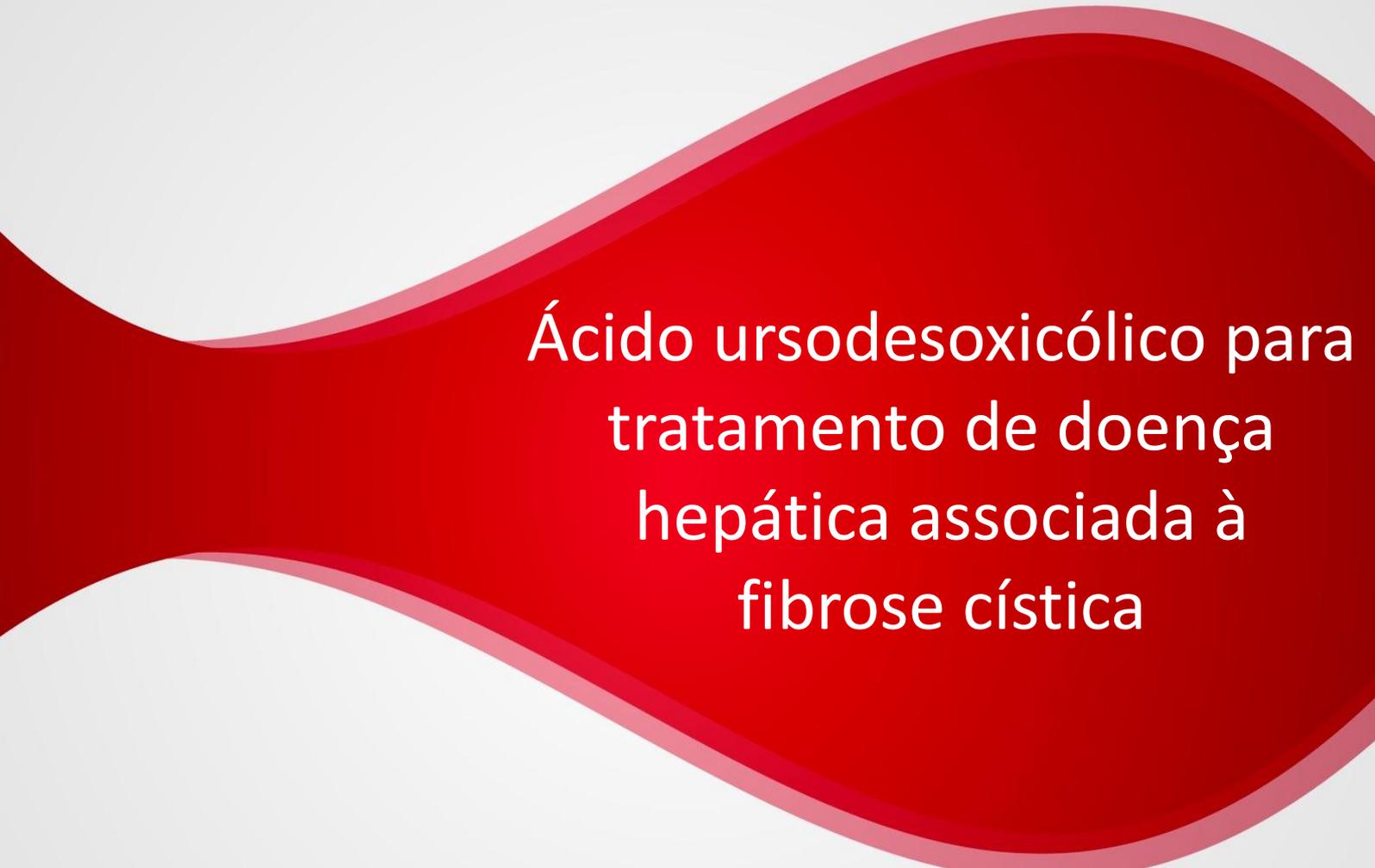


Ministério da Saúde

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

Março de 2013

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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

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 a 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 a 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 pareceres conclusivos 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da 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.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos 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.	A DOENÇA	6
2.	A TECNOLOGIA	8
3.	ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	11
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	11
3.2	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	13
3.3	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	15
4.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	32
5.	CONCLUSÃO	33
6.	RECOMENDAÇÕES DA CONITEC.....	33
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	33
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	34
9.	DECISÃO.....	34
10.	REFERÊNCIAS	36

1. A DOENÇA

A fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos^{1,2}. No Brasil, a incidência ainda é ignorada. Contudo, estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo^{1,2}. Revisão narrativa³ mostrou que Paraná, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo apresentaram taxas de incidência de 1:9.520, 1:8.779, 1:9.115, e 1:8.403, respectivamente.

A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença.^{1,2}

A patofisiologia básica da FC é relacionada ao transporte anormal de íons cloreto, causado pela mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene* - **CFTR**), localizado no cromossomo 7. As mutações causam produção de muco e secreção anormais no pulmão, intestino, pâncreas e sistema hepatobiliar. Como resultado, o lúmen desses órgãos torna-se obstruído, levando ao quadro clínico associado à doença.⁴

A FC é conhecida como uma doença pulmonar, visto que a mortalidade e morbidade da doença é altamente associada às complicações pulmonares.⁴

As complicações no trato gastrointestinal têm se tornado uma causa importante de morbidade, devido ao aumento da expectativa de vida.⁵ As manifestações gastrointestinais da doença podem ser divididas em três categorias: intestinal, pancreática e hepatobiliar.⁴

A doença hepática manifesta-se por meio da expressão do CFTR no epitélio biliar. A bile produzida pelos pacientes com FC é densa e viscosa; por isso, causa bloqueio dos ductos biliares intra-hepáticos. Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da doença hepática incluem baixa secreção de mucinas das glândulas submucosas e aumento dos ácidos biliares glicina-conjugados. Ambos contribuem para o fluxo diminuído e, ao mesmo tempo, concentração aumentada da bile, resultando em **colestase** (diminuição do fluxo biliar devido à obstrução nos ductos biliares pequenos – intra-hepática – e grandes – extra-hepática)⁶. A obstrução dos ductos biliares causa a liberação de agentes pro-inflamatórios e fatores de crescimento que induzem a síntese de colágeno nos espaços-porta,

levando a fibrose progressiva e finalmente cirrose. A progressão da **colestase** para **cirrose** pode levar anos ou décadas. Poucos pacientes desenvolvem doença hepática grave. A variação genética nos genes 'não-CFTR' também pode ser um determinante importante de susceptibilidade.⁴

Muitas vezes a doença hepatobiliar é assintomática até o seu estágio final. Por isso, pode ser de difícil diagnóstico. Além disso, exames de rotina não correlacionam de maneira eficiente a gravidade da doença.⁴

Existem múltiplas manifestações de doença hepática relacionada à FC. As mais comuns são elevação assintomática das enzimas hepáticas e hepatoesplenomegalia. Um subgrupo de pacientes desenvolve cirrose, a qual pode progredir para o último estágio da doença hepática.⁴

As manifestações clínicas da doença são⁴:

- **elevação da fosfatase alcalina sérica**, em pelo menos 10% dos pacientes; **aproximadamente 30% dos pacientes tem níveis elevados da fosfatase alcalina e da aspartato aminotransferase – AST (a significância clínica disso não é bem esclarecida);**
- **hepatomegalia lobular;**
- **cirrose biliar focal**, causada por bile espessa; a cirrose biliar leva à doença progressiva do fígado em cerca de 10 a 20% dos pacientes, com desenvolvimento de **fibrose periportal progressiva, cirrose multilobular (1-2% dos pacientes com FC) e hipertensão portal sintomática;**
- **hipertensão portal** (em pacientes com doença hepática avançada), em 2 a 5% dos pacientes com FC.;
- **Colelitíase** (incidente em até 12% dos pacientes) que pode resultar em perda excessiva de ácidos biliares nas fezes com consequente produção de bile litogênica. **Outro fator que também contribui para a formação dos cálculos biliares é a** produção anormal de mucina. Pacientes com FC tem uma prevalência de cálculos biliares maior, quando comparada aos controles pareados por idade;
- **Esteatose**, a qual pode ser relacionada a múltiplos fatores (desnutrição, deficiência de ácidos graxos essenciais, ingestão alcoólica, fatores genéticos); a relação da esteatose e o desenvolvimento da cirrose em FC não é bem esclarecida.

- **Colestase neonatal**, frequentemente associada a uma história de íleo meconial e nutrição parenteral prolongada. Pode existir um maior risco para o desenvolvimento de cirrose neste grupo de pacientes;
- **Microvesícula biliar**, cuja patogênese não é totalmente conhecida. Uma teoria é a de que é causada por uma anormalidade no desenvolvimento da vesícula biliar fetal, a qual tem elevada expressão de CFTR;
- deficiências nutricionais e disfunção hepática.

Em contraste com outras formas de doenças crônicas, manifestações cutâneas como icterícia, eritema palmar, hemangioma aracniforme, hemorragia por varizes gastrointestinais e encefalopatia são raras.⁴

A doença hepática em crianças

É rara a ocorrência de doença hepática significativa na infância, mas pode ser o sintoma inicial de FC. A maioria das crianças apresenta-se com hiperbilirrubinemia conjugada prolongada; poucas exibem hepatomegalia maciça causada pela infiltração de gordura do fígado associada à desnutrição. A hepatomegalia tende a regredir quando se melhora o estado nutricional. Raramente, a obstrução biliar pode ser muito grave durante a infância, mimetizando **atresia biliar** (destruição progressiva ou ausência de parte ou total dos ductos biliares extra-hepáticos, resultando na completa obstrução do fluxo da bile)^{4,6}.

É normalmente detectada quando exames de rotina apresentam enzimas hepáticas anormais. A Fundação da Fibrose Cística⁷ recomenda que as enzimas hepáticas (AST, ALT e fosfatase alcalina) sejam checadas anualmente. A gama glutamil transpeptidase (GGT) ou 5'nucleotidase são tipicamente mais elevadas que os níveis de AST e ALT. Os níveis de bilirrubina sérica não são tão elevados, exceto no final do curso da doença. Estas crianças podem também apresentar hepatomegalia e esplenomegalia (esta pode gerar dor no quadrante esquerdo superior).⁴

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: ácido ursodesoxicólico

Nome comercial: Ursacol®

Fabricante: Zambon Laboratórios Farmacêuticos

Data de expiração da patente: O produto não tem proteção patentária no Brasil.

Indicação aprovada na Anvisa⁸:

- **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.
- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária.
- Alterações qualitativas e quantitativas da bile;
- **Colecistopatia calculosa** em vesícula biliar funcionante;
- **Litíase residual do colédoco ou recidivas** após intervenção sobre as vias biliares;
- Síndrome dispéptico-dolorosas das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associadas;
- Alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides;
- Terapêutica coadjuvante da litotripsia.

Indicação proposta para incorporação: tratamento de doença hepática relacionada à fibrose cística.

Posologia / tempo de tratamento: administração por via oral. Apresentações de 50, 150 e 300 mg. Para uso prolongado, com o intuito de se **reduzir as características litogênicas da bile**, a posologia média é de 5 - 10 mg/kg; na maior parte desses casos, a posologia média diária fica entre 300 e 600 mg ou seja, 2 a 4 comprimidos de 150 mg ao dia ou podendo ser utilizado 1 comprimido de 300 mg 2 vezes ao dia (pela manhã e a noite). Para se manter as **condições ideais para a dissolução de cálculos já existentes**, a duração do tratamento deve ser de pelo menos 4 a 6 meses, podendo chegar a **12 meses ou mais**. **Nos sintomas dispépticos e no tratamento de manutenção**, geralmente são suficientes doses de 50 mg, 3 vezes ao dia ou 150 mg 2 vezes ao dia. Estas doses podem ser modificadas a critério médico, de acordo com cada caso, **adotar doses sensivelmente maiores**. Na **terapêutica litolítica** associada ao **ácido quenodesoxicólico**, as doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico considerando que a associação deve alcançar a dose de 10 a 15 mg/kg/dia. **Terapêutica coadjuvante na litotripsia extracorpórea:** 8 mg/kg/dia, associado ao **ácido quenodesoxicólico 7 mg/kg/dia**, de 2 a 3 semanas antes até 1 mês após a intervenção (a bula apresenta, além desse período de **1 mês**, outra informação sobre o tempo de tratamento após litotripsia extracorpórea: **um ano** de terapia).

Cirrose biliar primária: estágios I a III: a dose de ácido ursodesoxicólico deve ser de 12 a 15 mg/kg/dia. Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: iniciar o tratamento com a dose normal de 12 a 15 mg/kg/dia; deve ser realizado controle da função hepática. **Cirrose biliar primária** estágio IV com bilirrubina sérica aumentada: iniciar o tratamento com a metade da dose normal, 6 a 8 mg/kg/dia. Em seguida, deve-se acompanhar a função hepática durante algumas semanas (entre duas e seis semanas). Caso não seja constatado agravamento da função hepática (Fosfatase Alcalina, ALT, gama-GT, bilirrubina), a dose pode ser aumentada até o nível habitual. As demais funções hepáticas devem ser controladas novamente **após algumas semanas**. Caso a função hepática permaneça estável, o paciente pode continuar com esta dose **por longo prazo**. A dose diária deve ser administrada 2 ou 3 vezes ao dia, dependendo da apresentação utilizada, após as refeições. Poderá ser administrada a metade da dose diária após o jantar.

Por fim, a bula recomenda que os comprimidos sejam ingeridos com água ou leite, e que a ingestão antes de deitar estimula o ciclo entero-hepático, com aumento da eficácia.

Tempo de tratamento: de acordo com o demandante, o uso deve ser por tempo indeterminado, desde o momento do diagnóstico dessa doença hepática.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

APRESENTAÇÃO	PF ICMS 18%
Embalagem com 20 comprimidos de 50 mg	R\$ 17,72
Embalagem com 20 comprimidos de 150 mg	R\$ 43,84
Embalagem com 20 comprimidos de 300 mg	R\$ 86,59

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para incorporação
Embalagem com 20 comprimidos de 50 mg	R\$ 17,72
Embalagem com 20 comprimidos de 150 mg	R\$ 43,84
Embalagem com 20 comprimidos de 300 mg	R\$ 86,59

Contraindicações⁸:

- Icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves;
- Gravidez;
- **Colecistite:** um **cálculo volumoso** pode obstruir o colo da vesícula, causando exclusão biliar; a estase biliar pode provocar colecistite química que, se infectada, pode tornar-se grave;
- Cólicas biliares frequentes: os cálculos de menor diâmetro podem migrar periodicamente para o duodeno – esta migração pode ser acompanhada de cólicas;
- Insuficiência renal grave;
- **Processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso;**
- Uso de contraceptivos hormonais;
- Úlcera gastroduodenal em fase ativa;
- **Alterações hepáticas e intestinais**, que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares (reseção ou ileostomia, ileíte localizada, **colestase extra e intra-hepática**, distúrbio hepático agudo ou crônico grave).
- Pacientes em **estado terminal de cirrose biliar primária**.
- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Eventos adversos⁸: diarréia; **aumento dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, gama glutamil-transferase e bilirrubinas entre os pacientes com cirrose biliar primária estágio IV.** De acordo com a bula, os valores voltaram aos níveis normais após a descontinuação do tratamento.

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: rotina clínico-laboratorial de acompanhamento da função hepática dos pacientes (conforme descrito pelo demandante); **administração de ácido quenodesoxicólico quando na terapêutica coadjuvante na litotripsia extracorpórea e terapêutica litolítica (conforme destacado na bula).**

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Zambon Laboratórios Farmacêuticos LTDA.

3.1 Evidência clínica

O demandante informou que o medicamento é eficaz em alterar a história natural da doença. Para isso, fez revisão sistemática sobre o uso do ácido ursodesoxicólico no tratamento da doença hepática associada à fibrose cística. A revisão incluiu quatro ensaios clínicos, sem meta-análise. Contudo, já existe revisão Cochrane sobre o tema, com meta-análise, incluindo três dos quatro

ensaios descritos pela empresa. Por isso, a avaliação da evidência, nesta parte d

Table II. Effects of ursodeoxycholic acid on liver-enzyme profile

Test	Normal values	After 6 mo of placebo administration (n = 19)	After 6 mo UDCA (n = 19)		After 25 mo UDCA (n = 13)	
		(Mean ± SEM)	(Mean ± SEM)	(% Change)	(Mean ± SEM)	(% Change)
AST	<43 IU/L	95.6 ± 17.4	61.0 ± 8.8	(-28.2 ± 9.2)	48.9 ± 7.2*	(-41.1 ± 10.6)
ALT	<25 IU/L	70.8 ± 10.7	40.3 ± 6.8†	(-38.8 ± 8.4)	47.0 ± 9.5*	(-35.7 ± 15.7)
GGT	<30 IU/L	70.7 ± 9.1	21.3 ± 2.6‡	(-68.3 ± 3.1)	27.0 ± 5.7†	(-58.7 ± 9.8)

Significant differences from placebo values.

*p <0.05.

†p <0.01.

‡p <0.001.

io, será restrita ao ensaio clínico não contido na revisão Cochrane. Os demais serão avaliados no item “**3.3 Evidência científica**”.

O ensaio clínico de Lepage⁹ duplo cego, cruzado, com um ano de duração, teve como objetivo avaliar a eficácia do UDCA **na deficiência de ácidos graxos essenciais** nos pacientes com doença do fígado associada à FC. Os desfechos foram baseados nos **perfis lipídicos e no status de vitaminas lipossolúveis**. Foram recrutados 19 pacientes com evidência bioquímica da deficiência de ácidos graxos essenciais. A dose do medicamento foi de 15mg/kg/dia; caso não tenha sido alcançada a redução na alanina transaminase e (ou) na aspartato transaminase, após 2 meses de tratamento, as doses eram aumentadas para 30mg/kg/dia.

O perfil lipídico médio após seguimento de 25 meses foi melhor: nos triglicerídios (p<0,002), **colesterol** (p<0,02) e **ácidos graxos totais** (p<0,006). O medicamento também melhorou o **perfil de ácidos graxos essenciais**, indicado pelo aumento (p<0,05) na concentração do **ácido graxo 6-n** e redução (p<0,04) na razão dos ácidos graxos 20:3n-9/20:4n-6. Não houve diferenças significativas nos níveis de **vitamina E**. O medicamento alterou o metabolismo do retinol; houve aumento (p<0,02) na razão molar de retinol não esterificado/retinol ligado à proteína. Consequentemente, ésteres retinil, os quais representam menos de 3% do retinol circulante, reduziram (p<0,05) de 13.7% ± 3.6% para 8.1% ± 1.7%.

Embora a normalização das enzimas hepáticas não fosse o objetivo principal do estudo, o pesquisador mostrou que, após 6 e 12 meses de tratamento, pacientes tiveram redução significativa nos níveis de GGT. Houve redução, mas não normalização, das enzimas AST e ALT.

O autor do estudo concluiu que o UDCA altera o metabolismo das lipoproteínas e melhora o status dos ácidos graxos livres e retinol de pacientes com FC e doença hepática.

Não se sabe como estes desfechos podem evitar a progressão ou prevenir a doença hepática associada à FC.

Além da informação desse ensaio clínico, o demandante ressaltou os benefícios do UDCA: na redução da colestase e do dano hepático; por possuir atividade anti-inflamatória e de drenagem biliar; na melhora nutricional, pulmonar, funcional e histológica; na reversão de alteração ultra-sonográfica precoce do fígado; em evitar e (ou) interromper a progressão da doença hepática. Entretanto, não apresentou evidências para esses benefícios.

3.2 Estudos de Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE). é uma avaliação microeconômica, constituindo uma análise comparativa de cursos alternativos de ação tanto em termos de custos como de consequências: a diferença de custos (custo incremental) é comparada com a diferença de consequências, na forma de razão entre a diferença de custos e a diferença de consequências. A ACE supõe uma escolha entre intervenções, assumindo a escassez de recursos.¹⁰

A escolha por este tipo de análise não foi justificada pela empresa em relação à questão de pesquisa abordada.

A população-alvo do estudo foi de pacientes com doença hepática associada à fibrose cística. As intervenções comparadas foram: i) ácido ursodesoxicólico; e ii) nenhum tratamento.

A perspectiva adotada foi a do SUS.

O horizonte temporal de análise foi de 1 ano, com base na duração de tempo máximo dos estudos clínicos desenvolvidos para avaliação da eficácia do medicamento nesta indicação. Ele utilizou os resultados obtidos da administração do medicamento por 6 meses como proxy para os resultados de 1 ano.

Não houve aplicação de taxa de desconto em função do curto horizonte temporal.

Segundo o demandante, a AVE foi realizada com base nos resultados de um único estudo clínico (descrito acima, no item **3.1 Evidência Clínica**).

De acordo com o demandante, o dado de eficácia utilizado foi porcentagem de pacientes que atingiram a normalização das enzimas hepáticas. Contudo, após avaliação da evidência, esse dado não foi encontrado no estudo clínico. Os valores utilizados pelo demandante, na verdade, foram as médias dos valores séricos das enzimas hepáticas dos 19 pacientes.

A dose do medicamento, objeto da avaliação, foi de 20mg/kg. Outros cenários alternativos propostos foram de doses de 10mg/kg e 30mg/kg. Observa-se que as doses 20 e 30 mg/kg excedem aquelas propostas na posologia da bula.

O demandante não incluiu em sua análise dados de segurança, visto que os estudos não mostraram a ocorrência de eventos adversos.

O cálculo do custo utilizou o preço do medicamento de 150mg, apresentação de 20 comprimidos, igual a R\$ 43,84. O custo médio incremental foi de R\$3.200,32 em um ano. Considerando-se os cenários alternativos (doses variando de 10mg/kg a 30mg/kg), os custos vão de R\$1.600,16 a R\$5.600,56.

Embora não tenha se baseado nos desfechos hipertensão portal, transplante de fígado, varizes esofágicas, a empresa informou que o custo do tratamento dessas complicações pode chegar a R\$81.900,00. Estes custos foram relacionados à necessidade de transplante, hospitalizações, uso de *shunt* intra-hepático porto-sistêmico e endoscopia digestiva alta.

Cabe ressaltar que a análise de custo-efetividade é a diferença entre custos de duas ou mais intervenções em saúde, medidos em unidades monetárias (\$), divididos pela diferença de efetividades das intervenções (desfecho clínico). Não tendo sido esta a sistemática utilizada pelo demandante, os benefícios devem ser preferencialmente desfechos de impacto para o paciente, como anos de vida ganhos. Desta forma, não seria possível concluir se o ácido ursodesoxicólico seria custo-efetivo ou não no tratamento doença hepática associada à fibrose cística.

3.3 Evidências científicas

3.3.1 Revisões sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme), Embase, e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram considerados os

estudos publicados até o dia 15/08/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Foi selecionada uma revisão sistemática¹¹ de ECR, da eficácia e da segurança do ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática na Fibrose Cística. Os ensaios clínicos encontrados foram os mesmos descritos na evidência do proponente.

Devido à pequena quantidade de estudos encontrados, todos os resumos foram avaliados. Foram excluídos: estudos em animais; estudos observacionais/descritivos; revisões narrativas; séries de casos; in vitro; relato de casos; opinião de especialistas; estudos de fase II; intervenção cirúrgica; estudos sobre diagnóstico; outro ácido biliar; estudos com resumo não disponível; idiomas alemão, hebraico e francês.

Bases de dados	Termos de busca	Resultados	Selecionados
Biblioteca Cochrane	Ursodeoxycholic and Acid and Cystic and Fibrosis Em revisões sistemáticas Cochrane	3	1 ¹¹
	("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]) AND "Cystic57 Fibrosis"[Mesh] Data de busca: 23/07/2012		2 ^{12, 13}
Pubmed	"Ursodeoxycholic acid" and "cystic fibrosis" LIMITE: revisões sistemáticas Data da busca: 15/08/2012	3	0
	'ursodeoxycholic acid'/exp AND 'cystic fibrosis'/exp Data da busca: 25/07/2012	265	0
	'ursodeoxycholic acid'/exp AND 'cystic fibrosis'/exp AND [embase]/lim	250	0
Embase	'ursodeoxycholic acid'/exp AND 'cystic fibrosis'/exp AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [medline]/lim	10	0
Biblioteca Virtual em Saúde	"Ursodeoxycholic Acid" AND "Cystic Fibrosis" > humans > therapy	65	1 ¹⁴

Revisão sistemática Cochrane avaliou o uso de UDCA para doença hepática relacionada à fibrose cística. Foram incluídos no estudo ensaios clínicos randomizados (publicados ou não) e quase-randomizados.

A população foi de crianças e adultos, de todas as idades, com fibrose cística diagnosticada clinicamente e pelo teste do suor ou genético, de todos os níveis de gravidade da doença e com qualquer nível de comprometimento hepático.

A intervenção foi UDCA, comparado a um grupo controle recebendo placebo ou não recebendo qualquer terapia adicional (ou seja, ambos os grupos recebendo a terapia convencional para FC). O UDCA foi administrado por via oral, em qualquer dose, dado por um período de pelo menos 3 meses.

Após avaliação, quatro estudos foram excluídos da revisão Cochrane: dois deles porque não incluíram um braço placebo/braço “não UDCA”; um porque não era ECR; um possuía a tempo de seguimento de apenas 6 semanas.

Desfechos primários:

- Normalização das enzimas hepáticas: quantidade de pacientes que possuíam enzimas hepáticas fora dos limiares e que, após o tratamento, conseguiram normalizar, em pelo menos uma ocasião, de acordo com método indicado;
- redução do hepatomegalia, medida por ultrassom;
- necessidade de transplante de fígado.

Desfechos secundários:

- mortalidade;
- índices de avaliação nutricional: ganho de peso, IMC, Escore Z (uma medida do status nutricional, na qual o peso é expresso como uma porcentagem ideal para a altura e então é comparada a um desvio-padrão para a população e outros índices (se relatado));
- desenvolvimento de hipertensão portal, relacionada ao aumento do baço (aumento de pelo menos 15%); direção do fluxo da veia porta; velocidade do fluxo da veia porta; varizes esofagianas (detectadas pelo ultrassom); ou outras complicações relacionadas (hematêmese, redução na contagem de plaquetas ou uma redução na contagem de células brancas).
- Normalização da excreção biliar, documentada pela cintilografia hepática.

Resultados

Os três ensaios contam, no total, 118 participantes. A faixa etária dos participantes foi de 4–32 anos. As doses de UDCA dadas variaram de **10-20mg/kg/dia**.

Desfechos importantes de longo prazo, como morte ou necessidade de transplante do fígado, não foram avaliados. **Apenas 2 dos desfechos definidos em protocolo o foram: índices nutricionais (ganho de peso e medidas de pregas cutâneas) e excreção biliar.**

Onde possível, foram produzidos dados quantitativos.

Estudo	Colombo ¹²	Merli ¹³	O'Brien ¹⁴
Desenho dos estudos	Considerado complexo Desenho de estudo fatorial paralelo. Ensaio multicêntrico. 55 participantes, randomizados para receber UDCA ou placebo. Posteriormente, cada grupo foi randomizado para receber taurina ou um segundo placebo (formação de 4 grupos paralelos). Foram utilizados apenas os dados dos participantes que não receberam taurina (28 pacientes, dos 55 totais, foram considerados para análise).	Considerado complexo 51 participantes; randomizado; Grupos: UDCA (monoterapia) ou UDCA (com taurina); placebo. A sequência de tratamento foi randomizada em um desenho cruzado. Para evitar carryover, usou-se apenas os dados dos primeiros 6 meses de tratamento (UDCA versus placebo); os dados brutos foram cedidos pelo autor. 6 pacientes no grupo UDCA e 12 pacientes no grupo placebo	12 participantes; randomizados para UDCA ou nenhum tratamento adicional (além de enzimas pancreáticas e suplementos calóricos dados por via oral, que também administrados pelo grupo intervenção). O autor forneceu os dados brutos do ensaio.
Comparador	Placebo	Placebo	Nenhuma terapia (Apenas terapia convencional)
Intervenção	UDCA 15 ± 3 mg/kg/dia	UDCA 10-12 mg/kg/dia	UDCA 20 mg/kg/day
Presença de doença hepática	Em todos os pacientes	Em 10/51 pacientes	Em todos os pacientes, sendo que 11 pacientes dos 12 totais apresentaram doença hepática avançada (hipertensão portal, características histológicas de fibrose ou cirrose).
Período de seguimento	12 meses	6 meses	6 meses

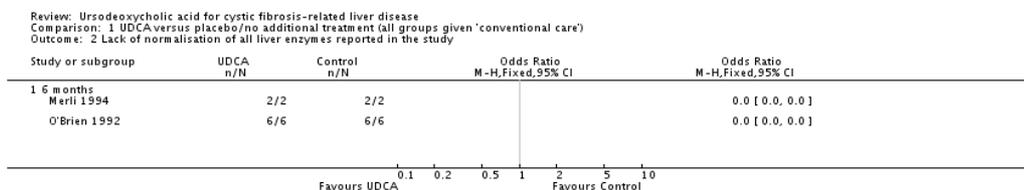
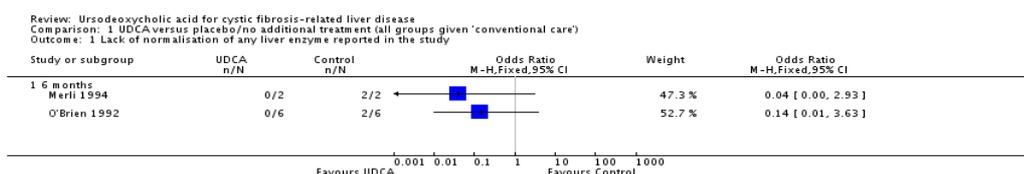
Alocação	<p>Randomizado</p> <p>Declarou o método de randomização.</p> <p>Classificado como ensaio de baixo risco de viés.</p> <p>Descreveu a manutenção do sigilo da alocação; considerou como adequada a alocação sigilosa.</p>	<p>Randomizado</p> <p>Não declarou o método de randomização; por isso, classificado como ensaio de risco incerto de viés.</p> <p>Não descreveu o sigilo da alocação; por isso, julgado por ter risco incerto de viés.</p>	<p>Randomizado</p> <p>Não declarou o método de randomização</p> <p>Classificado como ensaio de risco incerto de viés.</p> <p>Descreveu a manutenção do sigilo da alocação; considerou como adequada a alocação sigilosa.</p>
Cegamento	<p>Duplo cego</p>	<p>O autor do ensaio não afirma explicitamente que houve cegamento. Contudo, o autor da RS pressupõe que ocorreu pelo menos cegamento, visto que o grupo controle recebeu comprimidos de glicose.</p>	<p>Não foi possível cegar o estudo, pois os grupos eram formados pelo grupo intervenção ou grupo “sem nenhum tratamento adicional”</p>
Análise por intenção de tratar	<p>Fez análise por intenção de tratar.</p>	<p>Não fez análise por intenção de tratar</p>	<p>Fez análise por intenção de tratar.</p>
Principais limitações	<p>Uso de taurina, visto que: o uso de UDCA causa depleção de taurina.</p> <p>Não se sabe o efeito da associação taurina + UDCA, tampouco da taurina (monoterapia) na doença hepática da FC.</p> <p>Os grupos apresentaram diferentes fatores prognósticos basais: declarou que os 5 únicos participantes com varizes esofágicas e 7 de 8 participantes com níveis anormais de bilirrubina sérica foram alocados para o grupo UDCA; apenas 4 participantes não tinham níveis normalizados de enzimas hepáticas .</p> <p>Tamanhos pequeno das amostras.</p>	<p>Uso de taurina, visto que: o uso de UDCA causa depleção de taurina.</p> <p>Não se sabe o efeito da associação taurina + UDCA, tampouco da taurina (monoterapia) na doença hepática da FC.</p> <p>Devido ao uso apenas dos participantes do 1º período do estudo cruzado, houve desequilíbrio no nº de participantes de cada braço (6/12).</p> <p>Desfechos que avaliaram alterações nos parâmetros altura e peso não são ideais, visto que são medidas que se alteram no tempo transcorrido (principalmente crianças e adolescentes); deveriam ter sido efetuada análise de subgrupo.</p> <p>Perda de seguimento: 9 pacientes (total: 51 participantes).</p> <p>Não foram fornecidos dados brutos de dois participantes.</p> <p>Tamanhos pequeno das amostras.</p> <p>População heterogênea.</p>	<p>Ausência de cegamento.</p> <p>pequeno tamanho das amostras.</p>

Em 2005, Colombo¹⁵ apresentou dados de sobrevida de seguimento (obtidos pelo formulário de coleta de dados enviados por cada centro) do ECR conduzido anteriormente. Informações foram obtidas de 53 dos 55 participantes “originais” (duas perdas de seguimento), de uma mediana de seguimento total de 13,6 anos; os dados de seguimento fornecidos consideraram todos os pacientes em uma coorte completa, e não por grupo randomizado. A maioria dos participantes **continuou** a terapia com UDCA após o final do estudo (mediana de dose diária de 666mg).

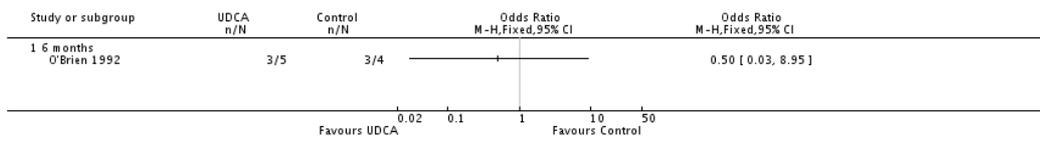
Essas possíveis interações e a complexidade dos desenhos dos estudos causaram dificuldades na interpretação dos dados combinados em meta-análise. Além disso, o número de participantes avaliados nas tabelas e figuras era menor que o valor de cada amostra (para alguns desfechos).

Desfechos primários:

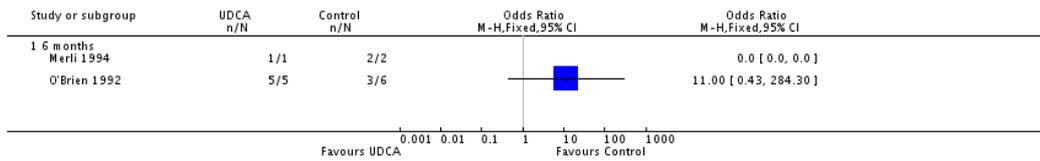
- **Normalização das enzimas hepáticas** - O objetivo foi examinar o efeito do UDCA sobre a bioquímica hepática anormal, ao comparar a quantidade de participantes em ambos os grupos que tiveram enzimas hepáticas reduzidas a um limiar aceitável em vários períodos de tempo. Não se descreveu como um desfecho medido nos três ECR. Por isso, substituiu-se esse desfecho por outro: melhora de anormalidades da função hepática, medida em todos os 3 ECR. Em dois ensaios^{13,14} foi possível medir a normalização das enzimas hepáticas, devido a disponibilidade dos dados brutos. Os resultados foram avaliados de três maneiras: normalização de qualquer enzima hepática (OR 0,09 IC 95%; 0,01-1,24); normalização de todas as enzimas hepáticas (OR não calculado: nenhum participante desses dois ensaios normalizaram todas as enzimas); e normalização das enzimas hepáticas individuais (OR menor que 1, para 3 das 4 enzimas; intervalos de confiança muito amplos).



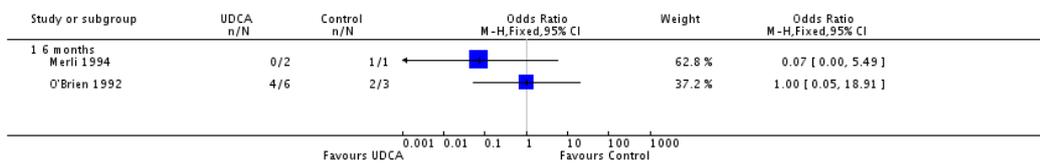
Review: Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
 Comparison: 1 UDCA versus placebo/no additional treatment (all groups given 'conventional care')
 Outcome: 3 Lack of normalisation of 5' nucleotidase



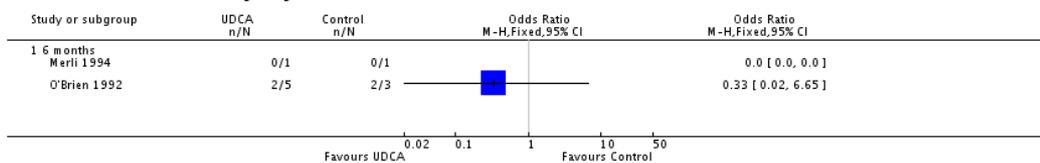
Review: Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
 Comparison: 1 UDCA versus placebo/no additional treatment (all groups given 'conventional care')
 Outcome: 4 Lack of normalisation of aspartate transaminase



Review: Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
 Comparison: 1 UDCA versus placebo/no additional treatment (all groups given 'conventional care')
 Outcome: 5 Lack of normalisation of alanine transferase



Review: Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
 Comparison: 1 UDCA versus placebo/no additional treatment (all groups given 'conventional care')
 Outcome: 6 Lack of normalisation of gamma glutamate transferase

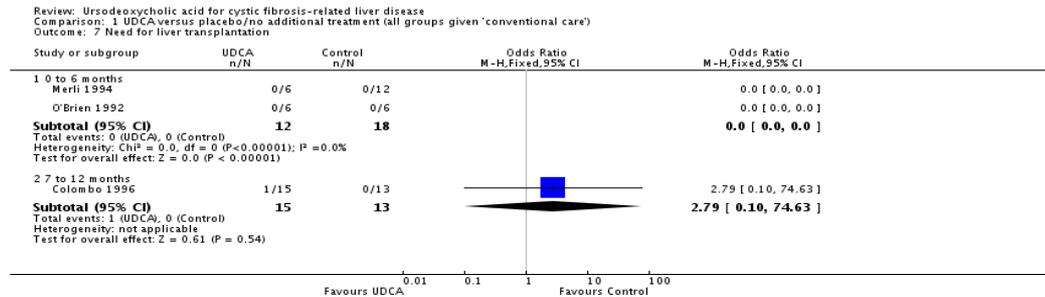


- Redução da hepatomegalia, medida por ultrassom: efeito não avaliado em nenhum dos 3 ensaios.
- Transplante do fígado: A necessidade de transplante não foi especificamente utilizada como um desfecho em nenhum dos 3 RCTs. Contudo, um ensaio^{12,15} relatou que um participante, que inicialmente era portador de cirrose multilobular e varizes esofágicas, foi alocado para o tratamento com UDCA e, posteriormente, saiu do estudo devido deterioração da função hepática. Este paciente evoluiu para transplante. Contudo, o intervalo de confiança do OR gerado foi muito amplo e não foi possível descrever conclusões sobre a eficácia do medicamento em evitar transplante.

O mesmo autor relatou que a necessidade de transplante do fígado é desfecho de longo tempo de seguimento^{12,15}. Seis participantes submeteram-se a transplante do fígado. Contudo, como citado anteriormente, estes dados de

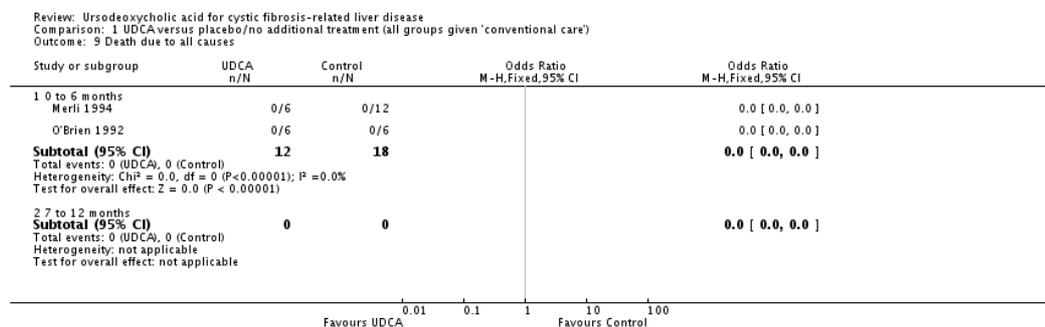
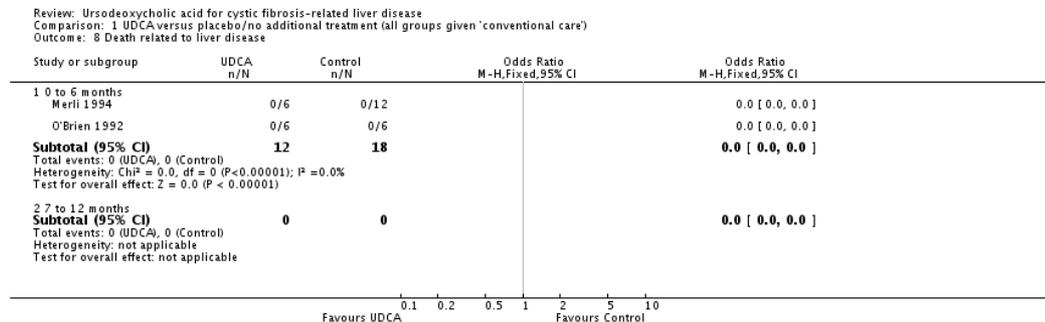
longo prazo foram obtidos de coortes completas, não por grupos randomizados. Portanto, não é possível descrever conclusões definitivas sobre a influência da terapia em evitar transplante.

Nenhum participante dos outros dois ensaios (6 meses de seguimento)^{13, 14} foi submetido a transplante (dados não publicados; obtidos por informação pessoal).



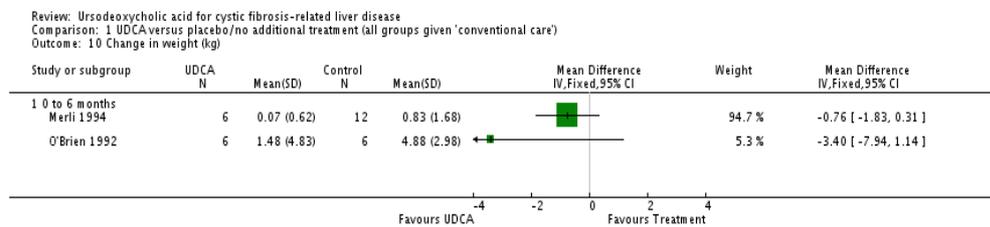
Desfechos secundários:

- **Mortalidade:** a mortalidade não foi avaliada em nenhum dos 3 ECR. Contudo, ocorreram 13 mortes na coorte de seguimento do estudo de Colombo¹⁵; nenhuma delas relacionada à doença hepática. Estes dados de longo prazo também foram avaliados como seguimento de uma coorte completa. Por isso, não foi possível descrever qualquer conclusão definitiva sobre os efeitos da terapia com UDCA na mortalidade baseado nesses dados.



- **Índices nutricionais:**

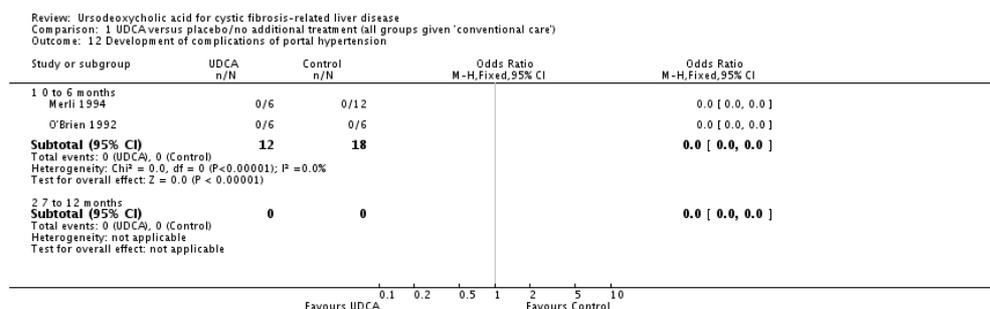
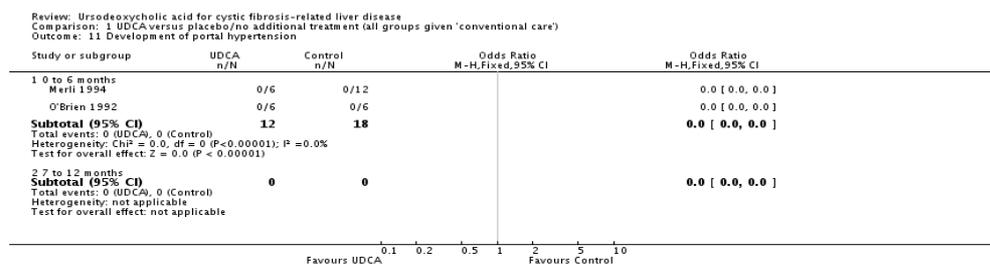
Ganho de peso – foi avaliado em apenas um ECR¹⁴. Merli avaliou ganho de massa ponderal antes/depois dos seis meses¹³. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.



Medidas das dobras cutâneas – avaliado em dois ECR^{13, 14}. Os resultados não foram descritos na revisão sistemática.

Percentil de massa corporal – medida que leva em conta o peso médio da população e a altura (em vez do IMC). Usando os dados brutos das medidas de peso antes/depois dos grupos em dois ensaios^{13, 14}, os pesquisadores calcularam a mudança de peso para cada participante e, então, a média e desvio padrão para cada ensaio. A diferença medida foi de -0,9kg (IC 95% - 1,94 a 0,14)^{13, 14}.

- **Desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações** – não foram avaliados como desfecho em nenhum dos três ECR. Contudo, nenhum paciente desenvolveu hipertensão portal em dois ensaios de 6 meses de seguimento (informação obtida por comunicação pessoal).^{13, 14}



- **Melhora na excreção biliar:** Este desfecho foi avaliado em apenas 1 ensaio. Os investigadores do estudo¹⁴ tinham o tempo (em minutos) da injeção do isótopo

até a atividade hepática máxima e a porcentagem do clearance do isótopo do fígado e vesícula biliar, em 45 a 60 minutos comparados com a atividade máxima. Nenhuma mudança significativa na excreção biliar ocorreu após o tratamento com UDCA.

Diante dos resultados, observa-se que existem poucos ECR sobre o tema. Os estudos existentes não examinaram de maneira adequada os desfechos pré-definidos.

Não existem até o momento ECR que investiguem o UDCA para prevenir o desenvolvimento de enfermidades hepáticas nas pessoas com FC. Esta revisão mostrou a ausência de um efeito significativo do tratamento com UDCA sobre as pessoas com FC.

Não é possível ter conclusões significativas destes resultados devido ao pequeno número de participantes dos estudos. Não se avaliaram vários resultados clinicamente significativos, como a hipertensão portal, os transplantes hepáticos e a sobrevida. Além disso, são ensaios de curto prazo e não existem provas suficientes para indicar que UDCA melhora a sobrevivência ou reduz a necessidade de um transplante hepático.

Ainda não há uma correlação clara entre o nível sérico de enzimas hepáticas e a melhora na enfermidade (por exemplo, redução do número de pacientes submetidos a transplante ou aumento de sobrevida).

Não se demonstrou efeito do UDCA sobre a mudança do peso. Ademais, a mudança de peso não é a maneira mais adequada de avaliar a mudança no estado nutricional nos estudos que incluem crianças; em crianças é normal o aumento de peso. Seria mais adequado utilizar índices como o IMC ou o peso para altura como uma pontuação z (na qual se expressa o peso como uma porcentagem ideal para a altura, e logo é comparado com o desvio padrão populacional).

O ensaio que avaliou o efeito sobre a excreção biliar não conseguiu demonstrar uma mudança significativa após o tratamento com UDCA.¹⁴

Na RS foram incluídos ensaios com uma população heterogênea¹³ e, portanto, se consideraram tantos os efeitos preventivos como os terapêuticos possíveis do UDCA. Já que não se pode assegurar como os maiores níveis de certas enzimas hepáticas se relacionam com o envolvimento hepático (ou se a ausência de maiores níveis de enzimas indica uma falta de comprometimento hepático), os autores da RS decidiram que excluir este ensaio significaria perder informação importante. Outra atualização desta revisão poderia tratar os efeitos preventivos e terapêuticos separadamente.

O ensaio de ¹³ mostrou que um período de 6 meses de UDCA com ou sem taurina não afetou significativamente o estado nutricional, enquanto que Colombo¹² falhou ao demonstrar um efeito do UDCA sobre as enzimas hepáticas.

Meta-análises quantitativas geradas foram limitadas, devido à falta de dados sobre os desfechos primários e aos diferentes períodos de tempo em que se mediram os resultados.

Além disso, o *NHS Evidence*, baseando-se nos resultados desta meta-análise, considerou incerto o benefício do medicamento, e que “há necessidade de um estudo clínico randomizado bem desenhado, robusto, multicêntrico avaliando a efetividade do UDCA, que meça desfechos clinicamente relevantes, ao longo dos anos e não apenas meses”¹⁶.

3.3.2 Guias de Prática Clínica

Buscou-se na literatura a existência de diretrizes clínicas que recomendassem o uso deste medicamento na doença hepática associada à fibrose cística.

Bases de dados	Termos de busca	Resultados	Selecionados
International Guideline Library	"cystic fibrosis" Data de busca: 19/09/2012	8	0
	"ursodeoxycholic acid" Data de busca: 19/09/2012	0	0
National Guideline ClearingHouse	Cystic and Fibrosis Data de busca: 19/09/2012	66	0
	ursodeoxycholic acid Data de busca: 19/09/2012	7	0
Trip Database	"Ursodeoxycholic acid" and "cystic fibrosis" LIMITE: guidelines Data de busca: 19/09/2012	1	1 ¹⁷
	"Ursodeoxycholic acid" LIMITE: guidelines Data de busca: 19/09/2012	22	0
Embase	'practice guideline'/exp AND 'ursodeoxycholic acid'/exp AND 'cystic fibrosis'/exp Data de busca: 19/09/2012	8	1 ¹⁸
Biblioteca Virtual em Saúde	Guideline AND "Ursodeoxycholic Acid" AND "Cystic Fibrosis"	0	0

Pubmed	("Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] Limite: guideline Data de busca: 19/09/2012		0
	((("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Guideline"[Publication Type]) Data da busca: 19/09/2012		0
Nice	"cystic fibrosis" Data da busca: 19/09/2012	23	0
	"Ursodeoxycholic acid" Data da busca: 19/09/2012	0	0
Cath	"cystic fibrosis" Data da busca: 19/09/2012	13	0
	"Ursodeoxycholic acid" Data da busca: 19/09/2012	54	0
NHS Evidence	"Ursodeoxycholic Acid" AND "Cystic Fibrosis" Data da busca: 01/10/2012	16	1 ¹⁹

Após a busca, foram encontradas três diretrizes. Além delas, também foram utilizadas diretrizes previamente selecionadas. As sessões destes guias relacionadas ao tratamento da doença hepática serão descritas a seguir.

Recommendations for Management of Liver and Biliary Tract disease in Cystic Fibrosis⁷

O controle da doença hepatobiliar inclui o rastreamento para a doença hepática, manejo médico, terapia nutricional, controle da hipertensão portal, controle da insuficiência hepática e terapia profilática.

- *Colestase – fibrose – cirrose: estas três lesões do fígado são parte de uma progressão sequencial que ocorre durante um período de tempo variável. Portanto, certos aspectos do tratamento seriam semelhantes para estas três lesões. O objetivo do tratamento seria minimizar a injúria hepática contínua e a progressão para cirrose, evitar complicações de colestase, e controlar complicações da hipertensão portal e cirrose. Nenhuma terapia tem benefício após o curso de progressão para cirrose na FC; contudo, tratamento com UDCA melhora os índices bioquímicos da injúria hepática e do prurido. O UDCA melhora o fluxo da bile em FC, pode deslocar os ácidos biliares tóxicos e hidrofóbicos que se acumulam no fígado colestático, pode ter um efeito citoprotetor e pode estimular secreção de bicarbonato na bile. Diversos ensaios*

abertos têm mostrado que AST, ALT e GGT são reduzidos quando 15-20mg/kg/dia são administrados por um período de 3 a 12 meses. Não há evidências diretas que estas reduções são acompanhadas por retardo ou reversão da fibrose progressiva ou hipertensão portal ou por impacto em um desfecho significativo na FC. Além disso, em outros estudos, não existiu melhora nos testes quantitativos da função hepática ou status nutricional após 6 a 12 meses de terapia com UDCA em pacientes com FC e doença crônica do fígado. Porém, os dados combinados dos três estudos envolvendo adultos com cirrose biliar primária (CBP) mostraram que o UDCA retardou significativamente a progressão da doença colestática hepática, evidenciada pela melhora de sobrevida livre de transplante de fígado. Deve-se notar que os pacientes com CBP e com doença hepática mais avançada mostraram uma resposta mais significativa, aproximadamente 30% de redução nas mortes ou necessidade para transplante hepático após quatro anos de terapia de UDCA. Embora as patofisiologias da CBP e FC tenham diferenças, as respostas bioquímicas semelhantes para UDCA nestes dois eventos e os melhores desfechos clínicos em CBP sugerem que UDCA pode ser benéfico na doença hepática associada à FC. Embora não exista evidência conclusiva que o UDCA altera o curso e o desfecho da cirrose relacionada à FC, é prudente tratar pacientes com FC que tem colestatase-fibrose-cirrose com 20mg/kg por dia de UDCA dividida em duas doses. Não existe justificativa científica para uso de UDCA em pacientes com FC que tenham pequena ou nenhuma disfunção hepática documentada ou fibrose portal. Eventos adversos e toxicidade do UDCA são incomuns e mínimos (aumento do prurido, diarreia), raramente causam descontinuação do tratamento. Monitoramento durante a terapia incluiria testes séricos 3 meses após o início da terapia e a cada 6-12 meses subsequentemente, juntamente a exames físicos. Não se recomenda a obtenção de outra biópsia hepática, devido à natureza focal da lesão hepática, que torna a avaliação das alterações histológicas ao longo do tempo difícil. Não existem outras terapias comprovadas que retardem a fibrogênese hepática, embora a manutenção do adequado status antioxidante possa ser importante.

- **Colelitíase: não é responsiva à terapia com UDCA.** Se, na presença de colelitíase, sintomas clínicos de disfunção na vesícula biliar ou dor estão presentes, bem como testes séricos anormais sobre as enzimas hepáticas, uma colecistectomia cirúrgica ou laparoscópica deveria ser feita, exceto se a doença hepática estiver em estágio avançado. A biópsia do fígado e **colangiograma** intraoperatório deveria ser obtido durante qualquer procedimento em pacientes com FC.
- **Terapia profilática:** embora resultados de alguns estudos sugiram a possibilidade em alto risco de desenvolvimento de dano hepático e cirrose em

FC (exemplo: recém-nascidos com íleo meconial), não existe um grupo de critérios que identifique a maior parte dos pacientes com doença hepática. Portanto, instituir qualquer tipo de terapia para evitar o desenvolvimento de doença hepática exigiria tratamento de todos os recém-nascidos e crianças, a menos que um marcador bioquímico sensível e específico, genético, ou clínico de doença de fígado precoce seja identificado. Contudo, não há dados disponíveis que subsidiem UDCA ou qualquer outra terapia para prevenção do dano hepático da FC em recém-nascidos e crianças. Para isso seriam necessários mais estudos.

EASL Clinical Practice Guideline: Management of Cholestatic liver diseases¹⁷

Não há nenhuma terapia de benefício comprovado para a doença hepática associada à FC (III/C2). A otimização do status nutricional em pacientes colestáticos, com o intuito de evitar a deficiência de vitaminas e desnutrição, é recomendada, mas não é de eficácia comprovada.

UDCA, nas doses de 20-30mg/kg/dia, tem mostrado consistentemente a melhora nos exames séricos das enzimas hepáticas (I/C1), estímulo da secreção biliar, melhora da histologia (superior a dois anos) (III/C1) e status nutricional. A dose ideal de UDCA e seu impacto na sobrevida ainda não estão estabelecidos.

Não há diferença entre o tratamento das complicações da cirrose na FC e em outras doenças hepáticas. O tratamento da hipertensão portal com betabloqueadores ou tratamento endoscópico das varizes não tem sido adequadamente avaliado na doença hepática associada à FC. Um estudo de série de casos concluiu que a realização de procedimento cirurgico de desvio venoso em pacientes com hipertensão portal permite sobrevida a longo prazo.

Transplante é o tratamento de escolha no estágio final da doença (III/B1).

As tabelas abaixo contêm as categorias da evidência utilizadas pelo guia de prática clínica.

Categories of evidence.

Grade	Evidence
I	Randomized controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

Evidence grading (adapted from the GRADE system [1]).

Evidence	Notes	
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain	C
Recommendation		
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weak	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption	2

Cystic Fibrosis – A guide for clinicians in reproductive and obstetric medicine¹⁸

A suplementação com UDCA pode ser utilizada na melhora da colestase. O guideline cita, ainda, que o tratamento com UDCA pode normalizar as transaminases; porém, destaca que não se sabe se o medicamento vai melhorar ou proteger a função hepática a longo prazo.

Guidelines for diagnosis and Management of Cystic Fibrosis⁵

Este guia da OMS não se refere ao uso do medicamento para o tratamento da doença hepática. Dentre os tratamentos ditados, destaca-se o tratamento para varizes esofágicas e litíase.

- *Varizes esofágicas: são detectadas em pacientes com doença hepática significativa por meio de endoscopia ou radiologia. Elas permanecem assintomáticas durante um período, até ocorrência de hemorragia. O tratamento de escolha nesses casos é a esclerose por via endoscópica. Outros tratamentos podem ser necessários.*
- *Litíase biliar: muitos pacientes com FC apresentam litíase biliar. Geralmente são assintomáticas. Se for necessária cirurgia, uma técnica laparoscópica pode minimizar complicações respiratórias que frequentemente seguem a cirurgia abdominal nesses pacientes.*
- *Suplementos alimentares – Vitamina K: a administração de vitamina K é importante para pacientes que apresentem doença hepática associada à FC. As doses de vitamina são geralmente o dobro da dose recomendada diariamente para indivíduos sem doença.*

Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus¹⁹

*O controle das manifestações da doença hepatobiliar inclui a prevenção e correção da má-nutrição, **tratamento precoce com UDCA**, tratamento específico para*

hipertensão portal e insuficiência hepática, e transplante. É importante a existência de medidas de emergência para o tratamento dos sangramentos gastrointestinal e seu seguimento após procedimentos de escleroterapia ou ligadura de vasos.

3.3.3 Estudos de coorte

Foi feita busca para identificação de estudos de coorte, a fim de encontrar sobrevida e outros desfechos clínicos de pacientes em uso do medicamento por longo tempo. Contudo, após busca sistematizada, não foram encontrados estudos de coorte.

Bases de dados	Termos de busca	Resultados	Selecionados
Pubmed	("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] Data da busca: 19/09/2012	11	0
Embase	'cystic fibrosis'/exp AND 'ursodeoxycholic acid'/exp AND 'cohort analysis'/exp Data da busca: 19/09/2012	6	1 ²⁰
Biblioteca Virtual em Saúde	"ursodeoxycholic acid" AND "cystic fibrosis" > cohort Data da busca: 19/09/2012		0
	"Ursodeoxycholic acid" and "cystic fibrosis" Data da busca: 19/09/2012	28	0
Tripdatabase	"cohort studies" "ursodeoxycholic acid" Data da busca: 19/09/2012	4	0
	"cohort studies" "cystic fibrosis" Data da busca: 19/09/2012	51	0

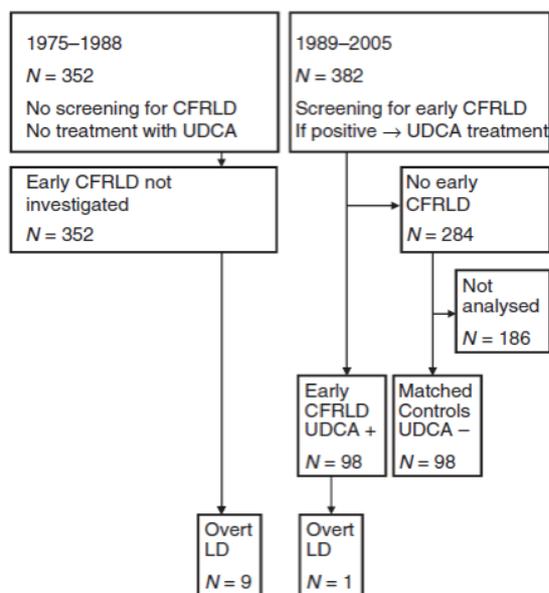
O estudo selecionado²⁰ teve como objetivo avaliar por longo prazo os efeitos do UDCA na doença hepática associada à FC, em pacientes com elevados níveis de enzimas hepáticas séricas.

O estudo apresentou dois grupos controles:

- Um foi de uma coorte histórica (avaliada retrospectivamente), de seguimento de janeiro de 1975 a dezembro de 1988 com 352 pacientes. Este grupo continha pacientes com e sem doença hepática (o *screening* da

doença hepática não foi realizado, e monitoramento das enzimas hepáticas não foi feito regularmente e completamente);

- O outro foi uma coorte prospectiva de 98 pacientes, acompanhada de janeiro de 1989 a dezembro de 2005, que apresentavam FC sem manifestação de doença hepática (controle negativo para uso de UDCA).



O grupo intervenção era composto por 98 pacientes. Os critérios para instituição da terapia foram: elevação de 1,5X em pelo menos uma enzima hepática sérica, persistente por período ≥ 6 meses; aumento do fígado ≥ 2 cm por período ≥ 6 meses. A dose de UDCA foi de 20mg/kg. A média de idade foi de 14,8 anos (0,6 – 36 anos)

O desfecho primário definido foi doença hepática significativa, definida com a presença de um ou mais dos seguintes sintomas: hipertensão portal; esplenomegalia, juntamente a hiperesplenismo (trombocitopenia persistente $< 80.000/\mu\text{l}$); ascite; e varizes esofágicas (com ou sem hemorragia).

O autor apresentou que o grupo controle – coorte prospectiva apresentou características semelhantes ao grupo intervenção. Entretanto, não se pode observar em relação à coorte histórica, visto a ausência e perda de dados.

Table 1 | Baseline characteristics of subjects at the beginning of the observation and the development of overt liver disease under observation

	CF-related liver disease with UDCA	No CF related liver disease (matched)* no UDCA	Historic CF with overt Liver disease no UDCA
Number of patients (n/N)	98/382	98/382	9/352
Percentage of all CF-patients	25.7	25.7	2.6
Male/female	56/42	56/42	8/1
Mean FEV-1%	82.3 ± 22.0 (27–152)	81.7 ± 22.2 (40–149)	
Weight for height (%)	101.9 ± 12.2 (73–130)	98.2 ± 10.8 (79–119)	
% <i>P. aeruginosa</i> positive‡	74	70	
Mean age (years)	14.8 ± 8.2 (0.6–36)	13.3 ± 8.8 (0.5–34)	
Mean observation (years)	7.2 (1–17)	7.4 (1–17)	7 (1–14)
Overt liver disease (n/N)	1	0	9 P = 0.0084†

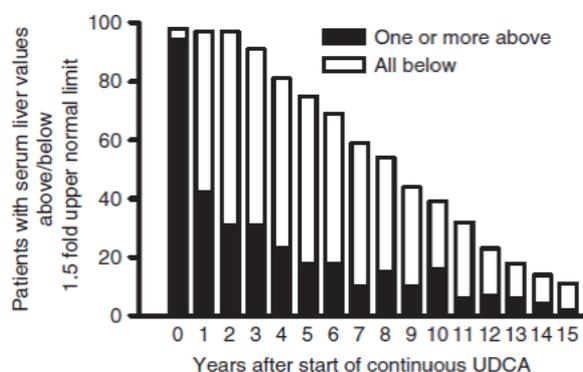
* Subjects were selected out of the group of 382 CF patients between 1989 and 2005 by a matching procedure as described in the methods section.

† Fischer exact test comparing overt liver disease in the UDCA period with the historic controls.

‡ *Pseudomonas* status was stated positive if one or more out of four microbiological results in the year before observation were positive for *P. aeruginosa*.

O monitoramento das enzimas hepáticas foi feito trimestralmente.

Após o tratamento com UDCA, houve redução significativa e persistente nas enzimas hepáticas, com correspondente aumento no número de indivíduos com enzimas hepáticas normalizadas. Contudo, observa-se que a evolução na redução dos níveis séricos enzimáticos é acompanhada de expressiva perda de seguimento.



Houve manifestação dos primeiros sinais de doença hepática em nove pacientes (dos quais oito eram do sexo masculino) do grupo controle - coorte histórica (9/352). A idade média de manifestação da doença foi 7,6 anos (2 – 15 anos). O tempo médio de progressão para a doença hepática significativa foi de 3,9 anos (0.5–4.7 anos). O autor comparou essa incidência de doença com a incidência no grupo tratado com UDCA, o qual apresentou apenas um paciente com doença hepática significativa (1/382) (p=0,009).

Observam-se diversas limitações neste estudo:

- Falta de dados do *screening* de doença hepática na coorte histórica (não se sabem quantas pessoas desse grupo tinham sintomas de doença hepática associada à FC);
- Faltam dados suficientes sobre fatores de prognóstico da coorte histórica. Por isso, prejudica-se a comparação de incidência entre o grupo tratado com UDCA e os grupos controles (os grupos podem não ser semelhantes nos fatores de prognóstico basais);
- Possível viés de seleção na escolha dos participantes dos grupos (ausência de informações no estudo);
- Elevada perda de seguimento em 15 anos (provavelmente associada à morte dos pacientes);
- A melhora observada no perfil enzimático do grupo UDCA foi do tipo “antes e depois”, e por isso não foi comparada a nenhum dos grupos controles. Dessa maneira, não foram geradas medidas de associação e de impacto que confirmassem a superioridade do tratamento.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O proponente não informou a quantidade de pacientes com doença hepática associada à fibrose cística. Entretanto, ele apresentou que, de acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística, existem atualmente 21,8% de pacientes com FC em uso de ácido ursodesoxicólico. Dessa maneira, ele inferiu, por esse valor intermediário, que todos esses pacientes são elegíveis ao uso do medicamento.

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 68 pacientes adeririam ao tratamento com ácido ursodesoxicólico no primeiro ano; 66 no segundo ano; 65 no terceiro ano; 64 no quarto ano; e 63 no quinto ano. Com isso, o total de pacientes novos diagnosticados de 2012 a 2016 seria 326. A partir desse valor, ele definiu, para a incorporação no SUS, R\$ 216.283 no primeiro ano (2012) e R\$ 3.162.463 ano final de 5 anos (2016).

Não foram descritas as doses médias do medicamento administradas para cada paciente que embasassem esses cálculos.

5. CONCLUSÃO

A petição inclui tratamento da doença hepática associada à fibrose cística. Contudo, as indicações descritas na bula do medicamento estão preferentemente relacionadas à litíase biliar.

O fármaco, de acordo com a melhor evidência disponível, não é capaz de reverter manifestações clínicas da doença hepática associadas à fibrose cística. Alguns desfechos importantes, como capacidade de evitar transplante hepático e morte, não foram avaliados pelos ensaios clínicos.

Doses e tempos de tratamento não são indicados de modo específico na bula. As doses utilizadas nos ensaios clínicos chegam a 20mg/kg/dia, dose superior ao contido naquele texto. O proponente não definiu de que maneira o medicamento seria empregado para cada manifestação.

Os estudos apresentaram baixa qualidade metodológica: amostra com pequeno número de pacientes, grupos heterogêneos, tempo de seguimento curto, entre outros. Também não foram encontrados dados oriundos de coortes com os efeitos do uso deste medicamento por longo prazo.

A avaliação de diretrizes clínicas internacionais mostrou que não há consenso entre os guias, no que se refere à fase específica da doença e sintoma em que este medicamento deve ser utilizado.

Por fim, há necessidade de que o Ministério da Saúde reveja os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da Fibrose Cística em todas as suas manifestações.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 10ª reunião ordinária, realizada no dia 08/11/2012, deliberaram pela não incorporação do medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS.

7. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 32/2012, publicada no Diário Oficial da União no dia 26/11/2012, gerou cinco contribuições. Entretanto, não foram apresentadas novas evidências de eficácia do medicamento. Ressalta-se que, algumas contribuições, de caráter regulatório, deverão ser apresentadas à Anvisa, órgão

competente para registro de novas indicações de uso de medicamento. As cinco contribuições não foram capazes de mudar a recomendação inicial da Conitec, realizada na 10ª Reunião Ordinária.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário, do dia 20/12/2012, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática associada à fibrose cística no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 36/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA No- 10, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada a fibrose cística no 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 medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada a fibrose cística no Sistema Único de Saúde (SUS)

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

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.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 44, de 6 de março de 2013, pág.
44

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fibrose_cistica_insuf_pancr_livro_2010.pdf>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fibrose_cistica_manif_pulm_livro_2010.pdf>
3. Rodrigues R; Gabetta CS; Pedro KP; Valdetaro F; Fernandes MIM; Magalhães PKR; Januário JN; Maciel LMZ. Fibrose cística e a triagem neonatal Cad. Saúde Pública vol.24 suppl.4 Rio de Janeiro 2008
4. Katkin JP, Schultz K. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. Up to Date.
5. WHO. Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. WHO/HGN/ICF(M)A/GL/96. Disponível em: <http://www.cfw.org/docs/who/2002/guidelines_for_the_diagnosis_and_management_of_cf.pdf>
6. Descritores em Ciências da Saúde (Decs). Disponível em: <<http://decs.bvs.br/>>
7. Sokol RJ, Durie PR; Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 Suppl 1:S1-13
8. Bula Ursacol®
9. Lepage G, Paradis, K, Lacaille F. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. Québec, Canada From the Gastroenterology and Nutrition Service, Department of Pediatrics, Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal, Québec, Canada Received 25 August 1995. Accepted 9 July 1996.
10. Silva, LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. Ciênc. saúde coletiva vol.8 no.2 Rio de Janeiro 2003

11. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000222.
12. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Department of Pediatrics, University of Sassari, Italy. *Fonte: Hepatology*; 23(6): 1484-90, 1996 Jun.
13. Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, Goffredo F, Quattrucci S, Antonelli M, Angelico M. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Aug;19(2):198-203.
14. O'Brien SM; Campbell GR; Burke AF; Maguire OC; Rowlands BJ; FitzGerald MX; Hegarty JE. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 8(5): 477-83, 1996 May.
15. Colombo C, Allocca M, Quattrucci S, Traverso G, Farina S, Lucidi V. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated to cystic fibrosis: long-term follow-up of patients enrolled in the Italian multicenter trial [abstract]. *Pediatric Pulmonology* 2005;40:343-.
16. NHS Evidence – UK Database of uncertainties about the effects of treatments (DUETs). Disponível em:
<<http://www.library.nhs.uk/DUETs/ViewResource.aspx?resID=328657>>
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237–267.
18. Edenborough FP, Morton AM. Cystic Fibrosis – A guide for clinicians in reproductive and obstetric medicine. *Fetal and Maternal Medicine Review / Volume 21 / Issue 01 / February 2010*, pp 36-54 online: 12 January 2010
19. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. Department of Pediatrics and CF center, Mount Scopus, Jerusalem 91240, Israel. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 7–26
20. Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, Lang T, Hartl D, Hector A, Glasmacher C, Griese M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver

disease – a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 266–273