



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 02 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **ácido ursodesoxicólico.**

Nomes Comerciais¹: **Ursacol®.**

Sumário

1. O que é o ácido ursodesoxicólico?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA?.....	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	4
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	7
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	7

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o ácido ursodesoxicólico?

O ácido ursodesoxicólico é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. O ácido ursodesoxicólico, é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana. Sua forma de apresentação é em comprimido de 50, 150 e 300mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que: Apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco. Recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contra-indicações 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 pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associadas;
7. Alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides;
8. Terapêutica coadjuvante da litotripsia.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Meta-análise 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 utilizando dose padrão, e três, altas doses de ácido ursodesoxicólico. **Não houve diferença significativa na mortalidade, no prurido, na fadiga, em colangiocarcinoma e na progressão histológica.**⁵

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 auto-imunes, histologia hepática, ou a pressão**

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAczlPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urille=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em: <

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.

⁵ Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

portal. O ácido ursodesoxicólico parecia melhorar variáveis bioquímicas como a bilirrubina, ascite e icterícia, mas as descobertas foram baseadas em poucos ensaios com dados esparsos. **Além disso, o uso de ácido ursodesoxicólico é significativamente associado com eventos adversos, principalmente o ganho de peso.**⁶

Olsson *et al.* (2005) investigaram o efeito do ácido ursodesoxicólico(AUDC) (17-23mg/kg/dia) em 219 pacientes escandinavos com colangite esclerosante primária (CEP) seguidos por cinco anos. Não foi observada influência significativa da droga nos sintomas e na sobrevida da doença nos pacientes tratados. Recentemente, Lindor *et al.* (2009) avaliaram o uso de ácido ursodesoxicólico(AUDC) (28-30mg/kg/dia) em 150 pacientes com CEP seguidos por cinco anos. Os autores demonstraram melhora bioquímica significativa nos pacientes tratados com AUDC. No entanto, **maior risco de desenvolvimento de varizes e de necessidade de transplante de fígado foram observados no grupo de pacientes tratados.** Diante destes dados, consenso recente europeu não recomendou o uso da droga de forma generalizada para pacientes com CEP, sugerindo seu uso para pacientes selecionados, com doença inflamatória intestinal e alto risco de câncer colorretal, devido ao efeito protetor do AUDC contra o desenvolvimento de displasia nesse grupo de pacientes.⁷

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁸ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro

⁶ Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2008 Jul 16;(3):CD000551.

⁷ **Sociedade Brasileira de Hepatologia.** Programa de Educação Médica Continuada. Colangite esclerosante primária. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/17.pdf>>. Acesso em 28/11/2013.

⁸ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Logo, a CONITEC/MS é um órgão federal novo, criado pela Lei nº 12.401/2011 e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, substituindo a antiga CITEC/MS, regida, ao tempo de sua existência, pela revogada Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008.

A CONITEC-SUS, quando desempenhando a atribuição de analisar tecnologias de saúde, deverá levar em conta, necessariamente, os seguintes aspectos: as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo de incorporação, **bem assim** a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Dispõe a Lei nº 12.401/2011 que a incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contados da data do protocolo do pedido, admitindo-se a prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem.⁹

avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

⁹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias,



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O medicamento desta Nota Técnica já foi analisado pela CONITEC-SUS, que deliberou **por NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**, nos termos dos documentos em anexo.

Assim, consoante decidido pela CONITEC, passa-se a expor os motivos principais asseverados para **NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**:

"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.

contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.”

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Visto que o ácido ursodesoxicólico e os sais biliares aumentam a excreção intestinal de sódio, potássio, cloro e água, podem ser constatados alguns casos de diarreia. Foi constatado aumento dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, gama glutamil-transferase e bilirrubinas entre os pacientes com cirrose biliar primária estágio IV. Os valores voltaram aos níveis normais após a descontinuação do tratamento.¹⁰

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Para o tratamento sintomático de prurido, doenças auto-imunes e infecções, o SUS disponibiliza: anti-inflamatórios como **prednisona, prednisolona e hidrocortisona**, anti-histamínicos como a **loratadina, prometazina, dexclorfeniramina** e os antibióticos **amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, azitromicina, benzilpenicilina benzatina, benzilpenicilina procaína + potássica, cefalexina, ciprofloxacino, eritromicina, nitrofurantoína e sulfametoxazol + trimetoprima**, por meio do componente básico da Assistência Farmacêutica. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

¹⁰ Bula Ursacol®-Zambon.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para o tratamento de alterações lipêmicas, o SUS disponibiliza o medicamento hipolipemiante **sinvastatina**, e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**,

Para a doença **dislipidemia** (CID10: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3,E78.4, E78.5, E78.6, E78.8) o SUS oferece tratamento medicamentoso no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹¹.

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013, onde se observa as diretrizes terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.¹²

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são: **atorvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato genfibrozila e ácido**

¹¹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹² Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dislipidemia_prev_ev_card_pancr_.pdf>. Acesso em 04/03/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

nicotínico (pertencem ao grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).

Considerando **que a cirrose biliar primária pode acarretar em colestase, e esta, de forma crônica, pode causar má absorção com esteatorréia e osteoporose** ¹³, informa-se que para o tratamento da patologia **osteoporose** são disponibilizados os medicamentos **alendronato, carbonato de cálcio** e a associação **carbonato de cálcio + colecalciferol**, por meio do componente básico da Assistência Farmacêutica.

Para a patologia **osteoporose**, o SUS também oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Os medicamentos disponibilizados são: **calcitonina, pamidronato, risedronato, raloxifeno, alfacalcidol, calcitriol que pertencem ao grupo 2 cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde**. O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 470 – 24/07/2002, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade Osteoporose.

Para o tratamento de **Hepatite auto-imune** (CID 10 K75.4), **o SUS disponibiliza** por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica o medicamento **azatioprina**, que pertence ao grupo 2, cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.

O tratamento definitivo para a doença é o transplante hepático, que proporciona atualmente sobrevida em torno de 85% em cinco anos. As indicações para transplante hepático, além das usuais para qualquer doença crônica do fígado, incluem a presença de prurido refratário, colangites agudas graves de repetição e icterícia progressiva.

A política Nacional de Transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/1997 e Lei nº 10.211/2001), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regula toda a rede assistencial através de autorizações e reautorizações de funcionamento

¹³ Disponível em: Disponível em <http://www.transpatica.org.br/recursos/outras-doencas-hepaticas/55-cirrose-biliar-primaria-e-colangite-esclerosante-primaria.html>>. Acesso em 18/03/2013



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

de equipes e instituições. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis 8.080/1990 e 8.142/1990, que regem o funcionamento do SUS.

A Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Salienta-se que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira. **Tais procedimentos, incluindo os medicamentos, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **eficazes e seguros**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira.