

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 22/2016**

Ácido ursodesoxicólico para o tratamento da hepatopatia crônica criptogênica

**Belo Horizonte
Novembro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva
Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ácido ursodesoxicólico (Ursacol®).

Indicação na bula: indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações: dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite; tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; litíase residual do colédoco ou síndrome pós-colecistectomia; dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia; discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase; alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).

Pergunta: Ácido ursodesoxicólico é eficaz e seguro para o tratamento da hepatopatia crônica criptogênica?

Evidências: Não foram encontrados estudos que avaliassem o ácido ursodesoxicólico para o tratamento de doenças hepáticas crônicas de etiologia desconhecida. Foi incluída uma revisão sistemática que avaliou o uso de ácido ursodesoxicólico para o tratamento da cirrose biliar primária, sua indicação em bula no FDA. Os resultados mostraram não haver diferença significativa no efeito entre o ácido ursodesoxicólico e placebo ou "não intervenção" para mortalidade por todas as causas; mortalidade por todas as causas ou transplante de fígado; eventos adversos graves ou eventos adversos não graves. O ácido ursodesoxicólico não influenciou o número de pacientes com prurido ou com fadiga. A pressão portal, varizes, varizes hemorrágicas, ascite e encefalopatia hepática não foram significativamente afetadas pelo ácido ursodesoxicólico. O ácido ursodesoxicólico diminuiu significativamente a concentração sérica de bilirrubina e a atividade da fosfatase alcalina sérica em comparação com placebo ou nenhuma intervenção. Ácido ursodeoxicólico também pareceu melhorar os níveis séricos de gama-glutamil transferase, aminotransferases, colesterol total e concentração de imunoglobulina M plasmática. O ácido ursodesoxicólico pareceu ter um efeito benéfico sobre a agravamento do estágio histológico. Os autores concluíram que os resultados da revisão sistemática não demonstraram quaisquer benefícios significativos de ácido ursodesoxicólico na mortalidade por todas as causas, transplante de fígado, prurido, ou fadiga em pacientes com

cirrose biliar primária. O ácido ursodesoxicólico demonstra ter um efeito benéfico sobre as medidas bioquímicas do fígado e na progressão histológica em comparação com o grupo controle.

Conclusões: Não existem evidências diretas para o uso de ácido ursodesoxicólico para o tratamento de hepatopatia crônica criptogênica. Nos casos de hepatopatias que apresentam comprometimento colestático crônico, o ácido ursodesoxicólico melhora os parâmetros bioquímicos e histológico sem, entretanto, trazer benefícios nos desfechos de mortalidade por todas as causas, mortalidade por todas as causas ou transplante hepático, fadiga e prurido.

CONTEXTO

A hepatopatia é um termo empregado para designar um conjunto de doenças que acometem o fígado. Segundo a Classificação Internacional de Doenças 10a versão (CID-10), compreende as doenças de CID-10 K70 a K77. A hepatopatia crônica criptogênica refere-se a doença hepática sem etiologia conhecida (K73.9) ⁽¹⁾. Além dessas, existem as doenças hepáticas de origem viral (CID-10 B15-B19) ⁽²⁾. As principais doenças hepáticas crônicas (DHC) são: hepatite viral (B15-B19), alcoólica (K70) ou autoimune (K75.4), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (K76.0), cirrose hepática (K74) e carcinoma hepatocelular (C22.0). A cirrose, doença difusa do fígado, é considerada estágio próprio da evolução de diversas doenças hepáticas crônicas e pode evoluir para insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular ^(1,3,4).

1-População acometida: Pacientes com hepatopatia crônica criptogênica

2-Prevalência/Incidência: A prevalência de doenças hepáticas crônicas na Europa é de 29 milhões de pessoas. A prevalência de hepatite B crônica é de 0,5 a 0,7%, de hepatite C é estimada em 0,13 a 3,26% e de DHGNA pode variar de 2 a 44% em diferentes países europeus. A incidência de hepatopatia por uso de medicamentos é de 2,4 casos para 100 mil habitantes ano na Inglaterra e de 14 casos por 100 mil habitantes ano na França. A incidência de hepatite autoimune foi de 1,07 por 100.000 habitantes no geral, com 1,96 e 0,12 casos por 100.000 para mulheres e homens, respectivamente. A cirrose hepática é responsável por cerca de 170 mil mortes por ano, o câncer de fígado por 47 mil mortes por ano. A taxa de mortalidade de doença hepática relacionada ao álcool pode chegar a 47 por 1000 habitantes. No Canadá a incidência de hepatite B é de 1,7 por 100 mil habitantes em 2008. Estima-se que cerca de 240 mil pessoas foram infectadas com o vírus da hepatite C no Canadá, sendo de 10 mil a 12 mil novos casos a cada ano.

Não foram encontrados dados epidemiológicos de hepatopatia por causas desconhecidas na Europa, no Canadá e no Brasil ^(4,5,6).

3-Curso da doença: As doenças hepáticas apresentam-se classificadas geralmente em duas categorias: hepatocelular e colestática (obstrutiva). Nas doenças hepatocelulares (como a hepatite viral ou a doença hepática alcoólica), inflamação e necrose hepáticas predominam como característica do dano celular. Nas doenças colestáticas (como a colelitíase, obstrução maligna,

cirrose biliar primária e muitas doenças induzidas por fármacos), sobressai a inibição do fluxo biliar. A exuberância dos sintomas iniciais pode sugerir de imediato um diagnóstico, particularmente se os principais fatores de risco forem considerados, como a idade, o sexo e a história de exposição ou comportamentos de risco. Os sintomas típicos da doença hepática incluem icterícia, fadiga, prurido, dor no quadrante superior direito, distensão abdominal e hemorragia digestiva. Frequentemente, porém, muitos pacientes que têm diagnóstico de hepatopatia não possuem sintomas. As anormalidades aparecem nos exames bioquímicos hepáticos, onde os múltiplos exames disponíveis facilitam a identificação da hepatopatia. A constatação de icterícia, hepatomegalia, dor no hipocôndrio direito, esplenomegalia, aranhas vasculares, eritema palmar, ascite, perda de peso, equimoses, edema, veias abdominais dilatadas, hálito hepático, asterixe, encefalopatia e coma são achados presentes em maior ou menor grau nas doenças hepáticas ⁽⁷⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Ursacol®

2-Princípio ativo: Ácido ursodesoxicólico

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 100849951. Validade: 04/2021.

Citar: é indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contra-indicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;
- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária;
- Litíase residual do colédoco ou síndrome pós-colecistectomia;
- Dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia;

- Discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia;
- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;
- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases) ⁽⁸⁾.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicado para o tratamento de pacientes com cirrose biliar primária ⁽⁹⁾.

b) EMA

Sim Não

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento das hepatopatias crônicas é definido conforme a etiologia da doença: auto-imune, colestática, viral, dentre outras. Não foram encontradas referências específicas sobre o tratamento de doença hepática de etiologia desconhecida.

Na doença colestática cirrose biliar primária o medicamento comumente utilizado é o ácido ursodesoxicólico, inicialmente na dose de 13 a 15 mg/dia. Em caso de resposta não satisfatória, a budesonida pode ser adicionada ao tratamento. Outros medicamentos estudados para a doença são

os fibratos e o ácido ubeticólico. Em casos de cirrose biliar primária associada a hepatite autoimune e colangite esclerosante primária o tratamento é com imunossupressor podendo ser associado o ácido ursodesoxicólico ⁽¹⁰⁾.

Para o tratamento da hepatite autoimune pode ser utilizado prednisona e azatioprina ⁽¹¹⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a bula do fabricante ⁽⁸⁾ a disponibilidade de apresentações de 50, 150 e 300 mg permite que se adote diferentes esquemas posológicos de acordo com cada indicação clínica específica. No entanto, a bula não define o esquema posológico recomendado de Ursacol® (ácido ursodesoxicólico) para pacientes com hepatopatia crônica criptogênica. Por isso, o preço foi realizado conforme solicitado pela prescrição médica do paciente, dose de 300 mg duas vezes ao dia. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de setembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com ácido ursodesoxicólico.

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	600 miligramas	300 miligramas – embalagens contendo 30 comprimidos	R\$ 213,98
18%	600 miligramas	300 miligramas – embalagens contendo 30 comprimidos	R\$ 260,96

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 19/10/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Ácido ursodesoxicólico é eficaz e seguro para o tratamento da hepatopatia crônica criptogênica?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 19/10/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Ácido ursodesoxicólico é eficaz e seguro para o tratamento da hepatopatia crônica criptogênica?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem o ácido ursodesoxicólico para o tratamento de doenças hepáticas crônicas de etiologia desconhecida. Foi incluída uma revisão sistemática que avaliou o uso de ácido ursodesoxicólico para o tratamento da cirrose biliar primária, sua indicação em bula.

Rudic *et al* (2012) conduziram uma revisão sistemática que incluiu 16 ensaios clínicos randomizados com 1447 pacientes com cirrose biliar primária. Quatorze ensaios clínicos compararam ácido ursodesoxicólico com placebo e dois ensaios clínicos compararam ácido ursodesoxicólico com “não intervenção”. A duração dos ensaios variou de 3 a 92 meses, com uma mediana de 24 meses. Os resultados mostraram não haver diferença significativa entre o ácido ursodesoxicólico e placebo ou “não intervenção” para os desfechos de mortalidade por todas as causas (45/699 (6,4%) versus 46/692 (6,6%); RR 0,97, IC 95% 0,67-1,42, $I^2 = 0\%$; 14 ensaios clínicos); mortalidade por todas as causas ou transplante de fígado (86/713 (12,1%) versus 89/706 (12,6%); RR de 0,96, IC 95% 0,74-1,25, $I^2 = 15\%$; 15 ensaios clínicos); eventos adversos graves (94/695 (13,5%) versus 107/687 (15,6%); RR 0,87, IC 95% 0,68-1,12, $I^2 = 23\%$; 14 ensaios clínicos); eventos adversos não graves (27/643 (4,2%) versus 18/634 (2,8%); RR 1,46, IC 95% 0,83 a 2,56, $I^2 = 0\%$; 12 ensaios clínicos). O ácido ursodesoxicólico não influenciou o número de pacientes com prurido (168/321 (52,3%) versus 166/309 (53,7%); RR de 0,96, IC de 95% 0,84-1,09, $I^2 = 0\%$; 6 ensaios clínicos) ou com fadiga (170/252 (64,9%) versus 174/244 (71,3%); RR de 0,90, IC de 95% 0,81-1,00, $I^2 = 62\%$; 4 ensaios clínicos). Dois estudos relataram o número de pacientes com icterícia e mostrou um efeito significativo do ácido ursodesoxicólico versus placebo ou nenhuma intervenção numa meta-análise de efeitos fixos (5/99 (5,1%) versus 15/99 (15,2%); RR de 0,35, IC 95% 0,14-0,90, $I^2 = 51\%$; 2 estudos). O resultado não foi apoiado pela meta-análise por efeitos aleatórios (RR 0,56, IC 95% 0,06-4,95). A pressão portal, varizes, varizes hemorrágicas, ascite e encefalopatia hepática não foram significativamente afetadas pelo ácido ursodesoxicólico. O ácido ursodesoxicólico diminuiu significativamente concentração sérica de bilirrubina (MD -8,69 mmol / l, IC 95% -13,90 a -3,48, $I^2 = 0\%$; 881 pacientes; 9 estudos) e atividade da fosfatase alcalina sérica (MD -257,09 U / L, IC 95% -306,25 a -207,92, $I^2 = 0\%$; 754 pacientes, 9 estudos) em comparação com placebo ou nenhuma intervenção. Ácido ursodeoxicólico também pareceu melhorar os níveis séricos de gama-glutamil transferase, aminotransferases, colesterol total e concentração de imunoglobulina M plasmática. O ácido ursodesoxicólico pareceu

ter um efeito benéfico sobre o agravamento do estágio histológico (66/281 (23,5%) versus 103/270 (38,2%); RR de 0,62, IC de 95% 0,44-0,88, $I^2 = 35\%$; 7 ensaios clínicos). Os autores concluíram que os resultados da revisão sistemática não demonstraram quaisquer benefícios significativos do ácido ursodesoxicólico na mortalidade por todas as causas, mortalidade por todas as causas ou transplante de fígado, prurido, ou fadiga em pacientes com cirrose biliar primária. O ácido ursodesoxicólico demonstra ter um efeito benéfico sobre as medidas bioquímicas do fígado e na progressão histológica em comparação com o grupo controle. Todos, exceto um dos estudos incluídos tinham alto risco de viés, e há riscos de resultados com viés de publicação e de erros aleatórios. São necessários ensaios randomizados com baixo risco de viés e baixo risco de erros aleatórios que examinem os efeitos do ácido ursodesoxicólico para cirrose biliar primária ⁽¹²⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Não existe atualmente tratamento específico para o tratamento da hepatopatia crônica por etiologia desconhecida (criptogênica) no SUS. Atualmente, no SUS, existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas específicas para o tratamento da Hepatite Autoimune (2012), da Hepatite viral crônica B (2009) e da Hepatite viral C (2015) e coinfeções ⁽¹³⁾. Estes tratamentos são realizados de acordo com a etiologia e manifestações clínicas da doença.

Ressalta-se que o ácido ursodesoxicólico já foi objeto de solicitação de incorporação ao SUS para o tratamento de doença hepática associada a fibrose cística, com recomendação não favorável de incorporação por não conseguir reverter as manifestações clínicas associadas as doenças ⁽¹⁴⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

Não foram encontradas recomendações em agências internacionais para ácido ursodesoxicólico para o tratamento de hepatopatia crônica criptogênica ou cirrose biliar primária.

Há uma recomendação contrária ao ácido ursodesoxicólico do NICE e do Centro Cochrane do Reino Unido para a doença hepática associada a fibrose cística ⁽¹⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não existem evidências diretas para o uso de ácido ursodesoxicólico para o tratamento de hepatopatia crônica criptogênica. Nos casos de cirrose biliar crônica, o ácido ursodesoxicólico melhora os parâmetros bioquímicos e histológico sem, entretanto, trazer benefícios nos desfechos de mortalidade por todas as causas, mortalidade por todas as causas ou transplante hepático, fadiga e prurido.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. CID-10. K70-K77 Doenças do fígado. Disponível em: www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/k70_k77.htm. Acesso em: 19 out 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. CID-10. B15-B19 Hepatite viral. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/b15_b19.htm. Acesso em: 19 out 2016.
3. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Associação Brasileira de Nutrologia. Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas Crônicas e Insuficiência Hepática. 10 ago 2011. Disponível em: http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/terapia_nutricional_nas_doencas_hepaticas_cronicas_e_insuficiencia_hepatica.pdf; Acesso em: 19 out 2016.
4. Canadian Liver Foundation. Liver Disease in Canada: A Crisis in the Making. An Assessment of liver disease in Canada. 2013. Disponível em: http://www.liver.ca/files/PDF/Liver_Disease_Report_2013/Liver_Disease_in_Canada_-_E.pdf. Acesso em: 19 out 2016.
5. Iachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. Review.
6. European Association for the study of the liver. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. 2013. Disponível em: http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf. Acesso em: 19 out 2016.
7. Brasil. Ministério da saúde. Manual de perícia médica do Ministério da Saúde – II edição. Doença Hepática Abordagem Pericial. Disponível em: www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave. Acesso em: 19 out 2016.
8. Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda. Ursacol. Bula do Profissional. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7508892015&pIdAnexo=2819847. Acesso em: 19 out 2016.

9. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Urso 250. Approval. Label approved on 14/06/2013 (PDF). Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020675s022lbl.pdf>. Acesso em: 19 out 2016.
10. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. Parte II. Disponível em: <www.sbhepatologia.org.br/pdf/RECOMENDACOES_DA_SBH_PARA_COLESTATICAS_PARTE_2_05_08_2015.pdf>. Acesso em: 19 out 2016.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 457, de 21 de maio de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Autoimune. Disponível em: <portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hepatite-autoimune-livro-2012.pdf>. Acesso em: 19 out 2016.
12. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD000551. doi: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.
13. Brasil. Ministério da saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em: 20 out 2016.
14. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ácido ursodesoxicólico para tratamento de doença hepática associada à fibrose cística. Relatório Final de Recomendação. Março 2013. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Incorporados/AcidoUrsodesoxicolico-FibroseCistica-final.pdf>. Acesso em: 20 out 2016.
15. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Quality and Productivity case study. Published: 31 Jan 2013. Disponível em

<<http://arms.evidence.nhs.uk/resources/qipp/914439/attachment?niceorg=true>>. Acesso em: 20 out 2016.