

**Data: 30/11/2012**

**NT 32/2012**

**Solicitante:**

**Juiz Leonardo Vieira Rocha Damasceno**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Numeração Única: 0028362-94.2012**

**TEMA: Ursacol® na Cirrose biliar primária**

**Sumário**

1. Resumo executivo.....	2
1.1. Contextualização.....	2
1.2. Considerações .....	2
1.3. Conclusão .....	2
2. Análise Clínica da Solicitação .....	3
2.1. Pergunta estruturada.....	3
2.2. Quesitos .....	3
2.3. Contextualização.....	3
2.4. Descrição da Tecnologia a ser avaliada.....	4
2.4.1. URSACOL®.....	4
3. Resultado da Revisão da Literatura .....	6
4. Conclusão .....	8
5. Referências .....	8

**Informações solicitadas**

“Se o medicamento descrito como sendo ácido ursodesoxicólico (Ursacol), 300 mg, é o medicamento indicado para o tratamento da patologia (Cirrose biliar primária, moléstia crônica, de caráter autoimune e progressivo), bem como

informar se referido medicamento é o único indicado para tratamento da patologia em epígrafe. Em caso negativo, informar quais os medicamentos similares recomendados por esse órgão, informando ainda a forma de tratamento.”

## **1. RESUMO EXECUTIVO**

### **1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

Trata-se de paciente portador de Cirrose biliar primária, tendo sido prescrito ácido ursodesoxicólico (Ursacol) 300 mg.

### **1.2. CONSIDERAÇÕES**

Fundamentação da conclusão:

Considerando que estudos sugerem que ácido ursodesoxicólico pode diminuir a progressão da cirrose biliar hepática quando utilizado em pacientes em estágio inicial da doença, sem varizes esofagianas, com bilirrubina < 2 mg/dl;

Considerando que este resultado favorável não foi ainda totalmente confirmado;

Considerando que os sintomas da doença não são controlados com o uso do ácido ursodesoxicólico;

### **1.3. CONCLUSÃO**

Há evidências fracas de efeito benéfico do medicamento quando utilizado na fase inicial da doença.

Os medicamentos fornecidos pelos SUS ajudam a controlar os sintomas da doença, mas não impedem a sua progressão.

## **2. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA**

População: paciente portador de cirrose biliar primária

Intervenção: ácido ursodesoxicólico

Comparação: medicamentos disponibilizados no SUS

Desfecho: controle de sintomas, segurança e tratamento da doença.

### **2.2. QUESITOS**

O paciente encontra-se em estágio inicial da doença?

O paciente tem varizes esofagianas?

Qual a dosagem atual da Bilirrubina?

### **2.3. CONTEXTUALIZAÇÃO**

A cirrose biliar primária é uma inflamação dos canais biliares intrahepáticos que finalmente conduz à cicatrização e obstrução dos mesmos.

A cirrose biliar primária pode apresentar-se tanto em homens como em mulheres de qualquer idade; contudo, é mais frequente em mulheres entre os 35 e os 60 anos de idade. Desconhece-se a sua causa, mas em geral a doença aparece em pessoas com doenças autoimunes, tais como a artrite reumatóide, a esclerodermia ou a tiroidite autoimune.

A doença começa com a inflamação dos canais biliares intrahepáticos, que impede a saída da bile; por este motivo, a bile acumula-se nas células hepáticas ou passa para o sangue. À medida que a inflamação se estende ao resto do fígado, uma trama de tecido cicatrizante desenvolve-se em todo o órgão.<sup>1</sup>

O sintoma mais característico da cirrose biliar primária é o prurido cutâneo, presente em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico. Acomete toda a superfície do corpo, especialmente as palmas das mãos e plantas dos pés. A icterícia ocorre na doença mais avançada.

A fadiga é um sintoma muito frequente na cirrose biliar primária, em cerca de 80% dos pacientes. Não se correlaciona com idade, duração e gravidade da

hepatopatia. Recentemente tonturas, hipotensão postural e insônia, foram observados nos pacientes. Outras manifestações típicas incluem manchas escuras na pele, xantelasma e xantomas em consequência das alterações do colesterol.

Com a progressão da doença, surgem perda de peso, desnutrição, diarreia e osteoporose, associadas à má absorção de vitaminas lipossolúveis. Complicações graves, como a cegueira, são raras.<sup>2</sup>

## **2.4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

### **2.4.1. URSACOL®**

Princípio Ativo - ácido ursodesoxicólico (UDCA)

Fabricante: ZAMBON

Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que: Apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco. Recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma. Apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal.
2. Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária.
3. Alterações qualitativas e quantitativas da bile;
4. Colecistopatia calculosa em vesícula biliar funcionante;
5. Litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares;
6. Síndrome dispéptico-dolorosas das colecistopatias com ou sem cálculos e póscolecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associadas;
7. Alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides;
8. Terapêutica coadjuvante da litotripsia.<sup>3</sup>

O mecanismo de ação do UDCA não é bem entendido. Ele parece agir aumentando a excreção de ácidos biliares, diminuindo a toxicidade da bile e inibindo a morte de células hepáticas.

#### **Apresentação**

URSACOL® comprimidos de 50, 150 e 300 mg: caixa contendo 20 comprimidos.<sup>4</sup>

### **Preço máximo ao consumidor (CMED):**

Caixa com 20 comp 300 mg R\$ 121,18 Preço mensal: R\$ 363,54<sup>5</sup>

Disponibilidade no SUS: não.

Existe similar no SUS? Não.

### **Tratamentos disponíveis no SUS**

#### **a) Prurido**

A **colestiramina**, uma resina de troca iônica de uso oral, tem sido a base do tratamento do prurido na colestase. A dose inicial é de 4 gramas/dia, podendo ser aumentada até 16 gramas/dia, e deve ser administrada antes das refeições. Age poucos dias após o início do tratamento, mas é ineficaz em cerca de 10% a 20% dos pacientes. Seus efeitos colaterais são diarreia ou constipação, podendo diminuir a aderência ao tratamento.<sup>2</sup>

A **rifampicina** é amplamente conhecida por aliviar o prurido na colestase. Seu mecanismo de ação sobre o prurido permanece desconhecido, porém, acredita-se que altere a composição do ácido biliar e estimule o sistema de transporte hepatobiliar.<sup>2</sup>

A **sertralina**, um inibidor da recaptação de serotonina, pode aliviar o prurido. Em alguns pacientes, o prurido compromete seriamente a qualidade de vida, a despeito de tentativas de alívio farmacológico, podendo levar a distúrbios do sono e depressão grave e justificar o transplante hepático.<sup>2</sup>

**b) Osteomalácia** pode ser corrigida pela suplementação parenteral de vitamina D (vitamina D3, 100.000 UI mensalmente, por via intramuscular). A suplementação com carbonato de cálcio (1g/dia) tem sido amplamente recomendada com base nas considerações fisiopatológicas e em informações indiretas oriundas da experiência com a osteoporose pós-menopausa.<sup>2</sup>

**c) Hiperlipidemia** associada à cirrose é questionável, já que a maior concentração de colesterol que ocorre na colestase não aumenta o risco de aterosclerose.<sup>2</sup>

**d)** A suplementação preventiva de vitamina D é aconselhável nos casos em que há alterações significativas nos marcadores bioquímicos de colestase.

e)A reposição de vitamina K por via parenteral está indicada se houver aumento do tempo de protrombina.<sup>2</sup>

### **3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA**

Existem grandes controvérsias a respeito do efeito do tratamento da cirrose biliar primária com UDCA. Muitos estudos de boa qualidade foram publicados e os resultados são contraditórios. Com a dose diária de 13 a 15 mg/kg, o medicamento foi bem tolerado.

Um estudo de 180 pacientes, UDCA melhorou significativamente a função hepática após dois anos de tratamento. Não houve melhora do prurido, da fadiga, das alterações anatomopatológicas, nem diminuição do transplante hepático. No acompanhamento de três anos, houve diminuição do risco de morte e da necessidade de transplante.<sup>6</sup>

Um outro estudo canadense que incluiu 222 pacientes, mostrou melhora dos exames de função hepática. Não houve melhora do prurido, da fadiga, do risco de morte, nem diminuição do transplante hepático. Porém, foi observada uma melhora nos resultados da biópsia hepática.<sup>6</sup>

Um estudo que incluiu 151 pacientes nos Estados Unidos somente os pacientes com bilirrubina abaixo de 2.0 mg/dL e estágio inicial da doença se beneficiaram. Um acompanhamento por mais de dois anos não encontrou diferença na mortalidade ou na indicação de transplante. Provavelmente a dose de UDCA usada no estudo foi baixa.<sup>6</sup>

Em estudo realizado na Europa, 145 foram randomizados entre UDCA e placebo e acompanhados por dois anos. O grupo que usou a medicação foi acompanhado por mais dois anos. A progressão da doença foi mais lenta no grupo que usou UDCA, e houve menor indicação de transplante e menor mortalidade. O efeito benéfico não se manteve nos dois anos seguintes.<sup>6</sup>

Um estudo incluiu 192 pacientes que receberam UDCA (14 to 16 mg/kg dia) ou placebo. Pacientes foram seguidos por 3,4 anos. O grupo tratado com UDCA apresentou melhora da função hepática. Houve falha de tratamento em 17

pacientes usando UDCA e 11 usando placebo. Não houve diferença significativa quanto à morte e necessidade de transplante hepático.<sup>6</sup>

Um estudo que acompanhou os pacientes por 10 anos, observou melhor resultado naqueles com estágio inicial da doença, com bilirrubina < 2 mg/dl.<sup>6</sup>

Metanálise da Colaboração Cochrane realizada por Triantos et al., 2011, avaliou o uso de ácido ursodesoxicólico na colangite esclerosante primária. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando uso de dose padrão e de alta dose de ácido ursodesoxicólico (> 15 mg peso corporal / kg por dia) versus placebo ou nenhuma intervenção. Foram identificados oito ensaios clínicos randomizados com 567pacientes. Cinco utilizaram a dose padrão, e três, altas doses de ácido ursodesoxicólico. Não houve diferença significativa na mortalidade, no prurido, na fadiga, em colangiocarcinoma e na progressão histológica.<sup>7</sup>

Revisão sistemática realizada por Gong et al. 2008, avaliou os benefícios e malefícios do ácido ursodesoxicólico em pacientes com cirrose biliar primária contra placebo ou nenhuma intervenção. As conclusões indicaram que o ácido ursodesoxicólico não melhorou mortalidade, prurido, fadiga, doenças auto-imunes, histologia hepática, ou a pressão portal. O ácido ursodesoxicólico pareceu melhorar variáveis bioquímicas como a bilirrubina, ascite e icterícia, mas as descobertas foram baseadas em poucos ensaios com dados esparsos. O uso de ácido ursodesoxicólico foi significativamente associado ao ganho de peso.<sup>4</sup>

Em conclusão:

UDCA foi associado a melhora dos exames de função hepática, provável redução da progressão da doença, e possível diminuição da necessidade de transplante hepático. Estes achados precisam ser confirmados.

UDCA não melhora os sintomas da doença.

UDCA parece ter melhores resultados em pacientes no início da doença, com bilirrubina < 2 mg/dl.

Pacientes com doença avançada e varizes esofagianas não se beneficiam com o medicamento.

#### **4. CONCLUSÃO**

Considerando que estudos sugerem que UDCA pode diminuir a progressão da cirrose biliar hepática quando utilizado em pacientes em estágio inicial da doença, sem varizes esofagianas, com bilirrubina < 2 mg/dl;

Considerando que este resultado favorável não foi ainda totalmente confirmado;

Considerando que os sintomas da doença não são controlados com o uso do UDCA;

Há evidências fracas de efeito benéfico do medicamento quando utilizado na fase inicial da doença.

#### **5. REFERÊNCIAS**

- 1- Cirrose biliar primária. Manual Merck. Acesso em: 30/11/2012. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=143&cn=1155>
- 2- Teixeira R. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Educação continuada. Cirrose biliar primária. Acesso em: 30/11/2012. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/11.pdf>
- 3- Bula Medicamentos. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26254-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26254-1-0].PDF). Acessado em: 24/11/2012.
- 4- Ministério da Saude. Nota Técnica ABS N° 02 /2012/ NUT/ CODAJUD/ CONJUR-MS. Ácido ursodesoxicólico. Acesso em: 30/11/2012. Disponível em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Jul/04/acidoursodesoxicolicoursacol.pdf>

- 5- Anvisa. Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor). Disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulado!ut/p/c4/04\\_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B\\_A3cXQ\\_2CbEdFAMyIKzk!/?1dmy&uril e=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/pos+++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulado!ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cXQ_2CbEdFAMyIKzk!/?1dmy&uril e=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/pos+++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03). Acessado em 30/11/12.
- 6- Flamm S., Poupon R., Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. UpToDate. Acesso em: 30/11/2012. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/ursodeoxycholic-acid-in-the-treatment-of-primary-biliary-cirrhosis?source=search\\_result&search=primary+biliary+cirrhosis&selectedTitle=7%7E119](http://www.uptodate.com/contents/ursodeoxycholic-acid-in-the-treatment-of-primary-biliary-cirrhosis?source=search_result&search=primary+biliary+cirrhosis&selectedTitle=7%7E119)
- 7- Poropat G., Giljaca V., Stimac D., Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD003626.