O tratamento contínuo superior a cinco anos com ácido ursodesoxicólico gera benefícios na taxa de mortalidade e na taxa de transplantes em colangite biliar primária: revisão sistemática da literatura e metanálise

Continuous treatment with ursodeoxycholic acid over five years generates benefits in mortality rate and transplantation rate in primary biliary cholangitis: systematic review of the literature and meta-analysis

Argemiro D'Oliveira Júnior¹, Larissa Pires Menezes², Lucas de Vasconcelos Fahham³, Roberta Arinelli Fernandes⁴, Vanessa Teich⁵

DOI: 10.21115/JBES.v10.n1.p45-55

Palavras-chave:

cirrose biliar primária, ácido ursodesoxicólico, metanálise

Keywords:

liver cirrhosis, biliary, ursodeoxycholic acid, meta-analysis

RESUMO

Objetivos: A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática colestática, autoimune, inflamatória e crônica que, quando não tratada, evolui para cirrose e eventualmente insuficiência hepática em um período de 10 a 20 anos. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto em longo prazo do tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) em pacientes com CBP. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida até maio de 2017. Os desfechos incluíram sobrevida livre de transplante (SLT) ou morte, sobrevida global (SG), taxa de mortalidade, taxa de transplantes e a taxa combinada de mortes e transplantes. A análise dos dados foi realizada por meio de um modelo de efeitos aleatórios, utilizando-se o método de DerSimonian e Laird. **Resultados:** Doze estudos foram incluídos na metanálise. O tratamento com AUDC apresentou aumento do tempo de SLT no acompanhamento em longo prazo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significativos para os anos de 5 e 10 ($p < 0,01$). Os resultados da metanálise das taxas de mortalidade, transplante e taxa combinada de mortalidade e transplante mostraram-se não significativos para os três desfechos apresentados. A inclusão dos estudos de braço comparador teórico alterou de maneira significativa os resultados da análise principal, tornando os resultados estatisticamente significativos a partir do terceiro ano de acompanhamento. **Conclusões:** AUDC é eficaz no aumento da SLT ou morte, com resultados estatisticamente significativos em 5 e 10 anos, quando os pacientes são tratados de maneira crônica.

ABSTRACT

Objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) is an inflammatory and chronic autoimmune cholestatic liver disease that, when left untreated, progresses to cirrhosis and eventually liver failure in a period of 10 to 20 years. This study aimed to evaluate the long-term impact of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with PBC. **Methods:** A systematic literature review was conducted until May 2017. The endpoints included transplant-free survival (TFS) or death, overall survival (OS), mortality rate, transplantation rates and the combined rate of deaths and transplants. Data analysis

Recebido em: 16/03/2018. Aprovado para publicação em: 28/03/2018.

1. Professor Titular de Clínica Médica, Universidade Federal da Bahia (UFBA), BA, Brasil.

2. Analista de Projetos, Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Gerente de Projetos, Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

4. Diretora médica, Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Vice-presidente, Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Autor correspondente: Argemiro D'Oliveira Júnior. Rua Augusto Viana, s/n, 5º andar, Canela, Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 40110-060. Telefone: (71) 3283-8251. E-mail: argemiro@ufba.br

was performed using a random effects model with the DerSimonian and Laird method. **Results:** Twelve studies were included in the meta-analysis. Treatment with UDCA showed an increase in TFS time in the long-term follow up from the fifth year of treatment, with statistically significant results for the years 5 and 10 ($p < 0.01$). Meta-analysis results for mortality rates, transplantation and combined mortality and transplantation rates were not significant for the three outcomes presented. The inclusion of the theoretical comparator arm studies significantly altered the results of the main analysis, making the results statistically significant from the third year of follow-up. **Conclusions:** UDCA is effective in increasing TFS or death, with statistically significant results at 5 and 10 years, when patients are treated chronically.

Introdução

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática autoimune crônica e progressiva, caracterizada por destruição dos canais biliares intra-hepáticos que conduzem à colestase. Posteriormente, com a evolução da doença, pode levar à fibrose, cirrose e insuficiência hepática (Chalifoux *et al.*, 2017). Embora cerca de 50% dos pacientes com CBP sejam assintomáticos ao diagnóstico, os sintomas mais comuns incluem fadiga e prurido, sonolência diurna, perda de peso, xantasma palpebral, icterícia, hiperpigmentação cutânea, desconforto abdominal superior, hepatoesplenomegalia, osteodistrofia, osteoporose, colelitíase, síndrome de má absorção e manifestações extra-hepáticas de natureza autoimune (Huang, 2016). As complicações mais impactantes na saúde incluem varizes esofageanas, sangramento de varizes esofageanas, ascite, encefalopatia hepática e necessidade de transplante de fígado (Kaplan, 1987).

A doença tem evolução lenta e, na ausência de tratamento efetivo, a mediana de tempo até o desenvolvimento de fibrose hepática é de cerca de dois anos, porém, um a cada três pacientes permanece em estágios precoces por até quatro anos (Christensen *et al.*, 1980; Corpechot *et al.*, 2000; Locke *et al.*, 1996). Coortes históricas que acompanharam esses pacientes sem tratamento mostraram sobrevida de cerca de 10 a 16 anos desde o diagnóstico de CBP (Mahl *et al.*, 1994; Prince *et al.*, 2002). Assim, um intervalo de diversos anos é geralmente observado entre o diagnóstico em fases precoces e o desenvolvimento de doença hepática terminal com suas complicações e necessidade de transplante de fígado.

Os objetivos do tratamento da CBP são a prevenção da progressão da doença até estágios terminais, além da melhora dos sintomas e, consequentemente, da qualidade de vida dos pacientes (European Association for the Study of the Liver, 2017). O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, que por mais de duas décadas vem sendo utilizado para o tratamento da CBP (Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), s.d.). Além da proteção contra a toxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, o AUDC induz a secreção de bicarbonato, protege contra o estresse oxidativo e pode ter funções antiapoptóticas e imunomoduladoras (Lindor *et al.*, 1994). Atualmente, o AUDC é o único tratamento de primeira linha para CBP recomendado por diretrizes nacionais e internacionais (European Associa-

tion for the Study of the Liver, 2017; Lindor *et al.*, 2009; Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), s.d.). Na CBP, a resposta ao tratamento com AUDC tem mostrado efeito favorável na sobrevida em longo prazo e na progressão da fibrose. Pacientes que não respondem ao AUDC possuem menor sobrevida quando comparados aos respondedores (sobrevida de 10 anos é maior que 95% e menor que 80% em respondedores e não respondedores ao AUDC, respectivamente) (Carbone *et al.*, 2013). É o tratamento de escolha para pacientes com CBP com base em estudos controlados com placebo e, mais recentemente, em estudos em longo prazo (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Estudos clínicos que avaliam os benefícios do tratamento em pequenos horizontes temporais não são capazes de captar tais benefícios na evolução da doença em longo prazo. As primeiras metanálises publicadas sobre a eficácia do tratamento da CBP com AUDC não mostraram resultados favoráveis, porém seus períodos de acompanhamento variaram de 9 a 64 meses (Goulis *et al.*, 1999) e de 3 a 92 meses, com mediana de 24 meses (Rudic *et al.*, 2012). Estudos individuais publicados posteriormente, com períodos mais extensos de acompanhamento, mostraram resultados promissores em termos de ganho de sobrevida e sobrevida livre de transplante (SLT) de fígado (Angulo *et al.*, 1999; Chan *et al.*, 2005; Corpechot *et al.*, 2005; Degott *et al.*, 1999; Floreani *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2010; Jorgensen *et al.*, 2002; Kuiper *et al.*, 2009; Parés *et al.*, 2006; Poupon *et al.*, 1999; Poupon *et al.*, 2003; ter Borg *et al.*, 2006). Dessa forma, com o objetivo de avaliar essa lacuna no conhecimento, uma revisão sistemática da literatura com metanálise sobre o impacto em longo prazo do tratamento com AUDC nos pacientes com CBP foi realizada.

Métodos

Busca e identificação dos estudos

As buscas eletrônicas foram realizadas até maio de 2017 nas bases de dados *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados.

As buscas foram realizadas usando os termos "*liver cirrhosis*", "*biliary*" e "*ursodeoxycholic acid*", por meio do vocabulário

MeSH, controlado para a base de dados do PubMed e adaptado para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites temporais e de idioma.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais; com pelo menos 24 meses de acompanhamento; envolvendo pacientes diagnosticados com CBP independentemente do método de diagnóstico da doença ou presença de sintomas; tratados com AUDC em uma dose de 10 a 16 mg/kg/dia; incluindo desfechos de SLT ou morte, sobrevida global (SG), taxa de mortalidade e taxa de transplantes; e comparação direta ou indireta com placebo ou “nenhuma intervenção”. Revisões narrativas, pôsteres, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica foram excluídos.

Para a elaboração da metanálise, foram excluídos artigos com as seguintes características: estudos de modelagem, estudos em que a avaliação é feita em antes/depois do tratamento com AUDC e estudos com comparadores teóricos (nos quais a SLT é inferida com base no modelo Mayo). Na análise de sensibilidade, estudos com comparadores teóricos foram incluídos.

Avaliação de qualidade dos estudos

As publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde (Brasil), 2014) para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. Adicionalmente, foi realizada a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência.

Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos estudos selecionados de maneira independente, por meio de um formulário previamente definido, por dois autores. Possíveis inconsistências foram resolvidas por consenso. Os desfechos significativos para definir a eficácia em longo prazo do tratamento com AUDC foram: SLT ou morte, SG, taxa de mortalidade, taxa de transplantes e a taxa combinada de mortes e transplantes.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por meio de um modelo de efeitos aleatórios, utilizando-se do método de DerSimonian e Laird (Shadish & Haddock, 1994). O método de efeitos aleatórios foi definido por apresentar maior robustez diante da

heterogeneidade dos estudos incluídos. Os resultados foram expressos pelos respectivos *odds ratios* (OR) de cada desfecho, acompanhados pelo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os desfechos que envolvem um parâmetro funcional (SLT e SG) foram calculados pelo número de eventos em pontos fixos do acompanhamento, a saber, anos 1, 3, 4, 5 e 10, para SLT, e anos de 1 a 10, para SG.

Toda a análise estatística foi conduzida por meio do *software* Review Manager (RevMan 5.3, Cochrane Collaboration, Oxford, England) (Review Manager (RevMan), 2014).

Análise de sensibilidade

Alguns dos estudos incluídos se utilizaram de comparadores teóricos para a definição da SLT (em especial o modelo Mayo). Dessa forma, estudos de braço comparador teórico não foram inicialmente incluídos na análise estatística principal, dada a hipótese de que poderiam introduzir viés à análise. Posteriormente, a inclusão desses estudos foi realizada como análise de sensibilidade.

Resultados

Descrição dos estudos selecionados

A revisão sistemática da literatura realizada em maio de 2017 apresentou 834 títulos (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 39 estudos para leitura na íntegra. Doze estudos considerados elegíveis foram incluídos na metanálise (Tabela 1 e Figura 1). A lista de estudos excluídos é apresentada na Tabela 2. A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 3.

Em um estudo observacional prospectivo, com 35 anos de acompanhamento e 327 pacientes, Floreani *et al.*, 2011 (Floreani *et al.*, 2011) observaram que a apresentação clínica da CBP tem mudado ao longo dos anos e sua detecção e tratamento precoce melhoram as taxas de sobrevida. Além disso, os pacientes tratados com AUDC apresentaram melhor prognóstico do que aqueles que não foram tratados, independentemente do estágio histológico (Floreani *et al.*, 2011). Já em outro estudo observacional e prospectivo, com 209 pacientes e 12 anos de acompanhamento, a terapia em longo prazo com AUDC não alterou a progressão da doença em pacientes com CBP, apesar de melhoras significativas na bilirrubina sérica e na fosfatase alcalina (Chan *et al.*, 2005). Jones *et al.*, 2010 (Jones *et al.*, 2010) concluíram em um estudo prospectivo e longitudinal que o não tratamento com AUDC foi especificamente associado com risco aumentado de morte na CBP.

Os estudos de Lindor *et al.*, 1996 (Lindor *et al.*, 1996) e Jorgensen *et al.*, 2002 (Jorgensen *et al.*, 2002) são análises de acompanhamento do ensaio clínico randomizado (ECR) de Lindor *et al.*, 1994 (Lindor *et al.*, 1994), de três e até 12 anos, respectivamente. Os pacientes tratados com placebo apre-

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (AUDC/controle)

Primeiro autor e ano	Desenho do estudo	Controle	Dose (mg/kg/d)	N	Acompanhamento	Média de idade	% de mulheres	Estadiamento histológico (I-II-III-IV)	Concentração de bilirrubina (umol/L)
Lindor 1996 (Lindor <i>et al.</i> , 1996)	Estudo de extensão	Placebo	13-15	89/91	3	54/52	91%/87%	35-65/29/71 (I e II-III e IV)	33/31
Kilmurry 1996 (Kilmurry <i>et al.</i> , 1996)	Estudo de extensão	Placebo – modelo Mayo	14	111/111	> 2 (até 6 anos)	56 (todos os pacientes)	NR	NR	35 (todos os pacientes)
Bateson 1998 (Bateson & Gedling, 1998)	Estudo prospectivo controlado	Pacientes não tratados	13	40/12	NR	67/59	Maioria de mulheres	33-67/25-75 (I e II-IV)	NR
Poupon 1999 (Poupon <i>et al.</i> , 1999)	Estudo de extensão	Modelo Mayo e indivíduos saudáveis não tratados	13-15	225/225	6/6	56/56	92%/92%	17% (estágio IV)	23,2/23,2
Parés 2000 (Parés <i>et al.</i> , 2000)	ECR	Placebo	14-16	192	6,8/6,8	54/54	94%/94%	51-25-17-7	15,4/15,4
Jorgensen 2002 (Jorgensen <i>et al.</i> , 2002)	Estudo de extensão	Placebo	13-15	89/91	NR/NR (até 12 anos)	54/52	91%/87%	NR	32/31
Papatheodoridis 2002 (Papatheodoridis <i>et al.</i> , 2002)	ECR	Pacientes com CBP não tratados	12-15	43/43	7,3/8,1	53/55	91%/88%	9-26-26-40/12-26-33-30	24/21
Combes 2004 (Combes <i>et al.</i> , 2004)	Estudo de extensão	Placebo	10-12 mg/kg/dia	77/74	4	NR	NR	NR	NR
Chan 2005 (Chan <i>et al.</i> , 2005)	Estudo observacional prospectivo	Pacientes com CBP não tratados	15 mg/kg/dia	69/140	5,8/4,9	51/56	95%/91%	41-17-21-21/27-23-27-22	31/48
Parés 2006 (Parés <i>et al.</i> , 2006)	Estudo de extensão	Modelo Mayo (SLT) e indivíduos saudáveis não tratados	15 mg/kg/dia	99/93	6,8/6,8	54/54	94%/94%	51-25-17-7	15,4/15,4
Jones 2010 (Jones <i>et al.</i> , 2010)	Estudo longitudinal e prospectivo	Indivíduos saudáveis não tratados	10-12 mg/kg/dia	35/94	NR (até 9,2 anos)	NR	NR	NR	NR
Floreani 2011 (Floreani <i>et al.</i> , 2011)	Estudo observacional prospectivo	Indivíduos saudáveis não tratados	15 mg/kg/dia	288/39	NR (até 30 anos)	53/NR	94%/NR	17% (estágio IV)	12

NR: não reportado; SLT: sobrevida livre de transplante; ECR: ensaio clínico randomizado.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

sentaram risco significativamente aumentado de morte e/ou necessidade de transplante (Lindor *et al.*, 1994). O maior acompanhamento demonstrou que o tratamento com AUDC aparenta maior benefício quando administrado no início do curso da doença (Jorgensen *et al.*, 2002).

Em dois estudos de extensão aberta (Combes *et al.*, 2004; Kilmurry *et al.*, 1996), em que os pacientes foram originalmente randomizados para placebo e trocaram para AUDC após a conclusão dos ensaios clínicos randomizados (Combes *et al.*, 1995; Heathcote *et al.*, 1994), não foram observados benefícios na sobrevida com o tratamento com AUDC. Em um ECR, Pares *et al.*, 2000 (Parés *et al.*, 2000) observaram que, embora o tratamento com AUDC não tenha afetado significativamente o tempo até a morte ou transplante de fígado e complicações clínicas, o AUDC melhorou a inflamação portal e impediu a progressão do estágio histológico.

Entre os dois estudos com menor tamanho amostral, o ECR de Papatheodoridis *et al.*, 2002 (Papatheodoridis *et al.*, 2002) não observou efeitos em longo prazo do tratamento com AUDC, e o estudo prospectivo controlado de Bateson e Gedling, 1998 (Bateson & Gedling, 1998), mostrou tendência de melhor sobrevida em pacientes com estágios histológicos II, III ou IV tratados com AUDC, em comparação com nenhuma intervenção.

Os estudos de Poupon *et al.*, 1999 (Poupon *et al.*, 1999) e Parés *et al.*, 2006 (Parés *et al.*, 2006) utilizaram modelos

teóricos com o objetivo de fazer uma comparação entre os pacientes tratados com AUDC e a sobrevida prevista pelo modelo Mayo. No estudo de Poupon *et al.*, 1999 (Poupon *et al.*, 1999), a SLT entre os pacientes com CBP tratados com AUDC foi maior em comparação com os pacientes não tratados, como previsto pelo modelo Mayo. No estudo de Parés *et al.*, 2006 (Parés *et al.*, 2006), a SLT observada em pacientes com CBP tratados com AUDC foi maior do que a sobrevida prevista pelo modelo Mayo.

Metanálise dos desfechos clínicos

Sobrevida livre de transplante ou morte

Os resultados de SLT foram avaliados por meio do número de eventos ocorridos nos anos de acompanhamento de 1 a 5 e no ano 10. O tratamento com AUDC apresentou aumento do tempo de SLT no acompanhamento em longo prazo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significativos para os anos de 5 e 10 ($p < 0,01$) (Figuras 2 e 3 e Tabela 4).

Sobrevida global

A análise de SG apresentou resultados estatisticamente significativos para os anos 6 e de 8 a 10, porém com viés considerável, pois contaram com a inclusão de apenas um estudo (a partir do sétimo ano de acompanhamento). Dessa forma,

Tabela 2. Estudos excluídos

Primeiro autor	Ano	Motivo da exclusão
Melchor-Mendoza (Melchor-Mendoza <i>et al.</i> , 2017)	2017	Comparadores: colchicina, colestiramina, D-penicilamina, azatioprina ou prednisolona.
Saffioti (Saffioti <i>et al.</i> , 2017)	2017	Revisão sistemática que incluiu diversos estudos com duração < 24 meses.
Zhu (Zhu <i>et al.</i> , 2015a)	2015	Combinação de AUDC com medicamentos não recomendados para o tratamento da CBP.
Zhu (Zhu <i>et al.</i> , 2015b)	2015	Combinação de AUDC com medicamentos não recomendados para o tratamento da CBP.
Zhang (Zhang <i>et al.</i> , 2013)	2013	Não avalia desfechos de interesse.
Papastergiou (Papastergiou <i>et al.</i> , 2013)	2013	Não avalia desfechos de interesse.
Rudic (Rudic <i>et al.</i> , 2012)	2012	Revisão sistemática que incluiu diversos estudos com duração < 24 meses.
Kuiper (Kuiper <i>et al.</i> , 2009)	2009	A avaliação é feita em antes/depois do tratamento com AUDC.
Gluud (Gluud & Christensen, 2001)	2008	Revisão sistemática que incluiu diversos estudos com duração < 24 meses.
Gong (Gong <i>et al.</i> , 2008)	2008	Revisão sistemática que incluiu diversos estudos com duração < 24 meses.
ter Borg (ter Borg <i>et al.</i> , 2006)	2006	Não avalia desfechos de interesse.
Shi (Shi <i>et al.</i> , 2006)	2006	Os estudos elegíveis incluídos nesta revisão sistemática foram analisados individualmente.
Corpechot (Corpechot <i>et al.</i> , 2005)	2005	Estima a sobrevida dos pacientes tratados por modelagem. Avalia pacientes do estudo Poupon 1994, já incluído na revisão sistemática.
Koulentaki (Koulentaki <i>et al.</i> , 2004)	2004	Grupo controle é baseado em modelagem. Avalia resposta de pacientes positivos e negativos para anticorpo antimitocôndria.
Poupon (Poupon <i>et al.</i> , 2003)	2003	Análise combinada de estudos analisados individualmente.
Corpechot (Corpechot <i>et al.</i> , 2000)	2000	Estudo baseado em modelagem.
Leuschner (Leuschner <i>et al.</i> , 1989)	2000	Não avalia desfechos de interesse.
Degott (Degott <i>et al.</i> , 1999)	1999	A avaliação é feita antes/depois do tratamento com AUDC.
Goulis (Goulis <i>et al.</i> , 1999)	1999	Revisão sistemática que incluiu diversos estudos com duração < 24 meses.
Verma (Verma <i>et al.</i> , 1999)	1999	Estudo de titulação.
Angulo (Angulo <i>et al.</i> , 1999)	1999	Não avalia desfechos de interesse.
Van Hoogstraten (Van Hoogstraten <i>et al.</i> , 1998)	1998	Estudo de titulação.
Poupon (Poupon <i>et al.</i> , 1997)	1997	Análise combinada de estudos analisados individualmente.
Eriksson (Eriksson <i>et al.</i> , 1997)	1997	Dose de 7,7 mg/kg/dia.
Leuschner (Leuschner <i>et al.</i> , 1994)	1994	Não avalia desfechos de interesse.
Poupon (Poupon <i>et al.</i> , 1994)	1994	Foi incluído o Poupon 1999, estudo de extensão com maior tempo de acompanhamento.
Lindor (Lindor <i>et al.</i> , 1994)	1994	Foi incluído o Lindor 1996 (Lindor, Therneau, Jorgensen, Malinchoc, & Dickson, 1996), estudo de extensão com maior tempo de acompanhamento.

não foram considerados entre os resultados desta análise (Figuras 4, 5, 6 e 7 e Tabela 5).

Taxa de mortalidade, taxa de transplante e taxa combinada de mortalidade e transplante

A metanálise das taxas de mortalidade, transplante e taxa combinada de mortalidade e transplante incluiu todos os eventos ocorridos dentro do período de acompanhamento dos estudos incluídos. Os resultados mostraram-se não significativos para os três desfechos apresentados (Tabela 6).

Análise de sensibilidade

A inclusão dos estudos de braço comparador teórico alterou de maneira significativa os resultados da análise principal, tornando os resultados estatisticamente significativos a partir do terceiro ano de acompanhamento (Tabela 7).

Discussão

O tratamento com AUDC em longo prazo é recomendado para todos os pacientes diagnosticados com CBP, incluindo

Tabela 3. Classificação da qualidade da evidência dos estudos

Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de transplante ou morte	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Taxa de mortalidade	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Taxa de transplantes	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Taxa combinada de mortes e transplantes	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

os assintomáticos (European Association for the Study of the Liver, 2017; Lindor *et al.*, 2009; Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), s.d.). Para a avaliação da eficácia terapêutica em ensaios clínicos de CBP, a análise de sobrevida é considerada o "padrão-ouro" (Goulis *et al.*, 1999). Atualmente, a combinação dos desfechos de transplante e morte tem sido usada (Shi *et al.*, 2006). Entretanto, devido à evolução lenta da doença, os estudos que avaliam os efeitos do tratamento em curtos períodos de acompanhamento são limitados em avaliar esses desfechos. A fim de avaliar o impacto em longo prazo do tratamento com AUDC nos pacientes com CBP, esta revisão sistemática incluiu apenas estudos com duração superior a 24 meses.

As metanálises de ensaios clínicos randomizados apresentam resultados diferentes em relação ao efeito do tratamento com AUDC na SLT (Goulis *et al.*, 1999; Poupon *et al.*, 1997; Rudic *et al.*, 2012; Shi *et al.*, 2006). Esses resultados contraditórios

Tabela 4. Sobrevida livre de transplante ou morte

Ano de acompanhamento	OR	IC 95%	P-valor
Ano 1	0,59	0,30-1,18	p = 0,14
Ano 2	0,72	0,43-1,22	p = 0,23
Ano 3	0,70	0,45-1,09	p = 0,11
Ano 4	0,69	0,46-1,04	p = 0,07
Ano 5	0,62	0,43-0,90	p = 0,01
Ano 10	0,55	0,37-0,81	p = 0,003

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: odds ratio.

podem ser atribuídos principalmente ao pequeno tamanho amostral e ao curto período de acompanhamento do tratamento controlado com placebo, observados na maioria dos estudos, limitando a identificação de efeitos relativamente pequenos, mas clinicamente importantes nos desfechos (ter Borg *et al.*, 2006). Embora as metanálises possam ajudar a superar os efeitos do tamanho amostral limitado, a heterogeneidade dos estudos pode limitar a interpretação das análises combinadas. Além disso, a baixa taxa de progressão da doença limita a avaliação dos efeitos do tratamento na sobrevida e SLT (Silveira *et al.*, 2010).

Os resultados mostraram-se coerentes com as metanálises publicadas com menor tempo de acompanhamento (maioria dos estudos com até dois anos) (Goulis *et al.*, 1999; Rudic *et al.*, 2012) em relação às taxas de mortalidade, transplantes e à taxa combinada de mortalidade e transplante. Esses resultados podem estar associados à heterogeneidade introduzida pela análise combinada de estudos com significativas diferenças em tempo de acompanhamento.

O presente estudo traz, como fato novo, a exclusividade de avaliar apenas artigos com acompanhamento em longo prazo (superior a dois anos), o que permitiu a análise do desfecho de SLT ou morte e SG, segmentada em 1, 2, 5 e 10 anos após o início do tratamento. Essa abordagem permitiu a conclusão de que o tratamento prolongado gera benefícios ao

Figura 2. Sobrevida livre de transplante ou morte – Ano 5.

Figura 3. Sobrevida livre de transplante ou morte – Ano 10.

Figura 4. Sobrevida global – Ano 6.

Figura 5. Sobrevida global – Ano 8.

Figura 6. Sobrevida global – Ano 9.

Figura 7. Sobrevida global – Ano 10.

Tabela 5. Sobrevida global

Ano de acompanhamento	OR	IC 95%	P-valor
Ano 1	0,47	0,18-1,18	p = 0,11
Ano 2	0,5	0,30-1,01	p = 0,05
Ano 5	0,68	0,45-1,03	p = 0,07
Ano 6	0,62	0,41-0,93	p = 0,02
Ano 7	0,55	0,24-1,30	p = 0,17
Ano 8	0,38	0,17-0,82	p = 0,01
Ano 9	0,33	0,16-0,68	p < 0,01
Ano 10	0,34	0,16-0,69	p = 0,003

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*.

Tabela 6. Taxa de mortalidade, taxa de transplante e taxa combinada de mortalidade e transplante

Desfecho	OR	IC 95%	P-valor
Mortalidade	1,14	0,64-2,01	p = 0,65
Transplante	0,74	0,49-1,12	p = 0,15
Mortalidade e transplante	0,89	0,57-1,41	p = 0,63

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*.

Tabela 7. Sobrevida livre de transplante ou morte – Análise de sensibilidade

Ano de acompanhamento	OR	IC 95%	P-valor
Ano 1	0,54	0,31-0,96	p = 0,04
Ano 2	0,72	0,44-1,18	p = 0,19
Ano 3	0,56	0,34-0,92	p = 0,02
Ano 4	0,53	0,32-0,87	p = 0,01
Ano 5	0,47	0,31-0,72	p < 0,001
Ano 10	0,46	0,31-0,67	p < 0,001

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*.

paciente, promovendo melhoras significativas em relação ao desfecho de SLT ou morte, na comparação com o não tratamento.

Esses resultados são compatíveis com a metanálise de Shi *et al.*, 2006 (Shi *et al.*, 2006), na qual foi observada redução significativa na incidência de transplante de fígado e redução minimamente significativa na taxa de morte ou transplante de fígado no grupo AUDC, exceto morte. Para a análise de sensibilidade que incluiu apenas estudos de longa duração (≥ 48 meses), foi observada diferença altamente significativa para a incidência de transplante de fígado entre os pacientes originalmente randomizados para AUDC ou controle. A taxa

de morte ou transplante de fígado também foi significativamente menor no grupo AUDC em comparação com o grupo controle (Shi *et al.*, 2006).

Na análise de sensibilidade, a inclusão de estudos com controle teórico resultou em aumento significativo no tempo de SLT a partir do terceiro e do quarto ano de acompanhamento, em contraponto ao cenário-base (Parés *et al.*, 2006; Poupon *et al.*, 1999). Contudo, os estudos com modelos teóricos podem subestimar a real SLT. Considerando essa fragilidade, a análise do desfecho principal foi realizada com e sem estudos com controle teórico, e os resultados permaneceram favoráveis ao uso do AUDC em longo prazo. Adicionalmente, um estudo realizado na Polônia observou que o modelo Mayo superestimou os riscos de morte, o que possivelmente poderia ser explicado pelo fato de a CBP ser diagnosticada em estágios mais avançados, durante a exacerbação sintomática da doença (Krzeski *et al.*, 1999).

Em relação à SG, não houve diferença estatisticamente significativa para um, dois e cinco anos após o início do tratamento. Um resultado significativo foi obtido para o sexto ano após o início do tratamento e para os anos de 8 a 10, porém apenas um estudo foi incluído, o que pode estar relacionado à população estudada ou até mesmo ao efeito de *plateau* da curva de sobrevida após o acompanhamento prolongado. Dessa forma, não foi possível tirar conclusões a respeito desse resultado.

No geral, a qualidade das evidências foi considerada baixa. O ECR com maior tempo de acompanhamento (Papa-theodoridis *et al.*, 2002) não observou efeitos em longo prazo do tratamento com AUDC. Entretanto, o estudo apresenta algumas limitações como pequeno tamanho amostral ($n = 86$) e grupo controle sem qualquer tratamento e sem descrição do método de cegamento para avaliação dos dados. Estudos com número insuficiente de pacientes não têm poder para demonstrar o efeito do tratamento na sobrevida (Silveira *et al.*, 2010). Adicionalmente, entre os 12 estudos incluídos, seis são estudos de extensão (Combes *et al.*, 2004; Jorgensen *et al.*, 2002; Kilmurry *et al.*, 1996; Lindor *et al.*, 1996; Parés *et al.*, 2006; Poupon *et al.*, 1999), nos quais os pacientes foram originalmente randomizados para receber placebo e, após a conclusão do ECR, passaram a receber AUDC. Embora apresentem qualidade inferior, essas evidências são importantes devido à impossibilidade de obtenção de dados em longo prazo somente com ECR, pois esses são, em sua maioria, planejados com duração de três meses a dois anos, com base na avaliação de desfechos bioquímicos, histológicos e de gravidade da doença (Silveira *et al.*, 2010). O estudo observacional, com o maior acompanhamento (35 anos), observou que o tratamento com AUDC reduziu significativamente a mortalidade em uma ampla coorte de pacientes com CBP em um centro clínico (Floreani *et al.*, 2011). Os estudos de observacionais são importantes para a avaliação de desfechos em longo

prazo, apesar de essas evidências apresentarem qualidade inferior em comparação com ECRs com IC estreito.

Com base na evidência avaliada neste estudo, pode-se concluir que o tratamento da CBP com AUDC é eficaz no aumento da SLT ou morte, com resultados estatisticamente significativos para os anos de 5 e 10, quando os pacientes são tratados de maneira crônica.

Referências bibliográficas

- Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(3):644-7.
- Bateson MC, Gedling P. Clinical audit – Ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis. A 10-year British single-centre population-based audit of efficacy and survival. *Postgr Med J*. 1998;74:482-5.
- Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013;144(3):560-9.e7.
- Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):771-80.
- Chan CW, Gonsar 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):217-26.
- Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodés J, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology*. 1980;78(2):236-46.
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(3):759-66.
- Combes B, Luketic VA, Peters MG, Zetterman RK, Garcia-Tsao G, Munoz SJ, et al. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):264-8.
- Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1196-9.
- Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology*. 1999;29(4):1007-12.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172.
- Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):179-86.
- 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 Int*. 2011;31(3):361-8.
- Gluud C, Christensen. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000551.
- Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD000551.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999;354(9184):1053-60.
- Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19(5):1149-56.
- Huang YQ. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016;8(33):1419-41.
- Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J Hepatol*. 2010;53(5):911-7.
- Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2647-50.
- Kaplan M. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1987;316(9):521-8.
- Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Bailey RJ, Blendis LM, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1996;23(5):1148-53.
- Koulentaki M, Moscarda J, Dimoulis P, Chatzicostas C, Kouroumalis EA. Survival of anti-mitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis patients on ursodeoxycholic acid treatment. *Dig Dis Sci*. 2004;49(7-8):1190-5.
- Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1999;30(4):865-9.
- Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al.; Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1281-7.
- Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1268-74.
- Leuschner U, Güldütuna S, Imhof M, Hübner K, Benjaminov A, Leuschner M. Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21(4):624-33.
- Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1284-90.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-308.
- Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1515-8.
- Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, Dickson ER, Lindor KD. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):52-6.
- Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol*. 1994;20(6):707-13.

- Melchor-Mendoza YK, Martínez-Benítez B, Mina-Hawat A, Rodríguez-Leal G, Duque X, Moran-Villota S. Ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cholangitis with limited liver transplantation availability. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):430-5.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80p.
- Papastergiou V, Tsochatzis EA, Rodríguez-Peralvarez M, Thalassinou E, Pieri G, Manousou P, et al. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(11-12):1354-64.
- Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2063-70.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
- Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2000;32(4):561-6.
- Poupon RE, Bonnard AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology*. 1999;29(6):1668-71.
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek 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.
- Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;39(1):12-6.
- Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1342-7.
- Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1044-51.
- Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000551.
- 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 Syst Rev*. 2017;3:CD011648.
- Shadish W, Haddock C. Combining estimates of effect size. In: Cooper H, Hedges L, editors. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. New York: Russell Sage Foundation; 1994. p. 261-81.
- Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune Parte II. Atha Comunicação e Editora. p. 1-22.
- Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1529-38.
- Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2010;52(1):349-59.
- ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2044-50.
- Van Hoogstraten HJ, De Smet MB, Renooij W, Breed JG, Engels LG, Den Ouden-Muller JW, et al. A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(10):965-71.
- Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, Davis T, Bland JM, Benson M, et al. Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1069-76.
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology*. 2013;58(1):264-72.
- Zhu GQ, Huang S, Huang GQ, Wang LR, Lin YQ, Wu YM, et al. Optimal drug regimens for primary biliary cirrhosis: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2015a;6(27):24533-49.
- 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 (Baltimore)*. 2015b;94(11):e609.