



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Parecer nº 2/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2020

PROCESSO Nº 1320.01.0056071/2020-60

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

1. OBJETIVO

Este Parecer Técnico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação do medicamento **Ácido Ursodesoxicólico 150mg** para tratamento da Fibrose Cística (FC) em virtude da Ação Civil Pública nº 0024.02.809.137-9 promovida pelo Ministério Público e sua possível incorporação em protocolo complementar estadual.

2. TECNOLOGIA E DEMANDANTES

Fármaco	Informação técnica	Concentração	Apresentação	Demandante
Ácido ursodesoxicólico	Ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana	150 mg	Comprimido	Subsecretaria de Políticas e Ações em Saúde (SUBPAS) e Ministério Público de Minas Gerais (MPMG)

3. INDICAÇÃO

O ácido ursodesoxicólico está indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações¹:

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 contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;

- Tratamento da cirrose biliar primária (forma sintomática);
- 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;
- Tratamento de níveis sanguíneos elevados de colesterol e triglicérides;
- 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).

No caso da solicitação em destaque, entende-se que o ácido ursodesoxicólico poderá ser utilizado na terapêutica do tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística.

4. 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. No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida. Contudo, estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo. A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce instituído no teste do pezinho para bebês e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença.²

A fisiologia 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.³

A FC é conhecida como uma doença pulmonar, visto que a mortalidade e morbidade da doença é altamente associada às complicações pulmonares³.

As complicações no trato gastrointestinal têm se tornado uma causa importante de morbidade, devido ao aumento da expectativa de vida⁴. As manifestações gastrointestinais da doença podem ser divididas em três categorias: intestinal, pancreática e hepatobiliar³.

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)⁵. 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 susceptibilidade³.

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 doença³.

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 hepática³.

As manifestações clínicas da doença são³:

- **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.**

5. TRATAMENTO

O tratamento da hepatopatia na fibrose cística objetiva melhorar o fluxo biliar, a viscosidade e a composição da bile. Contudo, ainda não se dispõe de um tratamento efetivo a hepatopatia associada à fibrose cística^{6,7}.

A frequência de manifestações hepáticas e de vias biliares está apresentada na Tabela 1. A cirrose multilobar com insuficiência hepática é rara,⁸ mas “barro biliar” e litíase nas vias biliares são frequentes e geralmente assintomáticas^{9,10}. Não há indicação de tratamento no caso de esteatose hepática^{9,11}. Em casos de doença hepática avançada, o transplante hepático poderá ser indicado, mas é necessária uma avaliação médica consistente⁸.

Tabela 1 – Frequência das manifestações hepáticas e de vias biliares em pacientes com Fibrose Cística

Órgão	Proporção aproximada %
Fígado	
Aumento das enzimas hepáticas	10-35
Esteatose hepática	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose biliar multilobular	5-15
Colestase neonatal	<2
Estenose do ducto biliar	<2
Colangite esclerosante	<1
Colangiocarcinoma	rara
Vesícula biliar	
Colelitíase e colescistite	10-30
Microvesícula	24-50

Adaptado de Debray *et al.*⁸

6. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

O ácido ursodesoxicólico é seguro e eficaz para doenças hepato-biliares e colestáticas associada à Fibrose Cística?¹⁵

7. METODOLOGIA

Para análise da solicitação de incorporação do Ácido ursodesoxicólico 150 mg foi realizada busca por revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas.

As evidências apresentadas a seguir são provenientes das revisões sistemáticas nas bases: *PubMed, Cochrane Library e Micromedex(drugdex)*.

Ademais, procedeu-se a busca de dados no NICE – *Guideline Cistic Fibrosis*, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística do Ministério da Saúde, Protocolos Clínicos de outros estados da federação, Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística e de consulta à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) através de seu parecer técnico n° 38/2013.

8. DISCUSSÃO

As evidências científicas abaixo citadas versam sobre a utilização do ácido ursodesoxicólico no tratamento de doença hepática relacionada à fibrose cística.

*** Cheng Katharine, Ashby Deborah, Smyth Rosalind L.**¹²

Estes autores manejaram uma revisão sistemática que teve como finalidade analisar evidências de que o ácido ursodesoxicólico melhora os índices da função hepática, e reduzem o risco de desenvolvimento de doença crônica do fígado, melhorando os resultados na fibrose cística. Os desfechos primários utilizados foram: normalização das enzimas hepáticas e necessidade de transplante de fígado; sendo os desfechos secundários analisados: mortalidade, melhoria da excreção biliar anormal, e variação de peso. Já os comparadores utilizados foram placebo e terapia convencional.

De acordo com os desfechos analisados os resultados foram:

Desfechos primários

1. Quanto a normalização das enzimas hepáticas:

O número de participantes em ambos os grupos apresentaram, em vários momentos, valores normais para as enzimas do fígado. Tal resultado foi avaliado de três maneiras diferentes: normalização de qualquer enzima hepática notificada (*odds ratio* (OR) de 0,09 (95% intervalo de confiança (CI) 0,01- 1,24)), a normalização de todas as enzimas hepáticas relatadas (ou não estimável, como não havia nenhum participante em qualquer um dos dois testes com todas as enzimas normalizados) e normalização das enzimas hepáticas indivíduo (ou menos de um para três das quatro enzimas, mas os CIs foram muito ampla). Para aspartato transaminase o OR foi maior do que um de novo com uma vasta CI.

2. Quanto a necessidade de transplante de fígado:

A necessidade de transplante de fígado não foi usada especificamente como uma medida de resultado. Um estudo relatou que um participante, que inicialmente tinha cirrose multilobular e varizes esofágicas (envolvimento hepático avançado) e foi destinado ao tratamento com ácido ursodesoxicólico, devido a uma maior deterioração da função hepática foi posteriormente retirado. Este participante passou por um transplante de fígado. Como o intervalo de confiança das *odds ratio* gerados foi muito ampla, não foi possível tirar conclusões sobre o efeito do ácido ursodesoxicólico sobre a necessidade de transplante.

A necessidade de transplante de fígado foi relatada como um resultado nos dados de acompanhamento de longo prazo. Seis participantes foram submetidos a transplante de fígado. No entanto, estes dados em longo prazo foram notificados como acompanhamento para toda a coorte, e não pelo grupo randomizado. Por isso, não foi possível tirar conclusões definitivas sobre o efeito da terapia ácido ursodesoxicólico sobre a necessidade de transplante de fígado a partir desses dados.

Desfechos secundários

1. Mortalidade: nenhum dos três ensaios clínicos randomizados relataram mortalidade.

A mortalidade foi apresentada nos dados de acompanhamento de longo prazo de julgamento. Houveram 13 mortes; nenhum, devido à doença hepática. No entanto, estes dados em longo prazo foram notificados como acompanhamento para toda a coorte, e não pelo grupo randomizado. Por isso, não foi possível tirar conclusões definitivas a partir destes dados sobre o efeito da terapia ácido ursodesoxicólico na mortalidade.

2. Melhoria da excreção biliar anormal:

A melhoria na excreção biliar foi relatada em apenas um ensaio e nenhuma mudança significativa após o tratamento foi mostrado.

3. Varição de peso:

O ganho de peso foi relatada em apenas um dos estudos. As medidas de peso antes e após o tratamento de seis meses foram relatadas. Dobras cutâneas foram relatadas em dois ensaios clínicos randomizados. Percentil de massa corporal, o que também leva em conta a população de peso e altura, em vez de índice de massa corporal (peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros), foi relatado em um estudo.

* Base Drugdex.¹³

O ácido ursodesoxicólico, na base de dados *Drugdex*, não é aprovado pelo FDA para utilização em adultos nem crianças, apesar da necessidade de testar a eficácia no tratamento de fibrose cística em adultos e crianças. Já a recomendação de uso enquadra-se na categoria IIa (classificação de Oxford), o que significa que é útil na maioria dos casos, usando para tanto um nível de evidência, em adultos e crianças, na categoria B.

Essa mesma base, *Drugdex*, em estudos comparativos entre ácido ursodesoxicólico e outras terapias utilizadas, concluiu:

1. Bezafibrato e ácido ursodesoxicólico na Cirrose Biliar Primária:

O bezafibrato proporcionou ser melhor que ácido ursodesoxicólico, com base num pequeno estudo randomizado (n = 24). Os voluntários do estudo randomizado para bezafibrato (n = 12) receberam 200 miligramas (mg) duas vezes ao dia (de manhã e à noite), enquanto que os ácido ursodesoxicólico (n = 12) receberam 200 mg três vezes ao dia (manhã, tarde e noite). As concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, e imunoglobulina M diminuíram significativamente aos 3, 6 e 12 meses em pacientes tratados com bezafibrato em comparação com doentes tratados com ácido ursodesoxicólico (p menos a 0,0001).

2. Terapia combinada: ácido ursodesoxicólico e Colchicina

Os resultados de um estudo de 2 anos, controlado com placebo, com 74 pacientes com cirrose biliar primária indicaram que a adição de colchicina para o tratamento com ácido ursodesoxicólico não melhorou significativamente os sintomas, alterações laboratoriais (por exemplo, bilirrubina, enzimas do fígado), o grau de fibrose, ou características histológicas em comparação com a terapia de ácido ursodesoxicólico sozinho. Os doentes receberam colchicina (1 miligrama / dia, 5 dias por semana) ou placebo em adição ao ácido ursodesoxicólico (13 a 15 mg / kg / dia).

3. Sinvastatina

Combinação de sinvastatina 20 miligramas (mg) por dia e ácido ursodesoxicólico 10 mg/ kg / dia não teve efeito sinérgico na redução de soro lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), após 3 meses de tratamento em 18 pacientes com hipercolesterolemia familiar não primária. O ácido ursodesoxicólico não teve efeitos sobre o colesterol sérico e LDL- C, e sinvastatina não teve efeitos sobre a concentração de colesterol biliar. No entanto, a combinação aumentou a proporção de ácido ursodesoxicólico na piscina de ácido biliar a partir de 35,2% para 47,6% (p inferior a 0,04), podendo ser benéfico no tratamento de doença hepática colestatia. Maiores estudos são necessários para confirmar esta observação.

* Conitec - Parecer nº38/2013¹⁴

A CONITEC 38/2013 aduz que, de acordo com a melhor evidência disponível, o ácido ursodesoxicólico, não é capaz de reverter manifestações clínicas da doença hepática associadas à fibrose cística. Não foram avaliados pelos ensaios clínicos alguns desfechos importantes, como capacidade de evitar transplante hepático e morte.

Não foram indicados doses e tempos de tratamento de modo específico na bula. As doses utilizadas nos ensaios clínicos foram superiores ao contido no texto e chegaram a 20mg/kg/dia.

Os estudos apresentaram baixa qualidade metodológica: amostra com pequeno número de pacientes, grupos heterogêneos, tempo de seguimento curto, entre outros. Não foram encontrados dados de estudos de coortes sobre os efeitos de usar ácido ursodesoxicólico por longo prazo.

Quanto à fase específica da doença e sintoma em que este medicamento deve ser utilizado, não houve consenso nos guias na avaliação de diretrizes clínicas internacionais.

O tratamento da Fibrose Cística em todas as suas manifestações requer uma revisão nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas por parte do Ministério da Saúde.

Diante disso a CONITEC deliberou pela NÃO incorporação do medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS.

9. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Considerando que para uso prolongado e com o intuito de se reduzir as características litogênicas da bile, a posologia média do ácido ursodesoxicólico é de 5 - 10 mg/kg. Portanto, 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. Estimando este valor em média temos 3 comprimidos ao dia por paciente. Não se sabe ao certo a quantidade de pacientes com doença hepática

associada à fibrose cística. Entretanto, considerando que há em média 500 pacientes com Fibrose Cística em Minas Gerais e de acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística, existem atualmente 21,8% de pacientes com FC em uso de ácido ursodesoxicólico, estimou-se os valores apresentados na Tabela 2. O valor que consta no campo "preço do item" foi obtido junto ao Núcleo de Atendimento a Judicialização em Saúde, que é responsável pela execução da Ação Civil Pública para Fibrose Cística.

Tabela 2: Avaliação econômica dos gastos do tratamento com ácido ursodesoxicólico

Medicamento	Apresentação	Consumo médio mensal	Preço do item R\$	Gasto mensal R\$	Gasto anual R\$
Ácido Ursodesoxicólico 150 mg	Comprimido	9.810	R\$ 2,19	R\$ 21.483,90	R\$ 257.806,80

A avaliação econômica não leva em consideração o custo social da Fibrose Cística e tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão, informando qual seria o impacto previsto no orçamento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ação Civil Pública nº 0024.02.809.137-9 descreve o uso do medicamento Ácido Ursodesoxicólico 150 mg no 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. Além disso, as doses utilizadas nos ensaios clínicos analisados possuem dose superior as utilizadas na clínica descrita na bula. 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.

O medicamento em análise é fornecido no âmbito do SUS exclusivamente para colangite biliar primária de acordo com a Portaria Conjunta nº 11, de 09 de setembro de 2019 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Colangite Biliar Primária¹⁶. Portanto, considera-se que foram identificadas fracas evidências quanto ao uso do medicamento para o tratamento da doença hepática em Fibrose Cística.

11. RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas, o Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica **NÃO RECOMENDA** a incorporação do medicamento **Ácido Ursodesoxicólico 150 mg** na Relação Estadual de Medicamentos do Estado de Minas Gerais no âmbito do SUS para o tratamento da doença hepática relacionada à fibrose cística no SUS.

Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Nome	Área da SES	MA SP
Luciana Cássia Oliveira Barbosa	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13284880
Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12907754
Soraya Figueiredo de Sousa Torres	Superintendência de Atenção Primária à Saúde	8033870
Tâmara Cristina de Souza	Superintendência de Redes de Atenção à Saúde	14635072
Eleonora Assunção Morad Arantes	Superintendência de Vigilância Epidemiológica	11102936
Fabício Alencar de Miranda	Superintendência de Vigilância Sanitária	14887616

12. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação ao medicamento aqui avaliado.

13. REFERÊNCIAS

1-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Ursacol. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp. Acesso em 25/05/2020.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 8, de 15 de agosto de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística –Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares_Recomendacao_271.pdf. Acesso em 25/05/2020.

3. Katkin JP, Schultz K. Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. Up to Date.

4. WHO. Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. WHO/HGN/ICF(M)A/GL/96. Disponível em: http://www.cfww.org/docs/who/2002/guidelines_for_the_diagnosis_and_management_of_cf.pdf Acesso em 25/05/2020.

5. Descritores em Ciências da Saúde (Decs). Disponível em: <http://decs.bvs.br/> Acesso em 25/05/2020.

6. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, de Silva M, Earl JW, Martin HC, et al. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. N Eng J Med 1988;318:340-6.

7. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis- therapeutic implications and long term follow up. Arch Dis Child 1993; 68:653-7.

8. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S29-36. Disponível em [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4) Acesso em 26/05/2020.

9. 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005176-199900001-00001> Acesso em 26/05/2020.

10. Williams SG, Westaby D, Tanner MS, Mowat AP. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. Br Med Bull. 1992;48(4):877-92. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072583> Acesso em 26/05/2020.

11. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2007;13(6):529-36. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f10a16> Acesso em 26/05/2020.

12. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000222.

13-Micromedex Healthcare Series [internet]. Contraindications Adverse Reactions Mechanism of Action / Pharmacology Therapeutic Uses. Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3EB96F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSH docId=0717&contentSetId=31&title=URSODIOL&servicesTitle=URSODIOL Acesso em: 26/05/2020.

14- Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - (CONITEC) -38 Março de 2013.

15- Protocolo clínico para o tratamento farmacológico das exacerbações pulmonares em portadores de fibrose cística no âmbito do Estado de Mato Grosso: condutas complementares. Disponível em: <file:///C:/Users/m12907754/Downloads/protocoloclinico-para-o-tratamento-farmacologico--[521-190318-SES-MT]%20(1).pdf>. Acesso em 27/05/2020.

16- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 11, de 09 de setembro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Colangite Biliar Primária. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/16/Portaria-Conjunta-PCDT-Colangite-Biliar-Prim-ria-SET.pdf> Acesso em 25/05/2020.



Documento assinado eletronicamente por **Jans Bastos Izidoro, Superintendente**, em 29/05/2020, às 14:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcílio Dias Magalhães, Subsecretário(a)**, em 29/05/2020, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabrcio Alencar de Miranda, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Soraya Figueiredo de Sousa Torres, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 15:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tamara Cristina de Souza, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Marcelo Cabral Tavares, Secretário de Estado Adjunto**, em 03/06/2020, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 04/06/2020, às 15:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **14763494** e o código CRC **D6339587**.