



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT – FEDERAL Nº 0725/2018

Rio de Janeiro, 31 de agosto de 2018

Processo nº 5018902-14.2018.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ácido Ursodesoxicólico 300mg** (Ursacol®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Federal de Ipanema (Evento: 1_ANEXO2, págs.12 e 13), emitidos em 27 de julho de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor, 51 anos, com diagnóstico recente de **colangite esclerosante primária** após investigação para **colangite de repetição**. Apresenta antecedentes de **colestase**, **prurido**, **colangite de repetição** e **litíase biliar**, tendo sido submetido à extração de cálculos e colocação de prótese em via biliar em 05/07/2018. Realizou colangiorressonância em 15 de julho de 2018 que evidenciou **múltiplas dilatações e estenoses em vias biliares**, associado à pANCA positivo. Em exame de ressonância magnética de abdome já há moderada esplenomegalia e os exames laboratoriais demonstraram **hipoalbuminemia**, **plaquetopenia** e **colestase**. Cursa com **prurido** crônico com múltiplas escoriações e foi refratário ao tratamento com anti-histamínico. Iniciado uso de **Ácido Ursodesoxicólico** na dose de 12mg/kg com **melhora do prurido e da colestase**. Foi referenciado para avaliação de indicação de transplante hepático e necessita do uso crônico do **Ácido Ursodesoxicólico** para controle dos sintomas da doença. Foram informadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **K83 - Outras doenças das vias biliares** e **K74.4 - Cirrose biliar secundária**, e prescritos, os medicamentos:

- **Ácido ursodeoxicólico 300mg** (Ursacol®) – 02 comprimidos pela manhã e 03 comprimidos à noite;
- Colecalciferol 1000UI – 01 comprimido ao dia.

2. Em formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento: 1_ANEXO2, págs. 20 a 24), preenchido em 02 de agosto de 2018, pela médica supracitada, o Autor apresenta **colangite esclerosante primária** complicada por **prurido refratário** e **colangite de repetição**. Foi indicado **Ácido ursodeoxicólico 300mg** (Ursacol®) na dosagem de 12mg/kg/dia, em uso contínuo. Faz-se necessária a realização de colangiorressonância e colonoscopia anualmente e será avaliado para indicação de transplante hepático. Caso o Autor não realize o tratamento indicado há risco de formação de cálculos biliares com obstrução de via biliar; risco de colangite, choque séptico e evolução rápida para cirrose. Foi relatado que o Autor é portador de uma doença crônica autoimune de via biliar, com risco de colangiocarcinoma e cirrose; o caso configura urgência. O **Ácido ursodesoxicólico** melhora a fluidez e reduz a inflamação da bile, reduzindo os sintomas e a evolução da doença.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **colangite** é uma síndrome cujas causas podem ser classificadas em: primária (com ou sem colite ulcerativa), infecciosa (bacteriana, oportunista) e vascular (obstrução da artéria hepática, com agentes citotóxicos infundidos na artéria hepática). A resultante final é a fibrose progressiva e o desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos e/ ou extra-hepáticos. Nas fases iniciais, a lesão predomina no sistema biliar, a destruição dos hepatócitos é mínima e a insuficiência hepática ocorre tardiamente¹.
2. A **colangite esclerosante primária (CEP)** é uma doença colestática crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação, esclerose e obliteração progressiva das vias biliares (VB) extra-hepáticas e/ou intra-hepáticas. Embora tenham sido propostos diversos fatores na origem da lesão crônica/recorrente das VB, nenhuma relação de causalidade foi comprovada. As evidências atuais continuam a sugerir um envolvimento do sistema imunitário na sua patogênese. Na maioria das vezes, a CEP é diagnosticada numa fase assintomática, como parte da propedêutica de um achado laboratorial acidental de colestase (ou seja, exames laboratoriais indicando elevação de bilirrubina direta, fosfatase alcalina e gamaGT). Uma vez não diagnosticada e sem tratamento apropriado, a doença progride para fibrose hepática dos ductos biliares intra e extrahepáticos, cirrose, hipertensão portal e até mesmo insuficiência hepática. O processo inflamatório estenosante e a colestase crônica podem predispor episódios de colangite aguda, uma complicação bem

¹ M.MINCIS; R.MINCIS; S. CALICHMAN. Colangite esclerosante primária (CEP) – Artigo de Revisão. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2010/v29n2/a1447.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO /SJ/SES



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

estabelecida da doença. Raramente, a colangite aguda pode constituir a manifestação inicial da CEP^{2,3}.

3. A **doença colestática** é caracterizada por um processo inflamatório e fibrótico dos canais biliares intra e extra-hepáticos. A **colestase** é uma deficiência de formação de bilis e/ou fluxo biliar que pode apresentar-se clinicamente com fadiga, prurido e, na sua forma mais evidente, icterícia. Marcadores bioquímicos precoces em doentes frequentemente assintomáticos incluem aumentos na fosfatase alcalina (FA) e da γ -glutamiltanspeptidase (γ GT) seguido por hiperbilirrubinemia conjugada em estádios mais avançados. A colestase pode ser classificada como intra-hepática ou extra-hepática⁴.

4 A formação da **litíase da vesícula biliar** resulta da interação de fatores genéticos e ambientais. A sua prevalência depende de vários fatores e é variável conforme a população. Vários estudos sugerem que ela é maior em pacientes submetidos a transplante de órgãos e tecidos. Os principais fatores que participam na formação da litíase biliar são a alteração na composição da bile, a redução na motilidade da vesícula biliar (estase biliar) e a presença de muco e de cálcio na vesícula. A formação de cristais devido à bile litogênica e o aprisionamento deles no muco vesicular, associado à estase na vesícula biliar (hipomoitilidade), levam à formação de cálculos. A alteração primária que causa a formação de todos os tipos de cálculos biliares é a secreção de bile litogênica pelo fígado. A supersaturada ou litogênica caracteriza-se pelo aumento de colesterol (cálculos de colesterol) ou de bilirrubinato de cálcio (cálculos pigmentares) acima da sua solubilidade⁵.

5. O **prurido** é definido como sensação incômoda na pele que leva o indivíduo a coçar a parte afetada, mesmo na ausência de lesão primária no local. É uma das complicações mais debilitantes e angustiantes da **colestase** e, apesar de todos avanços ocorridos na última década em relação aos mecanismos envolvidos na sua gênese, sua etiologia permanece desconhecida. Sabe-se que o prurido pode ter origem central (doenças neurológicas ou psiquiátricas) e, no caso da colestase, isso se deve à hiperestimulação dos sistemas opioidérgicos e serotoninérgicos que participam com maior ou menor intensidade na gênese desse fenômeno. O prurido pode surgir tanto na colestase aguda como na crônica de causa intra ou extra-hepática, ocorrendo em 20% a 50% dos pacientes ictericos. Pode ser localizado ou generalizado, contínuo ou intermitente. Inicia-se, em geral, na palma das mãos e planta dos pés, e progride para superfície extensora dos membros superiores, face, ouvido e região superior do tronco. A sua intensidade também é variável, podendo ser leve, moderada ou intensa. O prurido intenso e não controlado é uma das indicações de transplante hepático. O indivíduo entra em um círculo vicioso de prurido e auto-escoriação, elevando-se o risco de infecções secundárias^{6,7}.

² M. BISPO, et al. Colangite Esclerosante primária: Uma forma de apresentação potencialmente fatal. GE- Jornal Português de Gastroenterologia, v.14, p.236-240, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/ge/v14n5/v14n5a03.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

³ LEE, YOUNG-MEE, et al. Management of Primary Sclerosing Cholangitis. The American Journal of Gastroenterology, v.97, n.3, p. 528-534, 2002. Disponível em: <http://s3.gi.org/physicians/guidelines/Management_of_Primary_Sclerosing_Cholangitis.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2018.

⁴ Elsevier. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas. Journal of Hepatology, v. 51, p. 237-267, 2009. Disponível em: <<http://www.easl.eu/medias/cpg/Management-of-Cholestatic-Liver-Diseases/Portuguese-report.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

⁵ COELHO, J. C. U. et al. Prevalência e fisiopatologia da litíase biliar em pacientes submetidos a transplante de órgãos. ABCD, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 120-123, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202009000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 31 ago. 2018.

⁶ AZEVEDO R. A., et al. O Prurido da Colestase. Revista de Neurociências, v. 10, n. 3, p. 158-163, 2002.

DISPONÍVEL EM: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2002/RN%2010%2003/Pages%20from%20RN%2010%2003-7.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

⁷ MELA, M. et al. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 17, n. 7, p. 857-870, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2036.2003.01458.x/epdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

6. A **cirrose biliar secundária** é a fibrose do parênquima hepático devido à obstrução do fluxo da bile (colestase) nos ductos biliares intra-hepáticos ou nos ductos biliares extra-hepáticos. A cirrose hepática primária envolve a destruição de pequenos ductos biliares intra-hepáticos e da secreção da bile. A cirrose biliar secundária é causada por obstrução prolongada de grandes ductos intra-hepáticos ou extra-hepáticos por várias causas⁸.

DO PLEITO

1. O **Ácido Ursodesoxicólico** (Ursacol[®]) é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, embora em quantidade limitada. Tem ação colerética convertendo a bile litogênica em uma bile não litogênica prevenindo a formação e favorecendo a dissolução gradativa dos cálculos. Está indicado para doenças hepato-biliares e colestatas 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)⁹.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Ácido Ursodesoxicólico 300mg** (Ursacol[®]) **possui indicação clínica, que consta em bula**⁹ para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor, conforme descrito nos documentos médicos - **colangite esclerosante primária** (Evento: 1_ANEXO2, págs.12 e 20 - 24). No entanto, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.

2. Destaca-se que o medicamento **Ácido Ursodesoxicólico** encontra-se em análise após consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no

⁸Descritores em Ciências da Saúde. Definição de cirrose biliar secundária. Disponível em: < http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?l=pt&script=.cgl-bin/decsserver/decsserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Cirrose%20Hep%E1tica%20Biliar>. Acesso em: 31 ago. 2018.

⁹ Bula do Medicamento Ácido Ursodesoxicólico (Ursacol[®]) por Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7813252018&pldAnexo=10718426>. Acesso em: 31 ago. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

SUS – CONITEC – apenas para o tratamento de pacientes com colangite biliar primária¹⁰. Para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor, colangite esclerosante primária, o medicamento pleiteado Ácido Ursodesoxicólico ainda não foi avaliado.

3. Acrescenta-se que o Ministério da Saúde ainda não emitiu Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, que verse sobre colangite esclerosante primária – quadro clínico que acomete o Autor e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.
4. Segundo Ali, Carey e Lindor (2015), atualmente não há tratamento médico efetivo para a colangite esclerosante primária (CEP) e o único agente mais extensivamente estudado em sua terapêutica é o Ácido Ursodesoxicólico. Vários ensaios clínicos mostraram melhora significativa da função hepática, quando os pacientes com CEP foram tratados com Ácido Ursodesoxicólico¹¹.
5. Elucida-se que na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao Ácido Ursodesoxicólico 300mg (Ursacol®).
6. Por fim, cumpre salientar que informações relativas ao custo de medicamentos não constam no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.

Ao 1º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

Cheila
CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

Virgínia
VIRGINIA S. PEDREIRA
Enfermeira
COREN/RJ: 321.417

Juliana
JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

Marina
MARINA GABRIELA DE OLIVEIRA
Médica
CREMERJ 52.91008-2

Rachel
RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF- RJ 8626
Mat.: 5516-0

Marcela
MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11817
ID. 4.216.255-6

Flávio
FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹⁰ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

¹¹ ALI, A. H.; CAREY, E. J.; LINDOR, K. D. Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. Intractable Rare Diseases Research, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322589/pdf/irdr-4-1.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2018.