactulose (30 mL/dia) (1ECR) Demais comparações indiretas: LOLA <i>versus</i> neomicina, rifaximina, BCAA, placebo e dissacarídeos não absorvíveis (lactulose)	Melhora clínica <sup>1</sup>	LOLA x placebo: OR= 3,00 (1,735 a 5,21)	LOLA x lactulose: OR= 2,75 (0,34 a 19,95) LOLA x neomicina: OR= 2,22 (0,23 a 20,97) LOLA x rifaximina: OR= 1,31 (0,13 a 10,83) LOLA x placebo: OR= 3,71 (1,98 a 6,98) BCAA x LOLA: OR= 0,91 (0,25 a 3,04)	Baixa a muito baixa Para a comparação direta LOLA x placebo, a qualidade foi considerada moderada.	7
			Concitração de amônia no sangue	LOLA x placebo: DM= -19,4 (-27,6 a - 11,20) Lactulose x LOLA: DM = -5,5 (-32,30 a 21,30)	LOLA x lactulose: DM= 5,61 (-40,37 a 51,78) LOLA x neomicina: DM = 6,77 (-46,86 a 60,07) LOLA x rifaximina: DM = 16,95 (-30,47 a 65,86)	Moderada a muito baixa	

<sup>i</sup> www.gradeworkinggroup.org



Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados intervenção X comparador (IC 95%)		Qualidade da evidência (GRADE)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
				Meta- análise direta	Meta-análise em rede		
					LOLA x placebo: DM = -20,18 (- 40,12 a -0,27) BCAA x LOLA: DM = -1,63 (- 45,07 a 40,28)		
			Eventos adversos	LOLA x placebo: OR= 5,3 (0,87 a 32,12) Lactulose x LOLA: OR= 2,25 (0,17 a 29,77)	LOLA x lactulose: OR= 0,25 (0,00 a 432,55) LOLA x neomicina: OR= 0,04 (0,00 a 325,75) LOLA x rifaximina: OR= 0,59 (0,00 a 1536,53) LOLA x placebo: OR= 32,42 (0,11 a 30789,12) BCAA x LOLA: OR= 0,23(0,00 a 2489,36)	Baixa a muito baixa	
			Estado mental	LOLA x placebo: DM = 0,01 (- 0,10 a 0,11) Lactulose x LOLA: DM = -0,10 (-0,20 a 0,01)	LOLA x lactulose: DM= -0,10 (-0,46 a 0,55) LOLA x neomicina: DM = 0,26 (-0,56 a 1,06) LOLA x rifaximina: DM = 0,23 (-0,54 a 0,92) LOLA x placebo: DM = -0,04 (- 0,50 a 0,43) BCAA x LOLA: DM = - 0,56 (- 1,46 a 0,32)	Moderada a muito baixa	

Limitações: Foram incluídos somente estudos publicados em inglês.



Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados intervenção X comparador (IC 95%)		Qualidade da evidência (GRADE)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
				Meta- análise direta	Meta-análise em rede		
Bai <i>et al.</i> 2013(17) Revisão Sistemática de 8 ECR com meta- análise China	Pacientes cirróticos, hiperamônêmicos ( $\geq 50\mu\text{g}/\text{dl}$ ) com encefalopatia hepática mínima (46%) ou evidente (56%)  Duração: 3 dias a 3 meses	LOLA oral (3-6 g/dia) X Placebo (2ECR); LOLA oral (3-6 g/dia) X Lactulose/probiotico (2ECR); LOLA infusão (20g/dia) X Placebo (4 ECR)	Melhora clínica	<b>LOLA X PLACEBO:</b> RR= 1,49 (1,10 a 2,01 $I^2 = 76\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (4 ECR)</u> RR= 1,33 (1,04 a 1,69 $I^2 = 68\%$ ) <u>Encefalopatia hepática mínima (4 ECR)</u> RR= 2,25 (1,33 a 3,82 $I^2 = 0\%$ ) <b>Estudos com baixo risco de viés (1 artigo excluído)</b> RR= 1,55 (0,95 a 2,53 $I^2 = 79\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (3 ECR)</u> RR= 1,50 (0,91 a 2,48 $I^2 = 80\%$ ) <u>Encefalopatia hepática mínima (3 ECR)</u> RR= 1,75 (0,95 a 3,20 $I^2 = 0\%$ ) <b>Estudos publicados antes dos anos 2000</b> RR= 1,89 (1,32 a 2,70 $I^2 = 0\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (2 ECR)</u> RR= 1,87 (1,30 a 2,68 $I^2 = 0\%$ ) <u>Encefalopatia hepática mínima (2 ECR)</u> RR= 1,69 (0,72 a 3,94 $I^2 = 0\%$ ) <b>Estudos publicados depois dos anos 2000</b> RR= 1,18 (1,05 a 1,33 $I^2 = 0\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (2 ECR)</u> RR= 1,15 (1,02 a 1,29 $I^2 = 0\%$ ) <u>Encefalopatia hepática mínima (2 ECR)</u> RR= 2,73 (1,38 a 5,41 $I^2 = 16\%$ ) <b>Estudos com duração maior que 10 dias (oral)</b> RR= 2,49 (1,40 a 4,42 $I^2 = 0\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (1 ECR)</u> RR= 1,74 (0,95 a 3,17 ) <u>Encefalopatia hepática mínima (2 ECR)</u> RR= 3,47 (1,32 a 9,16 $I^2 = 0\%$ ) <b>Estudos com duração menor que 10 dias (infusão)</b> RR= 1,28 (1,03 a 1,60 $I^2 = 66\%$ ) <u>Encefalopatia hepática evidente (3 ECR)</u>	Moderada a muito baixa	8	



Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados intervenção X comparador (IC 95%)		Qualidade da evidência (GRADE)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
				Meta- análise direta	Meta-análise em rede		
				RR= 1,27 (0,99 a 1,62 I <sup>2</sup> = 71% ) <u>Encefalopatia hepática mínima (2 ECR)</u> RR= 1,67 (0,90 a 3,08 I <sup>2</sup> = 0% ) <b><u>LOLA X LACTULOSE (oral):</u></b> RR=0,88 (0,57 a 1,35)			
			Concentração de amônia	<b><u>LOLA X PLACEBO:</u></b> <b><i>Amônia em jejum (4 ECR)</i></b> DM = -18,26 (-26,96, -9,56 I <sup>2</sup> =0%) <b><i>Amônia pós-prandial (3 ECR)</i></b> DM = -20,54 (-28,71, -12,36 I <sup>2</sup> =0%)		Moderada a baixa	
			Eventos adversos	<b><u>LOLA X PLACEBO (3 ECR):</u></b> RR= 1,15 (0,65 a 2,04 I <sup>2</sup> = 52% )		Moderada a baixa	
			Taxa de tolerância	<b><u>LOLA X PLACEBO (3 ECR):</u></b> RR=0,99 (0,73 a 1,33 I <sup>2</sup> = 87%)		Moderada a baixa	
			Mortalidade	<b><u>LOLA X PLACEBO (3 ECR):</u></b> RR=0,58 (0,24 a 1,43 I <sup>2</sup> = 0%)		Alta a moderada	
<b>Limitações:</b> Foram incluídos somente estudos publicados em inglês							
Acharya et al. 2009 (18) ECR duplo cego e controlado por placebo  India	Pacientes com insuficiência hepática aguda (n= 185) Duração: 6 dias	LOLA 30g/dia por 3 dias (n = 92) X Placebo (n=93)	Mortalidade  Mudança na concentração de amônia (6 dias de seguimento)  Melhoria do quadro de encefalopatia	RR=1,27 (0,88-1,85)  DM=-18,8 (-69,0 a 31,5)  RR=0,91 (0,71-1,15)			NA
Dávila-Sosa et al. 2016 (19) ECR duplo cego  Mexico	Pacientes com insuficiência hepática de causa etílica, classificação B ou C com encefalopatia hepática graus II a IV Duração: Até alta hospitalar	Lactulose (n=30) X Metronidazol (n=29) X LOLA (n=29)	Média de tempo de internação hospitalar (dias)  Média diminuição da concentração sérica de amônia  Diminuição do grau de encefalopatia hepática	Lactulose (10,87 ± 10,43) Metronidazol (9,90 ± 6,33) LOLA (7,59 ± 2,23) p=0,207  Lactulose (36,49 ± 62,93) Metronidazol (29,32 ± 51,09) LOLA (33,24 ± 83,46) p=0,919  Lactulose (72%) LOLA (63%) p=0,264			



Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados intervenção X comparador (IC 95%)		Qualidade da evidência (GRADE)	Qualidade metodológica (AMSTAR)
				Meta- análise direta	Meta-análise em rede		
Sharma et al. 2014(20)  ECR aberto India	Pacientes cirróticos com encefalopatia hepática mínima (n=124)  Duração: 2 meses ± 3 dias	LOLA oral (18 g/dia) (n=31) X Rifaximina (1,2 g/dia) (n=31) X Probióticos (2 caps/dia)(n=32) X Placebo (n=30)	Critical flicker frequency (CFF) – Teste para medir presença de EH.	Lola x Rifaximina DM=1,80 p=0,06 Lola x Probióticos DM=1,13 p=0,23 Probióticos x Rifaximina DM=0,67 p=0,47		NA	

DM: Diferença de média; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; NR: Não relatado; 1:Melhora Clínica – Redução do quadro de EH ou diminuição de um ou mais graus.

### ***Avaliação dos estudos selecionados***

#### **Zhu et al. (2015):**

Zhu et al. (2015) realizaram revisão sistemática e meta-análise de comparações diretas e indiretas com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes intervenções no tratamento da encefalopatia hepática, principal consequência da hiperamonemia. Como pode ser observado no quadro de resultados, observou-se que, com exceção da comparação ao placebo, não houve diferença entre os tratamentos avaliados para os desfechos propostos. Os autores avaliaram também os rankings de probabilidade de eficácia que demonstraram que aspartato de ornitina tende ser mais eficaz no desfecho de melhora clínica e estado mental, comparado às demais intervenções. Para o desfecho de redução de amônia na corrente sanguínea, os antibióticos orais tenderam ser mais eficazes. No entanto, os resultados não são conclusivos, considerando as elevadas imprecisão e inconsistência encontradas nas análises. Ademais, importantes limitações devem ser ponderadas como dose, duração de tratamento, via de administração, população do estudo (doença hepática crônica e aguda) e tamanho da amostra dos estudos primários incluídos. Por fim, ressalta-se que todos os ECRs que avaliaram o aspartato de ornitina incluídos nessa RS, tiveram como população estudada, pacientes portadores de doença hepática crônica ou não foi relatado. Deste modo, não há evidência clínica para tratamento em doenças hepáticas agudas.

#### **Bai et al. (2013):**

Bai et al. (2013) realizaram revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia e segurança do aspartato de ornitina no tratamento da encefalopatia hepática em pacientes

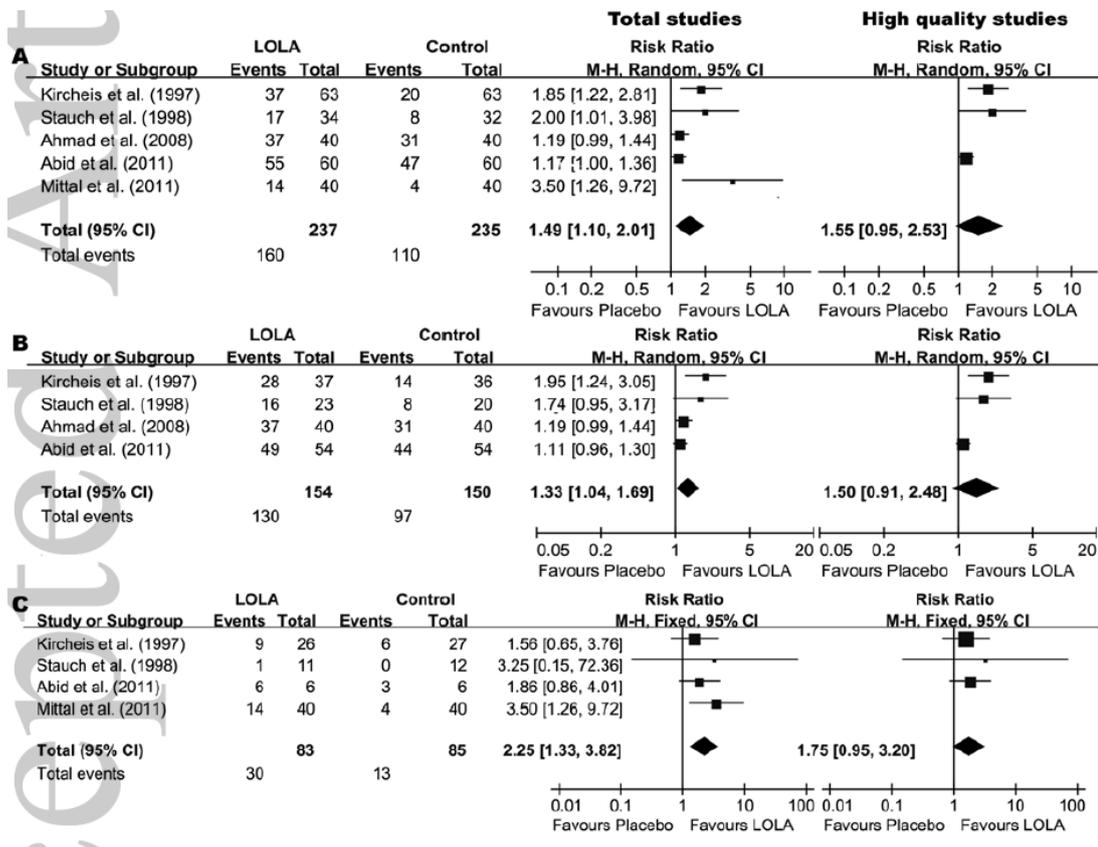


com cirrose. Os autores realizaram ampla busca e consideraram como critérios de inclusão, somente ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso do aspartato de ornitina oral ou injetável, comparado à placebo ou outra intervenção (lactulose, probióticos, BCAA ou antibióticos) em pacientes cirróticos com encefalopatia mínima (Grau I ou II) ou evidente. Foram incluídos 8 ECR e a duração dos estudos variaram de 3 dias a 3 meses sendo que, para terapia oral, a duração do estudo foi de 14 dias em três ECRs avaliados e de 3 meses em um estudo. A duração do estudo dos demais ECRs que avaliaram LOLA injetável (4 ECRs) foi de 3 a 9 dias.

Os desfechos avaliados foram melhora clínica, redução de concentração de amônia, mortalidade, tolerância e eventos adversos. Também foi avaliado o risco de viés e observou-se que os estudos que não usaram placebo como comparador, apresentaram elevado risco de viés no quesito de cegamento dos participantes (2 ECR).

Os autores apontam superioridade do aspartato de ornitina em detrimento à não intervenção ou placebo nos desfechos de melhora clínica e redução sérica de amônia, entretanto não há evidência de superioridade quando comparado à lactulose. Ademais, não foi observada redução de mortalidade com a intervenção avaliada.

Diante da elevada heterogeneidade encontrada nas meta-análises, os autores realizaram análises de subgrupo para o desfecho de melhora clínica em estudos publicados depois dos anos 2000. Foi observado então, que LOLA tende ser superior tanto no grupo de pacientes com encefalopatia hepática mínima, quanto em encefalopatia hepática evidente. Merece destaque a meta-análise dos estudos considerados com baixo risco de viés em que os resultados demonstraram não haver diferença entre as intervenções (Figura 3)



**FIGURA 3. RISCO RELATIVO DE MELHORA CLÍNICA: ANÁLISE DE SUBGRUPO – LOLA E PLACEBO**

Por fim, vale apontar os resultados estratificados por duração de tratamento e via de administração. Como pode ser visto no Quadro 4, o tratamento oral foi mais eficaz somente no grupo de pacientes com encefalopatia hepática mínima. O uso de aspartato de ornitina por infusão demonstrou ser eficaz, a despeito da alta heterogeneidade e, ao analisar os subgrupos por gravidade da doença, não demonstrou diferença estatística.

### **Acharya et al. (2009)**

Acharya e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do aspartato de ornitina em pacientes com insuficiência hepática aguda e quadro de encefalopatia.

Uma amostra de 201 pacientes foi randomizada em dois grupos: LOLA (infusão de 30g/dia, por 3 dias) ou placebo (infusão de 10 ml de salina isotônica, por 3 dias). Destes pacientes randomizados, nove (9) pacientes foram excluídos da análise no grupo placebo e sete (7), no grupo LOLA. Foram motivos de exclusão, apresentação de mais de 2 fatores de mau prognóstico (critério de exclusão do estudo) ou violação do protocolo de estudo. Toda a



análise realizada foi feita por protocolo. Os desfechos avaliados foram mortalidade, redução dos níveis séricos de amônia, reversão do quadro de encefalopatia em 1 ou mais graus, recuperação da consciência, eventos adversos e redução da frequência de convulsões.

As características de base entre os grupos avaliados foram semelhantes e os resultados do estudo demonstraram que não houve diferença entre os grupos para os desfechos de mortalidade, redução dos níveis séricos de amônia ou do quadro de encefalopatia. Outros desfechos analisados não apresentaram diferença, como convulsão (RR=1,79 IC95% 0,97-3,31); necessidade de ventilação mecânica (RR=0,97 IC95% 0,75-1,25); insuficiência renal aguda (RR=0,87 IC95% 0,50-1,52); sangramento gastrointestinal (RR=1,82 IC95% 0,63-5,22) e; presença de infecção (RR=1,01 IC95% 0,76-1,34). Os autores avaliaram também os fatores de prognóstico entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram durante o estudo e observaram que houve diferença entre os grupos nos seguintes fatores: presença de edema cerebral na admissão do estudo (RR=1,7 IC95% 1,2-2,4); encefalopatia grau 3 e 4 na admissão do estudo (RR=1,8 IC95% 1,1 – 3,00) e ; tempo de protrombina basal (RR=2,7 IC95%1,6-4,6).

Os autores do estudo concluíram que o uso de infusão de LOLA por 3 dias não apresentou resultados relevantes na prática clínica ou sequer na taxa de sobrevivência dos pacientes ou na redução dos níveis séricos de amônia.

Os critérios de elegibilidade, a randomização e cegamento do estudo foram bem descritos. Ademais, a análise do estudo foi realizada por protocolo, entretanto não afetou os resultados encontrados e, mesmo sendo menos conservadora comparada à análise por intenção de tratar, demonstrou não haver superioridade frente ao placebo.

#### **Dávila-Sosa et al. (2016)**

Os autores deste artigo realizaram um estudo clínico, *a priori*, randomizado e duplo cego com o objetivo de avaliar três diferentes intervenções (lactulose, metronidazol e LOLA) para tratamento da encefalopatia hepática. Foram investigados os desfechos de tempo de internação hospitalar, decréscimo da concentração sérica de amônia e diminuição do grau de encefalopatia. Os resultados demonstraram não haver diferença significativa entre os tratamentos avaliados para todos os desfechos investigados.

A publicação foi considerada de baixa qualidade metodológica e potencialmente com elevado risco de viés, uma vez que no relato não ficou claro como se deu a randomização, a ocultação da alocação, o cegamento dos participantes e dos avaliadores. Ademais, não foram elucidados no texto, posologia e via de administração das intervenções, método de análise e



os resultados das comparações entre os grupos. Por fim, foi possível observar a elevada imprecisão dos desfechos medidos, consequência do baixo poder amostral da pesquisa.

#### **Sharma et al. (2014)**

Sharma e colaboradores avaliaram a eficácia das intervenções rifaximina, probióticos e aspartato de ornitina em pacientes com encefalopatia hepática mínima. Essa condição subclínica da EH é caracterizada por um comprometimento sutil das funções cognitivas em que as habilidades de atenção são prejudicadas e o tempo de reação é mais lento. O estudo não foi cegado, entretanto a randomização foi considerada adequada. A duração do tratamento foi de aproximadamente 2 meses ou menos para os pacientes que desenvolveram EH evidente, ou que foram perdidos durante o seguimento.

Foram triados 317 pacientes cirróticos que, após atendimento dos critérios de inclusão e correto diagnóstico da EH mínima, resultou na inclusão de 124 indivíduos.

Os principal desfecho medido no estudo foi o teste da frequência crítica do piscar da luz (do inglês CFF-Critical Flicker Frequency), em que avalia a resposta dos pacientes a estímulos gerais. Para valores inferiores a 39 HZ, considera-se a presença de encefalopatia. Foram apresentados resultados do CFF antes e depois do tratamento e observou-se que houve diferença significativa nos resultados para o aspartato de ornitina, rifaximina e probióticos ( $p < 0,005$ ), mas não foi observada melhora no grupo placebo. Os autores realizaram também análise entre as intervenções estudadas e observou-se que não há diferença significativa entre os tratamentos, entretanto são superiores em relação ao grupo placebo.

Este estudo apresentou importantes limitações, a começar pelo não cegamento dos participantes e avaliadores, o que pode ter influenciado os resultados. O desfecho avaliado, apesar de ser um teste com elevada acurácia, foi considerado fraco uma vez que não mensura o real efeito clínico das intervenções. Seria importante mensurar outros desfechos associados para dimensionar melhor outros parâmetros clínicos da doença e dar maior robustez aos resultados encontrados.

#### **Furlan, L.H.P (2012) (21)**

Por fim, foi incluído no presente relatório um Parecer Técnico-científico (PTC) realizado por membro da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) no ano de 2012, com a seguinte pergunta de pesquisa: O uso do aspartato de ornitina é eficaz e seguro no tratamento da hiperamonemia por doenças hepáticas agudas e crônicas?



O autor do PTC realizou ampla busca na literatura científica, identificou três revisões sistemáticas e dois ensaios clínicos e concluiu, ao final da pesquisa, que não foi observado benefício do aspartato de ornitina no desfecho de mortalidade por EH. Em relação aos testes psicométricos e dosagem de ureia, em especial nos pacientes com EH graus I e II, o LOLA foi eficaz comparado ao placebo.

Por fim, o autor não recomendou esta tecnologia uma vez que as evidências sugerem ausência de efeito.

### ***Considerações finais das evidências clínicas encontradas***

As evidências demonstraram um benefício provável no uso do aspartato de ornitina em comparação à não intervenção ou placebo no tratamento da hiperamonemia decorrente de doenças hepáticas, predominantemente crônicas e presença de cirrose. Entretanto, comparado à lactulose, alternativa disponível no SUS e demais intervenções, não foi observado benefício adicional. Ao se avaliar a qualidade da evidência pelo GRADE, observou-se que para os desfechos de melhora clínica e redução da concentração de amônia no sangue, a qualidade foi considerada moderada a baixa na comparação do aspartato de ornitina com placebo e muito baixa quando comparado às demais intervenções. A presença de inconsistência foi um fator preponderante na avaliação da qualidade, uma vez que não houve uniformidade de doses e duração de tratamento entre os estudos avaliados; as populações avaliadas apresentavam gravidades distintas da doença (Grau I, II, III ou IV de EH) e considerável heterogeneidade nas estimativas de efeito. Ademais, no estudo de Zhu *et al.* (2015), a presença de evidência indireta também diminuiu a qualidade da evidência. Outro fator importante, não investigado nas duas RS selecionadas, foi a presença de viés de publicação.

Na RS de Bai *et al.* (2015), foi possível estratificar melhor os benefícios das intervenções avaliadas por subgrupos específicos, sobretudo no que tange à gravidade da doença e via de administração do aspartato de ornitina. Como se pode observar no Quadro 4, LOLA oral comparado à placebo foi eficaz no tratamento de EH mínima. Entretanto, os autores realizaram análises excluindo um estudo com presença de alto risco de viés e os resultados apontaram não significância estatística, mesmo na comparação com placebo. Vale ressaltar ainda que, a análise do desfecho de mortalidade (qualidade de evidência alta) evidenciou que aspartato de ornitina não reduziu mortalidade por EH.

Por fim, os demais estudos incluídos no presente relatório corroboraram os achados das revisões sistemáticas de não superioridade do aspartato de ornitina frente às outras



tecnologias existentes, incluindo a lactulose, para todos os desfechos avaliados, no tratamento de EH por doenças hepáticas crônicas ou agudas.

#### **4.2. Avaliação Econômica**

Baseando-se nos estudos analisados, conclui-se não haver diferenças em termos de eficácia e segurança entre o aspartato de ornitina e as outras alternativas terapêuticas, em especial a lactulose, que é disponibilizada pelo SUS. Deste modo, a avaliação econômica de escolha para o presente relatório foi a análise de custo-minimização comparando o aspartato de ornitina com a lactulose, medicamento dispensado pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica no SUS.

Somente o custo direto de aquisição dos medicamentos foi considerado na análise. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, custos de administração, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes e custos de internação, nem os custos indiretos e custos não-médicos como, por exemplo, transporte e alimentação.

##### **Análise de custo-minimização**

Na análise elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC, foram utilizados os dados de custos das últimas compras realizadas pelo SUS, obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS) para os itens aspartato de ornitina oral e lactulose frasco de 120 mL. Quanto para o item aspartato de ornitina e lactulose sachê 15 mL os preços utilizados o PMVG 0% e o menor preço encontrado no BPS nos últimos 18 meses.

A dose e a duração do tratamento da EH depende do grau de gravidade da doença. Considerando-se os estudos analisados no presente relatório, observou-se que a duração média de tratamento com aspartato de ornitina oral foi de 14 dias, com doses variando de 3 a 6 gramas por dia (1 a 2 envelopes de 5g). Em análises de sensibilidade, foi considerada a dose máxima diária permitida de 18 gramas (análise de sensibilidade). Para o aspartato de ornitina injetável, foi considerada duração média de tratamento de 7 dias com dose diária de 20g (4 ampolas), conforme orientação da bula e doses utilizadas nos estudos avaliados.

Para o medicamento lactulose, foi considerada também duração média de tratamento de 14 dias, com dose de 60ml/dia a 150 ml/dia, conforme a maioria dos estudos avaliados e indicação em bula. Entretanto, assim como foi observado nos estudos que envolveram



aspartato de ornitina, revisão sistemática recente de Gluud *et al.* 2016(9) evidenciou que a duração de tratamento também é variável, podendo chegar a até 6 meses.

A Tabela 1 apresenta a posologia e o número de doses necessárias por tratamento, considerada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

**TABELA 1: POSOLOGIA E CONSUMO POR MEDICAMENTO CONSIDERADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC**

Medicamento	Apresentação	Posologia (dose habitual)	Duração média de tratamento	Quantidade média por tratamento
Aspartato de ornitina	0,6g/g envelope 5g (3g)	1 a 2 envelopes de 5g ao dia.	14 dias	14 a 28 envelopes.
Aspartato de ornitina	Solução injetável 0,5g/ml ampola 10ml	20g/dia	7 dias	28 ampolas
Lactulose	667mg/ml sachê 15 ml frasco 120ml	60ml/dia	14 dias	56 sachês 7 frascos

Baseando-se na posologia e duração de tratamento, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou análise de custo-minimização. Os custos de tratamento por paciente estão apresentados na Tabela 2 e o custo incremental do tratamento com aspartato de ornitina comparado à lactulose, na Tabela 3 abaixo.

**TABELA 2: CUSTOS DO TRATAMENTO POR PACIENTE**

Medicamento	Preço unitário PMVG 0%	Preço unitário menor preço BPS*	Custo total do tratamento PMVG 0%	Custo total do tratamento menor preço BPS
Aspartato de ornitina oral (por envelope)	R\$ 4,85	R\$ 5,35	R\$ 67,90 a R\$ 135,80	R\$ 74,90 a R\$ 149,80
Aspartato de ornitina injetável (por ampola)	R\$ 28,89	NE	R\$ 808,92	NE
Lactulose (sachê 15ml)	R\$ 2,37	NE	R\$ 132,72	NE
Lactulose (frasco 120ml)	R\$ 15,65	R\$ 5,13	R\$ 109,55	R\$ 35,91

\* Menor preço obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS) no período de 15-09-2015 a 15-03-2017; NE: Não encontrado.

**TABELA 3. CUSTO INCREMENTAL DO TRATAMENTO ENTRE ASPARTATO DE ORNITINA E LACTULOSE**

Medicamento	Custo incremental PMVG 0%	% de diferença versus aspartato de ornitina	Custo incremental menor preço BPS	% de diferença versus aspartato de ornitina
Aspartato de ornitina oral (por envelope)	R\$ 67,90 a R\$ 135,80	-	-	-
Lactulose (sachê 15ml)	+ R\$ 64,82 a - R\$ 3,08	+ 95,5% a - 2,3%	NE	-
Lactulose (frasco 120ml)	+ R\$ 41,65 a - R\$ 26,25	+ 61,3% a - 19,3%	- R\$ 38,99 a - R\$ 113,89	- 52,1% a - 76,0%



A análise de custos apontou maior custo de tratamento por paciente com o medicamento aspartato de ornitina (oral), comparado à lactulose xarope, na apresentação de frasco de 120 mL, utilizando-se os preços obtidos no BPS. Vale salientar que os dados de preços foram obtidos de fontes diferentes (preço CMED e menor preço do BPS), portanto, a análise pode não corresponder ao preço praticado na vida real ou, em um cenário de possível incorporação. Ademais, a lactulose é um medicamento que está há mais tempo no mercado e com diversas apresentações comerciais, ao passo que o aspartato de ornitina é produzido por apenas um fabricante. Os preços de compra da lactulose praticados pelo SUS evidenciam significativo desconto em relação ao preço PMVG 0% determinado pela CMED. O mesmo não é observado em relação ao aspartato de ornitina, uma vez que este item não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS (RENAME).

#### **Análise de sensibilidade**

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada na estimativa do parâmetro de custos variando 30% (sugerido pela Secretaria-Executiva da CONITEC) no valor praticado no BPS, no parâmetro de dosagem e no parâmetro de duração de tratamento. A Tabela 4 abaixo apresenta os parâmetros e respectivos valores considerados na análise de sensibilidade e a Tabela 5 apresenta os resultados da análise de sensibilidade.

**TABELA 4. PARÂMETROS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

<b>Medicamento</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
Aspartato de ornitina (envelope)	Duração de tratamento	3 dias	3 meses
	Dose	3 gramas (1 envelope)	18 gramas (6 envelopes)
	Preço unitário	R\$ 3,75	R\$ 6,95
Lactulose (frasco 120ml)	Duração de tratamento	3 dias	3 meses
	Dose	60 ml	150 ml
	Preço	R\$ 3,60	R\$ 6,67

**TABELA 5. CUSTOS DO TRATAMENTO COM ASPARTATO DE ORNITINA E LACTULOSE – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

<b>Medicamento</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
Aspartato de ornitina	Duração de tratamento	R\$ 32,10	R\$ 963,00
	Dose diária	R\$ 74,90	R\$ 449,40
	Preço unitário	R\$ 105,00	R\$ 194,60
Lactulose	Duração de tratamento	R\$ 7,70	R\$ 230,85
	Dose diária	R\$ 35,91	R\$ 89,78
	Preço	R\$ 25,20	R\$ 46,69



Os resultados da análise de sensibilidade demonstram que o aspartato de ornitina oral ainda continua sendo a alternativa mais cara frente à lactulose. Em todos os cenários considerados é nítida a variabilidade de custo do tratamento, evidenciando os achados dos estudos incluídos nesse relatório, onde foi observado que não há uma padronização de duração de tratamento e posologia. Ademais, os preços considerados na análise de sensibilidade foram baseados nas compras realizadas pelo SUS e, no caso do aspartato de ornitina, o preço praticado ainda é superior que o preço PMVG 0%.

#### **4.3. Análise de Impacto Orçamentário**

A análise de impacto orçamentário foi realizada utilizando-se método estático determinístico, a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do aspartato de ornitina sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, com um horizonte de 5 anos, de 2017 a 2021.

Em um cenário de muitas incertezas, considerando que a EH é multicausal, provocada por diversas doenças hepáticas, duração de tratamento e posologia variável, de acordo com condições clínicas específicas dos pacientes e ausência de evidências que indicam o consumo de medicamentos para tratar a EH, foram utilizados os dados de prevalência da população de indivíduos com cirrose no Brasil. A despeito da EH apresentar-se como tipo A (falência hepática aguda); tipo B (shunts porto-sistêmicos) e; tipo C (cirrose), o tipo C é a causa mais prevalente. Ressalta-se que são necessários mais estudos para avaliar a incidência/prevalência da EH em outras doenças hepáticas.

Diante o exposto acima, considerou-se a prevalência de 0,14% de cirrose em pacientes com idade maior que 18 anos, de acordo com os resultados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2008 (PNAD 2008) (6). Para estimar a população elegível ao tratamento, considerou-se a prevalência de 20 a 80% de encefalopatia hepática nos pacientes cirróticos. Adicionalmente, Vilstrup *et al* (2014) estimou a probabilidade de 40% de reincidência anual de EH evidente. A partir desse dado, assumiu-se como premissa que, de todos os pacientes que desenvolveram EH, 40% seriam tratados a cada ano (11). Presume-se que essa taxa é conservadora, uma vez que a maioria dos pacientes apresentam a forma mínima da doença.

A Tabela 6 abaixo apresenta uma projeção do número de pacientes elegíveis ao tratamento da encefalopatia hepática.

**TABELA 6. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA A SER TRATADA**

Ano	2017	2018	2019	2020	2021
Projeção da população brasileira maiores de 18 anos (IBGE,2013)	144.661.993	146.721.109	148.742.444	150.768.812	152.728.649
Prevalência de cirrose	0,14%	0,14%	0,14%	0,14%	0,14%
Percentual da população a ser tratada	40%	40%	40%	40%	40%
<b>População alvo (cenário conservador)*</b>	<b>64.809</b>	<b>65.731</b>	<b>66.637</b>	<b>67.544</b>	<b>68.422</b>
<b>População alvo (cenário mínimo)**</b>	<b>16.202</b>	<b>16.433</b>	<b>16.659</b>	<b>16.886</b>	<b>17.106</b>

\* Prevalência de EH de 80%; \*\* Prevalência de EH de 20%

Para o cálculo do *market-share*, considerou-se que o aspartato de ornitina ocuparia, de forma gradual e evolutiva, uma participação de 10% a 70% do mercado de pacientes com encefalopatia hepática, assumindo-se que a lactulose perde participação de maneira igualitária. Foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos, semelhantemente à análise de custo-minimização.

Com base nos pressupostos assumidos, a tabela 7 apresenta os resultados de impacto orçamentário nos cenários conservador e mínimo de incorporação..

**TABELA 7. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

CENÁRIO CONSERVADOR	2017	2018	2019	2020	2021
Cenário pós-incorporação	R\$ 3.065.380,69	R\$ 4.231.929,77	R\$ 5.428.618,47	R\$ 6.656.469,59	R\$ 7.911.891,40
Cenário atual	R\$ 2.327.275,85	R\$ 2.360.402,25	R\$ 2.392.920,84	R\$ 2.425.520,40	R\$ 2.457.049,63
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 738.104,84</b>	<b>R\$ 1.871.527,52</b>	<b>R\$ 3.035.697,63</b>	<b>R\$ 4.230.949,18</b>	<b>R\$ 5.454.841,77</b>
CENÁRIO MÍNIMO	2017	2018	2019	2020	2021
Cenário pós-incorporação	R\$ 766.345,17	R\$ 1.057.982,44	R\$ 1.357.154,62	R\$ 1.664.117,40	R\$ 1.977.972,85
Cenário atual	R\$ 581.818,96	R\$ 590.100,56	R\$ 598.230,21	R\$ 606.380,10	R\$ 614.262,41
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 184.526,21</b>	<b>R\$ 467.881,88</b>	<b>R\$ 758.924,41</b>	<b>R\$ 1.057.737,30</b>	<b>R\$ 1.363.710,44</b>

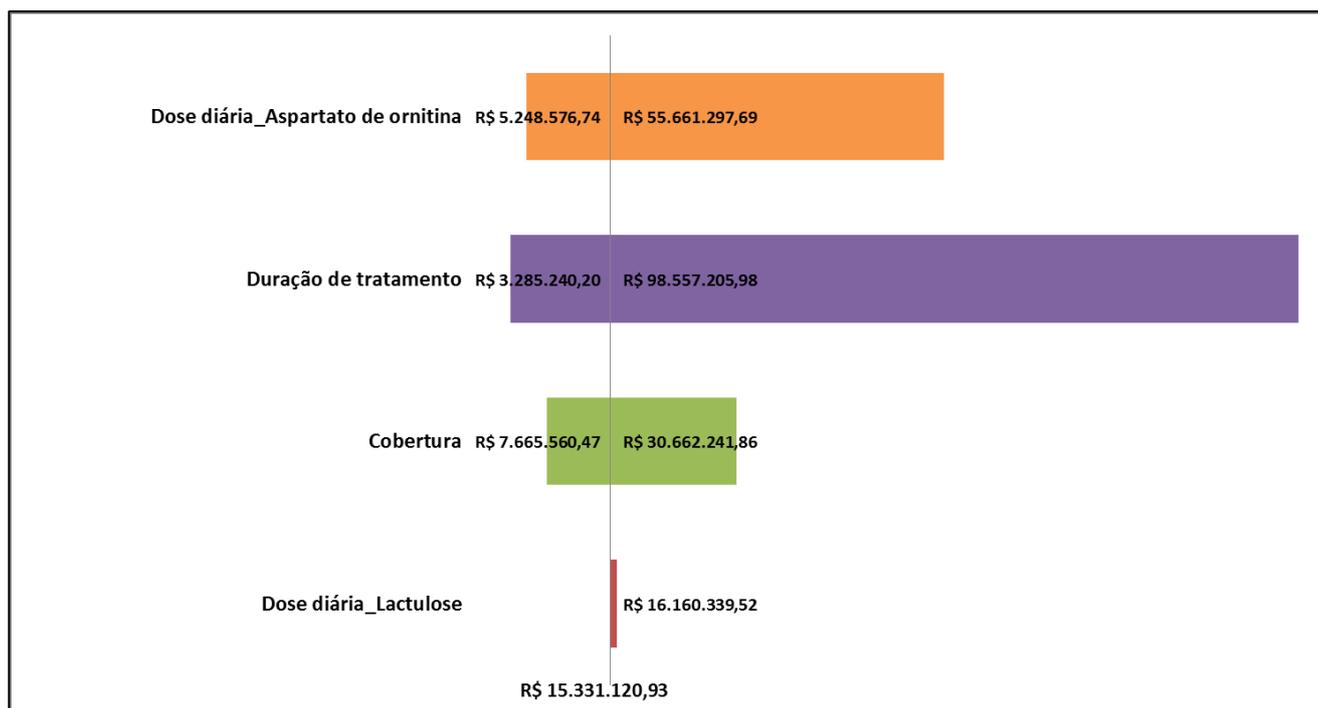
No cenário de incorporação do aspartato de ornitina, estima-se que haverá um impacto de de aproximadamente 15,3 milhões de reais nos próximos cinco anos, considerando o cenário mais conservador.

#### **Análise de sensibilidade do impacto orçamentário**

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada considerando as incertezas envolvidas na duração do tratamento, dose diária e cobertura de tratamento. A Tabela 8 abaixo apresenta os parâmetros e respectivos valores considerados e a Figura 4 abaixo demonstra os resultados da análise de sensibilidade.

**TABELA 8. PARÂMETROS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Dose diária_Aspartato de ornitina	3 gramas (1 envelope)	18 gramas (6 envelopes)
Duração de tratamento	3 dias	3 meses
Dose diária_lactulose	60 ml	150 ml
Cobertura	20%	80%



**FIGURA 4 – DIAGRAMA DE TORNADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Como pode ser observado na figura 4, a duração de tratamento é o parâmetro que mais impacta no orçamento, podendo chegar a mais de 98 milhões de reais. Conforme já discutido anteriormente, a duração do tratamento varia de acordo com a gravidade e resposta do paciente ao tratamento. Ademais, em todos os cenários considerados, a incorporação do aspartato de ornitina trará um incremento no impacto orçamentário.

## **5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES**

Não foram encontradas avaliações sobre o aspartato de ornitina para tratamento da encefalopatia hepática ou hiperamonemia nas agências NICE (Inglaterra), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e Austrália.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do aspartato de ornitina para tratamento da encefalopatia hepática é baseada em revisões sistemáticas e metanálises de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados e em ensaios clínicos randomizados.



Neste sentido, os resultados não demonstraram que o aspartato de ornitina seja superior à lactulose, alternativa disponível no SUS. Ademais, os resultados apresentados, quando comparados a placebo, foram significativos em favor ao aspartato de ornitina, principalmente para os desfechos de melhora clínica e hiperamonemia, mas não para mortalidade e eventos adversos. Por outro lado, revisão sistemática recente de Gluud *et al.* (2016)(9), avaliou o uso dos dissacarídeos não absorvíveis lactulose e lactitol na prevenção ou tratamento da encefalopatia hepática e os resultados, proveniente de 38 ECR, evidenciam efeito benéfico da lactulose/lactitol sobre resultados clinicamente relevantes, quando comparados a placebo/nenhuma intervenção, com destaque para o desfecho de mortalidade.

É notório o pequeno número de publicações acerca do uso do aspartato de ornitina frente à lactulose, o que torna as conclusões sobre eficácia e segurança comparadas da tecnologia em questão, passível de questionamentos. Ademais, o item lactulose tem uso difundido e consagrado na prática clínica, com diversas opções comerciais e está disponível no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, podendo ser obtido nas farmácias públicas municipais.

Diante da evidência de não superioridade do aspartato de ornitina frente à lactulose, foi realizado um estudo de custo-minimização, considerando-se apenas os custos de aquisição dos medicamentos e assumindo que os custos com exames, consultas e administração dos medicamentos são os mesmos. O aspartato de ornitina oral se mostrou a opção mais custosa de tratamento.

Na análise de impacto orçamentário, não foram avaliadas a apresentação injetável do aspartato de ornitina e a apresentação em sachês de 15 ml da lactulose, pois seus preços de compra não foram encontrados no BPS. Além disso, o aspartato de ornitina injetável é de uso principalmente hospitalar.

O modelo de impacto orçamentário apresentado estimou que, após 5 anos de incorporação do aspartato de ornitina, pode haver um incremento de gastos de aproximadamente 15,3 milhões de reais, dependendo de sua taxa de difusão e da duração do tratamento. O modelo deve ser interpretado com cautela, sobretudo considerando a população-alvo estudada. Dada a escassez de dados de prevalência e incidência da encefalopatia hepática nos quadros de hepatopatias agudas e crônicas, foi considerada na análise, somente a população de pacientes com cirrose (por qualquer causa), excluindo-se da análise as doenças hepáticas agudas. Ademais, não foi realizada distinção do estadiamento e



gravidade da doença, critério determinante da posologia e duração do tratamento. Diante do exposto, é provável que o impacto orçamentário esteja subestimado.

## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Assim, os membros da CONITEC, presentes na 54ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de abril de 2017, apreciaram a proposta e decidiram que a matéria seria disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do aspartato de ornitina para o tratamento hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas.

## **8. CONSULTA PÚBLICA**

Foi realizada a Consulta Pública nº 16/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas” entre os dias 13/04/2017 e 02/05/2017. Foram recebidas 10 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião e 2 pelo formulário para contribuições técnico-científicas.

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

O formulário para contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas conforme as características: a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião. As contribuições recebidas por



meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica.

### **8.1. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Foram recebidas 8 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação. Foram excluídas 3 contribuições (37,5%) por não se tratar do tema em consulta. Das remanescentes, todas as contribuições foram contrárias à recomendação inicial da Conitec.

#### **– Experiência profissional**

Foi identificada 1 experiencial profissional contrária à recomendação inicial da Conitec. Foi manifestada discordância total em relação à recomendação inicial, com a seguinte argumentação:

*“(...) efeito sinérgico positivo da associação do aspartato de ornitina (via oral) à lactulona, principalmente nos pacientes com encefalopatia hepática de repetição que persistem com sintomas mesmo com dose otimizada da lactulona e tem contra-indicações ao uso de neomicina (...)”*

*“(...) concordo que são necessários mais estudos (principalmente brasileiros), todavia, sugiro que o CONITEC deixe a ressalva que a medicação pode ser usada nos casos refratários ao tratamento com dose habitual de lactulona, em pacientes na lista de transplante, com mais de dois episódios de encefalopatia hepática nos últimos meses. Seria uma forma de barrar a prescrição indiscriminada do remédio (via oral) ambulatorialmente (...)”.*

#### **– Opinião**

Foram recebidas 4 opiniões contrárias à recomendação inicial da Conitec. Fundamentalmente, versaram sobre o direito de receber o tratamento gratuitamente.

*“O tratamento é caro e as pessoas que dependem dele precisam que ele continue sendo distribuído gratuitamente.”*

### **8.2. Contribuições técnico-científicas**

As duas contribuições foram avaliadas e nenhuma delas houve argumentação técnico científica. Nenhuma delas versou sobre as evidências apresentadas no relatório ou sobre a



avaliação econômica. Ambas discordaram da recomendação inicial e o principal elemento explorado foi sobre a ampla utilização do aspartato de ornitina na prática clínica hospitalar.

*“(...) Na prática clínica hospitalar, o medicamento em questão é amplamente utilizado e apresenta uma ação efetiva em reduzir a concentração da amônia circulante e melhorar os quadros de encefalopatias hepáticas”.*

### **8.3. Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

## **9. DELIBERAÇÃO FINAL**

O membros da CONITEC presentes na 56ª reunião no dia 07 de junho de 2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, visto que o medicamento 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 população. Foi assinado o registro de deliberação nº 261/2017.



## 10. DECISÃO

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.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica não incorporado o aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br>

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**

Publicada no DOU Nº 170, segunda-feira, 4 de setembro de 2017, seção 1, pág. 52



## 11. REFERÊNCIAS

1. Medical Subject Headings (MeSH). Hyperammonemia [Internet]. National Center for Biotechnology Information Search database (NCBI). [cited 2017 Jan 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68022124>
2. Chawla J. Hyperammonemia [Internet]. Medscape. 2016 [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview#a4>
3. Chawla J. Hyperammonemia Clinical Presentation: History, Physical, Causes [Internet]. Medscape. 2016 [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1174503-clinical#b5>
4. Monfort P, Cauli O, Montoliu C, Rodrigo R, Llansola M, Piedrafita B, et al. Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: Therapeutical implications. *Neurochem Int.* 2009;55(1–3):106–12.
5. P. L. Bittencourt, E. Strauss, C. Terra MRA-S e M do P de E da SB de H. Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED gastroenterol endosc.* 2011;30(Separata):10–34.
6. Barros MBDA, Francisco PMSB, Zanchetta LM, César CLG. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003- 2008. *Cien Saude Colet.* 2011;16:3755–68.
7. Mokdad ADL, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJ, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12(145).
8. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9 SUPPL.):2718–23.
9. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5).
10. Waghray A, Waghray N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015;5(S1):S75–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.007>
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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.* 2014;60(2):715–35.
12. Castellón J, Castro V, Sánchez J. Diagnóstico y tratamiento de la Encefalopatia Hepática. *Rev Cient Cienc Med.* 2013;16(1):35–9.
13. Viramontes Hörner D, Avery A, Stow R. The Effects of Probiotics and Symbiotics on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2017;0(0).
14. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Bula Hepa-Merz® (aspartato de ornitina) para profissionais. São Paulo; 2016. p. 17.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.-4. ed., revisada e atualizada-Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.
16. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Wang LR, Lin YQ, Huang GQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):624–



- 35.
17. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-Ornithine-L-Aspartate for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;28(Md):783–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425108>
  18. 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* [Internet]. 2009;136(7):2159–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.050>
  19. Dávila-Sosa D, Avilés-Rosas G, Lozano-Nuevo J, Vargas-Ayala G, Rodríguez-L L. Comparación individual de tres terapias antiamonio en el tratamiento de la encefalopatía hepática Individual comparison of three antiamonio therapies for treatment of hepatic encephalopathy. *Med Int Méx.* 2016;32(3):284–95.
  20. Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(4):225–32.
  21. Furlan LHP. Eficácia e segurança da ornitina no tratamento da hiperamonemia por doenças hepáticas agudas e crônicas. Brasília-DF: REBRATS; 2012. p. 20.
  22. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology.* 1997;25(6):1351–60.
  23. Abid S, Jafri W, Mumtaz K, Islam M, Abbas Z, Shah HA, et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2011;21(11):666–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078345>
  24. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Dilshad A, Butt AK, Shafqat F, et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2008;18(11):684–7.
  25. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol.* 1998;28(5):856–64.
  26. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;23(8):725–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646910>
  27. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones.* 2011;43(1):18–22.
  28. Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, Mittermaier C, Gangl A, Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(4):574–82.
  29. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):9–14.
  30. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007;7:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1810543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>



31. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
32. Salanti G, Giovane C Del, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):1–12.



## 12. APÊNDICE I

TABELA 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC PELA FERRAMENTA AMSTAR

AMSTAR	Zhu <i>et al.</i> (2015)	Bai <i>et al.</i> (2013)
1. Foi fornecido um projeto a priori?	Não	Não
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim	Sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	Sim	Sim
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Não	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Não	Não
11. O conflito de interesses foi informado?	Sim	Sim
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>8</b>



## 13. APÊNDICE II

TABELA 10: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC PELA FERRAMENTA COCHRANE

Estudo	Viés de seleção (Randomização)	Viés de seleção (Ocultação da alocação)	Viés de performance (cegamento dos participantes)	Viés de detecção (Cegamento dos avaliadores de Desfecho)	Viés de Atrito (Análise por intenção de tratar)	Viés de relato	Outras fontes de viés
Acharya <i>et al</i> (2009)	baixo	baixo	baixo	baixo	alto	baixo	baixo
Dávila-Sosa (2016)	não está claro	não está claro	não está claro	não está claro	alto	alto	alto
Sharma <i>et al</i> (2014)	baixo	alto	alto	alto	baixo	baixo	alto



## 14. APÊNDICE III

**TABELA 11. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA CONFORME O GRADE PARA O ESTUDO DE ZHU ET AL. (2015)**

Zhu <i>et al.</i> 2015(16)	Intervenção	Tempo	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Medida de desfecho e IC 95%
Melhora clínica	LOLA X placebo	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	OR=3,00 (1,735 a 5,21)
Melhora clínica	LOLA X lactulose	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR=2,75 (0,34 a 19,95)
Melhora clínica	LOLA X neomicina	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR=2,22 (0,23 a 20,97)
Melhora clínica	LOLA X rifaximina	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR= 1,31 (0,13 a 10,83)
Melhora clínica	LOLA X BCAA	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR= 0,91 (0,25 a 3,04)
Concentração de amônia no sangue	LOLA X placebo	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Não	Não	Não	NR	Moderada a baixa	DM= -19,4 (-27,6 a -11,20)
Concentração de amônia no sangue	Lactulose X LOLA	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Não	Sim	NR	Baixa a muito baixa	DM= -5,5 (-32,30 a 21,30)
Concentração de amônia no sangue	LOLA X neomicina	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	DM = 6,77 (-46,86 a 60,07)
Concentração de amônia no sangue	LOLA X rifaximina	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	DM = 16,95 (-30,47 a 65,86)
Concentração de amônia no sangue	LOLA X BCAA	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	DM = -1,63 (-45,07 a 40,28)
Eventos adversos	LOLA X placebo	12 horas a 2 semanas	5 ECR	NR	Não	Sim	Não	Sim	NR	Baixa a muito baixa	OR= 5,3 (0,87 a 32,12)



Eventos adversos	Lactulose X LOLA	12 horas a 2 semanas	5ECR	NR	Não	Sim	Não	Sim	NR	Baixa a muito baixa	OR= 2,25 (0,17 a 29,77)
Eventos adversos	LOLA X neomicina	12 horas a 2 semanas	5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR= 0,04 (0,00 a 325,75)
Eventos adversos	LOLA X rifaximina		5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR= 0,59 (0,00 a 1536,53)
Eventos adversos	LOLA X BCAA		5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Muito baixa	OR= 0,23(0,00 a 2489,36)
Estado mental	LOLA X placebo		5ECR	NR	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	DM = 0,01 (-0,10 a 0,11)
Estado mental	Lactulose X LOLA		5ECR	NR	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	DM = -0,10 (-0,20 a 0,01)
Estado mental	LOLA X neomicina		5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Baixa a muito baixa	DM = 0,26 (-0,56 a 1,06)
Estado mental	LOLA X rifaximina		5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Baixa a muito baixa	DM = 0,23 (-0,54 a 0,92)
Estado mental	LOLA X BCAA		5ECR	NR	Não	Sim	Sim	Sim	NR	Baixa a muito baixa	DM = -0,56 (-1,46 a 0,32)

DM: Diferença de média; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; NR: Não relatado

**TABELA 12. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA CONFORME O GRADE PARA O ESTUDO DE BAI ET AL. (2013)**

BAI <i>et al.</i> 2013(17)	Intervenção	Tempo	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Medida de desfecho e IC 95%
Melhora clínica	LOLA X placebo	3 dias a 3 meses	5ECR	472	Sim	Sim	Não	Não	NR	Baixa a muito baixa	RR= 1,49 (1,10 a 2,01 I <sup>2</sup> = 76%)
Melhora clínica	LOLA X placebo <sup>1</sup>	3 dias a 3 meses	4ECR	392	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 1,55 (0,95 a 2,53 I <sup>2</sup> = 79%)
Melhora clínica	LOLA X placebo <sup>2</sup>	3 dias a 3 meses	2 ECR	192	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 1,89 (1,32 a 2,70 I <sup>2</sup> = 0%)
Melhora clínica	LOLA X placebo <sup>3</sup>	3 dias a 3 meses	2 ECR	200	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 1,18 (1,05 a 1,33 I <sup>2</sup> = 0%)



Melhora clínica	LOLA X placebo <sup>4</sup>	> 10 dias	2 ECR	146	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 2,49 (1,40 a 4,42 I2 = 0% )
Melhora clínica	LOLA X placebo <sup>5</sup>	<10 dias	3 ECR	326	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 1,28 (1,03 a 1,60 I2 = 66% )
Melhora clínica	LOLA X Lactulose	14 dias	1 ECR	20	Sim	Não	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR=0,88 (0,57 a 1,35)
Concentração de amônia no sangue	LOLA X placebo	3 dias a 3 meses	4 ECR	341	Sim	Não	Não	Não	NR	Moderada a baixa	DM = -18,26 (-26,96, -9,56 I <sup>2</sup> =0%)
Concentração de amônia no sangue		3 dias a 3 meses	3 ECR	225	Sim	Não	Não	Não	NR	Moderada a baixa	DM = -20,54 (-28,71, -12,36 I <sup>2</sup> =0%)
Eventos adversos		3 dias a 3 meses	3 ECR	246	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR= 1,15 (0,65 a 2,04 I2 = 52% )
Taxa de tolerância		3 dias a 3 meses	2 ECR	192	Não	Sim	Não	Não	NR	Moderada a baixa	RR=0,99 (0,73 a 1,33 I2= 87%)
Mortalidade		3 dias a 3 meses	2 ECR	280	Não	Não	Não	Não	NR	Alta a moderada	RR=0,58 (0,24 a 1,43 I2= 0%)

DM: Diferença de média; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; NR: Não relatado; 1: Análise com estudos com baixo risco de viés; 2: Estudos publicados antes dos anos 2000; 3: Estudos publicados após anos 2000; 4: Estudos com duração maior que 10 dias (via oral); 5: Estudos com duração menor que 10 dias (infusão)