

Data: 28/01/2014

NT 13/2014

Solicitante: Dr. JOSÉ CARLOS DE MATOS
 Juiz de Direito

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Réus: Município de Oliveira e Estado de Minas Gerais

Numeração Única: 0362.12.008001-9.

TEMA: Ursacol® na hepatite e colangite auto-imune

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1. Contextualização.....	2
1.2. Considerações	3
1.3. Conclusão	3
2. Análise Clínica da Solicitação.....	4
2.1. Pergunta estruturada.....	4
2.2. Contextualização.....	4
2.3. Descrição da Tecnologia a ser avaliada.....	5
2.3.1. URSACOL®.....	5
3. Resultado da Revisão da Literatura.....	7
4. Conclusão.....	8
5. Referências.....	8

Informações solicitadas

Trata-se de ação civil pública ajuizada pelo Ministério Público do Estado de Minas Gerais em desfavor do Estado de Minas Gerais e Município de João Monlevade em favor da menor M. sustentando ser ela portadora de hepatite e colangite autoimunes, sendo prescrito o medicamento URSACOL 300mg.

Tendo em vista o convênio celebrado entre o TJMG e o Estado de Minas Gerais, o que levou a celebração de parceria com o Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde - NATS, ligado à FUNDEP, solicito informações acerca do medicamento URSACOL, em relação a seguintes questões:

01. Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido? Não sendo fornecido pelo SUS, é possível informar qual o ente seria o responsável pelo fornecimento considerando as regras de divisão e organização do SUS?
02. O medicamento é autorizado pelo ANVISA para o tratamento da enfermidade que acomete a autora?
03. No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamento similar que é fornecido pelo SUS?

Informo, por fim, que a ação recebeu o nº 0362.12.008001-9.

JOSÉ CARLOS DE MATOS

Juiz de Direito

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Trata-se de paciente menor de idade, portadora de hepatite e colangite autoimunes.

1.2. CONSIDERAÇÕES

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença necroinflamatória crônica do fígado. Tem presumivelmente etiologia autoimune, mas o fator desencadeante é desconhecido. Cursa com destruição progressiva do parênquima hepático e, na ausência de tratamento, frequentemente evolui para cirrose.

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma hepatopatia colestática crônica de etiologia autoimune, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos, apresentando curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose hepática. Apresenta associação com antígenos HLA-DR3 e DR13 e se associa frequentemente com outras doenças autoimunes, tais como doença inflamatória intestinal (DII), espondilite anquilosante e hepatite autoimune (síndrome de imbricamento).

A prevalência estimada da doença é de 6,3 casos para cada 100.000 na Suécia e de dois-sete casos para cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos da América. A CEP é relativamente rara no Brasil, sendo responsável por menos de 1-5% dos casos de doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) requerendo transplante hepático no país. Acomete, preponderantemente, adultos jovens do sexo masculino na proporção de 2:1. A doença se associa em 70-100% dos casos à DII: retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) (87-98%) ou doença de Crohn (1-13%).

1.3. CONCLUSÃO

Respostas

01. Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido? Não sendo fornecido pelo SUS, é possível informar qual o ente seria o responsável pelo fornecimento

considerando as regras de divisão e organização do SUS?

Resposta: Não é fornecido pelo SUS e nenhum outro ente público.

02.O medicamento é autorizado pelo ANVISA para o tratamento da enfermidade que acomete a autora?

Resposta: Não tem indicação de bula da ANVISA para tratamento de hepatite autoimune e colangite autoimune.

03.No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamento similar que é fornecido pelo SUS?

O tratamento da hepatite e colangite autoimunes são realizados com glicocorticoide com ou sem azatioprina – **AMBOS FORNECIDOS PELO SUS**

Existem dúvidas se os benefícios de ácido ursodesoxicólico superam os potenciais danos (varizes esofágicas ou gástricas, cirrose e colangiocarcinoma), segundo a revista internacional *Prescrire*

2. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

População: paciente portadora de hepatite e colangite autoimune

Intervenção: ácido ursodesoxicólico (Ursacol®)

Comparação: medicamentos disponibilizados no SUS – glicocorticoides e azatioprina.

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

2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença necroinflamatória crônica do fígado. Tem presumivelmente etiologia autoimune, mas o fator desencadeante é desconhecido. Cursa com destruição progressiva do parênquima hepático e, na ausência de tratamento, frequentemente evolui para cirrose.(1)

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma hepatopatia colestática crônica

de etiologia autoimune, caracterizada por inflamação e fibrose de ductos biliares intra e extra-hepáticos, apresentando curso clínico variável e progressão lenta para a cirrose hepática. Apresenta associação com antígenos HLA-DR3 e DR13 e se associa frequentemente com outras doenças autoimunes, tais como doença inflamatória intestinal (DII), espondilite anquilosante e hepatite autoimune (síndrome de imbricamento).(2)

A prevalência estimada da doença é de 6,3 casos para cada 100.000 na Suécia e de dois-sete casos para cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos da América. A CEP é relativamente rara no Brasil, sendo responsável por menos de 1-5% dos casos de doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) requerendo transplante hepático no país. Acomete, preponderantemente, adultos jovens do sexo masculino na proporção de 2:1. A doença se associa em 70-100% dos casos à DII: retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) (87-98%) ou doença de Crohn (1-13%).(2)

A RCUI nos pacientes portadores de CEP manifesta-se, caracteristicamente, por maior frequência de pancolite, ileíte de refluxo e ausência de acometimento retal e é frequentemente oligossintomática. Exibe também maior risco de evolução para displasia e câncer colorretal.(2)

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

2.3.1. URSACOL®

Princípio Ativo - ácido ursodesoxicólico (UDCA)

O Ácido Ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico fisiologicamente encontrado na bile humana. Sua ação relaciona-se com a capacidade não só de corrigir qualitativa e quantitativamente as alterações da bile, influenciando sobre os sintomas de tipo dispéptico e doloroso, mas também de dessaturar a bile litogênica prevenindo a formação e favorecendo a dissolução dos cálculos de colesterol.

O Ácido Ursodesoxicólico inibe a síntese hepática de colesterol e promove a síntese de ácidos biliares, restabelecendo, desta forma, o equilíbrio entre estes, através da passagem do colesterol do estado cristalino sólido ao de cristais

componentes da bile, condição necessária para manter o colesterol em solução. A dissolução dos cálculos de colesterol já formados processa-se através da passagem do colesterol do estado cristalino sólido ao de cristais líquidos. O ácido ursodesoxicólico é utilizado em clínica para o tratamento de doenças das vias biliares, sendo indicado para aumentar a capacidade da bile em solubilizar o colesterol, transformando a bile litogênica em não litogênica, provocando a dissolução gradativa dos cálculos de colesterol.

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.

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.

Disponibilidade no SUS: Não.

Existe similar no SUS? Não.

Tratamentos disponíveis no SUS: glicocorticoides e azatioprina

3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da revista eletrônica *uptodate* sobre tratamento da hepatite autoimune(3) relatou que o ácido ursodesoxicólico é inefetivo para tratamento da hepatite e colangite autoimunes. (4)(5)

A esta revisão especificou as indicações para o tratamento, segundo as *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* e *British Society of Gastroenterology (BSG)*, para qualquer paciente que preencher qualquer um dos seguintes critérios são:

- Alanino transferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) séricas com níveis 10 vezes acima do limite normal
- Níveis de AST, AST ou gamaglobulina maiores que duas vezes que o limite da normalidade se algum de qualquer um dos aspectos estiver presente: sintomas, aumento de bilirrubina conjugada ou, no caso de nível de gama globulina elevado, mesmo se menos que duas vezes o limite superior da normalidade, interface com hepatite na biópsia
- Características histológicas de *bridging* necrose ou multiacinar necrose
- Cirrose com algum grau de inflamação na biópsia
- Crianças com hepatite auto-imune

O tratamento, quando indicado é realizado com glicocorticoides e imunomodulador como azatioprina.

A revista internacional *Prescrire*(6) relatou sobre o aumento de dúvidas quanto ao equilíbrio dano/benefício sobre o ácido ursodesoxicólico, quando usado em longo prazo em determinadas doenças colestáticas. Em dezembro de 2011 , a *Health Canada* modificou as informações dos produtos à base de ácido ursodesoxicólico , baseado nos resultados de um estudo controlado por placebo, de 5 anos de ácido ursodesoxicólico em alta dose em colangite esclerosante primária. No grupo ácido ursodesoxicólico , os níveis séricos de fosfatase alcalina e transaminases caíram mais acentuadamente do que no grupo placebo , mas eventos hepáticos graves , incluindo a morte e transplante

hepático , foram duas vezes mais freqüentes. A freqüência de eventos adversos graves, incluindo varizes esofágicas ou gástricas, cirrose e colangiocarcinoma , também foi de alta com ácido ursodesoxicólico em alta dose (63%) do que com placebo (37%) (p < 0,01). Os benefícios clínicos do ácido ursodesoxicólico em doenças colestáticas crônicas não foi demonstrada de forma convincente. Os resultados deste estudo levantaram dúvidas sobre se os benefícios de ácido ursodesoxicólico superam os potenciais danos.

4. CONCLUSÃO

Não há indicação de bula para uso do ácido ursodesoxicólico no tratamento da hepatite e colangite auto-ímmunes.

O tratamento da hepatite e colangite auto-ímmunes é realizado normalmente com glicocorticóides com ou sem azatioprina (ambos fornecidos pelo SUS).

Existem dúvidas sobre se os benefícios de ácido ursodesoxicólico superam os potenciais danos (varizes esofágicas ou gástricas, cirrose e colangiocarcinoma).

5. REFERÊNCIAS

1. Eduardo Cançado. Hepatite auto-ímmune. Soc. Bras. Hepatol. 2007;
2. Bittencourt PL. Colangite esclerosante primária. Soc. Bras. Hepatol. 2010;
3. Michael A Heneghan. Treatment of autoimmune hepatitis. uptodate. 2013;Literature.
4. Nakamura, Yoneda, Yokohama, Tamori, Sato, Aso, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 1998;13(5):490–5.

5. Czaja, Carpenter, Lindor. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1381-6.
1990;30(6):1381–6.
6. Prescrire. Ursodeoxycholic acid: increased mortality. *Prescrire*. 2012;32(341):191.