



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de direito Dr Marco Antonio Silva

PROCESSO Nº.:00759838620198130394

SECRETARIA: Vara da Infância e Juventude

COMARCA:Manhuaçu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MVEV

IDADE: 08 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento ácido ursodesoxicólico (UDCA)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID Z944

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento pós-cirúrgico

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG -42368

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:2019- 1641

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Submeto à vossa apreciação o caso de Maria Vitória Eugênio Viana, nascida em 19.9.2011, que foi acometida por uma hepatite fulminante e, por esse motivo, submetida a um transplante hepático. A médica Thaís Costa Nascentes Queiroz prescreveu-lhe o uso de 'Ursacol 150 mg' de 8 em 8 horas. Indago:

1. O medicamento prescrito é adequado ao tratamento? Sim
2. Trata-se de medicamento off label? Não
3. Há alternativa terapêutica disponibilizada pelo SUS? Está disponível no SUS

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática autoimune colestática rara, mais frequente entre a quinta e sexta décadas de vida e apresenta um rácio mulher/homem de 10:1. É caracterizada por inflamação e destruição



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

progressiva dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre, colestase que provoca fadiga e prurido debilitantes, podendo evoluir para cirrose, doença hepática terminal e morte (1,2). O transplante hepático é o último recurso de cura para a CBP, com taxas de sobrevida de 5 e 10 anos em torno de 80% e 70%, respectivamente. No entanto, a recorrência da doença tornou-se um desfecho importante após o transplante hepático. As taxas de prevalência de recorrência de CBP variam entre 1% e 35%, e parecem aumentar com maior acompanhamento. Há evidência crescente de que na etiologia da CBP possam estar envolvidos múltiplos fatores (“multiple hit hypothesis”), como fatores imunológicos, genéticos, epigenéticos e ambientais (2). O termo “Colangite Biliar Primária” é muito recente e veio substituir a denominada “Cirrose Biliar Primária”. Essa mudança da nomenclatura deveu-se ao fato da designação anterior não refletir a história natural da doença na maioria dos doentes. No passado, quase todos os pacientes eram diagnosticados com CBP em um estágio avançado da doença, com sinais e sintomas clássicos da doença (prurido, icterícia e xantomatose), evidência clínica e histológica de cirrose (3). Atualmente, a doença é diagnosticada mais precocemente, em pacientes assintomáticos com estágios histológicos iniciais, quer por parâmetros bioquímicos ou pelo avanço das técnicas imunológicas. No entanto, os dados são principalmente de países desenvolvidos (4). As lesões histológicas da CBP classicamente dividem-se em quatro estágios. A doença não acomete o fígado de modo uniforme, sendo possível observar todos os estágios simultaneamente. A tabela abaixo mostra o sistema mais utilizado: Scheuer (1967) e Ludwig (1978)(1).

9 TABELA 1 - ESTADIAMENTO DAS LESÕES HISTOLOGICAS DA CBP. Estadiamento Scheuer Ludwig I (Portal) Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida II (Periportal) Reação ductular



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

(fibrose periportal presente) Inflamação periportal (fibrose periportal presente) III (Septal) Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente) Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente) IV (Cirrose) Cirrose biliar Cirrose biliar O quadro histológico caracteriza-se por uma colangite não supurativa com destruição do epitélio biliar e infiltração portal de células inflamatórias (1). Os níveis elevados de fosfatase alcalina (FA) e γ -Glutamil Transferase (GGT) constituem os marcadores bioquímicos precoces da CBP, enquanto os níveis de bilirrubina elevados se observam em fases mais avançadas. A elevação da FA e da bilirrubina correlaciona-se com a progressão da doença, enquanto valores mais baixos são preditores de maior sobrevida e de menor necessidade de transplante hepático (5). A positividade para títulos séricos elevados de anticorpos antimitocôndria (AMA) é altamente sugestiva de CBP, sendo detetada em cerca de 95% dos doentes. Além disso, indivíduos assintomáticos AMA-positivos podem eventualmente desenvolver a doença. Os anticorpos antinucleares (ANA) específicos da CBP, com padrões característicos, são encontrados em 25%- 40% dos doentes (2). Apesar de cerca de 50% dos pacientes se apresentarem assintomáticos no diagnóstico, os sintomas mais comuns incluem fadiga, prurido, sonolência diurna, perda de peso, xantelasma palpebral, icterícia, hiperpigmentação cutânea, desconforto abdominal superior, hepatoesplenomegalia, osteodistrofia, osteoporose, colelitíase, síndrome de má absorção e manifestações extra-hepáticas de natureza autoimune (6). O diagnóstico é feito após a exclusão de outras causas de colestase e baseia-se numa combinação de evidências clínicas, bioquímicas, imunológicas e, eventualmente, histológicas. Deve cumprir, pelo menos, 2 de 3 dos seguintes critérios(1, 6): 1. Características clínicas e/ou biológicas de colestase (elevação de enzimas colestáticas sem explicação só é critério se presente em 2 ocasiões com, pelo menos, 6 meses de intervalo) 2. Presença de AMA com títulos $\geq 1:40$ 10 3. Biópsia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

hepática com achados histológicos consistentes com CBP (especificamente, colangite não supurativa e lesão ductal biliar interlobular). Ainda não existem estudos que descrevem dados epidemiológicos para a CBP na população brasileira. Uma revisão sistemática (RS) que selecionou estudos epidemiológicos de base populacional de diversos países mostrou taxas de incidência que variam de 0,33 a 5,8 por 100 mil habitantes por ano e taxas de prevalência 1,91 a 40,2 por 100 mil habitantes por ano. Esse estudo concluiu também que apesar das taxas de incidência e prevalência de CBP possuírem ampla variação, os dados indicam um aumento destas taxas ao longo do tempo, que pode ser explicado pelo aperfeiçoamento das ferramentas diagnósticas, o maior conhecimento da doença, o acesso às modalidades terapêuticas e as estratégias mais exaustivas de localização de casos (7). A CBP é responsável por grande morbimortalidade hepática nos países ocidentais e apesar de se apresentar de forma assintomática na maioria dos doentes e ser detetada por análises de rotina, quase 90% desenvolvem sintomas num período médio de 17.8 anos após o diagnóstico. No diagnóstico, aproximadamente 20% dos doentes exibem sintomas não específicos, como fadiga e prurido, e 10% cirrose e má absorção (8). Os sintomas sistêmicos acarretam um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. O maior estudo de coorte prospectiva de pacientes com CBP existente (UK-PBC patient cohort), concluiu que a maioria dos pacientes não sente que sua qualidade de vida está prejudicada, embora o comprometimento seja relatado por uma minoria considerável. A idade de apresentação da doença está associada ao impacto na percepção da qualidade de vida e aos sintomas que a prejudicam, sendo os pacientes mais jovens mais afetados. Constituem preditores de má qualidade de vida, por ordem decrescente, o isolamento social, a fadiga, a ansiedade e a depressão. A menor capacidade funcional imposta pela fadiga e as implicações sociais do prurido limitam a vida social



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

dos doentes (10). As complicações associadas podem chegar a atingir 55% dos pacientes com CBP, principalmente as mulheres, sendo a Síndrome de Sjogren a doença mais frequente as

A colangite biliar primária/colangite não supurativa crônica ou cirrose biliar primária é uma inflamação dos canais biliares intrahepáticos que finalmente conduz à cicatrização e obstrução dos mesmos. A utilização do termo colangite biliar primária visa não criar estigma sobre os pacientes com termo cirrose apesar de trata-se da mesma doença. 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. 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.

Os usos aprovados pela ANVISA são:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 -Telefone (31) 32376282

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.

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. 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 567 pacientes. Cinco utilizaram a dose padrão, e três,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 -Telefone (31) 32376282

altas doses de ácido ursodesoxicólico. Não houve diferença significativa na mortalidade, no prurido, na fadiga, em colangiocarcinoma e na progressão histológica. 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 autoimunes. 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.

Tratamentos disponíveis no SUS

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO : excreção de ácidos biliares, diminuindo a toxicidade da bile e inibindo a morte de células hepáticas
Os membros da CONITEC presentes na 71ª reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do Ácido Ursodesoxicólico para Colangite
“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 **Incorporar o ácido ursodesoxicólico para colangite biliar, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e negociação de preço no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.** Art. 2º Conforme determina



o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias. Art. 3º 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. 4º. A Portaria entrou em vigor na data da publicação.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ De acordo com decreto acima o uso do ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária /cirrose hepática, **deve estar disponível no SUS a partir de 04 de abril de 2019.**
- ✓ Como trata-se de procedimento de alto custo a cargo da Secretaria de Estado da Saúde

V – REFERÊNCIAS:

- 1) CONITEC SUS <http://conitec.gov.br/>.
- 2).Portal CNJ
- 3) RENAME 2017
- 4) Cirrose biliar primária. Manual Merck. Acesso em: 30/11/2012.
Disponível em:<http://www.manualmerck.net/?id=143&cn=1155>
- 5) 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>
- 6) 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.
- 7) Ministério da Saude. Nota Técnica ABS N° 02 /2012/ NUT/ CODAJUD/ CONJUR-MS. Ácido ursodesoxicó
- 8) Tabela SUS_



VI – DATA 26/11/2019

NATJUS TJMG