Larissa Akeme Nakano

**Comparação da eficácia terapêutica entre o ácido
ursodesoxicólico manipulado e sua apresentação comercial na
colangite biliar primária: avaliação dos eventos adversos e
custos do tratamento**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Profa. Dra. Suzane Kioko Ono

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nakano, Larissa Akeme

Comparação da eficácia terapêutica entre o ácido
ursodesoxicólico manipulado e sua apresentação
comercial na colangite biliar primária : avaliação
dos eventos adversos e custos do tratamento /
Larissa Akeme Nakano. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Colangite biliar primária
2.Cirrose hepática biliar 3.Ácido
ursodesoxicólico/efeitos adversos 4.Custos de
medicamentos 5.Tecnologia farmacêutica

USP/FM/DBD-379/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Edson e Aparecida,
meus grandes exemplos de vida, minha base.

Ao meu irmão Alexandre,
meu companheiro desde sempre.

À memória de Kunisigue e Kioko,
queridos avós, sempre presentes, deixando recordações para toda vida.

À Rafael,
parceiro e companheiro de todas as horas.

À memória de Ramon Silva Bispo,
sua alegria e companheirismo permearam nossos caminhos.

AGRADECIMENTOS

Gratidão por ter chegado até aqui com força, saúde e coragem. Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte desta etapa e que contribuíram de alguma forma para o sucesso deste trabalho.

À minha família, Edson Toshio Nakano, Aparecida Namico Hirata Nakano, Alexandre Hideo Nakano e Rafael Vinicius da Cruz, pessoas muito especiais e fundamentais, meus sinceros agradecimentos pela torcida e apoio, sem os quais esse trabalho não seria possível.

À Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, agradeço por ter acreditado e me incentivado deste a residência. Obrigada a todos os ensinamentos e orientação, que contribuíram muito para o meu amadurecimento científico e pessoal.

Ao Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado e Dr. Cleuber Esteves Chaves, agradeço pelos ensinamentos, dedicação e orientação.

À Dra. Cleusa Martins, sempre disponível e acolhedora, desde o Aprimoramento e depois na Residência. Acompanhou todo meu crescimento profissional e pessoal, esteve sempre por perto para aconselhar e orientar. Agradeço por sempre me incentivar a trilhar por este caminho.

À Jéssica Toshie Katayose, minha querida dupla durante a Residência e grande companheira. Este projeto só existe pela sua dedicação e empenho. Agradeço o apoio e a amizade. Admiração pela excelente pessoa e profissional. Obrigado por tudo.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, um grande exemplo.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Dra. Márcia Marin, Dr. Andre Montagnini e Dr. Daniel Mazo pela leitura criteriosa, ensinamentos e sugestões.

Ao Departamento de Gastroenterologia, Cláudia Arruda, Jéssica da Silva, Fernando Correa, Dona Fátima Gomes, Jandira, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, Prof. Dr. José Jukemura, Profa.

Dra. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira e Vilma Libério, por todo auxílio e atenção.

Aos médicos da Unidade 2MG 0430, Dra. Michelle Harriz, Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado e residentes, por auxiliarem no recrutamento dos pacientes.

A todos do Instituto de Matemática e Estatística – IME USP, Prof. Dr. Victor Fossaluzza, Gabriela Guimarães Uhrigshardt, Zheng Liting, Leonardo Fonseca Larrubia, Yangyang Chen, Prof. Dr. Antônio Carlos Pedroso de Lima, Prof. Dr. Carlos Alberto de Bragança Pereira, Profa. Dra. Monica Carneiro Sandoval, Profa. Dra. Julia Maria Pavan Soler e Alessandra Guerrero por todo suporte na análise estatística, processo fundamental no trabalho. Agradeço também, a Jessica da Silva, pela indicação desse incrível trabalho prestado pelo IME USP.

À instituição e aos docentes que ministraram as disciplinas, Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, Profa. Dra. Mary Caroline Skelton Macedo, Prof. Dr. Claudio Cohen, Prof. Dr. Reinaldo Ayer de Oliveira, Prof. Dr. Koichi Sameshima, Prof. Dr. Marcos Amaku, Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto, Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart, e Prof. Dr. Itamar de Souza Santos por proporcionar o conhecimento fundamental para a vida profissional e pessoal. Grandes mestres.

Aos farmacêuticos e a Divisão de Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP, em especial, à Dra. Vanusa Barbosa, Dra. Andrea Sforsin, Dra. Cleusa Martins, Dra. Márcia Marin, Dr. Cleuber Chaves, Dra. Eliza Yamamoto, Dra. Fátima Miyamoto, Dra. Maria Cristina Madeira, Dra. Marina Fukuhara, Dra. Priscila Faria, Dra. Priscilla Rocha, Dra. Priscila Honorio, Dr. Rodrigo Abreu, Dra. Ana Galha, Dra. Caroline Alemida, Dra. Eliane Moraes e Dr. Leonardo Otuyama, gratidão pelos tempos de Aprimoramento e Residência, que permaneceram com o mestrado.

Aos aprimorandos, residentes e estagiários da Divisão de Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP, em especial, Jéssica Katayose, Aline Massa, Talita Rocha, André Caixeta, Caroline Tiemi, Marcel Nogueira, Lucas Ferreira, Matheus Palmo, Amanda Magalhães, Ingrid Fuccia, Nayara Lopes e Graziela Agostino, sempre presentes e dispostos a ajudar.

Às amigas, Jéssica Katayose, Aline Massa e Talita Rocha pelo apoio e carinho em todos os momentos. Companheiras de Aprimoramento e Residência, períodos importantes onde a feliz convivência foi fundamental para superar todos os desafios.

Aos amigos de grupo, Mariana Nabeshima, Ramon Bispo, Vera Kim, Felipe Souza, Christiane Omosako, Victor Vaisberg, Denise Rodrigues e Júlia Pires, meu respeito e admiração por cada um, agradeço pela convivência e compartilhamento de experiências, angustias e alegrias. E as colegas de ambulatório, Rita, Norma, Dona Celina, Elisa, e Dona Bel reconhecimento por toda colaboração.

À Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Kátia Ferreira, Erinalva, Isabel Figueiredo, Marinalva, Valéria Vilhena e Raquel Adornato, do Serviço de Acesso à Informação, sempre dispostas e atenciosas, agradeço pelo auxílio e atenção na etapa de formatação e padronização da dissertação.

Aos pacientes, razão desta pesquisa, meu respeito e agradecimento pela confiança. Aprendizados que levarei de cada um, com suas histórias que enriqueceram não só este trabalho, mas a minha vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 (processo 1734244). Agradeço o apoio financeiro sem os quais esse trabalho não seria possível.

“Sonhos determinam o que você quer.
Ação determina o que você conquista.”

Aldo Novak

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido,
mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”

Clarice Lispector (1920-1977)

“Ninguém é tão grande que não possa aprender,
nem tão pequeno que não possa ensinar.”

Esopo (620 - 560 a.C)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	24
1.1 Gastos em saúde	24
1.2 Gestão dos gastos com medicamentos	25
1.3 Farmacotécnica Hospitalar	26
1.3.1 Unidade de Farmacotécnica Hospitalar – UFAR	27
1.3.2 Formas Farmacêuticas	29
1.4 Colangite Biliar Primária	31
1.4.1 Nomenclatura	34
1.4.2 Epidemiologia	34
1.4.3 Diagnóstico da Colangite Biliar Primária.....	35
1.4.4 Fisiologia Hepática e Sistema Biliar.....	39
1.4.5 Fisiopatogenia da Colangite Biliar Primária	41
1.4.6 Tratamento da Colangite Biliar Primária	41
1.5 Ácido Ursodesoxicólico	42
1.5.1 Evidências científicas do AUDC na CBP	45
1.5.2 Farmacodinâmica e Farmacocinética do AUDC	46
1.6 Eventos Adversos	47
1.6.1 Reações Adversas previstas do AUDC	49
1.7 Racional do Estudo	52
2 OBJETIVOS	55
2.1 Objetivo Geral	55
2.2 Objetivos Específicos	55

3 MÉTODO.....	56
3.1 Delineamento do Estudo.....	56
3.2 Caracterização do Serviço	56
3.3 Triagem dos Pacientes	57
3.4 Seleção da População	57
3.4.1 Critérios de Inclusão	57
3.4.2 Critérios de Exclusão	57
3.4.3 Tamanho da Amostra	58
3.5 Produtos de Investigação.....	58
3.6 Procedimentos do Estudo	60
3.6.1 Sequência de Estudo.....	60
3.6.2 Consultas / Entrevistas	61
3.7 Exames Laboratoriais	62
3.8 Aspectos Éticos.....	63
3.9 Registro em Bancos de Dados de Estudos Clínicos	64
3.10 Tolerabilidade e Eventos Adversos.....	64
3.11 Randomização	65
3.12 Análise Estatística.....	65
4 RESULTADOS	66
4.1 Amostra do Estudo.....	66
4.2 Caracterização da Amostra.....	68
4.3 Caracterização dos Pacientes Portadores de CBP	71
4.4 Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos.....	73
4.4.1 TGP/ALT (Transaminase Glutâmico Pirúvica/Alanina Aminotransferase).....	74
4.4.2 TGO/AST (Transaminase Glutâmico Oxalacética/ Asparato Aminotransferase).....	75
4.4.3 Fosfatase Alcalina	77
4.4.4 Gama Glutamil Transferase.....	78
4.4.5 Bilirrubina Total.....	79

4.5 Análise Inferencial.....	81
4.6 Avaliação Econômica do Tratamento.....	83
4.7 Eventos Adversos	87
4.8 Atenção Farmacêutica	92
5. DISCUSSÃO	94
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	101
7. PERSPECTIVAS.....	102
8. CONCLUSÃO	103
9. ANEXOS.....	104
9.1 Anexo A - Termo de Anuência e Declaração de Responsabilidade.....	104
9.2 Anexo B - Aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPEsq	105
9.3 Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	109
9.4 Anexo D - Algoritmo de Naranjo.....	111
9.5 Anexo E - Somatório de scores proposto por Naranjo	112
9.6 Anexo F - Valores de referência dos exames dos diferentes laboratórios	113
9.7 Anexo G - Artigo Submetido	114
10. REFERÊNCIAS.....	129

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Por cento
<	Menor
±	Mais ou menos
2MG 0430	Nome da Unidade
2MG40	Grupo do Fígado
A+	Laboratório de Medicina Diagnóstica
A2MG	Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia
AAM	Anticorpo antimitocôndria
AAN	Anticorpo antinúcleo
AASLD	Do inglês, <i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
ALT/TGP	Alanina Aminotransferase / Transaminase Glutâmico Pirúvica
ANOVA	Análise de variância
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQDC	Ácido biliar quenodesoxicólico
AST/TGO	Asparato Aminotransferase / Transaminase Glutâmico Oxalacética
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
BT	Bilirrubina total
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
Cap.	Cápsula
CAPPEsq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CBP	Colangite Biliar Primária
CDB	Centro de Diagnósticos Brasil
CDM	Central de Dispensação de Medicamentos
CEA	Centro de Estatística Aplicada

CEP	Colangite Esclerosante Primária
CID K74.3	Classificação Internacional de Doenças de Cirrose Biliar Primária
CIM	Centro de Informações sobre Medicamentos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Comp.	Comprimido
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CTCAE	Do inglês, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Dez.	Dezembro
DP	Desvio Padrão
DST/AIDS	Doenças sexualmente transmissíveis/ do inglês <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
EA	Eventos Adversos
EASL	Do inglês, <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FURP	Fundação para o Remédio Popular
g.l	Graus de liberdade
Gama GT	Gama Glutamil Transferase
H1N1	Hemaglutinina 1 Neuraminidase 1
HAI	Hepatite Autoimune
HC	Hospital das Clínicas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCmed	Sistema de visualização de exames HC
HDL	Lipoproteínas de alta densidade (do inglês, <i>High Density Lipoproteins</i>)

HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgM	Imunoglobulina M
IME-USP	Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo
INESC	Instituto de Estudos Socioeconômicos
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Jun.	Junho
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, <i>Low Density Lipoproteins</i>)
LSN	Limite superior de normalidade
Mai.	Maio
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
n / n°	Número
NCI	Do inglês, <i>National Câncer Institute</i>
NCT	Do inglês, <i>National Clinical Trials</i>
NIH	Do inglês, <i>National Institutes of Health</i>
OCA	Ácido Obetecólico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONA	Organização Nacional de Acreditação
PBC	Do inglês, <i>Primary Biliary Cholangitis</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMC	Programa Medicamento em Casa
PVP	Polivinilpirrolidona
QT	Queixas Técnicas
R\$	Real
RAM	Reações Adversas a Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RTE	Efeitos relativos dos tratamentos
SES/SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Set.	Setembro
SLT	Sobrevida livre de transplante
SOC	Do inglês, <i>System Organ Class</i>
SS-54	Resolução no âmbito da Secretaria da Saúde 54
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tempo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
U/L	Unidades por litro
UFAR	Unidade de Farmacotécnica Hospitalar da Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas
UR00XX	Identificação do paciente no estudo
US\$	Dólar americano
UTN	Do inglês, <i>Universal Trial Number</i>
valor p	Significância estatística

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de Diagnóstico de Colangite Biliar Primária.....	38
Figura 2. Estrutura e sítios de produção dos principais ácidos biliares primários e secundários da bile e a conjugação do ácido cólico com a glicina ou a taurin	40
Figura 3. Representação gráfica da curva ABC na gestão do estoque.....	52
Figura 4. Foto do ácido ursodesoxicólico 300mg comprimido	59
Figura 5. Foto da embalagem do ácido ursodesoxicólico 300mg comprimido.....	59
Figura 6. Foto do ácido ursodesoxicólico 300mg cápsula	59
Figura 7. Foto da embalagem do ácido ursodesoxicólico 300mg cápsula.....	59
Figura 8. Representação esquemática da sequência do estudo.....	61
Figura 9. Diagrama de fluxo.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico de barras de frequência por município de procedência dos pacientes - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	70
Gráfico 2. Gráfico de barras de frequência por profissão dos pacientes - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	70
Gráfico 3. Gráfico de barras de frequência por sintomas apresentados pelos pacientes antes do diagnóstico- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	73
Gráfico 4. <i>Box-plot</i> para a variável TGP/ALT padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	75
Gráfico 5. <i>Box-plot</i> para a variável TGO/AST padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	76
Gráfico 6. <i>Box-plot</i> para a variável fosfatase alcalina padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1,5xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	78
Gráfico 7. <i>Box-plot</i> para a variável gama glutamil transferase padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	79
Gráfico 8. <i>Box-plot</i> para a variável bilirrubina total padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	80
Gráfico 9. Consumo do ácido ursodesoxicólico 300mg no Hospital das Clínicas – HCFMUSP – set./2017 a jun./2018.	85
Gráfico 10. Gráfico de barras de frequência da forma farmacêutica do medicamento em uso quando houve reação adversa - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)	87
Gráfico 11. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa para pacientes dos dois grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)	88
Gráfico 12. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e nível de gravidade para dois grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)	89
Gráfico 13. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e classificação de causalidade para ambos grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34).....	89

Gráfico 14. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)	90
Gráfico 15. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e nível de gravidade para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	90
Gráfico 16. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e classificação de causalidade para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	91
Gráfico 17. Gráfico de barras de frequência por forma de acesso ao medicamento - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	93
Gráfico 18. Gráfico de barras de frequência por forma farmacêutica preferida pelos pacientes- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações adversas descritas na bula Ursacol Zambon	50
Tabela 2. Reações adversas do ácido ursodesoxicólico descritas no <i>Micromedex</i>	51
Tabela 3. Reações adversas do ácido ursodesoxicólico descritas no <i>Lexicomp</i>	51
Tabela 4. Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero, raça e escolaridade - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	68
Tabela 5. Distribuição dos pacientes de acordo com a variável idade escolaridade - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	69
Tabela 6. Perfil dos hábitos de vidas dos pacientes em relação a tabagismo, atividade física e ingestão de bebida alcoólica - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	69
Tabela 7. Medidas descritivas da variável Tempo de tratamento- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	71
Tabela 8. Exemplo da classificação dos exames laboratoriais	74
Tabela 9. Tabela de contingência para a variável TGP/ALT padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	74
Tabela 10. Tabela de contingência para a variável TGP/ALT padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	74
Tabela 11. Tabela de contingência para a variável TGO/AST padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15).....	76
Tabela 12. Tabela de contingência para a variável TGO/AST padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15).....	76
Tabela 13. Tabela de contingência para a variável fosfatase alcalina padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15).....	77
Tabela 14. Tabela de contingência para a variável fosfatase alcalina padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15).....	77
Tabela 15. Tabela de contingência para a variável gama glutamil transferase padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	78
Tabela 16. Tabela de contingência para a variável gama glutamil transferase padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	79
Tabela 17. Tabela de contingência para a variável bilirrubina total padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	80

Tabela 18. Tabela de contingência para a variável bilirrubina total padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)	80
Tabela 19. Resultado do modelo ajustado para a variável fosfatase alcalina padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	81
Tabela 20. Resultado do modelo ajustado para a variável gama glutamil transferase padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30).....	82
Tabela 21. Resultado do modelo ajustado para a variável bilirrubina total padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	82
Tabela 22. Resultado do modelo ajustado para a variável TGO/AST padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	82
Tabela 23. Resultado do modelo ajustado para a variável TGP/ALT padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	83
Tabela 24. Preço unitário do medicamento ácido ursodesoxicólico 300mg - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018	84
Tabela 25. Custos do tratamento com Ursacol e medicamento produzido pela UFAR nas formas farmacêuticas comprimido e cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Comparação em relação as vantagens e desvantagens entre as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas	31
Quadro 2. Estadiamento das lesões histológicas da CBP	36
Quadro 3. Nome comercial do ácido ursodesoxicólico em outros países.....	44
Quadro 4. Fórmula referente à forma farmacêutica comprimido e cápsula.....	58
Quadro 5. Características dos comprimidos e cápsulas de AUDC produzidos pela Unidade de Farmacotécnica Hospitalar do HCFMUSP e do AUDC referência	60
Quadro 6. Procedimentos realizados mensalmente nas 6 consultas farmacêuticas	62
Quadro 7. Descrição dos três exames laboratoriais realizados no período de estudo	63
Quadro 8. Distribuição dos pacientes de acordo com tempo e critério de diagnóstico - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)	72

RESUMO

Nakano, LA. *Comparação da eficácia terapêutica entre o ácido ursodesoxicólico manipulado e sua apresentação comercial na colangite biliar primária: avaliação dos eventos adversos e custos do tratamento*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A Colangite Biliar Primária (CBP) é uma doença hepática autoimune rara caracterizada pela colestase crônica levando a destruição progressiva dos ductos biliares. A doença afeta principalmente o sexo feminino (90 a 95%) e na faixa etária entre 30 a 65 anos. Atualmente, o tratamento disponível é o ácido ursodesoxicólico, que recentemente foi incorporado no âmbito do SUS, não existindo medicamentos similares nem genéricos fornecidos pela rede pública. Contudo, os custos com o tratamento são dispendiosos. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, intervencional, randomizado e *cross-over* em pacientes com diagnóstico de CBP no período de dezembro de 2016 a maio de 2018. Foi produzido o medicamento ácido ursodesoxicólico 300mg nas formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas. Foram randomizados 30 pacientes, que atendiam os critérios de inclusão em dois grupos (cápsula ou comprimido), sendo 15 em cada braço. Os grupos foram tratados por 12 semanas e após, foram trocados os grupos, seguindo por mais 12 semanas. Para os exames laboratoriais, foram realizados nos tempos T0 (início do tratamento), T1 (*cross-over*) e T2 (final do tratamento). A avaliação foi feita através da comparação dos parâmetros hepáticos fosfatase alcalina, Gama GT, TGO, TGP e bilirrubina total, considerando também os eventos adversos. A comparação dos custos foi baseada através do Preço Máximo ao Consumidor da lista CMED, preço do medicamento manipulado e pelo preço de compra do hospital. **Resultados:** O trabalho demonstrou que não houve diferença entre cápsula e comprimido em relação ao medicamento de referência Ursacol na utilização dos medicamentos, resultados de exames e eventos adversos. E também foi possível demonstrar uma economia para o hospital de 66,1% com a utilização dos medicamentos manipulados em comparação à referência. **Conclusões:** Os resultados mostraram a não inferioridade dos medicamentos manipulados em relação ao medicamento de referência. A manipulação do medicamento demonstrou ser uma alternativa viável. Este estudo tem importância social e econômica na sustentabilidade financeira dos recursos públicos.

Descritores: Colangite biliar primária; Cirrose hepática biliar; Ácido ursodesoxicólico/efeitos adversos; Custos de medicamentos; Tecnologia farmacêutica.

SUMMARY

Nakano, LA. *Comparison of the therapeutic efficacy between manipulated ursodeoxycholic acid and its commercial presentation: evaluation of adverse events and treatment costs* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a rare autoimmune liver disease characterized by chronic cholestasis leading to progressive destruction of the bile ducts. The disease mainly affects the female sex (90 to 95%) between 30 to 65 years. Currently available treatment is ursodeoxycholic acid, which has recently been incorporated into SUS, and there are no similar or generic medicines provided by the public network. However, treatment costs are expensive. **Methods:** It's a prospective, interventional, randomized and cross-over study in patients diagnosed with PBC from December 2016 to May 2018. Ursodeoxycholic acid 300mg was produced in the pharmaceutical forms tablets and capsules. Thirty patients were randomly assigned into two groups (capsule or tablet), 15 in each arm. The groups were treated for 12 weeks and after, the groups were changed, following for another 12 weeks. Laboratory tests were performed at time T0 (beginning of treatment), T1 (cross-over) and T2 (end of treatment). The evaluation was done by assessment of hepatic parameters alkaline phosphatase, Gama GT, TGO, TGP and total bilirubin, also considering the adverse events. The comparison of costs was based on the Maximum Consumer Price of the CMED list, price of the manipulated drug and the purchase price of the hospital. **Results:** The study showed that there was no difference between capsule and tablet compared to the reference drug Ursacol, test results and adverse events. It was also possible to demonstrate 66.1% savings for the hospital with the use of the manipulated drugs compared to the reference. **Conclusions:** The results showed the non-inferiority of the manipulated drug compared to the reference drug. The drug manipulation has proven to be a viable alternative. This study has social and economic importance in the financial sustainability of public resources.

Descriptors: Primary biliary cholangitis; Liver cirrhosis biliary; Ursodeoxycholic acid/ adverse effects; Drug costs; Technology pharmaceutical.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Gastos em saúde

Conforme a Constituição Federal de 1988, a “Saúde é direito de todos e dever do Estado”. O Sistema Único de Saúde (SUS) garante acesso integral, universal e gratuito a saúde para toda a população do país ⁽¹⁾. A Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, também conhecida como Lei Orgânica da Saúde, define as diretrizes para organização e funcionamento do sistema de saúde brasileiro, tem como uma de suas atuações a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica ⁽²⁾.

A assistência farmacêutica prevê o acesso gratuito aos medicamentos por meio de diferentes programas. Entre eles, Componente Básico, destinado aos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica; Componente Estratégico, para doenças e agravos como a Tuberculose, Hanseníase, o Combate ao Tabagismo, para a Alimentação e Nutrição e para as Endemias Focais (Malária, Leishmaniose, Dengue, dentre outras), Coagulopatias e DST/AIDS; e Componente Especializado, que são aqueles tratamentos cujo custo não pode ser suportado pela população e são definidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ^(3, 4).

Os medicamentos representam um grande impacto no aumento dos gastos hospitalares. As atividades da farmácia hospitalar são importantes para a contenção desses gastos sem prejuízo na qualidade do atendimento. O principal objetivo é proporcionar uma farmacoterapia eficaz e segura com o menor custo possível ⁽⁵⁾.

No Brasil, o SUS gastou com medicamentos, nas três esferas de governo, em termos reais, R\$ 14,3 bilhões em 2010 e quase R\$ 20 bilhões em 2015 (crescimento de 40%), caindo para R\$ 18,6 bilhões em 2016 (-7% nos últimos dois anos) ⁽⁶⁾. Mais de um terço do valor gasto pelo Ministério da Saúde com remédios é usado para a aquisição de medicamentos de alto custo ⁽⁷⁾. A crise econômica pode ter contribuído para a diminuição do gasto dos estados e municípios com medicamentos ⁽⁶⁾.

Diante desse quadro, observa-se a tendência internacional para a contenção de gastos em saúde, sobretudo os farmacêuticos, gerando a necessidade de desenvolvimento de métodos para avaliação e controle de seu uso ⁽⁵⁾.

1.2 Gestão dos gastos com medicamentos

A farmacoeconomia é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos com a otimização da utilização de recursos financeiros sem prejuízo à qualidade do tratamento. Em outras palavras, é a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências de terapias medicamentosas para os pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio ^(8, 9).

É uma ferramenta que ajuda a selecionar as opções mais eficientes e que auxilia na distribuição de recursos para a saúde de uma forma mais justa e equilibrada. Além disso, contribui para o uso racional de medicamentos por meio da incorporação do custo a questões sobre segurança, eficácia e qualidade dos diferentes tratamentos médicos, buscando uma melhor relação entre custos e resultados ⁽¹⁰⁾.

O custo representa o valor de todos os insumos (trabalho, materiais, dispositivos, medicamentos, entre outros) utilizados na produção ou distribuição de bens ou serviços e envolve todos os recursos relevantes na aplicação do tratamento. São classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis ^(5, 11).

Os custos diretos são aqueles que se empregam no processo e são de identificação imediata com o produto, tais como: matérias-primas, materiais de embalagem, insumos e mão-de-obra direta. Compostos pelos gastos com aquisição dos componentes utilizados na fabricação de um produto (materiais), mais o custo das horas de trabalho (mão-de-obra) ^(9, 12).

Os custos indiretos são aqueles que não são atribuídos ou identificados diretamente a um produto e qualquer tentativa de alocação tem de ser feita de maneira estimada e muitas vezes arbitrária tais como: aluguel, pessoal da

administração, mão-de-obra indireta, materiais acessórios, depreciação de equipamentos, entre outros ⁽¹²⁾.

Os custos intangíveis são aqueles de difícil mensuração monetária. Embora importantes, necessitam ainda de significado econômico. São os custos do sofrimento, dor, tristeza, ansiedade, fadiga ou a redução da qualidade de vida, devidos a uma doença ou tratamento de uma doença ⁽⁹⁾.

1.3 Farmacotécnica Hospitalar

Como definição, a Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004 do Conselho Nacional de Saúde ⁽¹³⁾,

Assistência Farmacêutica é o conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população.

No contexto hospitalar, engloba atividades relacionadas à logística, manipulação, controle de qualidade, atenção farmacêutica e farmácia clínica ⁽¹⁴⁾.

Segundo a Resolução nº 568 de 6 de dezembro de 2012 do Conselho Federal de Farmácia ⁽¹⁵⁾,

Farmácia hospitalar é a unidade clínico-assistencial, técnica e administrativa, onde se processam as atividades relacionadas à assistência farmacêutica, dirigida exclusivamente por farmacêutico, compondo a estrutura organizacional do hospital e integrada funcionalmente com as demais unidades administrativas e de assistência ao paciente.

Até a década de 1960, grande parte dos medicamentos utilizados em hospitais ainda era produzida pelo Setor de Farmacotécnica. A farmacotécnica hospitalar deixou de fabricar medicamentos em larga escala, pois se tornou economicamente inviável produzir grande número de medicamentos com a estrutura adequada para garantir a qualidade. Por outro lado, estruturou-se como farmacotécnica adaptativa para atender às demandas do sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária ou individualizada, visando reduzir gastos e erros de medicação ⁽¹⁶⁾.

Algumas farmácias hospitalares em instituições de grande porte, entretanto, ainda se caracterizam por estabelecer um serviço industrial ou semi-industrial, altamente especializado, para atender a demandas tanto convencionais como extraordinárias da equipe médica, como é o caso do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Desta maneira a farmacotécnica hospitalar contribui significativamente com a qualidade do cuidado farmacêutico prestado aos pacientes ⁽¹⁶⁾.

1.3.1 Unidade de Farmacotécnica Hospitalar – UFAR

Atualmente, o Hospital das Clínicas abriga dentro da Divisão de Farmácia a Unidade de Farmacotécnica Hospitalar (UFAR). O setor é responsável pela fabricação de medicamentos em escala semi-industrial, bem como desenvolver formas e fórmulas farmacêuticas para ensaios e pesquisas clínicas; efetuar a unitarização de doses e produzir medicamentos exclusivos e com similares no mercado ⁽¹⁷⁾.

São produzidos 30% dos medicamentos ministrados aos pacientes do complexo HC. Em 2017, o setor gerou uma economia de mais de R\$ 8 milhões ⁽¹⁸⁾.

Os produtos são destinados a atender pacientes internados e ambulatoriais; outros institutos, hospitais auxiliares, laboratórios do HC e equipe de saúde ⁽¹⁹⁾. Os produtos fabricados pela farmacotécnica do HCFMUSP, são constituídos por soluções, emulsões, suspensões, xaropes, comprimidos, drágeas cápsulas, pós, cremes, pomadas, pastas e gel ⁽¹²⁾.

A unidade é referência nacional, sendo também pioneira no desenvolvimento e produção da solução de hemodiálise e na utilização de soluções parenterais de grande volume em sistema fechado ⁽¹⁸⁾.

Durante a pandemia dos casos de Influenza A (H1N1) em 2009, a UFAR foi responsável pela manipulação, por solicitação do Ministério da Saúde, da solução oral de oseltamivir 15 mg/mL 50 mL para atendimento dos pacientes de outros hospitais do Estado de São Paulo (18, 20). Outro trabalho realizado pela equipe da UFAR foi a produção do medicamento succimer 100 mg cápsula, para o tratamento de crianças contaminadas com mercúrio por solicitação da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) ⁽¹⁸⁾.

Desta maneira, a UFAR foi responsável pela criação, desenvolvimento e produção dos medicamentos ácido ursodesoxicólico 300 mg nas formas farmacêuticas cápsulas e comprimidos, de acordo com as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias da RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007 ⁽²¹⁾. As formulações dos medicamentos manipulados foram baseadas a partir do estudo das formulações existentes no mercado: Brasil - Ursacol (comprimido) e Europa - Ursotalk (cápsula).

Em todas as etapas do processo produtivo, desde o recebimento da matéria-prima, a retirada da amostra e a realização de testes pelo controle de qualidade: preparo, encapsulamento/compressão, rotulagem, embalagem e expedição, foram realizados testes físico-químicos em processo, de modo a garantir a qualidade e a rastreabilidade do produto ⁽²⁰⁾.

A Resolução RDC nº 67 determina que os medicamentos manipulados em farmácia de atendimento privativo de unidade hospitalar, somente podem ser utilizados em pacientes internados ou sob os cuidados da própria instituição, sendo vetada a comercialização. Ela também não faz referência a necessidade de testes de bioequivalência e biodisponibilidade, uma vez que os produtos manipulados somente serão para uso de pacientes do próprio hospital ⁽²¹⁾.

O controle de qualidade da matéria-prima foi baseado na Farmacopeia Britânica 2007, Volume II, uma vez que no código farmacêutico oficial do país, Farmacopeia Brasileira 5ª edição não constava a monografia do AUDC. Desta maneira, conforme a RDC nº 79 de 11 de abril de 2003, que permite o uso das Farmacopeias estrangeiras como referência ⁽²²⁾.

Os custos de produção do HC envolvem custos diretos relacionados a matérias-primas, materiais de embalagem, insumos e mão-de-obra e custos indiretos como pessoal da administração, mão-de-obra indireta, materiais acessórios, depreciação de equipamentos, entre outros ⁽¹²⁾.

1.3.2 Formas Farmacêuticas

Os medicamentos podem ser administrados em diversas formas e por várias vias de administração. A via mais frequente para os fármacos é a oral ⁽²³⁾. Segundo a Farmacopeia Brasileira ⁽²⁴⁾,

Forma farmacêutica é o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

Assim os medicamentos podem ser apresentados nas mais diversas formas farmacêuticas para finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico ⁽²⁴⁾. São divididas segundo seu estado físico em sólidas (comprimido, cápsula, óvulo, pastilha, granulado, pó, supositório, tablete); líquidas (colírio, elixir, emulsão, solução oral, suspensão); e semissólida (gel, creme, pomada, emplasto) e gasosos ^(23, 24). De acordo com a Farmacopeia Brasileira ⁽²⁴⁾,

Comprimido é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, marcações na superfície e ser revestido ou não.

Cápsula como uma forma farmacêutica sólida em que o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente, contendo uma dose única do princípio ativo. Normalmente é formada de gelatina, mas pode, também, ser de amido ou de outras substâncias.

Comprimido e cápsulas são formas farmacêuticas de ingestão oral mais utilizado para administrar os medicamentos ⁽²⁵⁾. São eficientes e proporciona facilidade de manipulação, identificação, administração pelo paciente, além de serem considerados seguros e econômicos ^(23, 25). O Quadro 1 mostra as vantagens e desvantagens dessas duas formas farmacêuticas.

Quadro 1. Comparação em relação as vantagens e desvantagens entre as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas

Forma farmacêutica	Vantagens	Desvantagens
Comprimido	<ul style="list-style-type: none"> -Podem apresentar vincos e gravações ⁽²⁶⁾ -Dosagem precisa por unidade tomada ^(26, 27) -Fabricação em larga escala: baixo custo e facilidade de produção ⁽²⁷⁾ -Facilidade no uso: fácil deglutição e boa aceitação dos pacientes ^(26, 27) -Boa conservação do fármaco ⁽²⁶⁾ -Facilidade em mascarar sabor e odor desagradáveis ^(26, 27) -Resistentes a manipulação, choque, abrasão e transporte ^(26, 27) -Adequada para fármacos de baixa solubilidade ⁽²⁷⁾ -Maior estabilidade em relação às outras formas ⁽²⁶⁾ -Maior facilidade em administrar fármacos insolúveis em água ⁽²⁶⁾ -Permite utilizar revestimentos externos e assim há o controle na liberação do fármaco ⁽²⁶⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> -Podem provocar irritação na mucosa gástrica ^(26, 27) -Ativos líquidos não podem ser usados ⁽²⁷⁾ -Dificuldade de deglutição por alguns pacientes ⁽²⁵⁾ -Depende da adesão do paciente ⁽²⁵⁾ -Menor absorção comparada às soluções ⁽²⁶⁾
Cápsula	<ul style="list-style-type: none"> -Dosagem precisa por unidade tomada ^(26, 27) -Facilidade no uso: fácil deglutição e boa aceitação dos pacientes ^(26, 27) -Boa conservação do fármaco ⁽²⁶⁾ -Facilidade em mascarar sabor e odor desagradáveis ^(26, 27) -Permite utilizar revestimentos externos e assim há o controle na liberação do fármaco ⁽²⁶⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> -Por ser de fácil abertura, é possível retirando o seu conteúdo e deglutir o pó, fazendo com que muitas vezes seu efeito seja alterado ⁽²⁶⁾ -Preenchimento manual na fase de produção ⁽²⁸⁾ -Podem provocar irritação na mucosa gástrica ^(26, 27) -Ativos líquidos não podem ser usados ⁽²⁷⁾ -Dificuldade de deglutição por alguns pacientes ⁽²⁵⁾ -Depende da adesão do paciente ⁽²⁵⁾ -Menor absorção comparada às soluções ⁽²⁶⁾

1.4 Colangite Biliar Primária

A Colangite Biliar Primária (CBP), anteriormente conhecido como Cirrose Biliar Primária, é uma doença hepática autoimune caracterizada pela colestase crônica

levando a destruição progressiva dos ductos biliares ⁽²⁹⁻³¹⁾. Acomete mais frequentemente o gênero feminino (90 a 95%) após a quinta e sexta década de vida ^(30, 32). A maioria dos pacientes é diagnosticada entre 30 e 65 anos (geralmente entre 40 e 50 anos), embora a doença tenha sido relatada em mulheres com 15 até 93 anos e podendo levar a doença hepática avançada ⁽³²⁾. Porém, atualmente são possíveis a estabilização e o controle da doença, aumento do tempo de sobrevida ou até a redução de indicação de transplantes ⁽³⁰⁻³²⁾.

É uma doença crônica dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos que é caracterizada pelo dano progressivo (com eventual perda) do ducto biliar, ocorrendo no contexto de inflamação crônica do trato portal ^(33, 34). A fibrose se desenvolve como uma consequência do dano original e dos efeitos secundários dos ácidos biliares tóxicos retidos no fígado, resultando na cirrose ⁽³⁴⁾.

Nas últimas décadas, o prognóstico desses pacientes melhorou devido às mudanças no diagnóstico e tratamento. Mais pacientes estão sendo diagnosticados em estágios iniciais da doença e muitos respondem bem à terapia ⁽³²⁾. Atualmente nenhuma abordagem para a prevenção da doença foi identificada ⁽³⁴⁾. Na Europa e América do Norte o número de transplantes hepáticos relacionados a CBP vem diminuindo ao longo do tempo ⁽³¹⁾.

Atualmente, mais da metade dos pacientes com a doença apresenta-se assintomática ao diagnóstico ^(32, 35, 36), uma vez que as doenças hepáticas colestáticas crônicas têm frequentemente um curso assintomático durante meses ou anos ⁽²⁹⁾. As manifestações clínicas incluem fadiga, prurido, anorexia, alteração no padrão do sono, osteoporose, síndrome de má-absorção, síndrome de Sjögren (olhos secos e boca seca), calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud (algumas áreas do corpo ficam dormentes e frias em certas circunstâncias), disfagia, desconforto abdominal e icterícia ^(29, 31, 34). Também são relatadas pernas inquietas, insônia, depressão e disfunção cognitiva ⁽²⁹⁾.

Entre as manifestações clínicas da doença, o exame físico geralmente é normal, mas os pacientes podem apresentar xantelasma e xantoma; angioma

spider e esplenomegalia, nos casos de hipertensão portal; e icterícia na doença hepática avançada. Entre as manifestações extra-hepáticas, observa-se osteoporose, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e hiperlipedemia são as principais complicações associadas ^(31, 36). Hipertensão portal, carcinoma hepatocelular, ascite e encefalopatia hepática associadas a cirrose e lesão hepática ⁽³⁶⁾.

Os sintomas tipicamente mais descritos são fadiga e prurido, presentes em até 70% dos casos ^(32, 34, 35). Podem reduzir de modo significativo a qualidade de vida dos pacientes, mesmo naqueles com uma progressão mais lenta da doença ^(29, 34, 37, 38). O prurido é o sintoma mais específico da CBP ⁽³⁵⁾, ocorre em 20 a 70%, e sua causa é desconhecida ⁽³¹⁾.

Outro achado encontrado está na bioquímica hepática anormal ^(29, 31, 34). Testes da função hepática, em particular elevação das concentrações de fosfatase alcalina (FA) e/ou de gama glutamil transferase (Gama GT) e nos estádios tardios da doença, as concentrações de bilirrubina podem estar elevadas ^(29, 34, 36).

A presença de sintomas se correlaciona com sobrevida média sem transplante de cinco a oito anos, além do maior risco de desenvolvimento da hipertensão portal. Aproximadamente 25% dos pacientes sintomáticos vão progredir para insuficiência hepática em dez anos ⁽³⁵⁾. Ao diagnóstico, de 42 a 66% dos pacientes assintomáticos apresentam doença em estágio histológico inicial (I e II) enquanto 82% dos sintomáticos apresentam-na em estágio avançado (III e IV) ⁽³⁵⁾.

O estudo Yale mostrou que a mediana da sobrevida dos pacientes assintomáticos é duas vezes maior (16 X 7,5 anos, $p < 0,0001$) em relação aos sintomáticos ⁽³⁹⁾. Os pacientes sintomáticos parecem progredir frequentemente para cirrose e suas complicações, além de demonstrarem menor resposta ao agente de tratamento de primeira linha, ácido ursodesoxicólico (AUDC) ⁽³⁵⁾.

A presença quase universal de anticorpos antimitocondriais (AAM), em cerca de 90% a 95% dos pacientes ^(35, 36) sugere que a doença tem um componente

autoimune à sua etiologia. Uma combinação de predisposição genética e fatores ambientais ^(31, 34). A associação da CBP com outras doenças autoimunes hepáticas ou extra-hepáticas tem sido considerada uma das justificativas para classificar a CBP como doença autoimune ⁽³⁵⁾.

1.4.1 Nomenclatura

A terminologia Cirrose Biliar Primária foi alterada para Colangite Biliar Primária para descrever mais precisamente a doença e sua história natural. Os primeiros relatos foram de Addison & Gull, em 1851, e Hanot, em 1876 quando foi descrita em pacientes com cirrose de padrão biliar. Atualmente a maioria dos pacientes é diagnosticada nos estágios iniciais, quando a cirrose é considerada uma possibilidade e também nem todas as CBPs em estágio final são totalmente cirróticas ^(37, 40).

Desta maneira a nomenclatura é inapropriada para muitos pacientes e após um consenso em 2014, o termo Colangite Biliar Primária foi aprovado para descrever melhor a doença e facilitar o entendimento do paciente e evitar o estigma do termo cirrose ^(30, 32, 40).

1.4.2 Epidemiologia

Há poucos estudos robustos na literatura sobre a incidência e prevalência da CBP. É considerada uma doença rara, com prevalência de 19 a 402 casos por milhão ^(32, 40). A epidemiologia da CBP não só mudou ao longo dos últimos 20 anos, com uma tendência crescente de prevalência em muitos lugares do mundo, mas também está correlacionado com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Apesar da correlação positiva, não há significância estatística entre a incidência de CBP e o IDH em nível global ($p = 0,082$) ⁽⁴¹⁾.

A prevalência de CBP parece variar geograficamente. É mais comum no norte da Europa (Inglaterra e Escócia) 200 a 250 casos por milhão, e na América do Norte (particularmente na Escandinávia, na Grã-Bretanha e nas regiões do centro-norte dos Estados Unidos) com 400 casos por milhão ^(30, 42, 43). Na África, Ásia, e Austrália,

20 casos por milhão ⁽⁴³⁾. Globalmente, sua prevalência varia de 2,7 a 492 casos por milhão ⁽⁴⁴⁾.

Uma revisão sistemática que analisou 24 estudos epidemiológicos de base populacional, entre 1972 e 2007, na Europa, América do Norte, Ásia e Austrália, mostrou que a taxa de incidência variou entre 0,33 a 5,8 por 100.000 habitantes/ano e a taxa de prevalência foi entre 1,91 a 40,2 por 100.000 habitantes/ano. O aperfeiçoamento das ferramentas diagnósticas, o maior conhecimento da doença e as estratégias de busca de casos, registo eletrônico e a criação de *guidelines* para os estudos epidemiológicos, contribuíram provavelmente, para o aumento das taxas de incidência e prevalência ao longo dos anos ⁽⁴⁵⁾.

No Brasil, apesar dos poucos estudos realizados, a casuística do grupo de doenças autoimunes e colestáticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) são compostas de 246 pacientes no período de 1995 a 2013 ⁽³⁵⁾. Um estudo realizado no Rio de Janeiro, entre 1991 a 2009 identificou 61 pacientes com CBP ⁽⁴⁶⁾. De acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, mesmo sendo uma doença rara, atinge cerca de 8.000 a 30.000 pessoas no Brasil ⁽⁴⁷⁾.

1.4.3 Diagnóstico da Colangite Biliar Primária

O diagnóstico de CBP é baseado em achados clínicos, laboratoriais e exames de imagem, como mostra a Figura 1 ⁽⁴⁸⁾. A suspeita do diagnóstico no contexto da colestase crônica deve ser considerada após a exclusão de outras causas de doença hepática ⁽³¹⁾. O diagnóstico está baseado na alteração das enzimas canaliculares indicativas de colestase (FA e Gama GT) e confirmada com testes para AAM. A biópsia hepática pode ser utilizada para fundamentar o diagnóstico, quando necessário ^(29, 31).

Grande parte dos pacientes apresenta elevação da fosfatase alcalina, transaminases e aumento dos níveis de imunoglobulinas, principalmente a

imunoglobulina M (IgM). As alterações nos exames laboratoriais estão relacionadas em parte ao estágio da doença e gravidade das lesões histológicas ⁽³¹⁾.

Os anticorpos antimitocôndria estão presentes em cerca de 95% dos pacientes com CBP ^(30, 31, 36). Em apenas 5 a 10%, os anticorpos estão ausentes ou apresentam-se em títulos baixos (1:80), quando são utilizadas técnicas imunofluorescentes ⁽³¹⁾. Possui alta especificidade e sensibilidade no contexto das colestase crônica ⁽²⁹⁾. Em pacientes com colestase intra-hepática crônica, além da determinação da AAM também é recomendado solicitar anticorpos antinúcleo (AAN) CBP específico ⁽²⁹⁾, que estão presentes em 30 a 50% dos pacientes ⁽³⁵⁾.

A frequência de AAM positivo na população é alta, cerca de um caso por mil enquanto a prevalência de CBP é baixa 0,4 casos por mil ⁽²⁹⁾. Os AAM também podem estar presentes em outras condições (geralmente em baixos títulos) como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, anemias hemolíticas autoimunes, doença hepática alcoólica e hepatite C ⁽³⁵⁾.

Em relação a histologia, a CBP é caracterizada pela colangite crônica não supurativa, que afeta principalmente os ductos biliares interlobulares e septais. A lesão histológica é classificada em quatro estágios como proposto por Ludwig et al. e Scheuer, de acordo com o grau de lesão do canal biliar, inflamação e fibrose. O Quadro 2 demonstra o sistema de estadiamento das lesões histológicas da CBP ^(29, 31, 48).

Quadro 2. Estadiamento das lesões histológicas da CBP

Estadiamento	Scheuer	Ludwig <i>et al.</i>
I (Portal)	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida
II (Periportal)	Reação ductular (fibrose periportal presente)	Inflamação periportal (fibrose periportal presente)
III (Septal)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)
IV (Cirrose)	Cirrose biliar	Cirrose biliar

FONTE: Adaptado de PCDT Colangite Biliar Primária, 2019 ⁽⁴⁸⁾; e AASLD, 2018 ⁽³¹⁾

O resultado do teste AAM positivo possui alta especificidade para a doença CBP, mostrando o seu valor nos marcadores sorológicos. A biópsia hepática é questionável, e tem sido realizada cada vez menos para confirmar o diagnóstico ^(31, 34). O exame deve ser solicitado para aqueles com AAM negativo e para excluir outras doenças concomitantes como uma sobreposição com hepatite autoimune (HAI) ^(31, 38).

O consenso europeu recomenda realizar a ultrassonografia, procedimento de imagem não invasiva, como primeira linha e somente considerar a biópsia hepática após triagem sorológica e exames de imagem, em pacientes com colestase intra-hepática duvidosa ⁽²⁹⁾. Pode-se também usar tomografia computadorizada ou ressonância magnética ⁽⁴⁸⁾.

Atualmente o consenso da *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) publicado em 2018 ⁽³¹⁾ e consenso da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 2017 ⁽²⁹⁾ recomendam a presença de dois dos três critérios para o diagnóstico:

- Evidências bioquímicas de colestase, com elevação predominante de fosfatase alcalina
- Presença de anticorpos antimitocôndria ou outro anticorpo CBP específico, incluindo sp100 ou gp210, no caso de AAM negativo
- Análise histológica com a presença de colangite destrutiva não supurativa e destruição dos ductos biliares interlobulares

FONTE: Adaptado de PCDT Colangite Biliar Primária, 2019 ⁽⁴⁸⁾
 Figura 1. Fluxograma de Diagnóstico de Colangite Biliar Primária

LEGENDA: FA = fosfatase alcalina; LSN = limite superior de normalidade; AAM = anticorpo antimitocôndria; AAN = anticorpo antinúcleo; US = ultrassonografia; CBP = colangite biliar primária.

NOTA: *Colestase medicamentosa, hepatites virais, obstrução biliar, sarcoidose, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária.

1.4.4 Fisiologia Hepática e Sistema Biliar

O fígado é um órgão grande, multilobado e ocupa uma porção substancial da cavidade abdominal superior ^(49, 50). Suas funções incluem: processamento das substâncias absorvidas; síntese e secreção dos ácidos biliares; produção de bilirrubina; participação no metabolismo dos nutrientes incluindo os carboidratos, proteínas e lipídeos; desintoxicação e excreção de produtos de descarte ⁽⁵¹⁾.

O sistema biliar é formado pelo fígado, a vesícula biliar, o ducto colédoco, duodeno e a circulação porta. No fígado, os hepatócitos sintetizam e secretam, continuamente, os componentes da bile que são os sais biliares (50%), colesterol (4%), fosfolipídeos (40%), pigmentos biliares (2%), íons e água. A bile flui, para fora do fígado, pelos ductos e preenche a vesícula biliar, onde é armazenada. Desta forma a vesícula concentra os sais biliares pela absorção da água e íons ⁽⁵¹⁾.

A bile é necessária para a digestão e a absorção dos lipídeos no intestino delgado. Os lipídeos possuem necessidades especiais para que esse processo ocorra por serem insolúveis em água. No lúmen do intestino, os sais biliares emulsificam os lipídeos, preparando-os para a digestão e, então, solubilizam os produtos desta digestão em micelas ⁽⁵¹⁾.

Os ácidos biliares estimulam o fluxo da bile, inibem por retroalimentação a síntese do colesterol, promovem a excreção intestinal de colesterol e facilitam a dispersão e a absorção dos lipídeos e das vitaminas lipossolúveis. Depois da secreção nas vias biliares, os ácidos biliares são reabsorvidos em grande parte no intestino (95%), retornam ao fígado e são secretados novamente na bile (circulação êntero-hepática) ⁽²⁵⁾.

O ácido cólico, ácido quenodesoxicólico e ácido desoxicólico constituem 95% dos ácidos biliares, enquanto os ácidos litocólico e ácido ursodesoxicólico são componentes menores. Os ácidos biliares são encontrados principalmente na forma de conjugados com a glicina e taurina, cujos sais são conhecidos como sais biliares. O ácido ursodesoxicólico (AUDC ou ursodiol) é um ácido biliar hidrofílico

desidroxilado formado pela epimerização do ácido biliar quenodesoxicólico (AQDC ou quenodiol) no intestino pelas bactérias intestinais como mostra a Figura 2 ^(25, 51).

FONTE: Adaptado de Berne & Levy, 2009⁽⁵⁰⁾

Figura 2. Estrutura e sítios de produção dos principais ácidos biliares primários e secundários da bile e a conjugação do ácido cólico com a glicina ou a taurina

Quando administrados por via oral, os ácidos biliares litolíticos, como o AQDC e o AUDC, alteram as concentrações relativas dos ácidos biliares, diminuem a secreção lipídica biliar e reduzem o teor de colesterol da bile, de forma que se torne menos litogênica. O AUDC também pode ter efeitos citoprotetores nos hepatócitos e efeitos no sistema imune, que explicam parte dos seus benefícios nas doenças hepáticas colestáticas ⁽²⁵⁾.

1.4.5 Fisiopatogenia da Colangite Biliar Primária

Acredita-se que a CBP seja um distúrbio autoimune, mas como acontece com outras doenças desse gênero, os desencadeadores que iniciam a CBP são desconhecidos ⁽³⁰⁾. O processo fisiopatológico clássico na CBP está no dano e destruição progressiva das células epiteliais biliares que revestem os pequenos ductos biliares intra-hepáticos ⁽³⁴⁾.

Os ductos biliares são danificados no contexto da inflamação do trato portal, o que confirma o conceito de um componente autoimune. A perda do ducto biliar é progressiva e, nos estádios terminais da doença, pode haver sua perda completa. A perda da área transversal do ducto biliar dentro do fígado causa colestase com retenção variável e progressiva de ácidos biliares. O acúmulo de ácidos biliares predominantemente hidrofóbicos pode provocar danos secundário dentro do fígado, contribuindo ainda mais para a perda progressiva dos ductos biliares. A fibrose ocorre dentro do fígado como consequência do dano progressivo, o que pode causar cirrose ao longo do tempo ⁽³⁴⁾.

1.4.6 Tratamento da Colangite Biliar Primária

O grande objetivo do tratamento é retardar a progressão da doença e evitar desfechos como transplante e óbito ^(29, 34). Atualmente as Sociedades de Hepatologia Americana, Europeia e Brasileira recomendam o AUDC como primeira linha de tratamento para pacientes com CBP ^(29, 31, 47).

O AUDC foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria nº 47, de 16 de outubro de 2018 ⁽⁵²⁾. Atualmente não existe um equivalente genérico nem similar deste medicamento no Brasil, estando disponíveis apenas alternativas para o tratamento dos sintomas e da doença hepática terminal (cirrose) ⁽⁵³⁾.

Existem ainda outras indicações, não licenciadas, como a budesonida, fibratos e seus derivados, em associação com o AUDC. Porém no último *guideline* da EASL publicado em 2017 ainda não existe a recomendação do uso, pois os dados de um estudo randomizado de fase três não foram publicados ⁽²⁹⁾. A Sociedade Americana, também não recomenda o uso desses medicamentos. Outras drogas estão sendo testadas como, por exemplo, metrotexato, ciclosporina, talidomida, colchicina entre outras ⁽³¹⁾.

Mesmo com o uso do AUDC alguns pacientes, cerca de 40%, tem uma resposta bioquímica inadequada ao tratamento para CBP ^(54, 55). O Ácido obeticólico foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como terapia complementar ou em monoterapia (intolerantes ao AUDC) e tem demonstrado efeitos positivos nos marcadores de função hepática ^(29, 55).

1.5 Ácido Ursodesoxicólico

Foi descoberto em 1927 por Shoda na bile de ursos ⁽⁵⁶⁾. O AUDC é o único medicamento aprovado pela FDA para CBP desde 1997 ^(44, 57). Atualmente, também é recomendado pelas AASLD e EASL como tratamento inicial para pacientes com elevação de enzimas canaliculares (principalmente FA), independentemente do estágio histológico da doença ^(29, 31).

É o epímero 7-b do ácido quenodesoxicólico, um ácido biliar hidrofílico fisiologicamente presente na bile humana com menos propriedades hepatotóxicas, que tem sido utilizado há mais de duas décadas para tratamento de pacientes com CBP ^(35, 57).

Na doença hepática colestática crônica, o AUDC parece reduzir as propriedades detergentes dos sais biliares, reduzindo assim sua citotoxicidade. Além disso, o AUDC pode proteger as células do fígado da atividade prejudicial dos ácidos biliares tóxicos, que aumentam a concentração em pacientes com doença hepática crônica ⁽⁵⁸⁾. O mecanismo de ação na colangite biliar primária não está claramente definido ⁽⁵⁹⁾.

Dependendo da fisiopatologia da doença hepática, o mecanismo de ação do AUDC pode ser diferente. Assim, são reconhecidos cinco mecanismos: (1) redução da bile hidrofóbica e, portanto, tóxica pela substituição de ácidos biliares hidrofóbicos no “*pool*” de ácidos biliares; (2) efeito citoprotetor da membrana dos hepatócitos e das células cuticulares dos ductos biliares; (3) ação imunomoduladora; (4) estimulação da secreção biliar; e (5) dissolução de cálculos biliares ⁽⁶⁰⁾.

Além do seu uso na CBP, estão indicadas também para dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol; 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; na terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase; e nas alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases) ^(59, 60).

A dose recomendada é de 13 a 15mg/Kg/dia, administrado em dose única ou fracionada em até quatro vezes, de uso contínuo ^(29, 31).

Cerca de 60% dos pacientes apresenta resposta satisfatória com o uso do AUDC. Entre os pacientes que respondem ao tratamento, a melhora bioquímica usualmente pode ser observada entre um e seis meses após o início do tratamento, ocorrendo na maioria dos casos nos primeiros três meses. A resposta típica caracteriza-se por queda inicial rápida da FA, seguida por queda adicional mais lenta e progressiva ⁽³⁵⁾.

No Brasil o AUDC é produzido pela Zambon Laboratórios Farmacêuticos e é conhecido com o nome comercial de Ursacol. Sua apresentação é sob a forma farmacêutica de comprimidos de 50mg, 150mg e 300mg. O Quadro 3 mostra o medicamento encontrado em outros países ⁽⁵⁹⁾.

Quadro 3. Nome comercial do ácido ursodesoxicólico em outros países

Nome comercial	País
Actigall	Estados Unidos
Adursal	Finlândia
Canlin e Ursolic	Taiwan
Destolit	Malta
Deursil e Ursodamor	Itália
Dexo	Paraguai
Estazor	Indonésia
Homan e Ursilon	Vietnã
Lupible	Filipinas
Taurolite	China
Triptor	Sri Lanka
Udihep	Sri Lanka e Tailândia
Urdafalk e Urdek	Indonésia
Urosan	Japão
Ursa	Jordânia e Filipinas
Ursacol	Brasil, Colômbia e Itália
Urso	Índia e Sri Lanka
Urso 250	Estados Unidos
Ursobilane	Espanha
Ursocel	Equador
Ursochol	Bélgica, Suíça, Espanha, Indonésia, Islândia, Luxemburgo, Países Baixos e Noruega
Ursodiol	Estados Unidos
Ursodox	Sri Lanka e Filipinas
Ursofalk	Emirados Árabes Unidos, Argentina, Áustria, Austrália, Bulgária, Chile, China e Portugal
Ursolin	Tailândia
Ursolit	Israel
Ursoliv	Filipinas
Ursolvan	França
Ursopol	Polónia
Ursosan	Japão e Rússia

FONTE: Adaptado de *UpToDate/Lexicomp* ⁽⁵⁹⁾; e *ClinicalKey*⁽⁴⁴⁾

1.5.1 Evidências científicas do AUDC na CBP

O estudo mais importante foi o que analisou dados de três grandes estudos clínicos randomizados e duplo cego (Francês, Canadense e Americano). Os resultados nortearam a recomendação do medicamento pela FDA e agências europeias. A casuística foi de 548 pacientes (AUDC, n=273 versus placebo, n=275) seguidos por quatro anos utilizando a dose recomendada de 13-15mg/Kg/dia. A análise combinada desses três estudos mostrou que a sobrevida livre de transplante (SLT) foi significativamente maior naqueles pacientes tratados com AUDC em relação ao placebo ($p < 0,001$) nos pacientes com doença moderada a grave ^(29, 61).

Outra evidência científica relevante não experimental de eficácia terapêutica do AUDC foi conduzida pelo *Global PBC Study Group*. Foi realizada uma metanálise de dados de 4.845 pacientes incluídos em 15 estudos de coorte de seguimento em longo prazo na América do Norte e na Europa. Os níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina foram analisados em diferentes configurações e subpopulações em diferentes momentos em relação ao desfecho clínico (transplante de fígado ou óbito). O estudo demonstrou que a sobrevida livre de transplante também foi significativamente maior nos pacientes tratados versus os não tratados em vários períodos (5, 10 e 15 anos) com 90%, 78% e 66% X 79%, 59% e 32% respectivamente ($p < 0,001$) para todas as comparações ^(29, 62).

Os resultados de sobrevida livre de transplante foram avaliados por meio do número de desfechos (morte ou transplante) ocorridos nos anos de acompanhamento um, três, cinco e oito anos. O tratamento com AUDC apresentou aumento do tempo de SLT no acompanhamento de longo prazo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significantes para os anos cinco, oito e 10 ($p < 0,01$) ⁽⁶³⁻⁶⁷⁾.

Na avaliação de três estudos de revisão sistemática foram observados que não houve diferença estatisticamente significativa entre AUDC X placebo/não tratamento no desfecho mortalidade ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

A sobrevida global foi avaliada por três estudos que concluíram que a sobrevida observada foi significativamente ($p < 0,001$) maior no grupo tratado com AUDC, quando comparado ao previsto pelo modelo de Mayo ou grupo não tratado, mostrando um importante efeito terapêutico do tratamento em longo prazo com AUDC para CBP, particularmente em pacientes com doença não-cirrótica, não-avançada ^(64, 66, 71).

1.5.2 Farmacodinâmica e Farmacocinética do AUDC

Com o uso crônico da dose recomendada de 13-15 mg/Kg/dia o AUDC constitui cerca de 30-50% dos principais ácidos biliares e plasmáticos ^(72, 73).

Aproximadamente 90% ⁽⁵⁹⁾ da dose terapêutica é absorvida no intestino delgado por difusão passiva após a administração oral ⁽⁷³⁾. O efeito terapêutico depende de suas concentrações na bile, não sendo os níveis séricos de utilidade clínica. O AUDC pode ser solubilizado e transportado com mais eficiência em meio moderadamente alcalino (como do íleo), além de ser rapidamente absorvido por via oral e entrar na via entero-hepática ⁽⁶⁰⁾.

Após administração repetida, a concentração do AUDC na bile alcança o equilíbrio dinâmico (*steady state*) após três meses. No entanto, a concentração total de AUDC nunca é superior a 60% da concentração total de ácidos biliares, nem mesmo com o uso de doses elevadas. Após descontinuação da terapia, sua concentração diminui rapidamente depois de uma semana para 5 a 10% dos níveis de equilíbrio. A meia-vida biológica é cerca de 3,5 a 5,8 dias. Uma resposta inicial ao tratamento é esperada em um período de três a seis meses de uso contínuo ⁽⁶⁰⁾.

Após a absorção oral, o AUDC é conduzido exclusivamente para o fígado através da circulação porta. Esta extração é tão eficiente que somente quantidades muito pequenas podem alcançar a circulação. No fígado, é conjugado com os aminoácidos glicina ou taurina e excretado para dentro dos ductos biliares hepáticos. É concentrado na vesícula e expelido no duodeno junto com a bile

durante resposta fisiológica à alimentação. Em indivíduos sadios, pelo menos 70% (não-conjugado) ligam-se às proteínas plasmáticas ^(59, 60, 73).

O AUDC conjugado com taurina ou glicina é sulfatado tornando-se solúvel em água, sendo eliminado pelas fezes. Além da conjugação hepática, o AUDC não é catabolizado de forma apreciável pelo fígado ou pela mucosa intestinal. Uma pequena parte pode sofrer degradação bacteriana (7-desidroxilação) a cada ciclo de circulação entero-hepática, transformando-se em ácido 7-cetolítico e lítico, os quais são muito hidrossolúveis e são eliminados nas fezes. Não existe referência de dano hepático associado em doses terapêuticas ⁽⁶⁰⁾.

Os ácidos biliares são eliminados do corpo quase totalmente por via fecal (95%) depois de sete dias e, apenas uma quantidade residual é eliminada pela urina (menos de 1%) ^(59, 60, 72, 73).

O monitoramento terapêutico é feito através do acompanhamento clínico do paciente e exames laboratoriais. A melhora na bioquímica hepática sérica e melhora sintomática da CBP, podem indicar eficácia ⁽⁵⁸⁾. A função hepática é monitorada através dos testes de Gama GT, AST, ALT, bilirrubina e fosfatase alcalina mensalmente nos três primeiros meses e a cada seis meses ou conforme a necessidade clínica ^(58, 59).

1.6 Eventos Adversos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como a “ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos”. Seus principais objetivos além de identificar os eventos adversos relacionados aos medicamentos estão em melhorar a segurança do paciente e contribuir para o uso racional ⁽⁷⁴⁾.

Para contextualizar, algumas definições são relevantes para a compreensão dos eventos adversos (EA), reação adversa a medicamento (RAM) e queixa técnica (QT).

Eventos adversos seria qualquer ocorrência médica indesejável que pode se apresentar durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento. Ainda que haja coincidência temporal, não há suspeita de relação causal ⁽⁷⁴⁾. Desta maneira, o conceito de evento adverso é amplo, abrangendo uma série de problemas relacionados ao uso dos medicamentos ⁽⁷⁵⁾. Conforme a OMS ⁽⁷⁴⁾,

Reação Adversa aos Medicamentos é uma reação nociva e não desejada que se apresente após a administração de um fármaco, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença, ou para modificar qualquer função biológica e apresenta relação causal.

No conceito de RAM pode-se observar a existência de uma relação causal entre o uso do medicamento e a ocorrência do problema ⁽⁷⁶⁾. A RAM é considerada, assim, um tipo de evento adverso ⁽⁷⁵⁾. De acordo com a Anvisa ⁽⁷⁷⁾,

Queixa técnica é uma notificação feita pelo profissional de saúde, quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico, ou seja, quando se suspeita de qualquer desvio de qualidade.

A QT poderá ou não causar um evento adverso. De maneira geral, as queixas técnicas se referem aos casos que não acarretam danos à saúde do paciente, mas que poderiam acarretar ⁽⁷⁵⁾.

O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de uma reação é o algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981). É composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim/não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAMs (ANEXO D) ⁽⁷⁷⁾.

Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos (*score*), torna-se possível classificar as RAMs em categorias de probabilidade: definida, provável, possível ou duvidosa (ANEXO E) ⁽⁷⁷⁾.

O *National Câncer Institute* (NCI) e *National Institutes of Health* (NIH) desenvolveram uma padronização conhecida como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). É um conjunto de critérios para a classificação padronizada de eventos adversos de medicamentos usados na terapia oncológica, a princípio, mas que atualmente seu uso se ampliou para outras áreas. Existe uma escala de classificação (gravidade) que é fornecida para cada reação e estão classificadas por sistemas, *System Organ Class* (SOC) ⁽⁷⁸⁾.

A graduação dos eventos adversos leva em consideração a gravidade do evento, e é definida ⁽⁷⁸⁾:

- Grau 1 – Leve: assintomático ou sintoma leve; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção
- Grau 2 – Moderado: intervenção mínima, local ou não invasiva indicada
- Grau 3 – Grave: mas não imediatamente com risco de vida; hospitalização ou prolongamento de hospitalização indicada
- Grau 4 – Risco de vida: Intervenção urgente indicada
- Grau 5 – Morte

1.6.1 Reações Adversas previstas do AUDC

O AUDC geralmente é bem tolerado pela população. As reações foram relatadas em até 5% daqueles que usaram de forma contínua ⁽⁴⁴⁾.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas metanálises para proporção de eventos adversos graves quando se comparou AUDC com placebo/não tratamento ⁽⁵³⁾.

Conforme a bula do medicamento referência e as bases de informações *Lexicomp* e *Micromedex*, as seguintes RAMs podem ocorrer e estão baseadas em dados de frequência (Tabela 1, 2 e 3).

Tabela 1. Reações adversas descritas na bula Ursacol Zambon

Frequência	RAM
Reação comum ¹ (>1/100 e <1/10)	-Fezes pastosas -Diarreia
Reação muito rara ¹ (<1/10.000)	-Severa dor abdominal superior direita durante tratamento de cirrose biliar primária -Descompensação hepática foi observada em terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regrediu parcialmente após a descontinuidade do tratamento -Urticária -Calcificação de cálculos
Desconhecida ² (Identificadas após a comercialização)	-Aumento da fosfatase alcalina -Aumento da bilirrubina -Aumento das transaminases -Constipação -Vômitos -Mal-estar -Tontura -Dor de cabeça -Mialgia -Tosse -Edema periférico -Pirexia -Icterícia -Angioedema -Prurido
Desconhecida ² (durante ensaios clínicos ³)	-Úlcera péptica -Náusea -Anorexia -Esofagite -Dispepsia - <i>Rash</i> cutâneo -Astenia -Elevação da creatinina -Elevação da glicose sanguínea -Leucopenia -Trombocitopenia

FONTE: Adaptado de ¹Bula profissional de saúde, Ursacol Zambon ⁽⁶⁰⁾ – aprovação ANVISA em 17/06/2015; e

²Bula paciente, Ursacol Zambon ⁽⁷⁹⁾ - aprovação ANVISA em 01/09/2015

NOTA: ³Em muitos casos, a relação de causalidade com ácido ursodesoxicólico não foi estabelecida, mas também não foi descartada

Tabela 2. Reações adversas do ácido ursodesoxicólico descritas no *Micromedex*

Reação	RAM e frequência
Comum	-Rash (2,63%)
	-Bronquite (6,5%)
	-Tosse (7,1%)
	-Faringite (8,4%)
	-Constipação (9,7 - 26,4%)
	-Dor Lombar (11,8%)
	-Vômito (9,7 - 13,7%)
	-Infecção respiratória (12,4 - 15,5%)
	-Tontura (16,5%)
	-Indigestão (16,8%)
	-Náusea (17,4%)
	-Diarreia (25,2 - 27,1%)
Grave	-Reação de hipersensibilidade

FONTE: Adaptado de *Micromedex* ⁽⁵⁸⁾

Tabela 3. Reações adversas do ácido ursodesoxicólico descritas no *Lexicomp*

Frequência	RAM
1%	-Hiperglicemia
	-Trombocitopenia
	-Úlcera péptica
3%	-Leucopenia
	-Rash
5%	-Alopecia
	-Reação de hipersensibilidade
6%	Artrite
7%	-Bronquite
	-Infecção do trato urinário
	-Tosse
17%	Tontura
≤8%	Faringite
≤10%	Vômito
≤12%	Dor Lombar
≤16%	Infecção respiratória
≤17%	Náusea
≤25%	Cefaleia
≤26%	Constipação
≤27%	Diarreia

FONTE: Adaptado de *UpToDate/Lexicom* ⁽⁵⁹⁾

1.7 Racional do Estudo

Segundo o Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM) do Hospital das Clínicas, o AUDC é o 3º medicamento de maior impacto financeiro, ficando atrás apenas da Imunoglobulina Humana 6g e da solução injetável de Ganciclovir 250 mg.

Dentro da Curva ABC (Figura 3), classificação baseada no princípio de Pareto, utilizada na logística, que relaciona as quantidades e o seu valor, o AUDC está classificado dentro do grupo A, que abriga os itens mais importantes que correspondem a um pequeno número de medicamentos, 20%, mas que representa 80% do valor total do estoque ⁽⁸⁰⁾.

FONTE: Adaptado de LMX Logística, 2012 ⁽⁸¹⁾

Figura 3. Representação gráfica da curva ABC na gestão do estoque

A tarefa primordial da economia em saúde não é, ao contrário do que acreditam, reduzir os custos em saúde, mas, sobretudo, utilizando os recursos escassos, desenvolver ações que sejam capazes de propiciar os melhores resultados para a saúde da população, ao menor custo possível ⁽⁹⁾.

A escassez e limitação de recursos dos hospitais públicos brasileiros aliados ao envelhecimento populacional torna a farmacoeconomia uma importante ferramenta para a tomada de decisão quanto aos recursos farmacológicos,

permitindo a escolha da melhor opção de tratamento ao paciente, adequada à possibilidade de custeio do hospital proporcionando ganhos para o Sistema Único de Saúde ⁽⁹⁾.

O momento econômico do país exige que as instituições invistam na otimização de recursos públicos destinados à aquisição de medicamentos ⁽⁸²⁾. Como alternativa, uma parceria entre a Divisão de Farmácia e a Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica HCFMUSP (ANEXO A) resultou na proposta de manipular o AUDC, uma vez que a instituição possui estrutura para tal.

De acordo com a Lei nº 10.196 de 14 de fevereiro de 2001 (altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996), que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências ⁽⁸³⁾,

Não se considera invenção nem modelo de utilidade o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais.

Como o AUDC é um ácido biliar hidrofílico, e, portanto, um composto natural não é possível patenteá-lo. Desta forma, não possui patente nacional registrada no Instituto de Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Atualmente o Hospital das Clínicas é certificado pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) garantindo a gestão da qualidade em âmbito corporativo. Os relatórios destacaram como pontos fortes da instituição:

- ✓ O monitoramento de consumos dos medicamentos de alto custo e ações de sustentabilidade na organização considerando recursos humanos, matérias, medicamentos, equipamentos e insumos ⁽⁸⁴⁾
- ✓ Estratégias e resultados para sustentabilidade financeira ⁽⁸⁵⁾
- ✓ Ações para racionalização de recursos ⁽⁸⁵⁾

- ✓ Novas produções medicamentosas (produção do ácido ursodesoxicólico) com impacto na redução de custos e sustentabilidade financeira ⁽⁸⁵⁾

O AUDC foi incorporado recentemente no âmbito do SUS ⁽⁵²⁾ e não existem medicamentos similares nem genéricos fornecidos pela rede pública ⁽⁸⁶⁾. Sendo assim há três vias de acesso: paciente efetua a compra com recursos próprios; atendimento na farmácia ambulatorial do HC, Central de Dispensação de Medicamentos (CDM) ou solicitação de medicamento para SES/SP através do Procedimento Administrativo SS-54 ⁽⁸⁷⁾.

O medicamento disponibilizado pelo HC encontra-se algumas vezes em falta. Para continuar o tratamento o paciente precisa adquiri-lo, porém pelo custo, não é possível para todos. Como consequências, a falta do medicamento pode ocasionar piora e progressão do seu estado de saúde e com isso gerar mais custos para o sistema. Desta maneira, um estudo mostrou que a produção de medicamentos do HCFMUSP proporcionou redução de gastos à entidade de 63,5%, em relação a diversos medicamentos produzidos com similares no mercado, com custos de produção inferiores aos preços oferecidos pelo mercado ⁽⁸⁸⁾.

A hipótese do trabalho é de que os medicamentos manipulados mantêm a resposta igual ao medicamento de referência com menor custo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a não inferioridade do ácido ursodesoxicólico manipulado nas apresentações de cápsula e comprimido em relação ao medicamento de referência.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar o custo do ácido ursodesoxicólico manipulado em relação ao medicamento referência.
- Avaliar a ocorrência de eventos adversos decorrentes do uso dos medicamentos manipulados.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, intervencional, aberto e *cross-over*. A população-alvo foram os pacientes com diagnóstico de colangite biliar primária (CID K74.3) atendidos no Ambulatório da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica (A2MG), Especialidade (Grupo do Fígado – 2MG40), Unidade (2MG 0430) do Hospital das Clínicas (HC). O período de recrutamento foi de dezembro de 2016 a maio de 2018.

Os pacientes com consulta agendada nessa unidade que atendiam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo.

Foram realizadas seis visitas mensais, totalizando 24 semanas de seguimento, durante a qual os seguintes procedimentos foram realizados: obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C), aplicação de um questionário e dispensação do medicamento. Também foram coletadas informações sócio demográficas e relacionadas à doença, a percepção do paciente em relação ao seu tratamento e o perfil clínico: tempo de tratamento e diagnóstico, posologia, e histórico médico. Além das visitas do estudo, o paciente prosseguiu com seguimento ambulatorial conforme rotina e realizou três exames laboratoriais de análises clínicas.

3.2 Caracterização do Serviço

O trabalho foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), um hospital universitário de nível terciário da cidade de São Paulo. É integrado ao Sistema Único de Saúde e atende pacientes de alta complexidade, sendo referência nacional e internacional.

A Unidade (2MG 0430) do Ambulatório da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica HCFMUSP é referência para o tratamento das colestases, com a realização de 792 atendimentos em 2017, com média $\pm$ DP de $16,1 \pm 2,5$ pacientes agendados por semana e $64,5 \pm 11,2$ agendados por mês.

3.3 Triagem dos Pacientes

O atendimento médico da Unidade acontecia sempre às terças-feiras, no período da tarde, mesmo horário em que os pacientes eram convidados a participar do estudo. Aqueles que atendiam os critérios de seleção foram encaminhados para o recrutamento, realizado por meio de contato telefônico.

3.4 Seleção da População

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes que concordaram em participar do estudo e forneceram o seu consentimento (TCLE), com a compreensão de que possuíam o direito de sair do estudo a qualquer momento.
- Diagnóstico de Colangite Biliar Primária (CID K74.3).
- Gênero masculino ou feminino com idade ≥ 18 anos.
- Tratamento regular há pelo menos seis meses com o medicamento referência (Ursacol).

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que retiraram o seu consentimento.
- Pacientes não aderentes ao tratamento com o medicamento referência.
- Gravidez.
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), Infecção pelo vírus de hepatite B e hepatite C, Colangite esclerosante primária, Hepatopatia alcoólica e Hepatopatia autoimune.
- Intolerância ou alergia a qualquer um dos componentes da formulação.

3.4.3 Tamanho da Amostra

Utilizou-se da amostragem por conveniência para atender até 36 pacientes, uma vez que foram produzidos medicamentos na forma de cápsulas e comprimidos que atendiam a este número de indivíduos para os seis meses de tratamento.

Por se tratar de um estudo *cross-over*, este traz algumas vantagens como o fato de cada indivíduo ser o seu próprio controle; a avaliação da bioequivalência é baseada na variabilidade intra-indivíduo; e em geral são necessários menos indivíduos para fornecer a mesma precisão que outros delineamentos ⁽⁸⁹⁾.

3.5 Produtos de Investigação

A Unidade de Farmacotécnica Hospitalar desenvolveu duas formulações conforme o Quadro 4. As Figuras 4 e 5 mostram o ácido ursodesoxicólico 300mg comprimido, e as Figuras 6 e 7 cápsula. O Quadro 5 mostra as características em relação ao aspecto, técnica de produção e ensaios de controle de qualidade de cada forma farmacêutica e do AUDC referência.

Quadro 4. Fórmula referente à forma farmacêutica comprimido e cápsula

Forma farmacêutica	Componente	Função
Comprimido	Ácido ursodesoxicólico 300mg	Princípio ativo
	Croscarmellose sódica	Desintegrante
	Estearato de magnésio	Lubrificante
	Polivinilpirrolidona (PVP)	Aglutinante
	Lactose	Diluyente
Cápsula	Ácido ursodesoxicólico 300mg	Princípio ativo
	Estearato de magnésio	Lubrificante

FONTE: Adaptado de Unidade de Farmacotécnica Hospitalar HCFMUSP

Figura 4. Foto do ácido ursodesoxicólico 300mg comprimido

Figura 5. Foto da embalagem do ácido ursodesoxicólico 300mg comprimido

Figura 6. Foto do ácido ursodesoxicólico 300mg cápsula

Figura 7. Foto da embalagem do ácido ursodesoxicólico 300mg cápsula

Quadro 5. Características dos comprimidos e cápsulas de AUDC produzidos pela Unidade de Farmacotécnica Hospitalar do HCFMUSP e do AUDC referência

	AUDC referência	AUDC comprimido	AUDC cápsula
Aspecto	-Comprimido de cor branca, abaulado, com vinco, diâmetro de aproximadamente 13mm, aparentemente sem revestimento	-Comprimido de cor branca, homogêneo, redondo, plano, com vinco, gravado, diâmetro de aproximadamente 13mm	-Cápsula gelatinosa, nº 0, com corpo e tampa de cor verde, com comprimento de aproximadamente 19 mm
Técnica de produção	-Informação ausente	-Via úmida -Máquina de compressão rotativa	-Encapsuladora semiautomática
Ensaio de Controle de Qualidade	- Informação ausente	-Apresentação -Aspecto -Desintegração -Friabilidade -Peso médio -Variação de peso individual	-Apresentação -Aspecto -Desintegração -Peso médio -Variação de peso individual

FONTE: Adaptado de Unidade de Farmacotécnica Hospitalar HCFMUSP

3.6 Procedimentos do Estudo

3.6.1 Sequência de Estudo

O estudo se caracterizou por um desenho experimental tipo *Cross-over 2x2*, ou seja, existem dois grupos no qual foram realizadas medidas em indivíduos, em dois momentos: após o primeiro e após o segundo tratamento. Em cada sequência, todos os indivíduos receberam todas as formulações a serem testadas, modificando apenas a ordem na qual os tratamentos foram administrados. Especificamente, os tratamentos foram: o uso do medicamento em cápsula e comprimido.

Antes de iniciar o uso das formulações teste, todos os pacientes utilizaram previamente durante pelo menos seis meses o medicamento referência.

Os pacientes foram randomizados aleatoriamente em dois grupos: A e B. O grupo A começou o tratamento utilizando o medicamento manipulado em forma de

comprimido e após três meses substituíram para a forma de cápsula por mais três meses. O grupo B procedeu de forma semelhante, porém iniciando tratamento com o medicamento em cápsula e, na sequência, em comprimido (Figura 8).

Figura 8. Representação esquemática da sequência do estudo

LEGENDA: AUDC = ácido ursodesoxicólico, Comp = comprimido, Cap = cápsula, T0 = antes do início do tratamento, T1 = entre a troca das formas farmacêuticas, T2 = no final do tratamento

3.6.2 Consultas / Entrevistas

Após o recrutamento através de contato telefônico, uma primeira consulta com o farmacêutico era agendada, totalizando seis consultas mensais, realizados nos consultórios do setor de Atenção Farmacêutica da Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas.

Os seguintes procedimentos foram executados: obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aplicação do questionário sobre hábitos de vida e queixas prévias/alergias, randomização (grupo A ou B) e dispensação do medicamento do estudo (cápsula ou comprimido) para 30 dias ou conforme retorno. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar.

O Quadro 6 mostra os procedimentos que foram realizados em cada uma das consultas. As consultas médicas seguiram conforme rotina ambulatorial com retornos de três a seis meses.

Quadro 6. Procedimentos realizados mensalmente nas 6 consultas farmacêuticas

Consulta	Procedimentos
1	Informações sobre o estudo, aplicação TCLE, Avaliação do Grau de Entendimento, questionário sobre hábitos de vida e alergias, randomização das sequências, exames laboratoriais pré tratamento (T0) e entrega do 1º mês de tratamento.
2	Avaliação do período: RAM, QT, contabilização de sobra de medicamento e entrega do 2º mês de tratamento.
3	Avaliação do período: RAM, QT, contabilização de sobra de medicamento, agendamento do exame laboratorial (T1) e entrega do 3º mês de tratamento.
4	Avaliação do período: RAM, QT, contabilização de sobra de medicamento, troca da forma farmacêutica (<i>cross-over</i>) e entrega do 4º mês de tratamento.
5	Avaliação do período: RAM, QT, contabilização de sobra de medicamento e entrega do 5º mês de tratamento.
6	Avaliação do período: RAM, QT, contabilização de sobra de medicamento, agendamento do exame laboratorial de fim de tratamento (T2), avaliação final do projeto e entrega do 6º mês de tratamento.

LEGENDA: TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido, RAM = reação adversa a medicamento, QT = queixa técnica

3.7 Exames Laboratoriais

Os pacientes foram submetidos a três exames laboratoriais (T0, T1 e T2), conforme Quadro 7 e Figura 8. Esses exames tiveram como objetivo identificar qualquer mudança relativa ao efeito dos medicamentos. Para isso, foram avaliados os seguintes parâmetros: Alanina Aminotransferase / Transaminase Glutâmico Pirúvica (ALT/TGP), Asparato Aminotransferase / Transaminase Glutâmico Oxalacética (AST/TGO), Gama Glutamil Transferase (Gama GT), Fosfatase Alcalina (FA), e Bilirrubina Total (BT).

Os exames foram realizados sempre no mesmo laboratório em que os pacientes faziam regularmente quando estavam em uso da formulação referência. Na sua grande maioria (24/30) na Divisão de Laboratório Central HCFMUSP onde os resultados foram coletados através do sistema HCmed, e alguns pacientes (6/30) realizaram os exames em laboratórios externos (Fleury, A+ Medicina Diagnóstica, Albert Einstein, Salomão Zoppi, CDB, Nasa e Lavoisier), no qual os resultados eram enviados por e-mail ou entregues impressos pelo paciente na consulta.

Quadro 7. Descrição dos três exames laboratoriais realizados no período de estudo

Exame	Descrição
T0	Pré-tratamento: realizado antes do início do medicamento teste para avaliar medidas basais do paciente.
T1	Na mudança das formas farmacêuticas: realizado na troca dos medicamentos.
T2	Final de tratamento: realizado após 6 meses de estudo.

3.8 Aspectos Éticos

O acesso as informações dos pacientes foram realizadas somente após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPEsq. Asseguramos o compromisso da privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados conforme a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e seus complementares, preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização.

Esse projeto foi submetido à avaliação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPEsq) e na Plataforma Brasil por meio do CAAE: 60473116.1.0000.0068, parecer nº1.790.088 sendo aprovado em 25 de outubro de 2016 (ANEXO B). Todos os pacientes que preencheram aos critérios de seleção receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi lido, discutido e assinado por eles antes de qualquer procedimento do protocolo. Os pacientes foram orientados sobre o direito de retirar o consentimento a qualquer

momento, sem prejuízo algum ao tratamento, respeitando a sua autonomia e garantindo assim a beneficência.

As informações foram preservadas em banco de dados eletrônico de propriedade do pesquisador responsável e a identidade do entrevistado foi preservada.

3.9 Registro em Bancos de Dados de Estudos Clínicos

O projeto está registrado no *ClinicalTrials.gov*, banco de dados de estudos clínico públicos e privados realizados em todo o mundo sob o número NCT 03489889. *ClinicalTrials.gov* é um recurso fornecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA.

Também está registrado no ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos), uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não-experimentais realizados em seres humanos e conduzidos em território brasileiro, sob o número RBR-4C47PT. Possui identificação *Universal Trial Number* (UTN) U1111-1229-3040 da *World Health Organization*.

3.10 Tolerabilidade e Eventos Adversos

Durante o acompanhamento dos pacientes, foram analisados a tolerabilidade e eventos adversos (RAM / QT) ao medicamento manipulado. Essas informações foram coletadas ao longo do estudo por meio de questionamentos do investigador e/ou auto relatos dos pacientes. A relação entre as RAMs e os medicamentos do estudo foi avaliada pelos investigadores com base na farmacologia conhecida dos fármacos, RAMs previamente relatadas e o efeito temporal na sequência de administração do medicamento de estudo.

Os eventos adversos foram encaminhados ao setor de Farmacovigilância da Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.11 Randomização

A amostra foi randomizada por meio de sorteio não viciado, utilizando uma tabela de números aleatórios, para alocação dos grupos A e B gerados através do programa *Microsoft Office Excel* versão 2010 (comando “aleatório”).

3.12 Análise Estatística

A análise foi realizada em parceria com o Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP) no Centro de Estatística Aplicada (CEA).

Os resultados da análise descritiva foram expressos em média, mediana, valores mínimos e máximos, e distribuição de frequência. As técnicas estatísticas utilizadas foram Análise Descritiva Unidimensional e Análise Descritiva Multidimensional, e Análise Inferencial considerando um modelo não paramétrico – com os testes Wald e ANOVA.

Foram utilizados os programas computacionais *Microsoft Office Excel* versão 2013 e *Software Estatístico R* versão 3.3.2. RStudio versão 1.0.143. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Inicialmente, verificaram-se os resultados entre o uso de cápsulas e comprimidos manipulados em relação ao medicamento referência para analisar sua relevância clínica. Posteriormente, o foco foi comparar os dois grupos do estudo (A e B), procurando verificar se os pacientes de cada grupo tiveram comportamento parecido para cada uma das variáveis, ou seja, buscou-se validar a aleatorização dos pacientes nos grupos.

Os quatro pacientes (UR0005, UR0006, UR0019 e UR0022) que saíram do estudo foram considerados apenas na análise de reação adversa a medicamento.

4.1 Amostra do Estudo

No período de recrutamento foram selecionados 49 pacientes, sendo o primeiro atendimento em 19/12/2016 e a última consulta em 16/05/2018. Após a aplicação dos critérios de seleção, 15 foram excluídos por não assinarem o TCLE e quatro saíram do estudo (dois por intolerância ao medicamento e dois por motivos pessoais), resultando em 30 pacientes, compondo a casuística final ou amostra do estudo (Figura 9).

Figura 9. Diagrama de fluxo

NOTA: Total de pacientes que utilizaram cápsulas = 30 e total de pacientes que utilizaram comprimidos = 30

4.2 Caracterização da Amostra

Com relação à distribuição de acordo com o gênero, raça e escolaridade, os dados estão representados na Tabela 4. Houve predomínio do gênero feminino, com 93,33% dos pacientes. A raça majoritária foi a branca com 66,67%, independentemente do grupo.

A distribuição segundo a escolaridade mostrou que nenhum paciente no estudo é analfabeto, e aparentemente os integrantes do grupo B possuíam nível de escolaridade um pouco mais alto em relação aos do grupo A. Houve predomínio de pacientes com ensino superior, 50%.

As idades dos integrantes dos grupos A e B pareciam estar igualmente distribuídas, com média, mediana e amplitude parecidas (Tabela 5).

Tabela 4. Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero, raça e escolaridade - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Características	Total n (%)	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 15)
Gênero			
Feminino	28 (93,33)	15 (100,00)	13 (86,67)
Masculino	2 (6,67)	0	2 (13,33)
Raça			
Branco	20 (66,67)	11 (73,33)	9 (60,00)
Preto	0	0	0
Amarelo	4 (13,33)	3 (20,00)	1 (6,67)
Pardo	6 (20,00)	1 (6,67)	5 (33,33)
Escolaridade			
Analfabeto	0	0	0
Ensino Fundamental	8 (26,67)	5 (33,33)	3 (20,00)
Ensino Médio	7 (23,33)	5 (33,33)	2 (13,33)
Superior	15 (50,00)	5 (33,33)	10 (66,67)

Tabela 5. Distribuição dos pacientes de acordo com a variável idade escolaridade - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Variável	Total n (%)	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 15)
Média	56,73	56,67	56,80
Mediana	60,50	61,00	59,00
Q1-Q3	50,50 - 65,00	49,00 - 64,50	51,00 - 65,50
Min-Max	33,00 - 72,00	33,00 - 72,00	35,00 - 69,00

LEGENDA: Q1 = primeiro quartil, Q3 = terceiro quartil,

Min = mínimo, Max = máximo

NOTA: Idade no dia da randomização

Conforme a Tabela 6, apenas um integrante de cada grupo tinha o hábito de fumar. A maioria deles (76,67%) nunca fumou. Para a variável referente à prática de atividade física, a distribuição é um pouco mais simétrica, quase metade dos pacientes de cada grupo pratica atividade física regularmente. É possível verificar que, assim como o hábito de fumar, a maioria dos pacientes (83,33%) não consome bebida alcoólica.

Tabela 6. Perfil dos hábitos de vidas dos pacientes em relação a tabagismo, atividade física e ingestão de bebida alcoólica - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Hábitos de vida	Total n (%)	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 15)
Tabagismo			
Nunca fumou	23 (76,67)	12 (80,00)	11 (73,33)
Fuma atualmente	2 (6,67)	1 (6,67)	1 (6,67)
Cessou	4 (13,33)	2 (13,33)	2 (13,33)
Tabagista passivo	1 (3,33)	0	1 (6,67)
Atividade Física			
Pratica	13 (43,33)	7 (46,67)	6 (40,00)
Não pratica	17 (56,67)	8 (53,33)	9 (60,00)
Bebida alcoólica			
Não bebe	25 (83,33)	14 (93,33)	11 (73,33)
Socialmente	5 (16,67)	1 (6,67)	4 (26,67)

O Gráfico 1 apresenta a frequência de pacientes procedentes de cada município, para cada grupo. Quase metade dos pacientes do grupo A e a maior parte dos pacientes do grupo B são procedentes de São Paulo (capital).

Para a variável profissão, o Gráfico 2 mostra que a maior parte dos integrantes de cada grupo já eram aposentados, e os demais estão praticamente distribuídos em profissões distintas.

Gráfico 1. Gráfico de barras de frequência por município de procedência dos pacientes - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Gráfico 2. Gráfico de barras de frequência por profissão dos pacientes - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.3 Caracterização dos Pacientes Portadores de CBP

A variável tempo de tratamento foi criada fazendo a diferença do ano da randomização e o ano do início do tratamento. Um resumo desta variável pode ser encontrado na Tabela 7. Em geral, os integrantes do grupo B estavam em tratamento a mais tempo do que os integrantes do grupo A quando entraram no estudo. A mediana, média, primeiro e terceiro quartil e valor máximo de tempo de tratamento para o grupo B são maiores do que os mesmos para o grupo A.

Tabela 7. Medidas descritivas da variável Tempo de tratamento- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Variável	Total (Anos)	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 15)
Média	8,34	7,27	9,50
Mediana	9,00	7,00	10,50
Q1-Q3	7,00 - 11,00	5,00 - 9,50	9,00 - 11,75
Min-Max	1,00 - 16,00	1,00 - 13, 00	1,00 -16,00

LEGENDA: Q1 = primeiro quartil, Q3 = terceiro quartil,
Min = mínimo, Max = máximo

O Quadro 8 mostra o tempo e os critérios de diagnóstico, além do estágio da biópsia e a posologia do AUDC de cada paciente. O paciente com o maior tempo de doença possui 22 anos de diagnóstico e o menor foi um ano. Dos critérios para o diagnóstico, apenas 11/30 pacientes preenchiam os três requisitos: biópsia, AAM e fosfatase alcalina.

Verificou-se que a maior parte dos pacientes tem resultado positivo (27/30) para o teste de anticorpo anti-mitocôndria, o que está de acordo com o esperado.

Quadro 8. Distribuição dos pacientes de acordo com tempo e critério de diagnóstico - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Paciente	Tempo de Diagnóstico (anos)	Estágio CBP na biópsia	Biópsia	AAM	FA	Posologia AUDC mg/dia
UR0001	18	II	x		x	900
UR0002	16			x	x	1200
UR0003	13			x	x	900
UR0004	7	I	x	x		900
UR0007	22	I	x	x		600
UR0008	10	0	x	x	x	900
UR0009	10	III	x	x	x	900
UR0010	9			x	x	900
UR0011	11	II	x	x		900
UR0012	5			x	x	750
UR0013	14	III	x	x	x	900
UR0014	7	II	x	x	x	1050
UR0015	8	0	x		x	900
UR0016	10	I	x	x	x	1200
UR0017	19	I	x	x		1200
UR0018	18	0	x	x		1200
UR0020	7	III	x	x		1050
UR0021	1			x	x	600
UR0023	13	0	x	x		900
UR0024	6	III	x	x	x	750
UR0025	10	0	x	x		900
UR0026	12	0	x	x	x	900
UR0027	1			x	x	750
UR0028	9	0	x	x	x	900
UR0029	11	0	x	x	x	1200
UR0030	1	0	x	x	x	1050
UR0031	14	III	x	x	x	900
UR0032	9	II	x		x	1200
UR0033	15	0	x	x	x	1200
UR0034	8			x	x	900

LEGENDA: UR00 = identificação do paciente no estudo, AAM = anticorpo anti-mitocôndria, FA = fosfatase alcalina, 0 = estágio da histologia desconhecida

Os integrantes do estudo utilizaram o medicamento em uma das seguintes posologias: 600, 750, 900, 1050 ou 1200 mg/dia, onde metade utilizou a dose de 900mg/dia. Para aqueles que utilizavam 750 ou 1050 mg/dia, foi orientado fracionar as doses, para 750mg: dias pares duas unidades e dias ímpares uma unidade; e para 1050 mg: dias pares quatro unidades e dias ímpares três unidades.

No Gráfico 3 é possível verificar que a maior parte dos pacientes relataram apenas prurido antes do diagnóstico, e alguns eram assintomáticos.

Gráfico 3. Gráfico de barras de frequência por sintomas apresentados pelos pacientes antes do diagnóstico- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.4 Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos

Os três exames laboratoriais (T0, T1 e T2) tiveram como objetivo identificar mudanças no efeito dos medicamentos em análise.

Como os exames de sangue foram realizados em laboratórios diferentes, seus valores de referência eram distintos e, portanto, os valores do resultado não eram comparáveis (ANEXO F). Por isso, foi criada uma nova variável para cada um dos exames: o valor do resultado dividido pelo valor superior de normalidade. Depois, para os exames de TGP/ALT, TGO/AST, BT, e Gama GT, o resultado foi classificado como “normal”, se a divisão fosse menor ou igual a 1x o limite superior

de normalidade, e como “alterado”, caso contrário. Já para Fosfatase Alcalina, o valor de tolerância foi 1,5x (Tabela 8).

Tabela 8. Exemplo da classificação dos exames laboratoriais

Exame	Resultado do exame (U/L)	Valor de referência (U/L)	Valor de tolerância (U/L)	Classificação
FA	198	35-104	1,5x LSN = 156	Alterado
FA	83	35-104	1,5x LSN = 156	Normal
GGT	32	5-36	1x LSN = 36	Normal
GGT	61	8-41	1x LSN = 41	Alterado
TGO/AST	24	<31	1x LSN = 30	Normal
TGO/AST	40	14 - 36	1x LSN = 36	Alterado

LEGENDA: LSN = limite superior de normalidade, FA = fosfatase alcalina, GGT = gama glutamyl transferase, TGO/AST = Transaminase Glutâmico Oxalacética/Asparato Aminotransferase

4.4.1 TGP/ALT (Transaminase Glutâmico Pirúvica/Alanina Aminotransferase)

Para a TGP/ALT, conforme Tabelas 9 e 10, a maior parte dos pacientes do grupo A estava com o exame bom em todos os tempos, e nenhum foi alterado. Já no grupo B, o resultado estava mais distribuído. Dois pacientes melhoraram do tempo T0 para o tempo T1, e um paciente melhorou do tempo T1 para o tempo T2.

Tabela 9. Tabela de contingência para a variável TGP/ALT padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo A	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo A	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	11	0	T1 Normal	11	0
T0 Alterado	0	4	T1 Alterado	0	4

Tabela 10. Tabela de contingência para a variável TGP/ALT padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo B	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo B	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	6	0	T1 Normal	8	0
T0 Alterado	2	7	T1 Alterado	1	6

No Gráfico 4, pode-se verificar que alguns pacientes apresentaram o exame muito alterado, como o paciente UR0027, que nos três exames laboratoriais apresentou valor de TGP/ALT pelo menos três vezes maior que o limite superior de normalidade. Outro paciente que apresentou valor atípico foi o UR0023, que no exame T2 seu valor de TGP/ALT chegou a quase oito vezes o limite superior de normalidade.

Gráfico 4. *Box-plot* para a variável TGP/ALT padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.4.2 TGO/AST (Transaminase Glutâmico Oxalacética/ Asparato Aminotransferase)

Para o TGO/AST, conforme Tabelas 11 e 12, a maior parte dos pacientes do grupo A estava com o exame normal em todos os tempos. Houve um paciente que melhorou e um paciente que piorou do tempo T0 para o tempo T1, e um paciente melhorou do tempo T1 para o tempo T2. Já no grupo B, os resultados estavam mais bem distribuídos. Dois pacientes pioraram e um paciente melhorou do tempo T0 para o tempo T1, e não houve alterações de T1 para T2.

Tabela 11. Tabela de contingência para a variável TGO/AST padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo A	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo A	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	9	1	T1 Normal	10	0
T0 Alterado	1	4	T1 Alterado	1	4

Tabela 12. Tabela de contingência para a variável TGO/AST padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo B	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo B	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	6	2	T1 Normal	7	0
T0 Alterado	1	6	T1 Alterado	1	7

No Gráfico 5 verificou-se que os pacientes UR0027 e UR0023 também apresentaram valores de exame muito alterados, nos mesmos momentos que apresentaram tal discrepância para TGP/ALT.

Gráfico 5. *Box-plot* para a variável TGO/AST padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.4.3 Fosfatase Alcalina

Para Fosfatase Alcalina, conforme Tabelas 13 e 14, a maior parte dos pacientes do grupo A estava com o exame normal em todos os tempos. Dois pacientes melhoraram do tempo T0 para o tempo T1, e um paciente piorou de T1 para T2. Já no grupo B, quase todos os pacientes estavam com resultado normal em todos os tempos. Houve apenas uma piora de T0 para T1 e duas melhoras de T1 para T2.

Tabela 13. Tabela de contingência para a variável fosfatase alcalina padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo A	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo A	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	10	0	T1 Normal	11	1
T0 Alterado	2	3	T1 Alterado	0	3

Tabela 14. Tabela de contingência para a variável fosfatase alcalina padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo B	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo B	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	13	1	T1 Normal	13	0
T0 Alterado	0	1	T1 Alterado	2	0

O Gráfico 6 mostra que o paciente UR0031 apresentou exame alterado em T0, melhorou no T1 e voltou a alterar no T2. O paciente UR0016 apresentou valores muito acima ao de referência nos três tempos, e mais uma vez o paciente UR0027 estava acima do limite superior de normalidade nos três exames.

Gráfico 6. *Box-plot* para a variável fosfatase alcalina padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1,5xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.4.4 Gama Glutamil Transferase

Para Gama Glutamil Transferase, conforme Tabelas 15 e 16, a maior parte dos pacientes dos dois grupos estava com resultado alterados, em todos os tempos. No grupo A houve uma piora de T0 para T1, uma piora e uma melhora de T1 para T2. Já no grupo B, houve uma piora e uma melhora de T0 para T1 e dois pacientes melhoraram de T1 para T2.

Tabela 15. Tabela de contingência para a variável gama glutamil transferase padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo A	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo A	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	5	1	T1 Normal	4	1
T0 Alterado	0	9	T1 Alterado	1	9

Tabela 16. Tabela de contingência para a variável gama glutamil transferase padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo B	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo B	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	3	1	T1 Normal	4	0
T0 Alterado	1	10	T1 Alterado	2	9

O Gráfico 7 reforça que a maior parte dos pacientes, de ambos os grupos, apresentaram resultado alterados em todos os exames. Entretanto, agora é possível ver que os pacientes UR0016, UR0030 e UR0032 apresentaram valores bem mais altos, alguns chegando a passar de 13 vezes o limite superior de normalidade.

Gráfico 7. *Box-plot* para a variável gama glutamil transferase padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

4.4.5 Bilirrubina Total

Para Bilirrubina Total, conforme Tabelas 17 e 18, a maior parte dos pacientes dos dois grupos estava com resultado normal, em todos os tempos. No grupo A dois pacientes pioraram do tempo T0 para o tempo T1. Já no grupo B, houve uma melhora de T1 para T2 e não houve alterações de T0 para T1.

Tabela 17. Tabela de contingência para a variável bilirrubina total padronizada, para o grupo A - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo A	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo A	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	11	2	T1 Normal	10	1
T0 Alterado	0	2	T1 Alterado	2	2

Tabela 18. Tabela de contingência para a variável bilirrubina total padronizada, para o grupo B - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Grupo B	T1 Normal	T1 Alterado	Grupo B	T2 Normal	T2 Alterado
T0 Normal	14	0	T1 Normal	14	0
T0 Alterado	0	1	T1 Alterado	1	0

O Gráfico 8 reforça que a maioria dos pacientes de ambos os grupos estava com valores normais, e mostra que apenas os pacientes UR0010 e UR0020 estavam com valores alterados em todos os exames.

Gráfico 8. *Box-plot* para a variável bilirrubina total padronizada, por grupo, em cada exame laboratorial, considerando 1xLSN - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

4.5 Análise Inferencial

Foi ajustado um modelo para cada uma das variáveis de exame padronizadas. Os resultados dos ajustes de cada modelo podem ser observados nas Tabelas 19 a 23.

Para o exame Fosfatase Alcalina, como mostra a Tabela 19, verificou-se que tanto pelo teste Wald, quanto pelo teste ANOVA, não houve efeito significativo de interação entre grupo e tempo, nem de tempo individualmente, porém houve efeito significativo de grupo ($p < 0,05$). Para os demais exames (Gama Glutamil Transferase, Bilirrubina Total, Aspartato Aminotransferase e Alanina Aminotransferase), as Tabelas 20 a 23 mostram que não houve efeito significativo de grupo, tempo e nem de interação entre grupo e tempo, ou seja, não há evidências de que os grupos e tempos sejam diferentes para estas variáveis, indicando, novamente, que não há diferenças evidentes entre os medicamentos.

Tabela 19. Resultado do modelo ajustado para a variável fosfatase alcalina padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

	Teste wald			Teste ANOVA		
	Estatística	g.l	valor p	Estatística	g.l	valor p
Grupo	4,190	1	0,041	4,190	1,00	0,041
Tempo	1,950	2	0,377	1,266	1,81	0,280
Grupo* Tempo	0,273	2	0,872	0,099	1,81	0,888

LEGENDA: g.l = Graus de Liberdade

Tabela 20. Resultado do modelo ajustado para a variável gama glutamil transferase padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Teste wald				Teste ANOVA		
	Estatística	g.l	valor p	Estatística	g.l	valor p
Grupo	0,019	1	0,891	0,019	1,00	0,891
Tempo	0,875	2	0,645	0,417	1,99	0,658
Grupo* Tempo	1,056	2	0,590	0,546	1,99	0,579

LEGENDA: g.l = Graus de Liberdade

Tabela 21. Resultado do modelo ajustado para a variável bilirrubina total padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Teste wald				Teste ANOVA		
	Estatística	g.l	valor p	Estatística	g.l	valor p
Grupo	0,011	1	0,918	0,011	1,00	0,918
Tempo	0,154	2	0,926	0,105	1,70	0,870
Grupo* Tempo	0,774	2	0,679	0,476	1,70	0,590

LEGENDA: g.l = Graus de Liberdade

Tabela 22. Resultado do modelo ajustado para a variável TGO/AST padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Teste wald				Teste ANOVA		
	Estatística	g.l	valor p	Estatística	g.l	valor p
Grupo	1,949	1	0,163	1,949	1,00	0,163
Tempo	0,301	2	0,860	0,107	1,83	0,882
Grupo* Tempo	0,208	2	0,901	0,072	1,83	0,917

LEGENDA: g.l = Graus de Liberdade

Tabela 23. Resultado do modelo ajustado para a variável TGP/ALT padronizada - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

	Teste wald			Teste ANOVA		
	Estatística	g.l	valor p	Estatística	g.l	valor p
Grupo	1,443	1	0,230	1,443	1,00	0,230
Tempo	0,902	2	0,637	0,473	1,95	0,618
Grupo* Tempo	0,938	2	0,626	0,539	1,95	0,579

LEGENDA: g.l = Graus de Liberdade

4.6 Avaliação Econômica do Tratamento

O ácido ursodesoxicólico 300mg é um medicamento padronizado pelo hospital, ou seja, faz parte do elenco disponível para prescrição. É adquirido por meio de licitação, conforme verba orçamentária, programação e consumo. Em relação às compras públicas de medicamentos, considerou-se o preço da última licitação do medicamento referente ao período de 07/11/2017 a 07/11/2018.

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) padroniza uma Lista de Preços de Medicamentos que disponibiliza o preço máximo que se pode adquirir o medicamento nas farmácias e drogarias. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o valor máximo permitido para venda ao consumidor e inclui os impostos incidentes por estado, no caso de São Paulo, ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 18%. O preço unitário de cada medicamento está descrito na Tabela 24.

Tabela 24. Preço unitário do medicamento ácido ursodesoxicólico 300mg - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018

Medicamento	AUDC CMED (PMC)	AUDC HC	Comprimido UFAR	Cápsula UFAR
Custo unitário	R\$7,59	R\$5,30	R\$1,78	R\$1,81

LEGENDA: AUDC = ácido ursodesoxicólico, HC = Hospital das Clínicas, CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, PMC = Preço Máximo ao Consumidor, UFAR = Unidade de Farmacotécnica

O preço do medicamento referência adquirido pelo hospital HC é aproximadamente três vezes o preço do medicamento manipulado em comprimido ou cápsula e quatro vezes o preço do medicamento conforme tabela CMED, ressaltando a importância do estudo.

Desta maneira, a estimativa do custo total do tratamento para CBP dos 30 pacientes no período de 180 dias utilizando o ácido ursodesoxicólico manipulado em ambas as formas farmacêuticas foi de R\$30.694,50; para a instituição pública R\$90.630,00 e o valor máximo para o consumidor de R\$129.789,00 (Tabela 25).

A utilização do medicamento manipulado demonstrou redução de gastos de 66,1% quando comparado com o medicamento referência de instituições públicas e 76,3% em relação ao preço máximo ao consumidor de acordo com a tabela CMED.

O Gráfico 9 mostra o consumo mensal geral do AUDC dentro da instituição incluindo todos os ambulatórios e enfermarias que fazem uso deste medicamento dentro do período de setembro/2017 a junho/2018. Realizando a média do consumo mensal, 33.135 comprimidos, a estimativa do custo total para o hospital utilizando o ácido ursodesoxicólico manipulado (comprimido) seria de R\$ 58.980,30 e em relação ao AUDC referência de R\$ 175.615,50.

Projetando esse cenário para um consumo anual, o impacto financeiro gerado somente com o AUDC referência e manipulado seria de R\$ 2.107.386,00 e R\$

707.763,60, respectivamente. A economia gerada mensalmente seria de R\$ 116.635,20 e anualmente de R\$ 1.399.622,40.

Gráfico 9. Consumo do ácido ursodesoxicólico 300mg no Hospital das Clínicas – HCFMUSP – set./2017 a jun./2018.

Tabela 25. Custos do tratamento com Ursacol e medicamento produzido pela UFAR nas formas farmacêuticas comprimido e cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Paciente	Posologia Ursacol 300mg (mg/dia)	Custo tratamento Ursacol HC ¹ (R\$5,30)	Custo tratamento Ursacol ² (R\$7,59)	Custo comprimido UFAR ³ (R\$1,78)	Custo cápsula UFAR ³ (R\$1,81)	Custo total tratamento UFAR ⁴
UR0001	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0002	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0003	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0004	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0007	600	1908,00	2732,40	320,40	325,80	646,20
UR0008	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0009	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0010	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0011	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0012	750	2385,00	3415,50	400,50	407,25	807,75
UR0013	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0014	1050	3339,00	4781,70	560,70	570,15	1130,85
UR0015	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0016	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0017	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0018	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0020	1050	3339,00	4781,70	560,70	570,15	1130,85
UR0021	600	1908,00	2732,40	320,40	325,80	646,20
UR0023	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0024	750	2385,00	3415,50	400,50	407,25	807,75
UR0025	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0026	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0027	750	2385,00	3415,50	400,50	407,25	807,75
UR0028	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0029	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0030	1050	3339,00	4781,70	560,70	570,15	1130,85
UR0031	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
UR0032	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0033	1200	3816,00	5464,80	640,80	651,60	1292,40
UR0034	900	2862,00	4098,60	480,60	488,70	969,30
Total		90.630,00	129.789,00	15.219,00	15.475,50	30.694,50
Média/paciente		3.021,00	4.326,30	507,30	515,85	1.023,15

NOTAS: ¹Cálculos baseados no tratamento de 180 dias e preço de acordo com compras HC, desonerado, vigência de 07/11/2017 a 07/11/2018. ²Cálculos baseados no tratamento de 180 dias e preço de acordo com tabela CMED (Preço Máximo ao Consumidor - PMC, ICMS 18%, atualizada em 09/04/2018). ³Cálculos baseados no tratamento de 90 dias. ⁴Cálculos baseados no tratamento de 180 dias.

4.7 Eventos Adversos

Na análise descritiva de Reações Adversas ao Medicamento (RAM), foram incluídos os dados dos quatro pacientes que saíram do estudo (todos pertencentes ao grupo B). As reações foram avaliadas quanto a sua causalidade segundo o Algoritmo de Naranjo e a gravidade de acordo com a Classificação CTCAE.

Houve três ocorrências de queixa técnica com os medicamentos manipulados. Uma relacionada com os comprimidos, que estava “lascado” (uma unidade) e com as cápsulas houve perda de três unidades por quebra ao retirar do blister. Os medicamentos foram repostos, sem prejuízo aos pacientes.

O Gráfico 10 mostra que a maior parte dos pacientes (19/34) não apresentou nenhum tipo de reação. Em relação a forma farmacêutica, a maioria das RAMs foram com as cápsulas (10/34). Nenhum paciente do grupo B apresentou reação ao medicamento em forma de comprimido, enquanto no grupo A houve reação em ambas as formas farmacêuticas.

Gráfico 10. Gráfico de barras de frequência da forma farmacêutica do medicamento em uso quando houve reação adversa - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)

O Gráfico 11 mostra a frequência das RAMs à cápsula. Nota-se que a maior parte das reações do grupo A foi uma reação considerada favorável, como a melhora do ritmo intestinal (ocorreu em três dos cinco pacientes deste grupo que tiveram reação à cápsula). Já para o grupo B, o que chama a atenção é que três pacientes (dos seis que tiveram reação) apresentaram diarreia.

Neste mesmo gráfico, verificou-se que um paciente do grupo A teve infarto agudo do miocárdio (IAM), uma desordem cardíaca com ameaça à vida (Gráfico 12), logo após o fim do tratamento. Entretanto, o Gráfico 13 indica que é duvidoso que a causa dessa reação esteja relacionada com o medicamento.

Nos Gráficos 11 e 14 é possível observar a Piora da Rosácea ocorrida com um dos pacientes com o uso das duas formas farmacêuticas. E conforme a análise de causalidade demonstrada nos Gráficos 13 e 16, provavelmente o uso do medicamento manipulado pode estar relacionado com a RAM.

Gráfico 11. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa para pacientes dos dois grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)

Gráfico 12. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e nível de gravidade para dois grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)

Gráfico 13. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e classificação de causalidade para ambos os grupos que tiveram reação adversa à cápsula - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)

Já nos Gráficos 14, 15 e 16 é possível verificar a frequência das descrições das RAMs ao comprimido, sua gravidade e causalidade, respectivamente. Nota-se que houve menos reações em comparação às cápsulas, sendo a maioria de causalidade duvidosa e gravidade leve.

Gráfico 14. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido- HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 34)

Gráfico 15. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e nível de gravidade para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Gráfico 16. Gráfico de barras de frequência por descrição da reação adversa e classificação de causalidade para todos os pacientes do grupo A que tiveram reação adversa ao comprimido-HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 15)

Dois pacientes do grupo B saíram do estudo após intolerância ao medicamento, ambos com a forma farmacêutica cápsula. No primeiro caso, houve diarreia por cinco dias, náuseas e flatulência e mesmo reduzindo a dose, de três para duas cápsulas/dia não houve melhora e o medicamento foi suspenso. No segundo caso, houve diarreia e dor abdominal onde a equipe médica orientou fracionar a dose, de duas cápsulas de manhã e uma a noite para uma cápsula de manhã, tarde e noite, e mesmo assim paciente não apresentou melhora.

Um paciente que já possuía o diagnóstico de rosácea desde 2010 iniciou o estudo com a doença controlada. Na segunda consulta relatou vermelhidão no rosto e acompanhamento com dermatologista que atribuiu várias causas ao ocorrido: frio, banho quente e estresse. Na terceira consulta até a última, continuou com a queixa, fazendo uso de água termal, sabonete facial, e talco líquido. Procurou também um médico ortomolecular que atribuiu o fato ao grande número de medicamentos utilizados. Relatou que as lesões avermelhadas em face só apareciam com o

estresse, mas com o uso do medicamento do estudo ficou permanente. Após 15 dias do fim do tratamento houve melhora completa das queixas.

Houve um caso de infarto agudo do miocárdio em 15/11/2017 após o fim do tratamento. Paciente realizou cateterismo cardíaco e negou a necessidade de implante de *stent*. Iniciou o estudo em 08/05/2017 utilizando os comprimidos e terminou em 13/11/2017 com as cápsulas. O médico cardiologista atribuiu o ocorrido a um pico hipertensivo.

Alguns pacientes relataram a melhora do ritmo intestinal uma vez que houve o relato da diminuição do uso de laxantes após o início da utilização do medicamento manipulado.

4.8 Atenção Farmacêutica

Como esperado, o Gráfico 17 mostra que a maior parte dos pacientes de ambos os grupos retiravam o medicamento referência na farmácia ambulatorial HC (CDM). Destes, 21/27 estão cadastrados no Programa Medicamento em Casa (PMC), no qual os pacientes que residem no Estado de São Paulo podem receber os medicamentos gratuitamente em suas residências.

Ao final do estudo foi solicitado que os pacientes expressassem sua opinião em relação a preferência entre as duas formas farmacêuticas. O Gráfico 18 mostra que apesar da maioria não ter relatado preferência, parece haver um favoritismo para os comprimidos em ambos os grupos.

Segundo relatos dos pacientes, as cápsulas parecem ser maiores, mais fáceis de deglutir, possuem “gosto ruim” e houve dificuldade no momento de retirar o medicamento do blister. Com relação aos comprimidos, relataram “gosto residual amargo” após a deglutição, semelhante com o que também ocorre com o medicamento referência.

Gráfico 17. Gráfico de barras de frequência por forma de acesso ao medicamento - HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

Gráfico 18. Gráfico de barras de frequência por forma farmacêutica preferida pelos pacientes-HCFMUSP – dez./2016 a mai./2018 (n = 30)

5. DISCUSSÃO

O trabalho demonstrou que não houve diferença entre cápsula e comprimido em relação ao medicamento de referência Ursacol na utilização dos medicamentos, resultados de exames e eventos adversos. E também foi possível demonstrar uma economia para o hospital com a utilização dos medicamentos manipulados em comparação à referência.

Hopf *et al* realizou um estudo duplo-cego, randomizado, *cross-over*, multicêntrico e fase IV. O estudo demonstrou a eficácia terapêutica entre o AUDC 500mg comprimido versus AUDC 250mg cápsula em 64 pacientes durante 24 semanas e utilizou os parâmetros Fosfatase Alcalina, Gama GT, TGP/ALT e Bilirrubina. Diferente do presente estudo, os medicamentos não foram manipulados e as dosagens eram diferentes entre comprimido e cápsula, 500mg e 250mg, respectivamente. Portanto, quem tomava cápsulas, tinha que ingerir 2 unidades o que poderia impactar na adesão e escolha da forma farmacêutica ⁽⁹¹⁾.

A escolha do uso de cápsula e comprimido no estudo foi baseada nas apresentações já existentes do AUDC. No Brasil o Ursacol é sob a forma de comprimido e na Europa o Ursofalk é sob a forma de cápsula. Mesmo não apresentando diferença entre as duas formas farmacêuticas, o comprimido seria mais vantajoso para a instituição, pois seu custo unitário é inferior em relação à cápsula, R\$ 1,78 e R\$ 1,81, respectivamente. Parece haver também um favoritismo para os comprimidos na opinião dos pacientes. Ainda, o processo de manipulação de cápsulas possui etapas manuais como o seu preenchimento que utiliza uma encapsuladora semiautomática, o que leva a um maior tempo de produção.

A análise descritiva dos exames laboratoriais mostrou uma pequena diferença no comportamento dos grupos (A e B) no exame Fosfatase Alcalina, em todos os tempos, em que os resultados do exame pareciam melhores para os pacientes do grupo B.

Concordando com a análise descritiva, o modelo ajustado para o exame Fosfatase Alcalina de fato identificou efeito significativo de grupo, ou seja, os grupos já eram significativamente diferentes nesta variável antes do início do estudo (grupo B apresentando maiores valores do que o grupo A). A falta de significância no efeito de tempo indicou que não houve mudanças no comportamento da variável resposta ao longo do estudo para cada um dos grupos, ou seja, em todas as trocas de medicamento (Ursacol, comprimido manipulado e cápsula manipulada) não houve mudanças significantes no resultado dos exames, indicando que não há diferenças evidentes entre os medicamentos.

O fato de não ter ocorrido mudanças significativas nos valores, sugere também que os pacientes usaram corretamente a medicação ou pelo menos com a mesma regularidade que o tratamento anterior (medicamento referência).

As análises não-paramétricas de medidas repetidas para os exames sanguíneos indicaram que não há evidências da inferioridade dos medicamentos manipulados em teste, tanto em comprimido quanto em cápsula, em relação ao medicamento de referência. Além disso, não foi comprovada uma diferença de desempenho entre as formas farmacêuticas.

Para a análise inferencial foi considerado um modelo não paramétrico para medidas repetidas ⁽⁹²⁾. Esse modelo não faz suposições sobre a distribuição que gera os dados e é adequado quando o tamanho amostral não é grande o suficiente para fazer suposições assintóticas. O modelo ajustado permitiu testar se há diferença entre os resultados dos exames dos grupos nos diferentes instantes em que os exames foram realizados. Além disso, foi possível testar efeito de interação, o que indicaria que determinado exame mudou de forma diferente nos grupos ao longo do tempo.

Singer *et al.* (2004) mostrou que o modelo não paramétrico basicamente compara os efeitos relativos dos tratamentos (RTE), calculado considerando a

ordenação dos valores da variável resposta atribuindo postos e comparando o posto médio ponderado entre grupos e tempos pode-se ver se há efeito entre eles.

Como o Ursacol é padronizado pelo Hospital das Clínicas, onde muitos dependem da farmácia ambulatorial (90% dos pacientes do estudo) e não possuem condições financeiras para arcar com os custos do medicamento de uso crônico, caso ocorra a sua falta, esse paciente ficará sem utilizá-lo. Sendo assim, o AUDC manipulado seria uma alternativa para garantir a continuidade do tratamento para todos os pacientes com a doença atendidos pelo hospital.

É importante destacar que o Brasil oferece um sistema de saúde público, universal, integral e gratuito a toda a população. Porém é difícil conseguir atender a todas as necessidades de saúde dos indivíduos, particularmente no que se refere ao fornecimento de medicamentos, importante elemento para cumprir o princípio de integralidade do sistema de saúde ⁽⁹³⁾.

Um estudo exploratório realizado pelo Inesc (Instituto de Estudos Socioeconômicos) sobre a avaliação das despesas com medicamentos no âmbito federal do SUS entre 2008 e 2015 levantou algumas reflexões. Dentre elas, a sustentabilidade dos gastos com medicamentos: como construir uma política de financiamento que seja sustentável e equitativa, levando em conta questões como patentes, *lobby* da indústria farmacêutica, incorporação de tecnologia, formação de preços, regulação do mercado, desperdícios e aspectos demográficos. Essas questões podem auxiliar no aprimoramento de Política Nacional de Medicamentos, tanto em âmbito federal como em relação às demais esferas de governo, e fortalecer o direito à saúde no Brasil ⁽⁹³⁾.

O Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), que tem como objetivos a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS avaliou o relatório de incorporação do AUDC para Colangite Biliar Primária e também abriu consulta pública (nº 38, de 04/08 a 23/08/2018). Porém, como recomendação preliminar, por unanimidade, foi

a sua não incorporação por falta de evidências robustas de eficácia e segurança no tratamento ⁽⁵³⁾.

Com isso a Sociedade Brasileira de Hepatologia publicou sua manifestação contrária e reforçou que os pacientes “ficariam sem acesso ao único medicamento comprovadamente efetivo para impedir a evolução da doença para cirrose e necessidade de transplante de fígado, caso a sua incorporação seja definitivamente negada” ⁽⁴⁷⁾.

Segundo o relatório da CONITEC, as evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do AUDC para tratamento CBP são baseadas em revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte com nível de evidência baixo a moderado e grau de recomendação fraco ⁽⁵³⁾.

A decisão preliminar da não incorporação do AUDC no tratamento para CBP pela CONITEC baseada pela ausência de evidências relevantes é controversa em relação aos principais *guidelines* internacionais. No EASL, o grau de evidência é I, com ensaios controlados e randomizados e grau de recomendação 1, o que significa uma recomendação forte onde os fatores que influenciaram a força da recomendação incluíram a qualidade da evidência, resultados presumíveis importantes para o paciente e custo ⁽²⁹⁾.

O uso do AUDC na Europa e Estados Unidos resultaram na redução do número de transplantes pela doença nos últimos anos. Segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia ⁽⁴⁷⁾,

Diante destes fatos, sabemos como entidade médica que não haverá mais estudos adicionais para comprovar benefício com uso da droga na CBP. Os estudos atualmente em desenvolvimento estão somente avaliando medicamentos para uso na doença associados ao AUDC.

Porém, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 47, de 16 de outubro de 2018 que tornou

pública a decisão de incorporar o ácido ursodesoxicólico para colangite biliar no âmbito do SUS ⁽⁵²⁾.

A CONITEC realizou uma nova consulta pública (nº 30, de 28/05 a 17/06/2019) com 21 contribuições, publicada no Diário Oficial da União em 27/05/2019, relativa à proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) na Colangite Biliar Primária com recomendação preliminar favorável à sua publicação ⁽⁴⁸⁾.

A Portaria Conjunta nº 11, de 9 de setembro de 2019 aprovou o PCDT, que inclui o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Esse documento é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes ⁽⁹⁴⁾.

Um exemplo com o que já ocorre com os medicamentos Daclatasvir, Micofenolato de Sódio e Oseltamivir são as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do Ministério da Saúde. Este visa ampliar o acesso a medicamentos considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde. O objetivo principal é fomentar o desenvolvimento nacional para reduzir os custos de aquisição dos medicamentos e produtos para saúde que atualmente são importados ou que representam um alto custo para o SUS. As parcerias são realizadas entre instituições públicas, como por exemplo, a Farmanguinhos e a FURP (Fundação para o Remédio Popular), ou entre instituições públicas e empresas privadas, buscando promover a produção pública nacional ⁽⁹⁵⁾.

O PDP ainda amplia o acesso da população a produtos estratégicos e diminui a vulnerabilidade do SUS; reduz as dependências produtiva e tecnológica; racionaliza o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde; protege os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade; fomenta o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos; promove o desenvolvimento e a fabricação em

território nacional de produtos estratégicos para o SUS; busca a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do país; e estimula o desenvolvimento da rede de produção pública no país e do seu papel estratégico para o SUS ⁽⁹⁵⁾.

A questão de contenção de custos relacionados à saúde traz questões controversas do ponto de vista ético. Como alocar recursos escassos em meio a situação econômica vivida pelo país uma vez que também estão envolvidas vidas humanas. Sendo assim, é necessária a melhor distribuição dos recursos disponíveis, para unir eficiência, eficácia e efetividade e evitar a redução das perdas em saúde pública ⁽⁵⁾.

Visto esse cenário, um estudo prospectivo mostrou que a economia observada pela manipulação interna de medicamentos pode ser uma alternativa vantajosa sob o ponto de vista de custos. Quando comparados com o valor de mercado, a economia foi de 63,5%, resultado muito semelhante ao encontrado no presente estudo, 66,1% quando comparado com o medicamento referência de instituições públicas e 76,3% em relação ao medicamento disponível nas drogarias ⁽⁸⁸⁾. Com isso o custo de produção é inferior ao preço do fabricante no mercado, justificando a produção interna.

Ao comparar o preço do AUDC em outros países é possível verificar a discrepâncias do custo do tratamento para os pacientes. No Canadá e EUA, é possível encontrar o preço unitário de cada comprimido variando de US\$0,61 a 1,23. Realizando a conversão da moeda e considerando o dólar comercial a R\$4,11 (18/09/2019), cada comprimido custa entre R\$ 2,51 a R\$ 5,06, valores inferiores em relação ao preço tabela CMED, R\$ 7,59 e o adquirido no Hospital das Clínicas, por licitação, R\$ 5,30 ⁽⁹⁶⁾.

É importante ressaltar que na sua grande parte, as RAMs apresentadas eram previstas conforme o medicamento referência. Nem todas as reações foram

necessariamente negativas, alguns pacientes apresentaram a melhora do ritmo intestinal com a redução/suspensão do uso de laxantes.

Os medicamentos são formulações compostas pelo princípio ativo e excipientes ⁽²³⁾. Este último também pode estar relacionado a RAM. Essa relação foi descrita por Buck (1996) e Kumar *et al.* (1996, 1993), que identificaram alguns destes excipientes de risco ⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾. A lactose presente na formulação do comprimido, utilizada como diluente, pode causar diarreia, flatulência, dores abdominais resultando em restrição do seu consumo após ingestão de 3 g ou menos em pacientes sensíveis ⁽⁹⁹⁾. Outro excipiente utilizado em ambas as formulações manipuladas foi o estearato de magnésio, utilizado como lubrificante, que pode produzir um efeito laxativo ou irritação de mucosa em grandes quantidades ^(101, 102).

Dentre as reações não previstas ocorreram a piora da rosácea e infarto agudo do miocárdio. Os relatos de reações dermatológicas relacionando o medicamento referência já descritos foram urticária como reação muito rara (< 0,01%), prurido (descrita após comercialização com frequência desconhecida) e *rash* cutâneo como evento ocorrido durante a fase de ensaios clínicos sendo em muitos casos, a relação de causalidade com o ácido ursodesoxicólico não foi estabelecida nem descartada ^(60, 79). Porém não foi encontrado na literatura relação entre CBP, rosácea e AUDC.

O caso de IAM ocorrido após o final do estudo não teve sua relação de causalidade estabelecida com ácido ursodesoxicólico manipulado. Após discussão do caso com a equipe médica, o fato de o infarto ter ocorrido após o término do estudo foi considerado uma fatalidade do acaso.

A manipulação do medicamento ácido ursodesoxicólico demonstrou ser uma alternativa viável para os pacientes do HCFMUSP. Desta maneira não depende da logística de aquisição do medicamento referência, diminuindo as faltas de acesso e falhas terapêuticas. Proporcionou uma redução dos custos hospitalares em relação aos medicamentos disponíveis no mercado. Este estudo tem importância social e econômica na sustentabilidade financeira dos recursos públicos.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresentou algumas limitações em relação as características do método *cross-over*.

No estudo não se deve afastar a possibilidade do efeito *carryover* (efeito residual) no qual o efeito do medicamento aplicado na primeira fase ainda é perceptível na segunda fase, devido à ausência do período *washout*, ou seja, período de eliminação no qual os pacientes ficam um certo tempo sem receber o tratamento no estudo.

7. PERSPECTIVAS

Com a aprovação do PCDT, a perspectiva é beneficiar os pacientes com o diagnóstico precoce e correto, tratamento adequado e acompanhamento, considerando o HCFMUSP como um centro de referência, contribuindo para a melhoria de qualidade de vida (melhora dos sintomas e redução das complicações) e bom andamento do sistema de saúde com a assistência integral.

Caso ocorra falha na dispensação do medicamento, o HCFMUSP poderá suprir essa necessidade com a manipulação do AUDC, atendendo assim os pacientes do hospital.

8. CONCLUSÃO

- I. Os resultados mostraram que não houve diferença dos medicamentos manipulados nas apresentações de cápsula e comprimido em relação ao medicamento de referência Ursacol na utilização dos medicamentos, resultados de exames e eventos adversos.
- II. A utilização do medicamento manipulado demonstrou redução de gastos de 66,1% quando comparado com o medicamento referência adquiridos pelas instituições públicas e 76,3% em relação ao preço máximo ao consumidor de acordo com a tabela CMED.
- III. Não houve eventos adversos graves relacionados com os medicamentos manipulados.

9. ANEXOS

9.1 Anexo A - Termo de Anuência e Declaração de Responsabilidade

São Paulo, 03 de agosto de 2016

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Alfredo José Mansur

DD. Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CAPPesq – Diretoria Clínica

TÍTULO DO ESTUDO: DESENVOLVIMENTO DO ÁCIDO URSODESOXICÓLICO 300MG NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS FMUSP

Ref: Termo de Anuência e Declaração de Responsabilidade

A Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas FMUSP está de acordo com a execução do projeto intitulado "Desenvolvimento do ácido ursodesoxicólico 300mg no Hospital das Clínicas FMUSP". O estudo é coordenado pelo pesquisador Dr Cleuber Esteves Chaves - Divisão de Farmácia ICHC FMUSP, Prof Dr Eduardo Luiz Rachid Cançado e Profª Drª Suzane Kioko Ono - Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas FMUSP.

Autorizamos a execução do estudo supracitado pelas farmacêuticas Jéssica Toshie Katayose e Larissa Akeme Nakano, residentes do "Programa de Residência em Área Profissional de Saúde: Assistência Farmacêutica Hospitalar e Clínica da Divisão de Farmácia do ICHC FMUSP" no atendimento dos pacientes na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas FMUSP.

Além disso, declaramos que a condução do estudo somente será realizado após a aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos em Pesquisa (CAPPesq) e asseguramos o compromisso da privacidade e a confidencialidade dos dados coletados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização, mantendo em conformidade com as diretrizes e regulamentações locais brasileiras – Resolução 466/12 e suas complementares.

Dr Cleuber Esteves Chaves
Pesquisador Responsável - Divisão de Farmácia ICHC FMUSP

Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado
Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas FMUSP

Profª Drª Suzane Kioko Ono
Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas FMUSP

Farm. Jéssica Toshie Katayose
Residente em Assistência Farmacêutica Hospitalar e Clínica
Divisão de Farmácia do ICHC FMUSP

Farm. Larissa Akeme Nakano
Residente em Assistência Farmacêutica Hospitalar e Clínica
Divisão de Farmácia do ICHC FMUSP

9.2 Anexo B - Aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPEsq

Diana S. F. F. F. F.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento do ácido ursodesoxicólico 300 mg no Hospital das Clínicas da FMUSP

Pesquisador: CLEUBER ESTEVES CHAVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60473116.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U.S.P.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.790.088

Apresentação do Projeto:

A manipulação é uma parte integrante da prática farmacêutica que, de acordo com a Lei nº 5991/73. Diferente de outros países, a Farmácia Magistral brasileira, também chamada Farmácia de Manipulação, além de proporcionar o acesso a fórmulas oficiais (fórmulas constantes da farmacopeia) e personalizadas, representou uma alternativa aos esquemas terapêuticos propostos, manipulando fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas. O consumo generalizado de medicamentos manipulados no Brasil, mesmo quando há disponibilidade da especialidade farmacêutica industrializada, deve-se a diversos fatores, tais como, a deficiência governamental em distribuir gratuitamente os medicamentos constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e também ao fato dos preços de produtos manipulados serem inferiores ao produzidos pela indústria e manipulação de fármacos em doenças de baixa prevalência, entre outros.

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença colestática crônica, entidade clínica rara e com poucos relatos em literatura nacional, sua etiologia é autoimune, com incidência predominante no sexo feminino e assintomático por diversos anos e somente são identificados quando há o aumento significativo de fosfatase alcalina (FA) ou gama-glutamyltransferase (GGT). A única alternativa aprovada pela FDA para seu tratamento é pelo medicamento ácido ursodesoxicólico.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappeaq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer 1.790.066

comercialmente conhecido como Ursacol®, um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, que oferece melhora dos parâmetros bioquímicos quanto dos imunológicos, induz melhoras histológicas e retarda a progressão da doença. O ácido ursodesoxicólico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) encontra-se muitas vezes em falta, resultando em duas alternativas: paciente precisa adquirir o medicamento, o qual, pelo custo, não é possível para todos ou paciente fica sem o que pode ocasionar piora e progressão do seu estado de saúde. Desta forma os produtos manipulados proporcionam uma redução de gastos e custos à entidade em relação aos medicamentos disponíveis no mercado, tendo importância social e econômica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Produzir o ácido ursodesoxicólico 300 mg em escala semi-industrial em um hospital terciário de grande porte. Objetivo Secundário: Aumentar a acessibilidade ao medicamento; Avaliar a efetividade do medicamento nas apresentações de cápsula e comprimido; Analisar o custo/efetividade em relação ao medicamento de referência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Risco baixo, o ácido ursodesoxicólico é um medicamento bem tolerado, com poucos efeitos colaterais; e os pacientes já fazem uso do medicamento. Benefícios: Manter a melhora bioquímica com uso de medicamento manipulado semelhante àquela obtida com medicamento no mercado. Manipulação de medicamento de alto custo para distribuição a pacientes com doença biliar com menor custo para governo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de desenho bem delimitado, prospectiva, com comparação de medicamento referência com manipulado pelos resultados laboratoriais, sem uso de placebo, financiamento próprio para aquisição do produto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Relacionados abaixo

Recomendações:

Cronograma - rever as datas, estipulou-se que os pacientes receberiam o medicamento em forma de comprimido por 3 meses e depois em formulação em capsula por mais 3 meses, as análises estatísticas vão a finalizada no 4º mês então como fica o restante do tratamento do últimos dois meses sem análise, até o final do cronograma daria os 6 meses que rodizaria a medicação.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

Rever recomendação e re-analisar cronograma

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CSP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: ceppeq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer 1.746.268

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_785318.pdf	29/09/2016 09:24:24		Aceito
Parecer Anterior	Cadastro_Online_Assinado.pdf	29/09/2016 09:23:41	Larissa Akemi Nakano	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/09/2016 09:20:52	Larissa Akemi Nakano	Aceito
Outros	Cartilha_Acido_Ursodesoxicólico.pdf	16/09/2016 17:01:27	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Anuencia_Ursodiol.pdf	16/09/2016 09:17:21	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Outros	Anamnese_Farmacêutica.pdf	16/09/2016 09:14:22	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Outros	Formulario_Registro_Control_Estoque.pdf	16/09/2016 09:13:51	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Outros	Grau_Entendimento.pdf	16/09/2016 09:13:23	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_acido_ursodesoxicolico_300mg.pdf	16/09/2016 09:12:08	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_acido_ursodesoxicolico_300mg.docx	16/09/2016 09:11:56	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Acido_ursodesoxicolico.pdf	16/09/2016 09:11:42	CLEUBER ESTEVES CHAVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 9º andar
Bairro: Cerqueira César CEP: 05 403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7595 Fax: (11)2661-7595 E-mail: cappelquadm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Confirmação de Parecer: 1.790.095

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 25 de Outubro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
13	13	13	13	13
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20
21	21	21	21	21
22	22	22	22	22
23	23	23	23	23
24	24	24	24	24
25	25	25	25	25
26	26	26	26	26
27	27	27	27	27
28	28	28	28	28
29	29	29	29	29
30	30	30	30	30
31	31	31	31	31
32	32	32	32	32
33	33	33	33	33
34	34	34	34	34
35	35	35	35	35
36	36	36	36	36
37	37	37	37	37
38	38	38	38	38
39	39	39	39	39
40	40	40	40	40
41	41	41	41	41
42	42	42	42	42
43	43	43	43	43
44	44	44	44	44
45	45	45	45	45
46	46	46	46	46
47	47	47	47	47
48	48	48	48	48
49	49	49	49	49
50	50	50	50	50
51	51	51	51	51
52	52	52	52	52
53	53	53	53	53
54	54	54	54	54
55	55	55	55	55
56	56	56	56	56
57	57	57	57	57
58	58	58	58	58
59	59	59	59	59
60	60	60	60	60
61	61	61	61	61
62	62	62	62	62
63	63	63	63	63
64	64	64	64	64
65	65	65	65	65
66	66	66	66	66
67	67	67	67	67
68	68	68	68	68
69	69	69	69	69
70	70	70	70	70
71	71	71	71	71
72	72	72	72	72
73	73	73	73	73
74	74	74	74	74
75	75	75	75	75
76	76	76	76	76
77	77	77	77	77
78	78	78	78	78
79	79	79	79	79
80	80	80	80	80
81	81	81	81	81
82	82	82	82	82
83	83	83	83	83
84	84	84	84	84
85	85	85	85	85
86	86	86	86	86
87	87	87	87	87
88	88	88	88	88
89	89	89	89	89
90	90	90	90	90
91	91	91	91	91
92	92	92	92	92
93	93	93	93	93
94	94	94	94	94
95	95	95	95	95
96	96	96	96	96
97	97	97	97	97
98	98	98	98	98
99	99	99	99	99
100	100	100	100	100

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2061-7585 Fax: (11)2061-7585 E-mail: coppers.adm@hc.fm.usp.br

9.3 Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

- 1) TÍTULO DA PESQUISA: Desenvolvimento do Ácido Ursodesoxicólico 300 mg no Hospital das Clínicas FMUSP
- 2) PESQUISADOR PRINCIPAL: Eduardo Luiz Rachid Cançado/ Suzane Kioko Ono / Cleuber Esteves Chaves/ Jéssica Toshie Katayose/ Larissa Akeme Nakano
CARGO/FUNÇÃO: Prof. Doutor (Eduardo Luiz Rachid Cançado e Suzane Kioko Ono) / Farmacêuticos (Cleuber Esteves Chaves/ Jéssica Toshie Katayose / Larissa Akeme Nakano)
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CREMESP: 44657 / CRM-SP: 68.066 / CRF: 21420 / CRF-SP 74.411 / CRF-SP 75.250
- 3) DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Divisão de Farmácia do ICHC / Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do ICHC.

Você está sendo convidado a participar de um estudo que irá analisar a efetividade do medicamento ácido ursodesoxicólico nas formas farmacêuticas cápsula e comprimido, realizado na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica e Divisão de Farmácia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Se você concordar em participar voluntariamente do estudo, você terá que responder algumas perguntas para o farmacêutico sobre seus medicamentos, hábitos de vida e tratamento, comparecer à consulta farmacêutica mensalmente, em um período total de 6 meses, para a dispensação do medicamento do estudo e, realizar exame de sangue para a verificação se teve alteração dos exames.

Os desconfortos ao estudo são a necessidade de vir para a consulta médica e farmacêutica e realizar exame laboratorial três vezes durante o tratamento com o medicamento em estudo, ou seja, antes de iniciar o tratamento, após 3 meses de uso de uma determinada forma farmacêutica e, após 6 meses, ao finalizar o tratamento com a outra forma farmacêutica. Os riscos são os mesmos do uso do medicamento comercial, podendo apresentar, mais comumente, fezes pastosas e diarreia.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no ambulatório. Além disso, garantimos que não sofrerá qualquer discriminação no seu seguimento, sendo acompanhado na Divisão de Farmácia do ICHC e Ambulatório de Gastroenterologia Clínica do ICHCFMUSP, conforme rotina do serviço. Garantimos também que o participante receberá uma via do termo de consentimento rubricada pelo pesquisador.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem direito à privacidade. Toda informação obtida neste estudo que possa ser identificada com seu nome, permanecerá confidencial. Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Rubrica do Participante _____

Rubrica do Pesquisador _____

O acesso ao projeto é de forma voluntária. Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não se prevê indenizações nos custos do projeto.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o Dr. Cleuber Esteves Chaves, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – Predio dos Ambulatórios, 8º andar, no telefone (11) 2661- 6641, e-mail: cleuber.chaves@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo Desenvolvimento do Ácido Ursodesoxicólico 350 mg no Hospital das Clínicas FMUSP.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Cleuber Esteves Chaves) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Eduardo Luiz Rachid Cançado / Suzane Kioko Ono / Jéssica Toshie Katayose / Larissa Akeme Nakano) sobre minha decisão em participar nesse projeto. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° _____ SEXO: () M () F

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____ N° _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° _____ SEXO: () M () F

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____ N° _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica do Pesquisador _____

9.4 Anexo D - Algoritmo de Naranjo

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+ 2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+ 1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua readministração?	+ 2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	- 1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	- 1	+1	0	
7. A Concentração plasmática está em nível tóxico?	+ 1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+ 1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+ 1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+ 1	0	0	
			TOTAL:	

9.5 Anexo E - Somatório de *scores* proposto por Naranjo

Somatório dos Scores	Classes de causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

9.6 Anexo F - Valores de referência dos exames dos diferentes laboratórios

Laboratório	TGO/AST (U/L)		TGP/ALT (U/L)		FA (U/L)		GAMA GT (U/L)		BT (mg/dL)	
	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
HC	<31	<37	<31	<41	35-104	40-129	5-36	8-61	0,2-1,0	0,2-1,0
Fleury	<31	<40	<31	<41	35-104	40-129	8-41	12-73	0,2-1,1	0,2-1,0
A+	<32	-	<33	-	35-104	-	8-41	-	0,2-1,1	-
Albert Einstein	14-36	-	9-52	-	38-126	-	12-43	-	0,1-1,2	-
Salomão Zoppi	<32	<40	<32	<41	35-104	40-129	9-36	8-61	<1,2	<1,2
CDB	<40	<50	<40	<50	25-100	25-100	<38	<73	0,1-1,2	0,1-1,2
Nasa	<32	<40	<33	<41	35-105	40-130	5-36	8-61	0,1-1,2	0,1-1,2
Lavoisier	13-35	-	7-35	-	25-100	-	11-50	-	0,3-1,2	-
Diagnóstico do Brasil	<32	<40	<33	<41	30-120	30-120	<38	<55	0,3-1,2	0,3-1,2

LEGENDA: M = mulher, H=homem, < = menor, TGO/AST = transaminase glutâmico oxalacética/aspartato aminotransferase, TGP/ALT = transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase, FA = fosfatase alcalina, Gama GT = gama glutamil transferase, BT = bilirrubina total, HC = Hospital das Clínicas.

9.7 Anexo G - Artigo Submetido

A randomized controlled trial to assess non-inferiority and cost reduction with manipulated acid ursodeoxycholic for the treatment of primary biliary cholangitis

Larissa Akeme Nakano¹, Eduardo Luiz Rachid Cançado^{1,4}, Cleuber Esteves Chaves², Maria Cristina Vaz Madeira², Jéssica Toshie Katayose², Mariana Akemi Nabeshima¹, Victor Fossaluza³, Gabriela Guimarães Uhrigshardt³, Zheng Liting³, Vanusa Barbosa Pinto², Flair José Carrilho¹, Suzane Kioko Ono¹

Abstract

Background: The costs with the healthcare are high, so alternatives that might lead to improved efficiencies without compromising the quality of care and patient outcomes need to consider. Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune liver disease and the first line available treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA), however, treatment costs are expensive. The purpose of the study is to reduce the costs with UDCA treatment for PBC at a tertiary hospital assessed the non-inferiority of UDCA 300 mg capsules and tablets produced in pharmacy and compared to reference UDCA.

Methods: It is a prospective, interventional, randomized, and crossover study in patients diagnosed with PBC. The drug ursodeoxycholic acid 300mg produced in the pharmaceutical forms tablets and capsules. Thirty patients under treatment with commercial UDCA, in stable doses were randomized in groups A and B, 15 patients in each arm. The groups were treated for 12 weeks and after, the UDCA formulation was changed, following for another 12 weeks of continuous therapy (tablets and capsules / capsules and tablets). Laboratory tests were performed at time T0 (beginning of treatment), T1 (at the 12 week-therapy, before the crossing-over) and T2 (end of treatment). The evaluation was done by comparing the hepatic parameters alkaline phosphatase, GGT, ALT, AST and total bilirubin, also considering the adverse events. The comparison of costs was based on price of the manipulated drug and the purchased price of the hospital.

Results: The economy to the hospital using drug manipulation was about 66.1%. There were no differences in the biochemical parameters between sequence groups (A and B) and tablets or capsules of UDCA formulations applied in the treatment of PBC.

Conclusions: This study showed an economy to the hospital using drug manipulation, and a non-inferiority of the drug manipulated in both forms of capsules or tablets in relation to the commercial UDCA formulations.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT03489889 retrospectively registered on January 12th, 2018; Ethics Committee approved the study (ID: 1.790.088) on October 25th, 2016.

Keywords: Ursodeoxycholic acid, Primary biliary cholangitis, Capsules, Tablets, Health care costs, Hospital.

Background

Costs associated with health care services are growing. Health systems and providers need to consider the effectiveness and economic impact of existing service models, and determine if there are alternatives that might lead to improved efficiencies without compromising the quality of care and patient outcomes (1, 2).

Drugs have a major impact on increasing hospital costs. The main objective is to provide effective and safe pharmacotherapy at the lowest possible cost (2). Pharmacoeconomics is an important strategy for therapeutic rationalization, allowing to evaluate different variables such as cost, effectiveness, benefit, utility and efficiency of different treatments (3).

The drug manipulation in hospital is a cost-effective alternative. The pharmacy produces drugs with similar to commercially distributed products, exclusive formulations for routine consumption, and dealt with special demands related to clinical investigations (4).

Ursodeoxycholic acid (UDCA), reference pharmaceutical, is a high-cost drug and it is the third drug with greater financial impact at Hospital das Clínicas. Reduction of

costs with the use of UDCA manipulated by the university hospital was an alternative to assure the patients' treatment.

Ursodeoxycholic acid is the first-line pharmacotherapy for primary biliary cholangitis (PBC) (5, 6). Primary biliary cholangitis is a chronic, autoimmune liver disease characterized by progressive cholestasis, eventually leading to cirrhosis (5, 6). Affects predominantly women from 30 to 65 years old of age (5, 7). The incidence and prevalence rates range from 0.33 - 5.8 per 100,000 and 1.91 - 40.2 per 100,000 inhabitants/year, respectively (8).

The aim of this trial was to reduce the costs with UDCA, treatment for PBC at a tertiary hospital, to assess the non-inferiority of UDCA 300 mg capsules and tablets produced in pharmacy of the hospital compared to reference pharmaceutical UDCA.

Methods

Patient recruitment

Patients with PBC attending at Hospital das Clínicas, between December 2016 and May 2018 were screened. The diagnosis of PBC was made according to the EASL and AASLD guidelines, when at least two of the following three criteria were fulfilled: a) biochemical evidence of cholestasis based on alkaline phosphatase (ALP) elevation, more than 1.5 times upper limits normal (ULN), b) antimitochondrial antibodies (AMA) reactivity, or other PBC-specific auto-antibodies, including antinuclear antibodies with specificity to sp100 or gp210, if AMA is negative, or c) histologic findings of nonsuppurative destructive cholangitis and destruction of interlobular bile ducts.

Randomization

A randomization list was generated using the Microsoft Office Excel. The pharmacist generated the random allocation sequence A or B.

Inclusion criteria

Male or female patients with PBC, ≥ 18 years old that provided written informed consent were considered eligible for the study and patients had to be on UDCA for at least 6 months. These patients must have been under treatment with the reference pharmaceutical UDCA for at least 6 months before starting the hospital formulation. The dose of the manipulated formulation for each patient was the same she (he) was using previously with the reference pharmaceutical one.

Exclusion criteria

The presence of any other co-existing liver diseases, pregnancy, known intolerance to the study drugs formula or if the patients did not provide the written informed consent.

Trial Design

This was an interventional, prospective, randomized, crossover trial designed to assess the therapeutic efficacy non-inferiority of UDCA 300 mg capsules and tablets produced at hospital compared to reference pharmaceutical UDCA in patients with PBC.

The Pharmacy Division of the Hospital das Clínicas University of São Paulo School of Medicine was responsible for the production of two different UDCA formulations, tablets and capsules in accordance with the good manufacturing practice regulations. The quality control of the material based on the British Pharmacopoeia 2007, which provided the official standards for pharmaceutical substances.

Treatment protocol

Eligible patients were randomly included in sequence A or B. Patients in the sequence A were treated with UDCA 300 mg tablets for the first 12 weeks followed by UDCA 300mg capsules for 12 weeks. In sequence B, patients received UDCA 300mg capsules for the first 12 weeks followed by UDCA 300mg tablets for 12 weeks. Before starting the trial, all patients were using the reference pharmaceutical

UDCA and at the end of 24-week, all patients used both formulations. The individual dose of UDCA was accordingly body weight (13 to 15 mg/kg/day).

Treatment end points

The primary end point the response to protocol treatment in each group - was assessed after 12 weeks of treatment, and the secondary end point was assessed at 24 weeks.

To evaluate the non-inferiority of UDCA 300 mg capsules and tablets produced in pharmacy of the hospital and compared to reference pharmaceutical UDCA. It measured by comparing the liver enzyme parameters: alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TBIL) after use the UDCA 300 mg reference pharmaceutical (Time 0), end of the treatment period with UDCA 300 mg capsules/tablets (Time 1) and the end of the treatment period with UDCA 300 mg tablets/capsules (Time 2). We considered as response the Paris II Criteria ALP 1.5 x ULN.

Monitoring and follow-up

The patients were monitored clinically and underwent routine tests as described. They were regularly informed and advised for regular medication intake. The compliance was checked through the counting of the number of tablets/capsules left in the bottle at each visit. The preference for a drug formulation was assessed at the last visit.

Measurement the costs

The comparison of costs of treatment with both formulations was based on price of the manipulated drug and the commercial price of the hospital. To assess the costs we consider all the period of the treatment (12 weeks with capsule and 12 weeks with tablets), and the price according the Pharmacy Division of the hospital for UDCA manipulated in tablets and capsules.

Statistical analysis

The main hypothesis is that the UDCA manipulated by the hospital maintain the equal to the lowest cost reference pharmaceutical without losing efficacy.

Statistical techniques used were Descriptive One-Dimensional Analysis and Descriptive Analysis Multidimensional, and Inferential Analysis considering a non-parametric model ANOVA test. A p-value <0.05 was considered statistically significant, refusing the null hypothesis. The program used for all calculations was R version 3.3.2 and RStudio version 1.0.143.

Results

Initially, 49 patients were screened, and 15 were excluded because they did not provide written informed consent. Therefore, 34 patients were recruited and randomized into the study (Figure 1). After randomization, four patients left the trial prematurely (withdrawal of consent) and were therefore not included in any statistical analysis. Two patients were excluded because they withdrew consent and two patients because of adverse event.

Baseline demographic characteristics, clinical parameters and laboratory data

Baseline characteristics of the 30 patients are summarized in Table 1. As expected, most patients were female (93.33%) and Caucasian race (66.67%). The mean age at baseline was 56.73 ± 11.48 years, and the age range was between 33 and 72 years old. The most frequent symptoms at baseline were pruritus (60%). At baseline, the mean ALP value was 126.10 U/L and the mean GGT value 105.73 U/L, both higher than the upper limit normal. The majority of patients had histologic test (80%). The mean dose of the drug was 13.89 ± 1.76 mg/kg/day, which was in accordance with the recommendations by the AASLD and EASL guidelines (13–15 mg/kg/day) (5, 6).

Figure 1. Study design and randomization.

Table 1. Baseline characteristics of patients with primary biliary cholangitis.

Baseline characteristics		Total (n=30)
Gender		
Female	n (%)	28 (93.33)
Male	n (%)	2 (6.67)
Age at baseline (years)	Mean $\pm$ SD	56.73 $\pm$ 11.48
Time since diagnosis, (years)	Mean $\pm$ SD	10.77 $\pm$ 5.26
Laboratory parameters		
ALP (U/L)	Mean $\pm$ SD	126.10 $\pm$ 91.13
GGT (U/L)	Mean $\pm$ SD	105.73 $\pm$ 118.22
ALT (U/L)	Mean $\pm$ SD	35.78 $\pm$ 26.54
AST (U/L)	Mean $\pm$ SD	33.92 $\pm$ 18.10
TBIL (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	0.59 $\pm$ 0.31
Stage of PBC (at time of diagnosis, according to histology)		
Stage I	n (%)	4 (13.33)
Stage II	n (%)	4 (13.33)
Stage III or IV	n (%)	5 (16.67)
Unknown stage	n (%)	11 (36.67)
No histology	n (%)	6 (20)
Symptoms of PBC		
Pruritus	n (%)	18 (60)
Asymptomatic	n (%)	7 (23.33)
Pruritus and fatigue	n (%)	5 (16.67)
Drug dose per body weight (mg/kg/d)	Mean $\pm$ SD	13.89 $\pm$ 1.76

SD=standard deviation, PBC=primary biliary cholangitis, ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, GGT=gamma glutamyl transpeptidase, TBIL=total bilirubin.

Table 2. Changes in serum liver test during the administration of sequences A and B in three different times.

Laboratory parameters	Sequence A Tablets=>Capsules (n= 15)			Sequence B Capsules=>Tablets (n= 15)			<i>P</i> value
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	
Alkaline phosphatase (U/L)	155.20 ±120.03	149.30 ±90.83	156.40 ±110.15	97.00 ±31.31	105.27 ±49.06	101.20 ±31.79	0.888
Gamma glutamyl transferase (U/L)	95.13 ±126.14	95.47 ±121.81	96.07 ±120.11	116.33 ±113.13	136.67 ±162.93	117.33 ±118.11	0.579
Alanine aminotransferase (U/L)	32.00 ±31.33	33.93 ±39.06	35.13 ±40.23	39.57 ±21.15	35.07 ±17.94	53.53 ±75.89	0.579
Aspartate aminotransferase (U/L)	31.33 ±21.07	31.93 ±22.75	32.87 ±21.55	36.51 ±14.85	34.53 ±10.45	46.53 ±44.89	0.917
Total bilirubin (mg/dL)	0.60 ±0.33	0.63 ±0.31	0.62 ± 0.35	0.60 ±0.31	0.58 ±0.22	0.56 ±0.21	0.590

Biochemical responses

Table 2 shows the changes in serum liver tests during the administration of sequences A and B in three different times. The lack of significance in the effect indicated that there were no changes in the behavior of the variable “response” throughout the study for each of the groups, that is, in all drug exchanges (reference pharmaceutical UDCA, and UDCA hospital-produced capsules and tablets), there were no significant changes in the test results, indicating that there are no differences between the drugs.

Costs of Treatment

The total value of US\$7,910.95 represents the cost of treatment for these 30 patients who used UDCA 300 mg in capsules and tablets manipulated by the hospital during

the study period. Using the benchmark reference pharmaceutical UDCA and considering the purchase price for a public hospital, the costs of treatment was US\$23,358.25. The study values represent an economy of about 66.1%.

Preference of Drug Formulation

Patient preference for one the study formulation was assessed at the last visit of the study. Fifteen of 30 (50%) reported no preference and nine of 30 patients (30%) preferred UDCA tablets. The most important factor for the decision on the drug formulation was size, taste and packaging of the tablets/capsules.

Discussion

In this study, we could demonstrate an economy to the hospital using drug manipulation. There were no differences between sequence A and B and tablets or capsules of UDCA formulations applied in the treatment of PBC. The laboratory results persisted without alteration, indicating that patients used the medication correctly or at least with the same regularity that were using before.

This study was of the crossover type and the reason for having been considered is that it could provide more efficient results of treatments with fewer patients to achieve the same level of statistical power or precision as a parallel project. In this way, each patient acts as their own combined control, allowing zero variation among participants. In medical clinical trials, the disease should be chronic and stable and treatment should not result in complete cure, so the choice of primary biliary cholangitis and ursodeoxycholic acid drug meet these criteria. (9-11).

For the inferential analysis, a nonparametric model was considered for repeated measures (12). This model makes no assumptions about distribution that generates the data and is adequate when the sample size is not large enough to make asymptotic assumptions. The adjusted model allows you to test difference between the results of the exams of the groups at the different the examinations were performed. In addition, it is possible to test interaction effects, which indicate that a given test changed differently in the groups over time.

Singer *et al.* (12) show that the nonparametric model basically compares the relative effects of treatments, calculated on the basis of ordering the values of the response variable assigning stations and comparing the weighted average between groups and times can be seen if there is effect between them.

The non-parametric analyzes of repeated measures for the blood tests indicate that there is no evidence of the inferiority of the drugs manipulation, both in tablet and capsule form, relative to the reference drug. In addition, no difference in performance has been forms.

Two patients had adverse event with capsule, they had severe diarrhea, which required reduction/fractionation of the dosage, but they did not improve. These patients did not tolerate very well the capsule formulation and terminate the trial prematurely. Although tablets and capsules had 300mg of UDCA, the rest of formulation was different and so it may have enabled the adverse event.

The assessed patients' preference of UDCA formulations showed that half of the patients reported no preference between tablets or capsules and 30% preferred tablets. Hopf *et al.* (13) demonstrate therapeutic equivalence of UDCA 500mg tablets and UDCA 250mg capsules in the treatment of PBC with 64 patients within 24-week, showed that many patients preferred tablets (45.3%) compared to only 15.6% of patients preferring capsules.

The choice of capsule and tablet use in the study was based on the AUDC presentations. In Brazil, the reference drug is in the form of tablet and in Europe is in capsule form. Not even difference between the two dosage forms, the tablet, would be more advantageous for the hospital, since its cost is lower in relation to the capsule, \$6.91 and \$7.02, respectively. Furthermore, the process of manipulating capsules has manual steps, which leads to a longer production time.

In a prospective study, Marin *et al.* demonstrated that the costs of production were assessed and compared with reference pharmaceutical prices indicating savings of 63.5% (4). Our study showed similar results with 66.1% when compared with

purchase price for a public hospital. The observed savings, allied with the convenience and reliability with which the pharmacy performed its obligations, support the contention that internal manufacture of pharmaceutical formulations was a cost-effective alternative.

This study has limitations. Firstly, few patients were randomized. Secondly, disadvantage of a crossover design is that carryover effects may be confounded with direct treatment effects, in the sense that these effects cannot be estimated separately because it did not have a washout period that could reduce the impact of carryover effects. In addition, these carryover effects yield statistical bias (11).

The manipulation of the drug ursodeoxycholic acid has been shown to be a viable alternative. In this way, it does not depend on the logistics of reference drug, decreasing lack of access and therapeutic failures. It provided a reduction in hospital costs compared to the reference pharmaceutical drugs available. This study has social and economic importance in the financial sustainability of public resources.

Conclusions

In conclusion, this study showed an economy to the hospital using drug manipulation. The results showed the non-inferiority of the drug manipulated in capsules and tablets relative to the reference drug. Half the patients reported no preference between tablets or capsules.

Abbreviations

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AMA: antimitochondrial antibodies; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma glutamyl transpeptidase; PBC: primary biliary cirrhosis/cholangitis; TBIL: total bilirubin; UDCA: ursodeoxycholic acid; ULN: upper limits normal.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The ethical approval was obtained from the Research Project Analysis Ethics Committee, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine prior to the commencement of the study (ID: 1.790.088). All patients provided written informed consent to take part in the clinical trial. The clinical trial information sheath was given to all patients that include the objectives, methodology and purpose of the study using a simple layman terms.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was financed in part by research grant the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) – Finance Code 001 (number 1734244).

Authors' contributions

LAN and ELRC contributed to the conduct of the study, collection of data and analyzed the data. Also the person who drafted the manuscript. JTK help to conduct the clinical trial. MAB developed the trial protocol and contributed to the conduct of the study. VF, GGU and ZL help in statistical analysis. CEC is the principal investigators. ELRC, CEC, MCVM, and SKO designed the study and developed the trial protocol as well as editing the manuscript. VBP and FJC coordinated the

research. All authors read and contributed to critical revisions and approved the final manuscript.

Acknowledgments

Not applicable.

Author's information

¹Department of Gastroenterology, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil. ²Division of Pharmacy of Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, Brazil. ³Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, Brazil. ⁴Laboratory of Medical Investigation LIM 06, Institute of Tropical Medicine, University of São Paulo.

References

1. Jessup RL, O'Connor DA, Putrik P, Rischin K, Nezon J, Cyril S, et al. Alternative service models for delivery of healthcare services in high-income countries: a scoping review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2019.
2. Nita ME; Campino ACC; Secoli SR; Sarti FM; Nobre MRC; Costa AMN; Ono-Nita SK; Carrilho FJ et al. Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010.461-75.
3. Packeiser PB, Gindri RD. Pharmacoeconomics: a tool for the management of drugs expenditures in public hospitals. *Infarma: Ciências Farmacêuticas*; 2014, 26 (4): 215-23.
4. Marin ML, Chaves CE, Zanini AC, Faintuch J, Faintuch D, Cipriano SL. Cost of drugs manufactured by the university hospital role of the Central Pharmacy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001;56(2):41-6.
5. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):145-72.

6. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018.
7. Poupon R, Lindor KD, Robson KM. UpToDate. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). 2018. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-primary-biliary-cholangitis-primary-biliary-cirrhosis?search=primary%20biliary%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 09 Aug 2018.
8. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012;56(5):1181-8.
9. Wellek S, Blettner M. On the Proper Use of the Crossover Design in Clinical Trials Part 18 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Arzteblatt International*. 2012;109(15):276-81.
10. Nolan SJ, Hambleton I, Dwan K. The Use and Reporting of the Cross-Over Study Design in Clinical Trials and Systematic Reviews: A Systematic Assessment. *Plos One*. 2016;11(7):14.
11. Steven P. Design and Analysis of Clinical Trials: Crossover Designs. The Pennsylvania State University; [Internet]. 2018. <https://newonlinecourses.science.psu.edu/stat509/node/123/>. Accessed 27 Feb 2019.
12. Singer JM, Poletto FZ, Rosa P. Parametric and nonparametric analyses of repeated ordinal categorical data. *Biometrical Journal*. 2004;46(4):460-73.
13. Hopf C, Grieshaber R, Hartmann H, Hinrichsen H, Eisold M, Cordes HJ, et al. Therapeutic Equivalence of Ursodeoxycholic Acid Tablets and Ursodeoxycholic Acid Capsules for the Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(3):231-6.

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. [on-line]. 2017. [citado em 14 mai. 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/sistema-unico-de-saude>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 1990 Set 19; Seção 1:18055.
3. Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. Value in Health; 2011.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. [on-line]. 2013. [citado em 22 mai. 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/sobre-a-assistencia-farmaceutica>.
5. Nita ME; Campino ACC; Secoli SR; Sarti FM; Nobre MRC; Costa AMN; Ono-Nita SK; Carrilho FJ *et al.* Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010.
6. Vieira FS. Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016. Brasília: Rio de Janeiro. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA; 2018.
7. Cambricoli F. Gasto federal com remédios sobe 53%. [on-line]. 2015. [citado em 19 fev. 2019]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=2935>.
8. Guimarães HP, Barbosa LM, Laranjeira LN, Avezum Á. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. Rev Bras Hipertens. 2007. 265-8.
9. Packeiser PB, Gindri RD. Pharmacoeconomics: a tool for the management of drugs expenditures in public hospitals. 4 ed: Infarma-Ciências Farmacêuticas. 2014. 215-23.
10. Areda CA, Bonizio RC, de Freitas O. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;47(2):231-40.
11. Tonon LM, Tomo TT, Secoli SR. Pharmacoeconomics: analysis of a new perspective in clinical nursing practice. Texto e Contexto Enferm. 2008. 17(1):177-182.
12. Marin MLM. Modelagem e implantação de sistema de informações para monitorar custo de produção dos produtos fabricados pela Farmácia

Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2004.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2004 Dez 07; Seção 1:52.

14. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Farmácia Hospitalar. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. 3a ed. São Paulo: CRF-SP, 2017.

15. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 568, de 6 de dezembro de 2012. Regulamenta o exercício profissional nos serviços de atendimento pré-hospitalar, na farmácia hospitalar e em outros serviços de saúde, de natureza pública ou privada. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2012 Dez 07; Seção 1:353.

16. Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Ciências Farmacêuticas - Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

17. Guia Farmacoterapêutico 2008-2010 HC. 4ª. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2008.

18. Informe ICHC. Farmacotécnica gera economia de R\$ 8 milhões com a produção de medicamentos. Jan/2018.19. [slide]. GdQ. Divisão de Farmácia - ICHC. 2016.

20. Revista Pharmacia Brasileira. Quando o farmacêutico é chamado: Farmácia do HC de São Paulo manipula Tamiflu. Julho/Agosto, 2009. nº 72. Ano XIII.

21. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2007 Out 09; Seção 1:29.

22. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 79, de 11 de abril de 2003. Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2003 Abr 14; Seção 1:54.

23. Allen Jr, L.V.; Popovich, N.G.; Ansel, H.C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6a ed. Porto Alegre: Premier, 2000.

24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 5a ed. Brasília: Anvisa, 2010.

25. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman / Organizadores, Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Bruton; [tradução: Augusto

Langeloh et al; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. 2a.ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

26. Moura Júnior, LCC. Formas Farmacêuticas. [on-line]. 2015 [citado 15 ago. 2018]. Disponível em: <https://luizcarlosfarmaceutico.webnode.com/>.

27. Unidade de Farmacotécnica Hospitalar. Divisão de Farmácia HCFMUSP. Farmacotécnica de Não Estéreis. [slide]. São Paulo.

28. Dutra VC. Dossiê Técnico: Manipulação de cápsulas. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas: Rio de Janeiro, 2012.

29. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):145-72.

30. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins e Cotran – Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

31. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394-419.

32. Poupon R, Lindor KD, Robson KM. UpToDate. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). [on-line]. 2018 [citado 24 set. 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-primary-biliary-cholangitis-primary-biliary-cirrhosis?search=primary%20biliary%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=1~145&usage_type=default&display_rank=1.

33. de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver International*. 2017;37:123-9.

34. Jones DEJ, Neuberger J, Mackay IR, Snyder N. BMJ Best Practice: colangite biliar primária. *BMJ Best Practice*. 2017.

35. Bittencourt PL CE, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AEB, Terrabuio DRB. Brazilian Society of Hepatology Recommendations for the Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver. Primary Biliary Cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2015. 52:15-46.

36. Ishibashi H. et al. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. The Japan Society of Hepatology. *Hepatology Research* 2014; 44 (Suppl. 1): 71–90.

37. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(11):1536-8.

38. Hirschfield GM, et al. The British Society of Gastroenterology/UK- PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;0:1–27.
39. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis - survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *Journal of Hepatology*. 1994;20(6):707-13.
40. Couto CA. Cirrose Biliar Primária: diagnóstico nas fases iniciais e tratamento adequado. *Perguntas e Respostas Zambon: Zambon*; 2015.
41. Huang YQ. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016;8(33): 1419-1441.
42. Peters MG, Di Bisceglie AM, Kowdley KV, Flye NL, Luketic VA, Munoz SJ, et al. Differences between Caucasian, African American, and Hispanic patients with primary biliary cirrhosis in the United States. *Hepatology*. 2007;46(3):769-75.
43. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015; 7(7): 926-941.
44. Smith JG, Rodriguez NJ. Primary Biliary Cholangitis. *ClinicalKey*. Elsevier; 2013;0:1135-37.
45. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012;56(5):1181-8.
46. Levy C, Pinto A, Perez R, Coelho HS, Nabuco L, Mendes F, et al. Primary Biliary Cirrhosis in Rio de Janeiro, Brazil - The Time Traveler Physician. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105:S98-S.
47. Bittencourt PL. Manifestação da Sociedade Brasileira de Hepatologia aos seus Associados e à População Brasileira. *Sociedade Brasileira de Hepatologia*; 2018.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Colangite Biliar Primária. Brasília (DF), 2019.
49. Standring S. *Gray's Anatomia*. 40a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
50. Koeppen BMS, Bruce A. Berne & Levy: *Fisiologia*. 6a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
51. Constanzo LS. *Fisiologia*. 5a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 47, de 16 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar o ácido ursodesoxicólico para colangite biliar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2018 Out 17; Seção 1:44.

53. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS. Relatório de recomendação: Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária. Brasília (DF); 2018.
54. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751-U347.
55. Baschet L, Bourguignon S, Tison A. Cost-effectiveness analysis of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis (pbc) patients with inadequate response or intolerance to ursodeoxycholic acid in france. *Value in Health*. 2017;20(9):556.
56. Eggert T, Bakonyi D, Hummel W. Enzymatic routes for the synthesis of ursodeoxycholic acid. *Journal of Biotechnology*. 2014;191:11-21.
57. Czul F, Peyton A, Levy C. Primary Biliary Cirrhosis Therapeutic Advances. *Clin Liver Dis*; 2013. 229–42.
58. Micromedex. Adverse Effects: Ursodeoxycholic acid [on-line]. 2018. [citado 24 set. 2018]. Disponível em: http://www-micromedexsolutions.com.ez67.periodicos.cape.s.gov.br/micromedex/2/libraria/n/CS/65DC86/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DOPLICATIONSHIELDSYNC/E70650/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActioId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ursodeoxycholic+acid#.
59. ClinicalKey. Monografia sobre drogas: Ursodeoxycholic Acid, Ursodiol. [Internet]. 2018. [citado 24 set. 2018]. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-1617.
60. Rodrigues JPO. Ursacol: ácido ursodesoxicólico [bula de remédio - profissionais da saúde]. São Paulo: Zambon; 2015.
61. Poupon RE, Lindor KD, CauchDudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):884-90.
62. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-49.
63. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(2):254-64.
64. Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, et al. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary

Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1281-7.

65. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.

66. ter Borg PCJ, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR, Dutch PBCsg. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(9):2044-50.

67. Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, Rigamonti C, Vlachogiannakos J, Carpenter JR, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(3):217-26.

68. Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3):233.

69. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Efficacy and Safety of UDCA-Based Therapies in Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine*. 2015;94(11):9.

70. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(12):122.

71. Floreani A, Caroli D, Variola A, Rizzotto ER, Antoniazzi S, Chiaramonte M, et al. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. *Liver International*. 2011;31(3):361-8.

72. Aptalis Pharma Canada. Product monograph: ursodiol tablets. [on-line]. 2014 [citado 18 ago. 2019]. Disponível em: https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/urso_urso-ds-pm_english_18aug2014.pdf

73. Drugs.com. Ursodiol. Ursodiol Pharmacokinetics. [on-line]. 2019 [citado 23 set. 2019]. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/ursodiol.html>.

74. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS. [on-line]. 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). [citado 25 mai. 2018]. Disponível em: apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf.

75. Anvisa. Perguntas frequentes: Farmacovigilância. [on-line]. 2016 [citado 25 mai. 2018]. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/33868/.../f8935efb-7ba4-404e-96a7-271871f5f9d2.

76. World Health Organization. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. [on-line].2000 [citado 25 mai. 2018]. Disponível em: [http:// apps. who.int/ medicined ocs/en/d/Jh2934e/14.html#Jh2934e.14](http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/14.html#Jh2934e.14).
77. Capucho HC. Farmacovigilância hospitalar: processos investigativos em farmacovigilância. Pharmacia Brasileira; 2008.
78. Health Nlo, Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009.
79. Rodrigues JPO. Ursacol: ácido ursodesoxicólico [bula de remédio]. São Paulo: Zambon; 2015.
80. Sforsin ACP, Souza FS, Sousa MB, Torreão NKAM, Galembeck PF, Ferreira R. Gestão de compras em farmácia hospitalar. Farmácia Hospitalar. n16. 2012.
81. Lmx Logística. O impacto da curva abc na gestão do seu estoque.[on-line]. 2012. [citado 27 ago. 2018]. Disponível em: <https://www.lmxlogistica.com.br/o-impacto-da-curva-abc-na-gestao-do-seu-estoque>.
82. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Compras públicas. [internet]. [citado 15 ago. 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/compras-publicas>.
83. Brasil. Ministério da Saúde. Lei Nº Lei nº 10.196 de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2001 Fev 16; Seção 1:4.
84. Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde. Relatório de Visita de Manutenção: Organização Nacional de Acreditação, 2015.
85. Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde. Relatório de Certificação: Organização Nacional de Acreditação, 2016.
86. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS. Ficha Técnica sobre Medicamentos: Ácido Ursodesoxicólico para o tratamento das Doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas. Brasília (DF), 2014.
87. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução SS-54, de 11 de maio de 2012. Aprova estrutura e funcionamento da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2012 Mai 12; Seção 1:37.
88. Marin ML, Chaves CE, Zanini AC, Faintuch J, Faintuch D, Cipriano SL. Cost of drugs manufactured by the university hospital role of the Central Pharmacy. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2001;56(2):41-6.

89. Chellini PR. Boas práticas estatísticas em estudos de bioequivalência com delineamento crossover 2x2 [dissertação]. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.
90. Fossaluzza V, Uhrigshardt GG, Zhengz L. (2018). Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação da eficácia terapêutica entre cápsulas e comprimidos do ácido ursodesoxicólico 300mg no tratamento da Colangite Biliar Primária”. São Paulo. IME – USP (RAE–CEA–18P10).
91. Hopf C, Grieshaber R, Hartmann H, Hinrichsen H, Eisold M, Cordes HJ, et al. Therapeutic Equivalence of Ursodeoxycholic Acid Tablets and Ursodeoxycholic Acid Capsules for the Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;2(3):231-6.
92. Singer JM, Poletto FZ, Rosa P. Parametric and nonparametric analyses of repeated ordinal categorical data. Biometrical Journal. 2004;46(4):460-73.
93. David G, Andreilino A, Beghin N. Direito a medicamentos avaliação das despesas com medicamentos no âmbito federal do sistema único de saúde entre 2008 e 2015. 1a.ed. Brasília: INESC; 2016.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 11, de 09 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Colangite Biliar Primária. Brasília (DF), 2019.
95. Brasil. Ministério da Saúde. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). [on-line]. 2019. [citado em 19 set. 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/parcerias-para-o-desenvolvimento-produto-pdp>.
96. PharmacyChecker. Ursodeoxycholic acid: Ursodeoxycholic Acid 300 mg Price Comparisons - Discounts, Cost & Coupons. [on-line]. 2019. [citado em 18 set. 2019]. Disponível em: <https://www.pharmacychecker.com/ursodeoxycholic+acid/>.
97. Kumar A, Rawlings RD, Beaman DC. The mystery ingredients - sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic antipyretic, antihistamine decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. Pediatrics. 1993;91(5):927-33.
98. BUCK, M. A guide to pharmaceutical excipients (Inert Ingredients). Pediatr. Pharmacother., v.2, n.9, p.1-5, 1996.
99. Kumar A, Aitas AT, Hunter AG, Beaman DC. Sweeteners, dyes, and other excipients in vitamin and mineral preparations. Clinical Pediatrics. 1996;35(9):443-50.
100. Silva AVA, Fonseca SGC, Arrais PSD, Francelino EV. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos

comercializados no Brasil. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. 397-405.

101. Fagron. Ficha técnica: Estearato de Magnésio. [on-line]. 2019. [citado em 13 set. 2019]. Disponível em: <https://br.fagron.com/pt-br/nossos-produtos-e>.

102. Hansen K, Wilson, DR. Everything You Should Know About Magnesium Stearate. [on-line]. 2019. [citado em 13 set. 2019]. Disponível em: <https://www.healthline.com/health/magnesium-stearate>.