

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 03/2012

**Eficácia e segurança de ácido ursodesoxicólico no
o tratamento de cirrose biliar primária**

*Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid
in the treatment of primary biliary cirrhosis*

*Eficacia y seguridad de ácido ursodesoxicólico
en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria*

**Belo Horizonte - MG
Agosto - 2012**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2012. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Adriana Rodrigues da Mata
CCATES/UFMG

Rosângela Maria Gomes
CCATES/UFMG

Colaboração:

Dalila Lopes Silva
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca contra a utilização da tecnologia.

Tecnologia: Ácido ursodesoxicólico.

Indicação: Cirrose biliar primária.

Caracterização da tecnologia: Ácido biliar natural que tem ação colagoga e colerética.

Pergunta: O uso do ácido ursodesoxicólico é mais eficaz e seguro em comparação às alternativas terapêuticas existentes no tratamento de pacientes com cirrose biliar primária?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline e LILACS. Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) que comparassem o ácido ursodesoxicólico com as alternativas terapêuticas existentes para o tratamento cirrose biliar primária. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências nacionais e internacionais. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionadas oito RS, sendo uma sobre a segurança do medicamento. Os estudos incluíram pacientes em todos os estágios da doença. Foi observado benefício do uso do ácido ursodesoxicólico em relação aos marcadores de função hepática, especialmente a bilirrubina total, observável com seis meses de uso. Entretanto, não houve benefício do uso de ácido ursodesoxicólico em relação à mortalidade e/ou transplante hepático, fadiga, prurido e complicações hepáticas. Quanto à evolução histológica da doença, só foi observada desaceleração em pacientes nos estágios I-II. O medicamento é, em geral, bem tolerado pelos pacientes, sendo o evento adverso mais freqüente a diarreia. Em pacientes em estádios III-IV há risco de descompensação do quadro hepático. Não foram encontradas ATS sobre o ácido ursodesoxicólico.

Recomendações: Pacientes com cirrose biliar primária têm sobrevida que varia de quatro a vinte anos dependendo do estágio no qual a doença é diagnosticada. O ácido ursodesoxicólico, por melhorar os níveis de marcadores hepáticos parece ter efeito benéfico sobre a evolução histológica em pacientes em estádios I-II. Porém essa análise não foi foco central das RS incluídas, de forma que o uso de ácido ursodesoxicólico *é fracamente recomendado para pacientes em estádios iniciais desde que sejam considerados responsivos à essa terapia em até, no máximo, seis meses de uso.* Em caso de resposta favorável, o tempo de uso pode ser estendido até quando for necessário. *Para pacientes com cirrose biliar primária em estádios III-IV recomenda-se fortemente a não utilização do medicamento, pois não há evidência de benefício e há risco de descompensação do quadro clínico.*

ABSTRACT

Strength of recommendation: Weak against the use of the technology.

Technology: Ursodeoxycholic acid.

Indication: Primary biliary cirrhosis.

Characterization of the technology: A natural biliary acid with chologogue and choloretic effects.

Question: Is ursodeoxycholic acid more effective and safer than other available therapies for primary biliary cirrhosis?

Search and analysis of scientific evidence: We searched The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline and LILACS databases aiming to find systematic reviews comparing ursodeoxycholic acid with therapeutic alternatives for the treatment primary biliary cirrhosis. Health Technology Assessments (HTA) were searched on the websites of national and international agencies. Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system.

Summary of results of selected studies: We selected eight systematic reviews, one about the drug's safety. All studies included patients in all stages of the disease. Beneficial effect was observed with the use of ursodeoxycholic acid in relation to markers of liver function, especially total bilirubin, observable within six months of use. However, there was no benefit of using the drug in relation to mortality or liver transplantation, fatigue, pruritus, and liver complications. Histological progression of the disease was only decelerated in patients in stages I-II. The drug is generally well tolerated by patients, the most common adverse event been diarrhea. In patients with stage III-IV there is the risk of hepatic decompensation. There were no HTA on ursodeoxycholic acid.

Recommendations: Patients with primary biliary cirrhosis may live from four to twenty years depending on the stage at which the disease is diagnosed. For improving the levels of hepatic markers, ursodeoxycholic acid seems to have a beneficial effect on histological progression in patients with stages I-II. However, this analysis was not the central focus of the systematic reviews included so that the use of ursodeoxycholic acid is weakly recommended for patients in early stages that are considered responsive to this therapy after a maximum of six months of use, which than can be extended for as long as it is needed. For patients with primary biliary cirrhosis in stages III-IV it is strongly recommended not to use the drug because there is no evidence of benefit and there is risk of clinical decompensation.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil contra la tecnología

Tecnología: Ácido ursodesoxicólico

Indicación: Cirrosis biliar primaria

Caracterización de la tecnología: Ácido biliar natural que tiene la acción y la bilis colerético

Pregunta: ¿El uso de ácido ursodesoxicólico es más eficaz y más seguro en comparación con otros enfoques terapéuticos existentes para el tratamiento de pacientes con cirrosis biliar primaria?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Tripbase, Medline (vía Pubmed) y en LILACS. Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) que compararon ácido ursodesoxicólico con las alternativas de tratamiento existente de la cirrosis biliar primaria. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Fueron seleccionados ocho RS, una sobre la seguridad de los medicamentos. El estudio incluyó pacientes en todas las etapas de la enfermedad. Fue observado beneficio con el uso de ácido ursodesoxicólico en relación a los marcadores de la función hepática, especialmente la bilirrubina total, observable con seis meses de uso. Sin embargo, no hubo ningún beneficio de la utilización de ácido ursodesoxicólico sobre la mortalidad y/o trasplante de hígado, fatiga, prurito y complicaciones hepáticas. Con relación a la evolución histológica de la enfermedad sólo se observó desaceleración en pacientes en los estadios I-II. El medicamento es, en general, bien tolerado por los pacientes, siendo el efecto secundario más frecuente la diarrea. En pacientes con estadios III-IV existe riesgo de descompensación del cuadro hepático. No fueron encontradas ETS.

Recomendaciones: Los pacientes con cirrosis biliar primaria tienen supervivencia de cuatro a veinte años, dependiendo de la etapa en que se diagnostica la enfermedad. El ácido ursodesoxicólico, por mejorar los niveles de los niveles de los marcadores hepáticos parece tener un efecto benéfico sobre los resultados histológicos en pacientes en estadios I-II. Sin embargo, este análisis no fue el foco central de las RS, de manera que el uso de ácido ursodesoxicólico es débilmente recomendable para pacientes en los estadios iniciales si fueran sensibles a esta terapia dentro de seis meses de uso. En caso de una respuesta positiva, el tiempo de uso se puede extender hasta sea necesario. Para los pacientes con cirrosis biliar primaria en estadios III-IV se recomienda no utilizar el medicamento, porque no hay evidencia de beneficio y hay riesgo de descompensación clínica.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO	8
3.1 Situação clínica	8
3.2 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	10
3.3 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas	11
3.3.1 Alternativas terapêuticas	11
3.3.2 Ácido ursodesoxicólico.....	12
3.3.3 Estimativa do custo do tratamento	13
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	15
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	15
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	16
7. RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS.....	19
7.1 Ácido Ursodesoxicólico <i>versus</i> placebo.....	19
7.2 Colchicina <i>versus</i> UDCA.....	25
7.3 Benzafibrato <i>versus</i> UDCA.....	27
7.4 Metotrexato <i>versus</i> UDCA.....	28
7.5 Segurança.....	29
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	30
9. RECOMENDAÇÕES	31
REFERÊNCIAS.....	33
ADENDO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	36

1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento ácido ursodesoxicólico para tratamento de cirrose biliar primária em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de ácido ursodesoxicólico no tratamento de cirrose biliar primária. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Formulação da pergunta utilizando o acrônimo PICO.

População	Pacientes com cirrose biliar primária
Intervenção (tecnologia)	Ácido ursodesoxicólico
Comparações	Placebo Imunossupressores* Colchicina* Benzofibrato* *associados ou não ao ácido ursodesoxicólico.
Desfechos (outcomes)	Primários: Mortalidade e/ou Transplante hepático Secundários: Fadiga, prurido, complicações hepáticas, progressão histológica Qualidade de vida Eventos adversos

Pergunta: O uso do ácido ursodesoxicólico é mais eficaz e seguro em comparação às alternativas terapêuticas existentes no tratamento de pacientes com cirrose biliar primária?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Situação clínica

Cirrose biliar primária (CBP) é uma doença autoimune de progressão lenta que é caracterizada por inflamação e destruição imunomediada de ductos biliares. A perda de ductos biliares leva à diminuição da secreção de bile e à retenção de substâncias tóxicas no fígado, resultando em mais danos hepáticos, fibrose, cirrose, e eventualmente, falência hepática (KAPLAN & GERSHWIN, 2005). Sua progressão varia significativamente entre os pacientes, incluindo fase longa assintomática em uns, início da doença mais fulminante e evolução rápida em outros (ISHIBASHI et al., 2011; SILVA, 2012). Muitos pacientes assintomáticos irão, entretanto, desenvolver sintomas dentro de cinco anos do diagnóstico, embora um terço possa permanecer assintomático por muitos anos (SELMÍ et al. 2012).

Fadiga e prurido são os sintomas iniciais mais comuns (KAPLAN & GERSHWIN, 2005, HOHENESTER et al., 2009). A fadiga se caracteriza por sonolência diurna excessiva que pode diminuir a qualidade de vida. Esse sintoma já foi observado em até 80% dos pacientes e sua gravidade independe do estágio da doença hepática (SELMÍ et al., 2012). Não há evidência científica que aponte para o uso de qualquer medicamento que efetivamente trate esse sintoma. (KAPLAN & GERSHWIN, 2005).

O prurido, que ocorre em 20 a 70% dos pacientes, pode apresentar-se como o sintoma mais aflitivo. O aparecimento do prurido, que pode ser localizado ou generalizado, normalmente precede o surgimento de icterícia por meses ou anos. Ele geralmente é mais intenso durante a noite e pode ser exacerbado ao contato com lã, outros tecidos, ou calor (KAPLAN & GERSHWIN, 2005). Atualmente o prurido é tratado com antagonistas de opióides, apesar de estes serem pouco tolerados pelos pacientes (SELMÍ et al., 2012) Desconforto inexplicável na região do fígado ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes (KAPLAN & GERSHWIN, 2005; HOHENESTER et al., 2009).

Outros achados comuns incluem hiperlipidemia, hipotireoidismo, osteopenia, e outras doenças autoimunes. Normalmente, hipertensão da veia cava e de filiais, hipertensão portal ocorre somente no estágio avançado, assim como má absorção, deficiência de vitaminas lipossolúveis, e esteatorréia. A incidência de carcinoma hepatocelular é elevada em pacientes que permanecem por muito tempo em estágio avançado. Outras doenças associadas à CBP incluem pneumonia intersticial, doença celíaca, sarcoidose, acidose tubular renal, anemia hemolítica, e trombocitopenia autoimune (KAPLAN & GERSHWIN, 2005; HOHENESTER et al., 2009).

Uma vez que a cirrose biliar primária tenha evoluído para cirrose estabelecida, as complicações hepáticas não diferem muito das observadas em cirroses devido a outras causas, com exceção de varizes esofágicas, que podem aparecer precocemente na história natural da doença, algumas vezes antes dos outros sinais de cirrose. Outras complicações da hipertensão portal, como ascite e encefalopatia hepática, ocorrem tipicamente no estágio final da doença (SELMÍ et al., 2011).

O diagnóstico de CBP se baseia em três critérios: a presença de anticorpos antimitocondriais no soro, elevação das enzimas hepáticas, geralmente da fosfatase alcalina, sustentada por mais de seis meses, e achados histológicos compatíveis. Um diagnóstico provável requer a presença de dois desses critérios, sendo que o diagnóstico definitivo requer os três. Alguns hepatologistas acreditam que não existe necessidade de biópsia hepática, mas esse procedimento permite o estadiamento da doença, assim como o estabelecimento de prognóstico, e um comparativo para os resultados do tratamento (KAPLAN & GERSHWIN, 2005; HOHENESTER et al., 2009).

De acordo com Ludwig et al. (1978) e Scheuer (1967), histologicamente, a CBP possui quatro estágios:

- I – inflamação portal com destruição granulomatosa dos ductos biliares;
- II – hepatite periportal e proliferação dos ductos biliares;
- III – fibrose;
- IV – cirrose.

Existe um modelo amplamente empregado e validado para a predição de sobrevida dos pacientes com CBP. Esse modelo, chamado Modelo de Mayo, se baseia em cinco variáveis independentes - idade, bilirrubina total, albumina sérica, tempo de protrombina e gravidade da ascite, dois quais o nível de bilirrubina é o de maior peso; para calcular o prognóstico da doença. Entretanto, ele não é adequado para prever os desfechos. Em pacientes nos quais a doença é diagnosticada precocemente a sobrevida pode se igualar à sobrevida da população sem a doença. Porém em pacientes nos quais a doença é diagnosticada em estágio III-IV a sobrevida pode ser de apenas três a quatro anos. Há indício de que presença de sintomas ao diagnóstico seja um determinante de progressão da doença e sobrevida, porém essa afirmativa ainda é discutida (KAPLAN & GERSHWIN, 2005; SELMI et al., 2012).

3.2 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A predisposição genética, ser do sexo feminino – 92% dos doentes são mulheres (BOONSTRA et al., 2012), a exposição à xenobióticos químicos e a produção de autoanticorpos antimitocondriais são fatores envolvidos na destruição dos ductos biliares característica da doença (ISHIBASHI et al., 2011; SELMI et al., 2011).

A CBP tem uma distribuição universal, sua prevalência no mundo varia de 1,91 a 40,2 por 100.000 habitantes e, sua incidência, de 0,33 a 5,8 por 100.000 habitantes. Além disso, essas taxas têm aumentado com o passar dos anos (BOONSTRA et al. 2012).

A doença acomete pessoas de todos os grupos étnicos e sociais, e normalmente é descoberta após os 40 anos de idade. Apesar de rara, a CBP é responsável por 0,6 a 2,0% das mortes por cirrose no mundo (SILVA, 2012). Corresponde a mais recente causa de morbidade hepática e, pacientes com CBP são usuários significativos dos serviços de saúde, incluindo o transplante do fígado (PRINCE, 2003). No Brasil, o número de transplantes de fígado realizados passou de 952 em 2008 para 1.303 em 2011, revelando tendência de forte crescimento (DATASUS, 2012).

3.3 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas

Muitos medicamentos foram propostos para o tratamento de cirrose biliar primária com base em diferentes visões da patogênese da doença. A raridade da doença, sua história natural variável, e progressão lenta, fazem com que sejam necessários estudos grandes, multicêntricos e longos (SELMÍ et al., 2011). De forma que um tratamento padrão para CBP ainda não foi estabelecido e cada paciente deve ser considerado em sua individualidade (KAPLAN & GERSHWIN, 2005).

De acordo com Kaplan & Gershwin (2005), resposta adequada ao tratamento da cirrose biliar primária consiste na resolução do prurido, na queda dos níveis de fosfatase alcalina para abaixo de 50% do nível que excedeu a normalidade, e melhora nos achados histológicos.

3.3.1 Alternativas terapêuticas

Nenhum outro medicamento fora o ácido ursodesoxicólico é aprovado para o uso no tratamento de cirrose biliar primária, porém duas drogas, a colchicina e o metotrexato, têm uma longa história no tratamento da doença. A colchicina é utilizada como anti-inflamatório indicado no tratamento das crises agudas de gota e na prevenção das crises agudas nos doentes crônicos (artrite gotosa aguda e crônica). O metotrexato é um antimetabólito utilizado no tratamento do câncer e de várias doenças autoimunes. O benzafibrato é um hipolipemiante e também tem sido utilizado no tratamento da CBP. Outras drogas foram avaliadas sendo ineficazes ou tóxicas, como clorambucil, penicilamina, azatioprina, ciclosporina, malotilato, talidomida, e micofenolatomofetil (KAPLAN & GERSHWIN, 2005). Glicocorticoides são indicados apenas em pacientes com outras doenças autoimunes. O tratamento do prurido é normalmente feito com colestiramina, rifampicina, sertralina e antagonistas dos receptores opióides (SELMÍ et al, 2011).

O transplante de fígado é a única opção para o tratamento de pacientes num quadro de falência hepática. As taxas de sobrevida são de 92% e 85% após um e cinco anos do transplante, respectivamente. A maioria dos pacientes transplantados não apresenta

sinal de doença hepática, mas sua sorologia positiva para anticorpos antimitocondriais não se altera. Cirrose biliar primária é recorrente em 15% dos transplantados após três anos e em 30% após 10 anos (KAPLAN & GERSHWIN, 2005).

3.3.2 Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (*Ursodeoxycholic acid* - UDCA) é o epímero do ácido quenodesoxicólico, e compreende 2% dos ácidos biliares humanos, sendo um agente colerético e colagogo – aquele que estimula a produção de bile. O UDCA na dose de 12 a 15 mg/Kg/dia é o único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de cirrose biliar primária. No Brasil, o medicamento cujo princípio ativo é o UDCA é o URSACOL[®], da empresa Zambon Laboratórios Farmacêuticos LTDA, estando disponível nas apresentações de 50,150 e 300 mg, na forma de comprimidos, enquadrado na categoria de colagogos, coleréticos e hepatoprotetores (ANVISA, 2012).

De acordo com o fabricante, a ação do medicamento relaciona-se com a capacidade não só de corrigir qualitativa e quantitativamente as alterações da função biligenética, influenciando positivamente sobre os sintomas de tipo dispéptico e doloroso concomitantes, mas também de dessaturar a bile litogênica prevenindo a formação e propiciando a dissolução dos cálculos de colesterol.

Os seguintes critérios foram criados para definir um paciente com resposta completa ao UDCA: decréscimo do nível de fosfatase alcalina maior que 40% do nível do início do tratamento ou até o nível normal; concentração de fosfatase alcalina menor que três vezes o limite superior da normalidade, aspartato aminotransferase menor que duas vezes o limite superior da normalidade, e bilirrubina menor que 17 µmol/L; e normalização das concentrações anormais de bilirrubina, albumina ou de ambos (SELMÍ et al., 2011).

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) relata que o UDCA pode reduzir a absorção ileal de ácidos biliares endógenos através de inibição competitiva no nível do íleo terminal. A dose ótima segura e de maior relação custo/efetividade é a de 13 a 15 mg/kg por dia, em uma ou duas tomadas diárias. Há melhora da função hepática com

o uso prolongado, incluindo a diminuição de bilirrubinas e outros marcadores de colestase. O medicamento é seguro e apresenta poucos efeitos colaterais. Cerca de 30% dos pacientes têm resposta completa ao tratamento, com normalização bioquímica e melhora ou estabilização das lesões histológicas. Salienta ainda que pacientes com resposta bioquímica têm maior sobrevida em geral e livre de transplante.

O ácido ursodesoxicólico é aprovado em Portugal (Ursofalk®) para o tratamento sintomático da cirrose biliar primária (CBP) desde que não exista descompensação da cirrose hepática na dose de 250mg em formas farmacêuticas de 20 ou 60 cápsulas (INFARMED, 2012). O medicamento também está aprovado no Canadá (Ursodiol®) para doenças colestáticas do fígado, incluindo cirrose biliar primária. Inclusive, no ano de 2011, a autoridade de saúde disponibilizou um alerta quanto aos efeitos adversos com doses superiores de UDCA, considerando estudo clínico duplo cego randomizado com doses duas vezes acima da dose preconizada de 13 a 15mg/kg/dia para adultos (HEALTH CANADA, 2011). Na Inglaterra, o ácido ursodesoxicólico na dose de 250 mg em formas farmacêuticas de 60 e 100 cápsulas (Ursofalk®) é aprovado para o tratamento da cirrose biliar primária, desde que o fígado não esteja muito danificado (MHRA, 2012). Na Austrália o medicamento também está registrado (Urso® e Ursofalk®) para o tratamento da cirrose biliar primária (TGA, 2010).

3.3.3 Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com ácido ursodesoxicólico foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas e seus preços de fábrica disponíveis para compras públicas e o ICMS de 18%, conforme descrito no Quadro 2.

A Tabela 1 apresenta o resultado das estimativas de custo considerando as doses diárias de 8, 12 e 15 mg/Kg.

Quadro 2 - Preço de cada apresentação e preço por unidade farmacológica de UDCA

Medicamento - apresentação	Preço de fábrica (R\$)	Preço por unidade farmacológica (R\$)
50 mg, comp, cx c/20	17,72	0,886
150 mg, comp, cx c/20	43,84	2,192
300 mg, comp, cx c/20	86,59	4,3295

Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 23/07/2012).

Tabela 1 - Estimativa de custo do tratamento de CBP com UDCA

Apresentação	Dose diária (paciente de 70Kg)	Custo diário (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo anual (R\$)
8 mg/Kg	560 mg	8,29	248,81	3.027,13
12 mg/Kg	840 mg	12,62	378,69	4.607,40
15 mg/Kg	1050 mg	15,18	455,42	5.540,88

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas foi descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Busca bibliográfica realizada em 07/08/2012.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
TripDataBase	((Ursodeoxycholic acid) OR UDCA OR ursodiol OR ursacol) AND ((liver cirrhosis) OR (primary biliary cirrhosis)) Filter: Systematic Reviews	13
Medline (via Pubmed)	((ursodeoxycholic acid) OR ursacol) OR ursodiol) OR UCDA))) OR "Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] AND "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR primary biliary cirrhosis Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	26
The Cochrane Library	(ursodeoxycholic acid) or (ursacol) or (ursodiol) or (UDCA) OR MeSH descriptor Ursodeoxycholic Acid explode all trees AND "MeSH descriptor Liver Cirrhosis, Biliary explode all trees OR primary biliary cirrhosis	36
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	MeSH DESCRIPTOR ursodeoxycholic acid EXPLODE ALL TREES OR (ursodeoxycholic acid) OR (ursacol) OR (ursodiol) OR (UDCA) AND MeSH DESCRIPTOR liver cirrhosis EXPLODE ALL TREES OR (primary biliary cirrhosis)	9
LILACS	(Ursodeoxycholic acid OR UDCA OR ursodiol OR ursacol) AND (liver cirrhosis)	12

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais.

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos com ou sem metanálise que avaliassem o tratamento de indivíduos com cirrose biliar primária com o ácido ursodesoxicólico comparado ao placebo/não intervenção ou a terapias alternativas (com ou sem UDCA). Além disso, foram incluídas avaliações de tecnologias de saúde sobre o ácido ursodesoxicólico no tratamento da cirrose biliar primária. Não

houve restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos que avaliaram a chamada síndrome *overlap* cirrose biliar primária-hepatite autoimune; avaliação de condições de saúde diversas de CBP).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicata e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 21 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionadas 8 revisões sistemáticas (**Figura 1**).

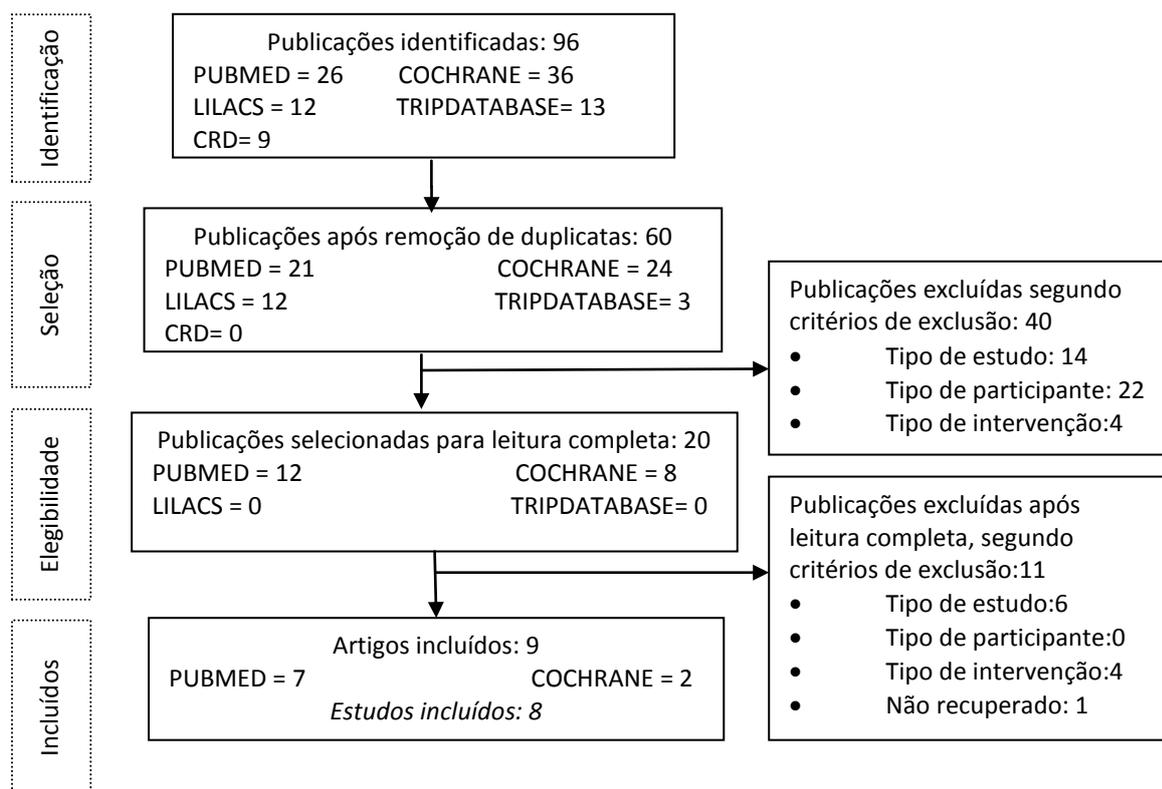


Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, 2008a (2008b, 2008c, 2008d), conforme apresentado no Adendo 1. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com os as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada na metanálise) e alta probabilidade de viés de publicação. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a mortalidade. Morte ou transplante hepático, transplante hepático, complicações hepáticas, fadiga e prurido foram considerados importantes.

Para determinar a força da recomendação foram considerados os itens: balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o custo da intervenção.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no quadro 3.

A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a moderada, sendo que os estudos incluídos que avaliaram UDCA *versus* placebo/não intervenção e a segurança do agente tiveram, no geral, qualidade moderada e baixa. E as revisões que avaliaram o UDCA *versus* alternativa terapêutica (associada ou não ao UDCA) tiveram muito baixa qualidade. De forma que segundo os desfechos principais avaliados – mortalidade e/ou transplante hepático, *a recomendação foi considerada fraca contra a tecnologia*. Em relação ao desfecho segurança *a recomendação é forte a favor da tecnologia*.

Quadro 3 - Qualidade Revisões Sistemáticas

Parâmetros	Placebo/não intervenção				Colchicina	Benzafibrato	Metotrexato	Segurança
	Simkoet al. (1994)	Gouliset al. (1999)	Shiet al. (2006)	Gong et al. (2007; 2008)	Gong & Gluud (2004)	RudicJelenaet al. (2012)	Giljaca et al. (2010))	Hempflinget al. (2003)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Os estudos incluídos apresentam limitações importantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA
Livre de viés de publicação?	Provavelmente não	Provavelmente não	Provavelmente não	Sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim
Qualidade de evidência	C	C	C	B	D	D	D	B
Força de recomendação	↓?	↓?	↓?	↓?	↓?	↓?	↓?	↑↑

↓? Recomendação fraca contra a tecnologia; ↑↑ Recomendação forte a favor da tecnologia

B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa;

NR: não relatado; NA: não se aplica

7. RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS

7.1 Ácido Ursodesoxicólico *versus* placebo

Quatro revisões sistemáticas que avaliaram o ácido ursodesoxicólico frente ao placebo ou não intervenção foram incluídas (Tabela 3). Simko et al. (1994) incluíram cinco séries de casos, nas quais os pacientes foram avaliados antes e depois da utilização de UDCA, e sete ensaios clínicos controlados. Utilizando tamanho de efeito reportaram benefício do uso de UDCA nos níveis de aspartatoaminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (AP) e gama glutamiltransferase (GGT), que são marcadores da função hepática. Os autores não apresentaram o resultado das alterações no nível de bilirrubina, alegando que a análise foi heterogênea. As alterações histológicas, determinadas diferentemente em cada estudo incluído, foram melhores no grupo UDCA. Falha terapêutica ocorreu em menor extensão no grupo UDCA. Os autores não avaliaram mortalidade, incidência de transplante hepático, nem eventos adversos.

Goulis et al. (1999) incluíram onze ensaios clínicos randomizados para avaliar o uso de UDCA em pacientes com CBP estágios I a IV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos UDCA e placebo para os desfechos mortalidade, morte relacionada à doença hepática, transplante hepático, morte ou transplante hepático, complicações da doença (ascite ou sangramento gastrointestinal), e incidência de eventos adversos. O desfecho de “eficácia terapêutica” avaliado na revisão agrupou o principal desfecho de cada ECR, incluindo mortalidade, transplante hepático, e “falha terapêutica”. Observou-se heterogeneidade nas definições adotadas por cada estudo. Considerando a heterogeneidade dos desfechos, o resultado da metanálise não revelou diferença entre os grupos.

Nessa revisão, os resultados não se alteraram com a análise de sensibilidade, na qual os estudos nos quais a bilirrubina basal dos participantes era maior que 26 $\mu\text{mol/L}$ foram removidos. Não houve diferença entre os grupos em relação à melhora do prurido, da fadiga, dos níveis de marcadores biológicos – exceto o nível de bilirrubina,

que beneficiou UDCA, e em relação ao efeito sobre a fibrose e progressão da doença. Esses dois últimos desfechos não foram avaliados quantitativamente. Cinco dos ensaios estudados incluíram uma extensão aberta de mais dois a três anos de acompanhamento, na qual todos os participantes utilizaram UDCA. Não houve diferença significativa entre o grupo originalmente randomizado para UDCA e o grupo originalmente randomizado para placebo em relação à mortalidade e incidência de transplante de fígado. Os autores concluem que não há evidência que comprove a eficácia do uso de UDCA para o tratamento de CBP, de forma que ele não deve ser utilizado como padrão ouro em estudos clínicos vindouros.

Shi et al. (2006) incluíram sete ensaios clínicos randomizados, sendo que seis compararam UDCA versus placebo e um versus nenhuma intervenção. Excluiu da revisão estudos nos quais a dose diária de UDCA era ≤ 10 mg/Kg ou ≥ 21 mg/Kg. Em geral houve melhora significativa no grupo UDCA em relação a placebo/observação em relação aos níveis de AST, ALT, AP, GGT, colesterol, IgM e bilirrubina. Não houve efeito sobre fadiga, e em geral não houve efeito sobre o prurido. Não houve diferença na progressão do estágio histológico de uma forma geral. Os estágios I-II quando avaliados separadamente, apresentaram melhora no grupo UDCA. Os resultados das metanálises mostram não haver efeito significativo do uso de UDCA, até dois anos de acompanhamento, em relação à mortalidade, morte relacionada à doença hepática, transplante hepático, morte ou transplante hepático, descompensação do quadro hepático, e eventos adversos.

Análise incluindo extensões abertas, nas quais todos os participantes utilizaram UDCA, não evidenciou mudança nos resultados anteriores, com exceção da incidência de transplante hepático que foi menor nos pacientes originalmente randomizados para receber UDCA. Análise de sensibilidade incluindo apenas estudos com a comparação UDCA vs. placebo resultou em diferença significativa em benefício do ácido no que diz respeito à indicação para transplante hepático. Não foi observado benefício robusto para o desfecho de morte ou transplante hepático. Análises de sensibilidade que consideraram apenas estudos com tempo de acompanhamento ≥ 48 meses, e que

consideraram apenas estudos com $n \geq 100$ mostraram, ambas, benefício estatisticamente significativo do uso de UDCA em relação à incidência de transplante hepático e de morte ou transplante hepático. Os autores concluem que há benefício do uso prolongado de UDCA em pacientes com CBP em relação à incidência de transplante hepático. Entretanto, como explicitado, não há melhora em relação à mortalidade.

Gong et al. (2007; 2008) incluíram 15 ensaios clínicos randomizados comparando UDCA com placebo ou observação. Benefício foi observado em relação à incidência de ascite (evidência que pode estar enviesada), icterícia, e aos níveis de bilirrubina, AP, GGT, ALT, AST, colesterol total e IgM. Não houve diferença entre os grupos UDCA e controle em relação à mortalidade, morte ou transplante hepático, e transplante hepático. Foram feitas análises de sensibilidade para avaliar a influência de dados faltantes, por saída de participantes ou perda de acompanhamento, e para avaliar fontes relevantes de variabilidade nas metanálises, essas análises mantiveram o resultado observado. Na avaliação de mortalidade a duração do estudo e a gravidade da CBP podem ter associação ao efeito do UDCA; quando mais longo o ensaio, menor efeito do UDCA, e quanto mais grave a doença, maior o efeito do UDCA.

Não foi observado benefício do uso do UDCA em relação ao prurido; fadiga; hipertensão portal; varizes, com sangramento ou não; encefalopatia hepática; e progressão histológica. Quanto a esse último desfecho, os autores avaliam que a possibilidade de o UDCA reduzir a progressão histológica de pacientes em estágio inicial da doença, e isso estar relacionado com um aumento de sobrevida nesse grupo não pode ser corroborada ou refutada pelo estudo. A incidência de eventos adversos foi maior nos pacientes que utilizaram UDCA, sendo o mais frequente o ganho de peso. Apenas dois estudos avaliaram sintomas utilizando a escala visual analógica, nenhum deles mostrou diferença entre os grupos UDCA e placebo. A avaliação dos períodos de extensão, nos quais todos os pacientes utilizaram UDCA, demonstrou benefício do uso de UDCA em relação à incidência de transplante de fígado, entretanto, os autores salientam que essa análise pode estar enviesada devido ao número pequeno de

estudos incluídos nessa avaliação e ao fato de o cegamento ter sido interrompido. Não foram observados benefícios do uso de UDCA em relação à mortalidade e morte ou transplante.

Tabela 3 - UDCA vs. Placebo/não intervenção

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)	
Simko et al. (1994) Busca nas bases de dados Medlinee Medlars II de 1984 a 1994 <i>Pacientes em todos os estágios da doença</i> , diagnóstico confirmado por biópsia Cinco séries de casos Sete ensaios clínicos controlados Dose diária média 13 mg/Kg Seis a 48 meses de acompanhamento	AST	TE= 0,22 (0,12; 0,31)	
	ALT	TE= 0,25 (0,16; 0,34)	
	AP	TE= 0,24 (0,15; 0,32)	
	GGT	TE= 0,22 (0,10; 0,33)	
	Bilirrubina	Não apresentou resultado Heterogeneidade: p= 0,04	
	Evolução histológica	TE= 0,24 (0,07; 0,40)	
	Falha terapêutica	OR= 0,61 (0,38; 0,97)	
	Limitações: Não reporta o resultado da análise de qualidade metodológica dos ensaios incluídos, apesar de relatar que os avaliou. Avaliou como heterogêneos os resultados individuais do nível de bilirrubina, excluindo-os da análise. Incluiu estudos não controlados e não randomizados. Não avaliou EA.		
	Goulis et al. (1999)	ATÉ DOIS ANOS	
		Mortalidade (n=1.114)	OR= 1,18 (0,70; 1,99)
Morte relacionada à doença hepática (n=415)		OR= 0,74 (0,24; 2,30)	
Transplante hepático (n=1.114)		OR= 1,21 (0,75; 1,95)	
Morte ou transplante hepático (n=1.114)		OR= 1,20 (0,83; 1,74)	
Complicações da doença (ascite ou sangramento gastrointestinal) (n=715)		OR= 1,19 (0,56; 2,53) Heterogeneidade: p= 0,1	
Incidência de eventos adversos (n=769)		OR= 0,78 (0,38; 1,63)	
Desfecho principal* (n=1.114)		OR= 1,53 (0,97; 2,42) Efeito fixo: OR= 1,63 (1,18; 2,25) Heterogeneidade: p= 0,065	
Prurido		Dois ensaios, de onze, encontraram benefício significativo no uso de UDCA.	
Fadiga		Nenhum ensaio mostrou efeito significativo.	
Fibrose hepática		Nenhum ensaio mostrou efeito significativo.	
*Os autores relatam que há diferenças no que se refere à definição de “falha terapêutica” entre relatos incluídos na RS. Essa diferença não interferiu no resultado de benefício do UDCA na análise de “eficácia terapêutica”, inclusive na análise de sensibilidade que excluiu resultados de ECR com pacientes com bilirrubina inicial > 26µmol/L. Limitações: O tempo de análise dos ensaios clínicos incluídos pode não ser suficiente para demonstrar diferença de mortalidade entre os grupos, considerando a longa história natural da cirrose biliar primária.			

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Shi et al. (2006)	ATÉ DOIS ANOS	
<p>Busca ampla até novembro de 2005</p> <p>Sete ECR, em seis o controle foi placebo, em um, nenhum tratamento</p> <p><i>Pacientes em todos os estádios da doença</i></p> <p>UDCA (n= 522) vs. controle (n= 516).</p> <p>Idade média variou de 48,9 a 57,5 anos.</p> <p>Dose diária variou de 10 a 12 mg/Kg.</p> <p>Tempo de acompanhamento médio variou de 24 a 88 meses</p> <p>Avaliação metodológica pelo método de Jadad: escore variou de 2 a 5, num total de 5</p> <p>Utilizou efeitos fixos nas metanálises</p>	Mortalidade (n=1.038)	OR= 0,99 (0,62; 1,58)
	Morte relacionada à doença hepática (n=561)	OR= 1,05 (0,54; 2,06)
	Transplante hepático (n=1.038)	OR= 0,87 (0,53; 1,41)
	Morte ou transplante hepático (n=1.038)	OR= 0,92 (0,64; 1,31)
	Descompensação hepática (n=755)	OR= 0,94 (0,60; 1,48)
	Eventos adversos (n=952)	OR= 0,66 (0,24; 1,83)
	Fadiga	Nenhum estudo mostrou mudança significativa.
	Prurido	Em geral, nenhuma mudança significativa.
	Progressão do estágio histológico	Nenhuma mudança significativa.
	AST;ALT; GGT;AP	Todos os estudos mostraram efeito benéfico.
	Bilirrubina;Colesterol;IgM	Em geral, efeito benéfico significativo.
	Albumina	Em geral, nenhum efeito significativo.
	Tempo de protrombina	Nenhum estudo mostrou mudança significativa.
	RESULTADOS INCLUINDO EXTENSÃO (até 88 meses)	
	Mortalidade	OR= 1,01 (0,72; 1,41)
	Transplante hepático	OR= 0,65 (0,46; 0,91)
	Morte ou transplante hepático	OR= 0,76 (0,57; 1,00)
		Heterogeneidade: p=0,023
		Efeito Randômico OR= 0,77 (0,50; 1,21)
<p>Limitações: Considerou heterogeneidade significativa quando p=0,05. Atualmente, considera-se p<0,10 heterogeneidade significativa.</p>		

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)	
Gong et al. (2007; 2008) Busca ampla até janeiro de 2001. 15 ECR (n= 1.447) Pacientes em todos os estádios da doença Seis ECR com baixo risco de viés Consideraram baixo risco de viés: geração adequada da sequencia de alocação, adequado sigilo de alocação e adequado cegamento	Mortalidade (n=1391)	RR= 0,97 (0,67; 1,42)	
	Morte ou transplante hepático (n=1419)	RR= 0,92 (0,71; 1,21)	
	Transplante hepático (n=1391)	RR= 0,82 (0,53; 1,26)	
	Prurido (n) (n=438)	RR= 0,97 (0,78; 1,19)	
	Prurido (escore) (n=271)	DPM= -0,20 (-0,44; 0,05)	
	Fadiga (n=373)	RR= 0,90 (0,76; 1,06)	
	Icterícia (n=198)	RR= 0,35 (0,14; 0,90)	
	Pressão portal (mmHg) (n=30)	DM= 0,80 (-2,18; 3,78)	
	Varizes (n=318)	RR= 0,59 (0,29; 1,17)	
	Varizes com sangramento (n=451)	RR= 0,55 (0,21; 1,41)	
	Encefalopatia hepática (n=302)	RR= 0,39 (0,06; 2,56)	
	Ascite (n=500)	RR= 0,42 (0,19; 0,93)	
	Piora da fibrose (um estudo; n=139)	RR= 0,88 (0,57; 1,38)	
	Lesões floridas dos ductos (um estudo; n=115)	RR= 0,84 (0,40; 1,76)	
	Evolução histológica (n=351)	RR= 0,78 (0,57; 1,06)	
	Reações adversas não sérias (n=1149)	RR= 1,32 (1,05; 1,65)	
	Reações adversas sérias (n=990)	RR= 3,0 (0,13; 71,70)	
	BIOQUÍMICA HEPÁTICA (aprox. seis meses)		
	Bilirrubina (µmol/L) (n=674)	DM= -10,30 (-15,48; -5,13)	
	Fosfatase alcalina (UI/L) (n=595)	DM= -359,08 (-525,05; -193,11)	
GGT (UI/L) (n=395)	DM= -258,82 (-318,28; -197,36)		
AST (UI/L) (n=575)	DM= -36,45 (-53,08; -17,81)		
ALT (UI/L) (n=325)	DM= -47,66 (-76,90; -18,42)		
Albumina (g/L) (n=280)	DM= 0,10 (-0,14; 0,33)		
Colesterol total (mmol/L) (n=461)	DM= -0,54 (-0,85; -0,24)		
IgM (g/L) (n=446)	DM= -1,25 (-1,85; -0,64)		
Índice de protrombina (n=338)	DM= 1,18 (-1,15; 3,50)		
ANÁLISE INCLUINDO EXTENSÃO (todos os pacientes utilizaram UDCA)			
Mortalidade (n=1391)	RR= 0,97 (0,73; 1,30)		
Morte ou transplante hepático (n=1419)	RR= 0,86 (0,71; 1,03)		
Transplante hepático (n=1391)	RR= 0,74 (0,55; 0,99)		

Limitações: Poucas limitações evidentes.

AST: aspartatoaminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; AP: fosfatase alcalina; EA: Eventos adversos; GGT: gama glutamiltransferase; TE: tamanho do efeito; OD: odds ratio; RA: Revisão sistemática; RR: risco relativo; DPM: diferença padronizada das médias; DM: diferença das médias.

7.2 Colchicina *versus* UDCA

Gong & Gluud (2004) realizaram uma revisão sistemática para avaliar o uso de colchicina para o tratamento de CBP, os estudos incluídos tinham de um a dois anos de acompanhamento. Cinco ECR avaliaram a adição de colchicina ao tratamento com UDCA, sendo em formato de resumo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos colchicina + UDCA e placebo/não intervenção + UDCA, em relação a todos os desfechos observados; dentre eles mortalidade, morte ou transplante hepático, transplante hepático, marcadores da função hepática e eventos adversos. Em relação à comparação direta entre colchicina e UDCA, dois ECR foram incluídos, sendo um em formato de resumo. O ECR publicado envolveu 59 participantes, e não foram observadas diferenças em relação à mortalidade, número de pacientes sem melhora no prurido, número de pacientes com complicações hepáticas e número de pacientes com eventos adversos. Em relação aos marcadores bioquímicos, apenas em relação aos níveis de AP e GGT foram diferentes entre os grupos, tendo o resultado beneficiado o uso de colchicina. O resultado do número de pacientes sem melhora na fadiga foi melhor no grupo que utilizou colchicina, entretanto a significância estatística foi limítrofe (RR= 0,83; 95%IC 0,70-0,98). Nenhum paciente desse estudo passou por transplante de fígado no período de observação. Dos ECR incluídos nessas avaliações, dois relataram sequência adequada de geração da aleatorização e três relataram sigilo da alocação adequado. Os autores concluem não haver benefício da adição de colchicina ao tratamento com UDCA nos pacientes com CBP (Tabela 4).

Tabela 4 - Colchicina vs. UDCA

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Gong & Gluud (2004) Busca ampla. 5 ECR UDCA vs. UDCA + colchicina (4 publicados e um resumo) 2 ECR UDCA vs. colchicina (um publicado e um resumo) <i>Pacientes em todos os estádios da doença</i> Dose diária de colchicina: 1 a 1,2 mg Um a dois anos de acompanhamento. Utilizou efeitos randômicos para desfechos dicotômicos e efeitos fixos para desfechos contínuos.	Colchicina + UDCA vs.UDCA	
	Nº de mortes (n=214)	RR= 2,14 (0,78; 5,87)
	Nº de mortes ou transplante hepático (n=214)	RR= 1,78 (0,69; 4,57)
	Transplante hepático (n=214)	RR= 0,32 (0,01; 7,63)
	Prurido (sem melhora; n) (n=96)	RR= 0,84 (0,71; 0,99)
	Complicações hepáticas (n) (n=96)	RR= 0,38 (0,11; 1,30)
	Bilirrubina (µmol/L) (n=142)	DM= -2,33 (-5,66; 0,99)
	AP (UI/L) (n=140)	DM= -77,31 (-189,46; 34,85)
	GGT (UI/L) (n=140)	DM= -30,13 (-78,47; 18,21)
	AST (UI/L) (n=22)	DM= 13,0 (-27,93; 1,93)
	ALT (UI/L) (n=140)	DM= 1,87 (-8,82; 5,07)
	Albubina (g/dL) (n=118)	DM= 0,06 (-0,12; 0,24)
	IgM (g/L) (n=138)	DM= -0,41 (-0,98; 0,15)
	Eventos adversos (quatro estudos; n= 214)	RR= 2,02 (0,72; 5,69)
	Eventos adversos sérios (n= 214)	RR= 3,0 (0,13; 71,34)
	Colchicina vs. UDCA (um estudo; n= 59)	
	Nº de mortes	RR= 11,37 (0,66; 196,74)
	Nº de mortes ou transplante hepático	RR= 11,37 (0,66; 196,74)
	Transplante hepático	RR= 3,1 (0,13; 73,14)
	Prurido (sem melhora; n)	RR= 0,78 (0,55; 1,09)
Fadiga (sem melhora; n)	RR= 0,83 (0,70; 0,99)	
Encefalopatia hepática	RR= 3,1 (0,13; 73,14)	
Bilirrubina (µmol/L)	DM= 3,40 (-13,26; 20,06)	
Fosfatase alcalina (UI/L)	DM= 378,0 (116,92; 639,08)	
GGT (UI/L)	DM= 459,00 (157,57; 760,43)	
AST (UI/L)	DM= 19,0 (-8,86; 46,86)	
ALT (UI/L)	DM= 24,00 (-8,62; 56,62)	
Albubina (g/dL)	DM= 0,04 (-0,14; 0,22)	
IgM (g/L)	DM= 0,70 (-0,99; 2,39)	
Eventos adversos	RR= 9,3 (0,52; 165,39)	
Eventos adversos sérios	RR= 5,17 (0,26; 103,21)	

Limitações: Este estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do ácido ursodesoxicólico, sendo a comparação colchicina + UDCA vs. placebo/não intervenção + UDCA um subgrupo, e a comparação colchicina vs. UDCA uma sub-análise.

AST: aspartatoaminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; AP: fosfatase alcalina; GGT: gama glitamiltransferase; RR: risco relativo; DM: diferença das médias.

7.3 Benzafibrato *versus* UDCA

Rudic Jelena et al. (2012) realizaram revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança do benzafibrato no tratamento de pacientes com CBP. Foram incluídos seis estudos, todos realizados no Japão e todos apresentaram alto risco de viés. Quatro ECR comparando benzafibrato + UDCA vs. não intervenção + UDCA, dois de seis meses e dois de 12-13 meses de acompanhamento foram avaliados. Não foi observada diferença entre os grupos em relação à mortalidade, à incidência de morbidade hepática (icterícia, hemorragia do trato gastrointestinal superior, ascite, encefalopatia hepática, síndrome hepato-renal) e ao prurido. Dois ECR comparando o benzafibrato ao UDCA foram incluídos, ambos com 12-13 meses de acompanhamento. Novamente, não houve diferença estatística entre os grupos em relação à mortalidade, à incidência de morbidade hepática. Nas duas comparações, os efeitos sobre a bioquímica hepática, só evidenciaram benefício do uso do benzafibrato em relação à atividade sérica das fosfatases alcalinas, outros parâmetro que foram diferentes entre os grupos utilizando análise com efeitos fixos, não foram em análise estatística aprofundada. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de eventos adversos. O número reduzido de pacientes avaliados e o alto risco de viés diminuíram a confiabilidade dos resultados, de forma que os autores não concluem se há ou não benefício clínico do uso de benzafibrato em relação ao uso do UDCA (Tabela 5).

Tabela 5 - Benzafibrato vs. UDCA

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Rudic Jelena et al. (2012) Busca ampla Quatro ECR sobre benzafibrato + UDCA vs. placebo/não intervenção + UDCA; dois ECR sobre benzafibratos. UDCA (n=151) Em quatro ECR os pacientes apresentavam CBP não avançada. Em dois não havia informação quanto ao estágio da doença. Dose diária de benzafibrato: 400 mg Dose diária de UDCA: 600 mg Tempo de utilização de benzafibrato: em dois ECR, seis meses; em quatro 12-13 meses. Utilizou modelo de efeitos fixos nas metanálises.	Benzafibrato + UDCA vs. não intervenção + UDCA	
	Mortalidade (n=60)	DR= 0,0 (-0,11; 0,11)
	Morbidade hepática (n=60)	DR= 0,0 (-0,11; 0,11)
	Eventos adversos (n=60)	RR= 5,4 (0,69; 42,32)
	Prurido (n=38)	RR= 1,12 (0,50; 2,53)
	Fosfatase alcalina (U/L) (n=79)	DM= -186,04 (-249,03; -123,04)
	Seis meses, n=38	DM= -141,97 (-228,30; -55,64)
	12-13 meses, n=41	DM= -236,23 (-328,35; -144,10)
	GGT (U/L) (n=79)	DM= -1,22 (-11,97; 9,52)
	Seis meses, n=38	DM= 1,23 (-12,17; 9,72)
	12-13 meses, n=41	DM= -1,20 (-56,79; 54,39)
	ALT (U/L) (n=35)	DM= -5,61 (-24,50; 13,27)
	IgM (mg/dL) (n=50)	DM= -164,00 (-259,47; -68,53)
	Colesterol total (mg/dL) (n=38)	DM= -12,51 (-32,65; 7,64)
	Triglicerídeos (mg/dL) (n=38)	DM= -20,12 (-47,73; 7,49)
	Bilirrubina sérica (mg/dL) (n=34)	DM= -0,19 (-0,38; 0,00)
	Benzafibrato vs. UDCA (12-13 meses)	
Mortalidade (n=69)	DR= 0,0 (-0,08; 0,08)	
Morbidade hepática (n=69)	DR= 0,0 (-0,8; 0,08)	
Eventos adversos (n=69)	DR= 6,19 (0,13; 122,05)	
Fosfatase alcalina (U/L) (n=48)	DM= -162,90 (-199,68; -126,12)	
GGT (U/L) (n=49)	DM= -58,18 (-76,49; -39,88)	
ALT (U/L) (n=49)	DM= -13,94 (-18,78; -9,09)	
IgM (mg/dL) (n=41)	DM= -99,90 (-130,72; -69,07)	

Limitações: Este estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do ácido ursodesoxicólico. Os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés para pelo menos um dos domínios avaliados (geração adequada da sequência de alocação; sigilo da alocação; cegamento; relato de desfechos incompletos; relato seletivo; outro viés). Poucos pacientes foram avaliados. Todos os ECR foram conduzidos no Japão.

AST: aspartatoaminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; AP: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; DR: diferença de riscos; RR: risco relativo; DM: diferença das médias.

7.4 Metotrexato versus UDCA

Giljaca et al. (2010) avaliaram a eficácia e a segurança do uso de metotrexato para o tratamento de CBP. Três ECR incluídos avaliaram a comparação entre metotrexato + UDCA versus placebo/não intervenção + UDCA, todos apresentaram alto risco de viés. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à mortalidade, morte ou transplante hepático, complicações hepáticas e incidência de eventos adversos.

Apenas um estudo avaliou prurido e fadiga, sendo que não houve diferença entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Metotrexato + UDCA vs. placebo/não intervenção + UDCA

Estudo	Desfechos	Resultados (IC 95%)
<i>Giljaca et al. (2010)</i>	Mortalidade (dois estudos; n=291)	RR= 0,65 (0,26; 1,62)
Busca ampla	Morte ou transplante hepático (dois estudos; n=291)	RR= 0,89 (0,45; 1,75)
<i>Três ECR, sendo um publicado como resumo</i>		HR= 0,89 (0,45; 1,78)
<i>Pacientes em todos os estádios da doença</i>		HR (efeitos randômicos)= 0,89 (0,45; 1,78)
Utilizaram efeitos fixos nas metanálises	Prurido (sem melhora; n) (um estudo; n=25)	RR= 6,5 (0,37; 114,12)
	Fadiga (sem melhora; n) (um estudo; n=25)	RR= 0,92 (0,06; 13,18)
	Complicações hepáticas (n) (dois estudos; n=291)	RR= 1,25 (0,82; 1,90)
	Eventos adversos (dois estudos; n=290)	RR= 1,33 (0,65; 2,74)

Não foi possível extrair o tempo de acompanhamento.

Limitações: Este estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do ácido ursodesoxicólico. Os resultados apresentados são de análise de subgrupo da revisão sistemática. Os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés. Poucos pacientes foram avaliados.

AST: aspartatoaminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; AP: fosfatase alcalina; GGT: gama glitamiltrasferase; RR: risco relativo; HR: hazard ratio.

7.5 Segurança

Hempfling et al. (2003) avaliaram a segurança do uso de UDCA. Os autores buscaram amplamente estudos e alertas de agências ou de profissionais da saúde. Em relação aos efeitos adversos não foi observada diferença entre os grupos placebo/não intervenção e UDCA na revisão sistemática incluída. Diarreia foi observada raramente, sendo incidente em três de cinco ensaios clínicos. Dor abdominal foi reportada por dois pacientes após administração de UDCA, sendo que o sintoma ocorreu novamente à reexposição. Além disso, foi verificada exacerbação do prurido em pacientes em diferentes estádios da doença foi reportada.

Não há evidência de neurotoxicidade relacionada ao UDCA, nem de potencial mutagênico ou carcinogênico desse agente. Toxicidade hepática não foi reportada em ensaios clínicos controlados. Porém, descompensação da cirrose foi observada em relatos de caso durante o tratamento com UDCA em pacientes com CBP em estágio

avançado. Os autores concluem que o uso de UDCA é bem tolerado. E que em pacientes em estágio avançado a dose do medicamento deve ser aumentada paulatinamente com acompanhamento periódico do nível sérico de bilirrubina, pois se houver aumento em relação ao nível pré-tratamento, o uso de UDCA deve ser interrompido.

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Não foi encontrada avaliação do ácido ursodesoxicólico para o tratamento de cirrose biliar primária nos seguintes órgãos: AUnETS (*Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* – Espanha), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Canadá), NICE (*National Institute for Clinical Excellence and Health* – Reino Unido), NIHR (*Health Technology Assessment Programme* – Reino Unido) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália) e REBRATS.

Vale ressaltar que no website do sistema público de saúde inglês, o NHS (*National Health Service*), há informação, atualizada em 02/03/2011, de que o UDCA é capaz de “reduzir o nível de bilirrubina sérica”, de “reduzir os níveis de enzimas hepáticas” e de “reduzir a necessidade de transplante”. Essa última afirmação é justificada no fato de que os estudos que avaliaram o medicamento e que não encontraram benefício do seu uso tiveram tempo de seguimento curto. Além disso, existe a informação de que não há alternativa terapêutica mais efetiva que o UDCA na prevenção de dano hepático.

9. RECOMENDAÇÕES

As revisões sistemáticas incluídas nesse PTC que avaliaram a terapia de UDCA associada à colchicina, benzfibrato e metotrexato revelaram não haver benefício do uso do ácido em associação frente ao uso do ácido em monoterapia, indicando não haver sinergismo positivo entre as drogas avaliadas. Não houve benefício do uso de UDCA monoterapia em relação à colchicina e ao benzfibrato, não havendo diferença entre os medicamentos nos quesitos avaliados. Entretanto essas revisões sistemáticas têm muito baixa qualidade.

As revisões incluídas sobre o uso de ácido ursodesoxicólico como monoterapia frente a placebo/não intervenção para o tratamento de cirrose biliar primária revelaram haver melhora nos níveis de bilirrubina e de enzimas hepáticas nos pacientes que utilizaram UDCA, já perceptíveis após seis meses de uso, porém sem reflexo na redução da mortalidade, do número de mortes ou transplantes hepáticos, número de transplantes hepáticos, incidência de complicações hepáticas, e evolução histológica. No entanto, essa evidência é de qualidade baixa a moderada. Além disso, como a cirrose biliar primária tem história natural longa, a duração de dois a quatro anos de acompanhamento dos ensaios clínicos incluídos pelas revisões pode não ser suficiente para evidenciar diferenças entre o medicamento e o placebo/não intervenção. Salienta-se ainda que as revisões analisaram em conjunto pacientes em estádios inicial e final da doença, os quais sabidamente têm prognósticos diferentes.

Não foi observada melhora ou estabilização dos quadros de prurido e fadiga. Entretanto, não foi possível concluir se mesmo sem a melhora desses sintomas há incremento em qualidade de vida ou melhora na funcionalidade daqueles pacientes tratados com ácido ursodesoxicólico. Mesmo que as revisões sistemáticas incluídas se propusessem a avaliar esses desfechos, nenhum ensaio clínico incluído por elas os avaliou.

O ácido ursodesoxicólico em geral é bem tolerado pelos pacientes com cirrose biliar primária, sendo o evento adverso mais comum a diarreia. Em pacientes em estágio

avançado da doença pode haver risco de descompensação do quaro hepático – em bula o medicamento é contra-indicado para pacientes em estado terminal da cirrose biliar primária.

Nenhuma revisão sistemática incluída avaliou principalmente pacientes em estádios iniciais da doença, porém há indício apontando para o fato de que esses pacientes podem ser beneficiados em relação à progressão histológica devido à melhora dos níveis dos marcadores hepáticos. Considerando que (1) a cirrose biliar primária tem baixa prevalência; (2) que não há outro medicamento além do ácido ursodesoxicólico registrado no país para tratá-la, sendo o único tratamento curativo o transplante hepático; e que (3) o medicamento apresenta resultados favoráveis quanto à segurança nos estádios iniciais da doença, recomenda-se fracamente o uso de UDCA nos pacientes com cirrose biliar primária em estágio I-II e que sejam responsivos à terapia em até, no máximo, seis meses de tratamento, isto é, nos quais seja verificada melhora nos níveis de bilirrubina e enzimas hepáticas em relação ao início do tratamento. Nesse caso a utilização do ácido pode ser estendida até enquanto for necessária. Para pacientes em estádios III-IV recomenda-se fortemente a não utilização do ácido ursodesoxicólico, pois não foram observados benefícios do seu uso e há risco de descompensação do quadro clínico.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta de Produtos** Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp> Acesso em 14/06/2012

BOONTRA K, BEUERS U, PONSIOEN CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. **J Hepatol** 2012; 56: 1181-88

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS) . Informações em saúde. Assistência à saúde. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>>. Acesso em: 13/08/2012 Hohenester S, Oude-Elfrink RPJ, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. **Semin Immunopathol** 2009; 31: 283-307

GILJACA V, POROPAT G, STIMAC D, GLUUD C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 05, Art. No. CD004385. DOI: 10.1002/14651858.CD004385.pub3

GONG Y, ZHI BI H, CHRISTENSEN E, GLUUD C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 05, Art. No. CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub1

GONG Y, HUANG Z, CHRISTENSEN E AND GLUUD C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analysis. **Am J Gastroenterol** 2007; 102: 1799-1807

GONG & GLUUD. Colchicine for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 05, Art. No. CD004484. DOI: 10.1002/14651858.CD004484.pub2

GOULIS J, LEANDRO G, BURROUGHS A. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. **Lancet** 1999; 354: 1053-60

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, SCHÜNEMANN HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ** 2008b; 336: 995-95

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, SCHÜNEMANN HJ. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? **BMJ** 2008a; 336: 924-26

GUYATT GH, OXMAN AD, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, VIST GE, LIBERATI A, SCHÜNEMANN HJ. GRADE: going from evidence to recommendations. **BMJ** 2008c; 336: 1047-51

GUYATT GH, OXMAN AD, KUNZ R, JAESCHKE R, HELFAND M, LIBERATI A, VIST GE, SCHÜNEMANN HJ. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **BMJ** 2008d; 336: 1170-73

HEALTH CANADA. Ursodiol (ursodeoxycholic acid, UDCA) - **Association of High-Dose with Serious Liver Side Effects - For the Public**. Disponível em:< http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/public/_2011/ursodiol_pc-cp-eng.php>. Acesso em 21/08/2012.

HEMPFLING W, DILGER K AND BEUERS U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. **Aliment Pharmacol Ther** 2003; 18: 963-72.

INFARMED – **Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde**. Disponível em:< <http://www.infarmed.pt/genericos/pesquisamg/pesquisaMG.php>>. Acesso em 24/04/2012.

ISHIBASHI H, KOMORI A, SHIMODA S, AMBROSINI YM, GERSHWIN ME AND NAKAMURA M. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. **Intern Med** 2011; 50: 1-10.

KAPLAN MM & GERSHWIN ME. Primary biliary cirrhosis. **N Engl J Med** 2005; 353: 1261-73.

LUDWIG J, DICKSON ER, MCDONALD GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). **Virchows Arch A Pathol Anat Histol** 1978; 379: 103-12.

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY - MHRA. Disponível em:< <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1341372841169.pdf>>. Acesso em 21/08/2012.

NHS Choices – Your health, your choices. **Primary biliary cirrhosis: Treatment**. Disponível em:< <http://www.nhs.uk/Conditions/Primary-biliary-cirrhosis/Pages/Treatment.aspx>>. Acesso em: 13/08/2012.

PRINCE MI, JAMES OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. **Clinics in Liver Disease** 2003; 7(4):795-819.

RUDIC JELENA S, POROPAT G, KRSTIC MN, BJELAKOVIC G, GLUUD C. Benazafibrate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 05, Art. No. CD009145. DOI: 10.1002/14651858.CD009145.pub1.

SCHUEER P. Primary biliary cirrhosis. **Proc R Soc Med** 1967; 60: 1257-60.

SELMI C, BOWLUS CL, GERSHWIN ME, COPPEL RL. Primary biliary cirrhosis. **Lancet** 2011; 377: 1600-09.

SHI J, WU C, LIN Y, CHEN Y-X, ZHU L AND XIE W. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Gastroenterol** 2006; 101: 1529-38.

SILVA EC. **Cirrose Biliar Primária. Demais Doenças do Fígado**. Instituto do Fígado. Faculdade de Medicina. São José do Rio Preto. Disponível em:<http://www.institutodofigado.com/site/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=65>. Acesso em 24 /04/ 2012.

SIMKO V, MICHAEL S, PREGO V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: A meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. **Am J Gastroenterol** 1994; 89(3): 392-98.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA – SBD. Cirrose biliar primária. Programa de educação médica continuada. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/11.pdf>. Acesso em: 24/04/2012.

THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION – TGA. Advisory Committee on Prescription Medicines – ACPM. 268th Meeting Recommendations, 4-5 February 2010. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/about/acpm-recommendations-2010-0268.htm>>. Acesso em 21/08/2012.

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Bulário**. Disponível em: <<http://www.zambon.com.br/site/produtos/produtos.asp>>. Acesso em 13/08/2012.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; • Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; • Análise não segue o princípio de intenção de tratar; • Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; • Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> • As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); • Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> • A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; • O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; • Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

