



**Pesquisa
multidisciplinar em
Avaliação de
Tecnologias em
Saúde
Pareceres Técnicos
Científicos
2020**

Número 3 - 2018 a 2020 - Suplemento

ISSN 2527-0443

NOME DA REVISTA: PESQUISA MULTIDISCIPLINAR EM
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

ANO 4 – Nº 3 – 2020

CORPO EDITORIAL:

EDITORES ASSOCIADOS

Kátia Marie Simões e Senna

Marisa da Silva Santos

SUMÁRIO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ABLAÇÃO CIRÚRGICA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	4
DENOSUMABE PARA TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.....	19
USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA PREVENÇÃO DE ENXAQUECA CRÔNICA.....	44
EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DARVADSTROCEL PARA TRATAMENTO DE FÍSTULA PERIANAL COMPLEXA EM ADULTOS COM DOENÇA DE CROHN	60
USO DO TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO NA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE CIRURGIA BARIÁTRICA COMO PREDITOR DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	80
CIFOPLASTIA NO TRATAMENTO DA FRATURA VERTEBRAL OSTEOPORÓTICA.....	99
MAMÓGRAFO 3D PARA RASTREIO DE CÂNCER MAMA.....	118
IDARUCIZUMABE: ANTÍDOTO PARA REVERSÃO DO ANTICOAGULANTE ORAL DABIGATRANA.....	141



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ABLAÇÃO CIRÚRGICA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

**Bruno Penha
Márcia Gisele Santos da Costa
Marisa Santos**

Julho 2018

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	6
2.TECNOLOGIA	7
3.PERGUNTA CLÍNICA	10
4.ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	10
5.MÉTODO	10
6.RESULTADOS	11
7.RECOMENDAÇÃO INTERNACIONAL	14
8.DISSCUSSÃO	15
9.RECOMENDAÇÃO	15
10.REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é definida como uma taquiarritmia supraventricular, com ativação atrial não coordenada e consequente contração atrial não efetiva¹. Mesmo com os progressos no manejo desta arritmia, ela continua a ser uma das principais causas de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, morte súbita e morbidade cardiovascular no mundo. Estimativas sugerem uma prevalência da FA de aproximadamente 3% em adultos com 20 anos ou mais. Pessoas idosas, pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca valvular, obesidade, diabetes, ou doença renal crônica, apresentam uma maior prevalência, que pode ser atribuída a uma melhor detecção da FA silenciosa, aumento da idade e condições de predisposição a FA². A fibrilação é classificada em: Paroxística (reversão espontânea ou após tratamento em até 7 dias), Persistente (episódios com duração maior que 7 dias), - Permanente (casos em que não houve sucesso de reversão). Outro dado para classificar é se é valvar (estenose mitral reumática, prótese mecânica ou biológica em posição mitral ou plastia mitral prévia) ou não valvar.

No Brasil a FA atinge 1,8% da população, observando-se uma concentração maior nos pacientes jovens devido à cardiopatia reumática, e menor em pacientes octagenários explicado provavelmente pela morte prematura dos pacientes portadores de FA devido a cardiopatias, acidente vascular encefálico ou não tratados adequadamente^{3,4}.

A FA está associada de forma independente com um risco duas vezes maior de mortalidade por todas as causas nas mulheres e um aumento de 1,5 vezes nos homens. A morte por acidente vascular cerebral pode ser atenuada em grande parte pela anticoagulação, enquanto que outras mortes cardiovasculares, por exemplo devido a insuficiência cardíaca e morte súbita, permanecem comuns mesmo em pacientes com AF tratados adequadamente².

Estudos demonstraram que 20 a 30% dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico tem diagnóstico de FA antes, durante ou após o evento inicial^{5,6,7}. Lesões no cérebro, comprometimento cognitivo^{8,9}, redução na qualidade de vida^{10,11} e humor deprimido¹², são comuns em pacientes com FA. Cerca de 10 a 40% dos pacientes com FA são hospitalizados a cada ano^{13,14,15}. Também pode ser observada a piora da classe funcional em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁵.

Por outro lado, não há dados convincentes que demonstrem efeitos clínicos benéficos em pacientes que respondam a medicamentos para controle da frequência. A melhora na classe funcional não foi demonstrada em ensaios randomizados²³.

O diagnóstico requer o registro do ritmo por meio de um eletrocardiograma (ECG), mostrando o padrão típico de FA: intervalos RR irregulares e sem ondas P discerníveis e distintas².

Com base na apresentação, duração e término espontâneo dos episódios, a Sociedade Brasileira de Cardiologia classifica a FA em 4 tipos: paroxístico (revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias de seu início), persistente (duração superior a 7 dias), persistente de longa duração (duração superior a 1 ano), e permanente (as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas)¹⁶.

A Sociedade Europeia de Cardiologia² propõe a avaliação de 5 domínios para o manejo de pacientes com FA crônica ou aguda:

1. Instabilidade hemodinâmica ou limitação, sintomas graves;
2. Presença de fatores de risco (por exemplo, sepse ou FA pós-operatório) e condições cardiovasculares subjacentes;
3. Risco de acidente vascular cerebral - necessidade de anticoagulação;
4. Frequência cardíaca - necessidade de controle;
5. Avaliação de sintomas - decisão de controle de ritmo.

O tratamento da FA consiste basicamente na profilaxia de eventos tromboembólicos e no controle da frequência ou do ritmo cardíaco. Para o controle do ritmo utilizam-se medicamentos antiarrítmicos, cardioversão elétrica, e as técnicas de ablação por cateter e ablação cirúrgica. Estudos clínicos randomizados não foram capazes de demonstrar redução de eventos tromboembólicos ou de mortalidade com o controle do ritmo^{17,18,19}, porém verifica-se a redução dos sintomas, do número de internações e melhora na qualidade de vida. Em pacientes com insuficiência cardíaca, pode haver redução de internação e melhora da fração de ejeção. Para estratégia de controle de ritmo, a ablação por cateter se mostrou mais eficaz que o uso de medicamentos antiarrítmicos isoladamente^{20,21}.

2. TECNOLOGIA

Ablação cirúrgica

Segundo Sant'anna et al²², O tratamento cirúrgico da FA se baseia em conceitos simples: 1) *O estímulo elétrico cardíaco não se propaga por cicatrizes. Necessita de miocárdio normal para progredir. Não o encontrando, extingue-se. Não volta pelo mesmo trajeto, devido ao período refratário.* 2) *A fibrilação atrial resulta de dois ou mais circuitos de reentrada no miocárdio atrial, com propagação errática aos ventrículos.*

3) *Havendo função sinusal normal, o estímulo, originado no nó sinusal, comandará a contração atrial, desde que não se formem circuitos de reentrada. Na ausência de atividade sinusal, outra porção do átrio assume o comando da estimulação.* 4) *Retornando à contração atrial rítmica, restaura-se a função de transporte atrial e elimina-se essa causa de tromboembolismos.* 5) *A frequência ventricular será determinada pelo comando atrial.*

O objetivo da ablação é a manutenção do ritmo sinusal sendo a cirurgia de Cox-Maze III (ou cirurgia do labirinto) a técnica padrão para o tratamento cirúrgico¹⁶. Neste procedimento, que requer circulação extracorpórea e cardioplegia (45 a 60 minutos quando realizada por *experts*), incisões no átrio direito e esquerdo e criolesões são construídas para interromper os circuitos múltiplos e desorganizados de reentradas que caracterizam a FA. As bases da cirurgia de Cox-Maze são o isolamento das veias pulmonares e a ressecção do apêndice atrial; fatores esses mantidos na maior parte das técnicas novas. A cirurgia geralmente é indicada para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca por outras doenças, como valvulopatias e cardiomiopatias isquêmicas. No entanto, mesmo com bons resultados (restauração do ritmo sinusal em 75 a 95% dos pacientes, baixo risco de AVC tardio, e pouca morbidade e mortalidade operatória) a cirurgia de Cox-Maze tem sido pouco utilizada devido a sua complexidade e a magnitude^{16,22}. Sistemas de mapeamento e ablação tem possibilitado a abordagem percutânea da FA, menos invasiva²². Tem-se ainda procedimentos combinando cirurgia epicárdica minimamente invasiva com mapeamento eletrofisiológico e ablação por cateter endocárdicos¹⁶.

Recomendação da ablação na FA para manutenção do ritmo sinusal segundo a diretriz da SBC:

- a. Pacientes com FA sintomática que serão submetidos a cirurgia cardíaca. (classe IIA; nível de evidência B)
- b. Cirurgia para tratamento exclusivo da FA em pacientes com FA sintomática, em quem o tratamento clínico ou a ablação por cateter tenham falhado ou não possam ser realizados (classe IIB; nível de evidência C).
- c. Pacientes com fibrilação assintomática que serão submetidos a cirurgia cardíaca por outra causa quando possível e com mínimo risco (classe IIB; nível de evidência C).
- d. Procedimentos híbridos (cirúrgicos epicárdicos e por cateter endocárdicos) podem ser realizados para tratar pacientes com FA persistente ou persistente de longa duração, sintomáticos, refratários a um ou mais medicamentos antiarrítmicos das classes I e III, nos quais houve falha na ablação por cateter ou esta não pôde ser realizada (classe IIB; nível de evidência C).

Classes de recomendação:

Classe I - Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz.

Classe II - Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento.

- Classe IIA - Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.

- Classe IIB - Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.

Classe III - Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Níveis de evidência:

Nível A - Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados

Nível B - Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C - Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Riscos do procedimento

Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados publicada em 2014 por Phan et al²³ não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os procedimentos de cirurgia cardíaca+ ablação e cirurgia cardíaca: mortalidade em 30 dias (5.3% vs 3.8%; OR, 1.23; 95% CI 0.65 to 2.39; p=0.53), eventos neurológicos (4.9% vs 5.8%; OR, 0.86; 95% CI 0.37 to 2.04; p=0.74), implante de Marca-passo (5.8% vs 8.3%; OR, 0.88; 95% CI 0.51 to 1.51; p=0.64), reprocimento cirurgico por sangramento(7.6% vs 5.6%; OR, 1.28; 95% CI 0.64 to 2.55; p=0.48). O único desfecho desfavorável à cirurgia+ablação foi o tamponamento (2.1% vs 9.0%; OR, 0.25; 95% CI 0.08 to 0.82; p=0.02).

Outros desfechos clínicos sem diferença estatisticamente significativa entre grupos(ablação + cirurgia vs cirurgia) são mediastinite, eventos tromboembólicos, infarto do miocárdio, disfunção renal e pneumonia ou efusão pleural²⁴.

3. PERGUNTA CLÍNICA

A ablação cirúrgica é custo-efetiva em pacientes com FA submetidos a cirurgia cardíaca?

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

Demandante: Instituto Nacional de Cardiologia

População	Pacientes com fibrilação atrial e doença estrutural
Intervenção	Cirurgia cardíaca + Ablação
Comparação	Cirurgia cardíaca
Desfechos	Controle do ritmo
Tipo de estudo	Metanálises ; Ensaios clínicos randomizados;

Evidências descritas pelo demandante: suspeita de recorrência de FA a curto prazo.

5. MÉTODO

Realizou-se uma revisão rápida sobre o tema e análise crítica dos achados a partir das Diretrizes Brasileiras¹⁶ e Européia² para Fibrilação Atrial, e da diretriz da Sociedade de Cirurgiões Torácicos para o tratamento cirúrgico da FA²⁵; além de busca manual de artigos sobre o tema.

Foram descritos os principais resultados disponibilizados no banco de dados da instituição, e foi realizada uma reunião com a equipe cirúrgica do INC para discussão do tema e registro da opinião de especialistas.

Os insumos para o procedimento foram identificados junto ao serviço de almoxarifado. Os custos diretos foram estimados utilizando por base o SIGTAP²⁶ e preço das últimas compras realizadas pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

6. RESULTADOS

A Sociedade de Cirurgiões Torácicos²⁵ realizou uma revisão sistemática sobre o tema para elaborar as diretrizes de 2017, que teve como objetivo padronizar as indicações para a realização da ablação cirúrgica da FA:

- Classe I, nível de evidência (NE) A: ablação concomitante à cirurgia de valva mitral (troca valvar ou plastia).
- Classe I, NE B: ablação concomitante à cirurgia de troca valvar aórtica e/ou cirurgia de revascularização do miocárdio.
- Classe IIA, NE B: Ablação em pacientes sem doença cardíaca estrutural, porém refratários ao uso de medicação antiarrítmica e/ou ablação por cateter.

Os autores embasaram tais recomendações em diversos artigos, dentre eles 3 meta-análises^{23,24,27}.

Em 2014, Phan et al²³ realizaram uma meta-análise contendo apenas estudos randomizados. No total foram selecionados 16 estudos, num total de 1.082 pacientes, sendo que 607 foram submetidos a cirurgia cardíaca e ablação cirúrgica e 475 submetidos apenas a cirurgia cardíaca. Destes, 4 estudos fizeram um acompanhamento por um período maior que 1 ano. O número de pacientes em ritmo sinusal foi maior naqueles submetidos a ablação, se mantendo por um período de acompanhamento mais longo. Não foram encontradas diferenças de mortalidade entre os 2 grupos. 10 estudos avaliaram eventos neurológicos, que também não apresentaram diferença entre os grupos. A qualidade de vida não foi avaliada nesse estudo. No mesmo ano estes autores realizaram uma outra meta-análise²⁸ para avaliar a ablação cirúrgica em pacientes submetidos apenas a cirurgia cardíaca de valva mitral. Foram selecionados 9 ensaios clínicos randomizados, com 496 pacientes no total. 270 pacientes foram submetidos à cirurgia de válvula e ablação e 226 apenas para cirurgia cardíaca. Destes 9 estudos, 3 fizeram acompanhamento por um período superior a 2 anos, sendo que 1 dos estudos acompanhou os pacientes por mais de 3 anos. Os desfechos mortalidade, implante de marca-passo, e acidente vascular cerebral (AVC) não tiveram diferenças significativas entre os grupos. Os pacientes que realizaram a ablação cirúrgica, apresentaram um ritmo sinusal com efeito duradouro (em 3 estudos o ritmo se manteve por mais de 1 ano).

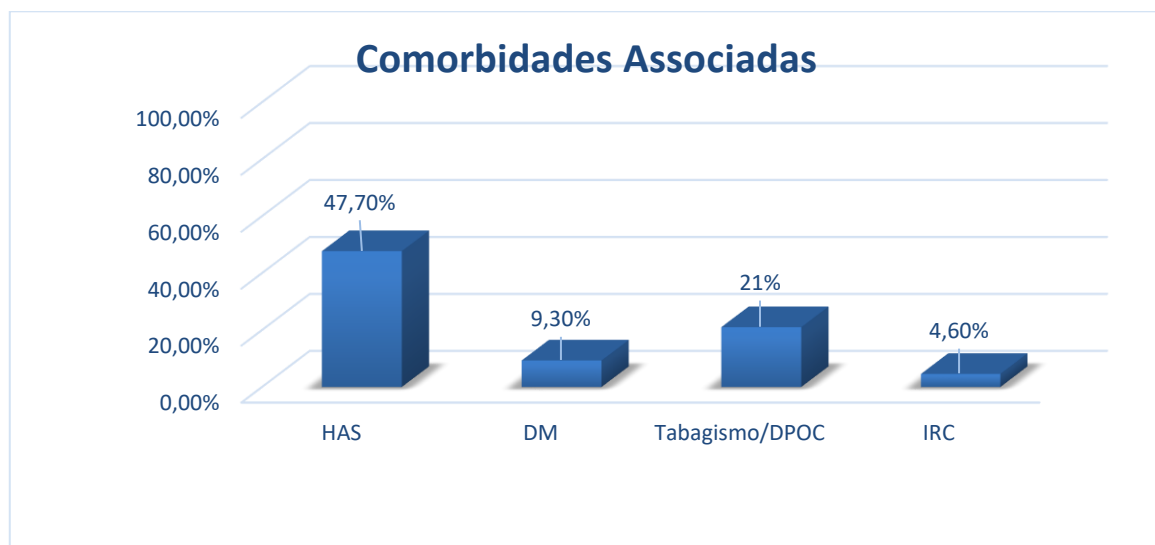
Barnet et al²⁸, em 2006, realizaram uma metanálise reunido 5885 pacientes de 69 estudos, porém com muitas limitações: 75% desses estudos eram retrospectivos, além disso, 42% possuíam menos de 50 pacientes e apenas 19% dos estudos tinham grupo controle. O tempo médio de acompanhamento foi de 22,9 meses – pouco, considerando-se que o objetivo primário desses estudos era de avaliar a eficácia de se manter o paciente em ritmo sinusal. Não foi encontrada diferença de mortalidade entre os grupos que foram submetidos a ablação cirúrgica ou não. Os pacientes submetidos a ablação apresentavam-se em ritmo sinusal, após o 1º ano, em cerca de 85% dos casos, enquanto o outro grupo apenas 30,8% dos pacientes estavam em ritmo sinusal. Porém, essa diferença reduziu ao longo do tempo, após o 3º ano da

ablação era de 85% no grupo intervenção e 60,9% no grupo sem ablação. No entanto, como eram estudos retrospectivos, a maioria sem grupo controle e sem um protocolo pré-definido, não podemos descartar a possibilidade dos pacientes terem sido submetidos a outras intervenções ao longo do tempo.

Cheng et al²⁴ publicaram em 2010 outra meta-análise na qual selecionaram 33 ensaios clínicos controlados, sendo 10 randomizados e 23 não randomizados, totalizando 4647 pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca. O grupo que foi submetido a ablação da FA apresentou uma taxa maior de pacientes em ritmo sinusal. No período de acompanhamento de 1-5 anos 74,6% dos pacientes mantiveram-se em ritmo sinusal contra 18,4% - considerando os estudos randomizados, OR 6,7, IC 95% 2,8-15,7. Não foi observada diferença de mortalidade, AVC, uso de medicações antiarrítmicas ou qualidade de vida. Ao analisar apenas os estudos não randomizados, observou-se uma redução de mortalidade dentro do grupo submetido a ablação, no entanto isso não se confirma nos estudos randomizados²³.

Resultados da ablação cirúrgica de FA realizada no INC entre 2008 e 2011: foram acompanhados 98 pacientes, sendo 77% mulheres (n=95), com mediana de idade de 51 anos (variando de 23 a 72 anos).

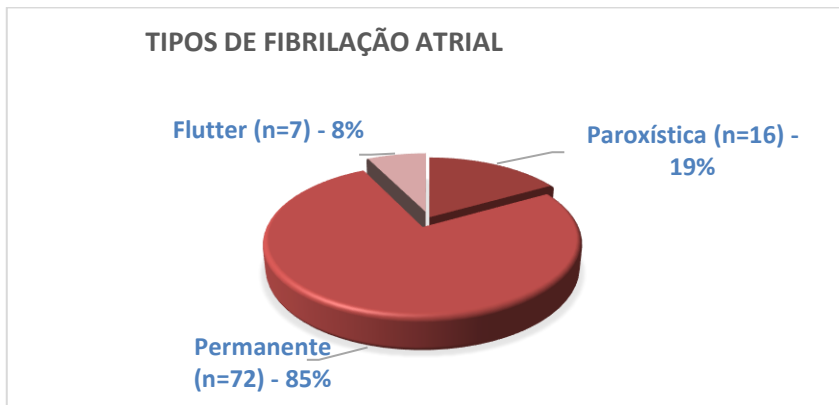
Figura 1 – Comorbidades associadas



HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC = insuficiência renal crônica.

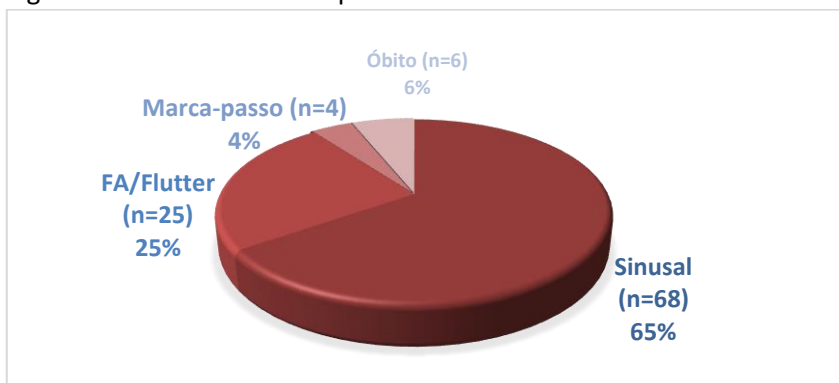
Fonte: banco de dados do INC.

Figura 2 – Tipos de FA



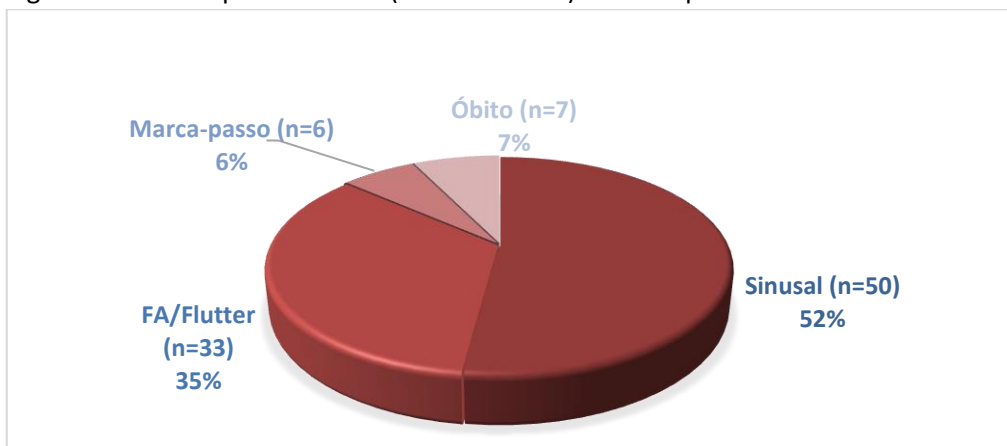
Fonte: banco de dados do INC.

Figura 3 – Ritmo na alta hospitalar



Fonte: banco de dados do INC.

Figura 4 – Ritmo após 12 meses (12 a 18 meses) de acompanhamento



Fonte: banco de dados do INC.

Custos do procedimento

Os custos da cirurgia foram estimados pelo valor do procedimento no SIGTAP²⁶, acrescido de suas compatibilidades. Para a ablação cirúrgica, utilizamos o valor de repasse do SIGTAP para a ablação, acrescido de suas compatibilidades e do material informado pelo almoxarifado do INC. (Tabela 2).

Tabela 2- Estimativas de custos dos procedimentos

Procedimento	Custo em reais	Fonte
04.06.01.081-1 - PLASTICA VALVAR C/ REVASCULARIZACAO MIOCARDICA	12.929,62	SIGTAP (competência 07/2017)
04.06.01.120-6 - TROCA VALVAR C/ REVASCULARIZACAO MIOCARDICA	17.955,65	SIGTAP (competência 07/2017)
04.06.01.080-3 - PLASTICA VALVAR	11.234,85	SIGTAP (competência 07/2017)
04.06.01.092-7 - REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA	12.228,22	SIGTAP (competência 07/2017)
04.06.05.007-4 - ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO TERAPÊUTICO II (ABLAÇÃO DE FA) + MATERIAL DO PROCEDIMENTO NO INC	24.182,64	SIGTAP (competência 07/2017) E MV 2000 (última compra)

Na tabela 3 encontram-se os custos finais dos procedimentos com a ablação cirúrgica.

Tabela 2- Estimativas de custos dos procedimentos + ablação cirurgica

Procedimento	Custo em reais
04.06.01.081-1 - PLASTICA VALVAR C/ REVASCULARIZACAO MIOCARDICA + ABLAÇÃO	39.112,26
04.06.01.120-6 - TROCA VALVAR C/ REVASCULARIZACAO MIOCARDICA + ABLAÇÃO	42.138,29
04.06.01.080-3 - PLASTICA VALVAR + ABLAÇÃO	35.417,49
04.06.01.092-7 - REVASCULARIZACAO MIOCARDICA C/ USO DE EXTRACORPOREA + ABLAÇÃO	36.410,86

7. RECOMENDAÇÃO INTERNACIONAL

As diretrizes brasileiras, americanas e europeias, apresentam indicações semelhantes para o procedimento de ablação de acordo com a classe de recomendação e o nível de evidência. A principal indicação é para paciente sintomático com FA paroxística refratário ou intolerante a pelo menos um medicamento antiarrítmico^{1,2,16}.

8. DISCUSSÃO

A literatura já consolidou a ablação cirúrgica da FA, quando realizada durante uma cirurgia cardíaca, principalmente da valva mitral, como um método seguro e eficaz para a reversão ritmo sinusal e manutenção do mesmo até pelo menos 1 ano.

Nenhum estudo conseguiu demonstrar outros benefícios para a realização do procedimento: redução de eventos tromboembólicos, mortalidade, consumo de medicamentos antiarrítmicos ou anticoagulantes orais. Não foram localizados nesta revisão rápida estudos com métodos adequados que demonstrem melhoria na qualidade de vida.

Muitos autores citam estudos que associam a fibrilação atrial a um pior prognóstico e assumem que sua reversão para ritmo sinusal fará com que o paciente tenha maiores benefícios e redução de eventos. **O estudo AFFIRM¹⁹ demonstrou que não faz diferença tentar reverter o paciente para ritmo sinusal ou mantê-lo em fibrilação atrial, o que nos sugere que a FA pode ser apenas um marcador de gravidade da doença, assim, sua reversão não traria melhor prognóstico, mas sim o tratamento da doença de base. A manutenção do ritmo sinusal não demonstrou estar associada a redução de outros desfechos primários, como AVC e morte.**

9. RECOMENDAÇÃO

Sugerimos a elaboração de um protocolo a ser pactuado com os Serviços.

A partir das evidências apresentadas e da opinião dos especialistas, recomenda-se que no INC, o procedimento de ablação cirúrgica seja realizado apenas em pacientes selecionados com quadros com FA:

- e sem doença estrutural de base (FA não valvar)
- resistentes a terapia medicamentosa antiarrítmica
- *Euroscore* baixo (menor que 5,5 logístico)
- Paroxística com pelos menos 1 internação prévia ou persistentes até 6 meses de duração

10. REFERÊNCIAS

1. Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joaquin E. Cigarroa, Joseph C. Cleveland, Jamie B. Conti, Patrick T. Ellinor, Michael D. Ezekowitz, Michael E. Field, Katherine T. Murray, Ralph L. Sacco, William G. Stevenson, Patrick J. Tchou, Cynthia M. Tracy and Clyde W. Yancy. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2014;130:2071-2104, originally published March 28, 2014 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
2. Eckardt L, Häusler KG, Ravens U, Borggrefe M, Kirchhof P. [ESC guidelines on atrial fibrillation 2016 : Summary of the most relevant recommendations and modifications]. *Herz*. 2016 Dec;41(8):677-683. Review. German. PubMed PMID: 27847992.
3. Marcolino, M. S., Palhares, D. M. F., Benjamin, E. J., & Ribeiro, A. L. (2015). Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*, 17(12), 1787–1790. <http://doi.org/10.1093/europace/euv185>
4. Kawabata-Yoshihara LA, Benseñor IM, Kawabata VS, Menezes PR, Scazufca M, Lotufo PA. Prevalência de achados eletrocardiográficos no paciente idoso: estudo envelhecimento e saúde de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):651-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001200015>
5. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
6. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:276–281.
7. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357–3364.
8. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316–321.
9. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542–547.
10. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184: E329–336.
11. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
12. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a

longitudinal analysis— data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17:1354–1362.

13. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
14. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
15. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37: 277–284.
16. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 June 29]; 106(4 Suppl 2): 1-22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016003100001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160055>.
17. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21; 41(10): 1690–1696.
18. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 7; 43(7): 1201–1208. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.032
19. D. G. Wyse, A. L. Waldo, J. P. DiMarco, M. J. Domanski, Y. Rosenberg, E. B. Schron, J. C. Kellen, H. L. Greene, M. C. Mickel, J. E. Dalquist, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5; 347(23): 1825–1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328
20. Bramah N. Singh, Steven N. Singh, Domenic J. Reda, X. Charlene Tang, Becky Lopez, Crystal L. Harris, Ross D. Fletcher, Satish C. Sharma, J. Edwin Atwood, Alan K. Jacobson, et al. *Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 2005 May 5; 352(18): 1861-1872. doi: 10.1056/NEJMoa041705
21. Hagens EV, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg PM, Rienstra M, Ranchar AV, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *American Heart Journal*, volume 149, issue6, pages 1106-1111. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.11.030>.
22. Sant'Anna RT, Lima GG, Leiria TLL, Kalil RAK. Tratamento cirúrgico para fibrilação atrial. *Relampa* 2010;23(4):239-245.

23. Phan K, Xie A, La Meir M, Black D, Yan TD. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100(9):722-30
24. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations*. 2010;5(2):84-96.
25. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;103(1):329-41.
26. Ministério da Saúde . Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP- SUS), versão 1.4.1703301403 . Competência Julho de 2017. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>. Acesso em: 07 de julho de 2017.
27. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(5):1029-35.
28. Phan K, Xie A, Tian DH, Shaikhrezai K, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2014;3(1):3-14.



DENOSUMABE PARA TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

Letícia Wigg de Araujo Lagos

Julho 2019

SUMÁRIO

1.CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	21
2.TECNOLOGIA/INTERVENÇÃO.....	25
3.ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	26
4.RESULTADOS.....	28
5.RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	34
6.RECOMENDAÇÃO	35
7.REFERÊNCIAS.....	37
APÊNDICES	40

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é considerada um grande problema de saúde pública no mundo devido a sua elevada prevalência. Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidos por esta doença¹. Aproximadamente 30% das mulheres na pós-menopausa nos países desenvolvidos têm osteoporose, sendo que pelo menos 40% dessas mulheres irão apresentar uma ou mais fraturas por fragilidade ao longo da vida². O envelhecimento das populações em todo o mundo será responsável por um grande aumento na incidência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa³.

No Brasil, estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000, com uma taxa anual de 100 mil fraturas de quadril. Entretanto, apenas uma a cada três pessoas com osteoporose é diagnosticada; dessas, apenas uma em cada cinco recebe algum tipo de tratamento. Dados exatos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos, ainda são escassos no Brasil, um país grande, com características extremamente diversas entre as regiões^{3,4}.

A osteoporose é clinicamente definida como uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas⁵. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade⁶.

Trata-se de uma patologia silenciosa, cuja progressão é gradual e indolor, geralmente não demonstrando sintomas até a ocorrência da primeira fratura⁷. A maioria das fraturas decorrentes da osteoporose levam a mudanças esqueléticas, com deformidades, causando dor e podendo levar a invalidez ou mesmo a morte⁸. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte⁶.

A ocorrência das fraturas aumenta diretamente com a idade. A diminuição da densidade óssea reflete o efeito de diversos processos associados⁹.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose podem ser divididos em modificáveis e fixos. Os fatores de risco fixos incluem a idade avançada, o sexo feminino, história familiar de osteoporose, fratura prévia e etnias amarela e branca. Entre os fatores modificáveis

estão a ingestão de álcool, uso de cigarro, dieta com baixos índices de cálcio, atividade física insuficiente, índice de massa corporal (IMC) elevado e quedas frequentes¹⁰.

A osteoporose se desenvolve como consequência de uma desordem no processo de remodelação óssea. Durante a menopausa ocorre como consequência da redução na produção de estrogênio, assim, a renovação óssea encontra-se aumentada, com formação óssea diminuída em cada unidade de remodelação, processo que leva a perda de massa óssea¹⁰.

Os estrogênios, por sua ação antirreabsortiva, atuam prevenindo a perda de massa óssea, diminuindo o risco de fraturas. Dessa forma, a reposição de estrogênio é um dos objetivos da terapia de reposição hormonal em mulheres climatéricas, prevenindo a perda óssea em mulheres na pós-menopausa, diminuindo o risco de fraturas¹¹. Estima-se que as mulheres, entre os 40 anos e a menopausa, percam aproximadamente 0,5% a 3% de sua massa óssea por ano e que após esse período a perda tem seu ritmo acelerado para 2% a 3% ao ano⁹.

Fatores genéticos também são responsáveis pelas variações na massa óssea em diferentes grupos étnicos e raciais. Indivíduos da raça negra possuem maior pico de massa óssea e, portanto, são menos predispostos a sofrerem de osteoporose que brancos e asiáticos¹¹.

Outro importante fator de risco para uma nova fratura é a ocorrência de uma fratura inicial. Um risco aumentado de 86% para qualquer fratura nova foi demonstrado em pessoas que já sofreram fratura. Da mesma forma, pacientes com história de fratura vertebral têm um aumento de 2,3 vezes no risco de fratura de quadril e um aumento de 1,4 vezes no risco de fratura do antebraço distal¹².

Os principais tipos de osteoporose descritos são: osteoporose pós-menopausa, osteoporose senil (pessoas com mais de 70 anos) e osteoporose secundária (atinge pessoas com doença renal, doença hepática, doença endócrina, desordens hematológicas ou que usam alguns medicamentos, como por exemplo, corticóides)¹³.

O exame mais adequado para o diagnóstico da osteoporose é a densitometria óssea (DMO), que permite avaliar o estágio da doença e serve como método de acompanhamento do tratamento. É um exame indolor que mede a massa óssea na coluna vertebral e no fêmur¹³.

A OMS define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea identificada na DMO é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem¹⁴. Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como score T, deve ser usado para definir a doença.

Além disso, a fratura recente em qualquer grande sítio esquelético em um adulto com mais de 50 anos de idade deve ser considerada como um evento significativo para o diagnóstico da osteoporose¹⁵.

O risco de fratura, entretanto, é multifatorial, com fatores clínicos já citados contribuindo para o risco além daquele refletido pelos resultados da densitometria óssea, indicando que deveria haver uma análise integrada entre o exame padrão e os fatores de risco clínicos. Baseado nisso, a OMS desenvolveu o índice FRAX® (*Fracture Assessment Tool*), que avalia os fatores de risco pessoal associados ou não aos resultados da DMO, calculando o risco de um indivíduo com idade entre 40 e 90 anos, sem tratamento, ter fratura osteoporótica em 10 anos¹⁶.

O FRAX® calcula o risco maior de fratura osteoporótica com base na validação internacional de fatores individuais de risco, incluindo idade, sexo, peso, altura, ocorrência de fratura prévia, história de fratura de quadril em mãe ou pai, tabagismo atual, uso de glicocorticoides (5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses), artrite reumatóide, outras condições clínicas associadas a osteoporose (hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingestão alcoólica de três ou mais doses/dia e osteoporose. Entretanto, esse instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira¹⁶.

Além da história clínica e exame físico podem ser colhidos exames laboratoriais como hemograma, dosagem de cálcio, albumina, creatinina e cálcio urinário de 24 horas. Os exames laboratoriais são realizados para excluir outros diagnósticos que apresentem clínica semelhante a osteoporose, como por exemplo: osteomalácia e mieloma múltiplo. Além disso, avaliam a gravidade da doença e são utilizados para acompanhamento do tratamento¹⁷.

Em 2050, a incidência mundial de fratura de quadril deve aumentar em 240% nas mulheres e 310% nos homens. O número estimado de fraturas de quadril em todo o mundo aumentará de 1,66 milhão em 1990 para 6,26 milhões em 2050¹⁸. Dessa forma, é necessário avaliar a eficácia de novos medicamentos em comparação com os já consagrados.

1.2 - Tratamento recomendado

A prevenção e o tratamento da osteoporose são feitos por meio de ações medicamentosas e não medicamentosas.

As medidas não medicamentosas procuram alterar os fatores de risco modificáveis, como por exemplo:

- Assegurar aporte alimentar de cálcio e vitamina D: é necessário que os níveis de cálcio e vitamina D estejam dentro do padrão necessário, pois estão diretamente relacionados com a formação e manutenção de massa óssea. O cálcio é absorvido pelos ossos e a vitamina D auxilia essa absorção e ajuda a melhorar o desempenho muscular, o equilíbrio e a diminuir o risco de queda;
- Exercício físico: tem papel importante no aumento e na preservação da massa óssea. Além disso, aumenta a densidade muscular, a resistência, a força e equilíbrio, além de reduzir o número de quedas;
- Prevenção de quedas: importante realizar a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos além de medidas de segurança do ambiente;
- Redução ou interrupção do uso de cigarro, cafeína e álcool¹⁹.

A ingestão adequada de cálcio deve ser de 1200 mg por dia a partir dos 51 anos, para ambos os sexos, e o limite máximo tolerável para ingestão de cálcio são 2500 mg diários²⁰. É recomendada a ingestão de vitamina D de 800-1.000 UI por dia. Caso o paciente não consiga alcançar os níveis indicados através da alimentação, é possível utilizar suplementos de cálcio e colecalciferol²¹.

A terapia medicamentosa da osteoporose pode ser dividida em duas categorias principais de acordo com a forma de ação: fármacos que inibem a reabsorção óssea e os que estimulam a formação óssea.

Os fármacos que inibem a reabsorção consistem na terapia de reposição hormonal, nos bifosfonatos, nos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio e na calcitonina. Os agentes que estimulam a formação óssea incluem o fluoreto e a teriparatida²².

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) o tratamento medicamentoso padrão é feito com bifosfonatos, sendo que os mais utilizados e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são: Alendronato de sódio, Risedronato de sódio e o Pamidronato dissódico. Os bifosfonatos apresentam eventos adversos: fraturas atípicas com o uso prolongado e problemas gastrointestinais devido a administração oral¹⁹.

O Alendronato e o Risedronato são bifosfonatos de terceira geração, utilizados por via oral, em dose diária ou semanal²³. O Pamidronato é um bisfosfonato de segunda geração, é administrado por via intravenosa, uma vez a cada três meses e pode ser utilizado por pacientes com intolerância à administração oral¹⁹. O Pamidronato associado a ingestão de cálcio e

vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa²⁴.

A calcitonina sintética atua diminuindo os níveis plasmáticos de cálcio através da inibição da atividade osteoclástica, com conseqüente diminuição da atividade absorptiva dessas células. É administrada por via subcutânea ou na forma de spray nasal, com efeitos rápidos, porém com duração limitada devido ao desenvolvimento de taquifilaxia, que ocorre dentro de poucos dias após o início do uso²².

Outro medicamento que atua na reabsorção óssea é o Denosumabe. Em estudos de comparação com o placebo, o Denosumabe demonstrou ser seguro e eficaz²⁵, sendo necessários estudos que o comparem com o tratamento padrão utilizado no SUS.

2. TECNOLOGIA

O Denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido por tecnologia de DNA recombinante, desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia LTDA.

Ele atua inibindo a proteína RANKL (ligante RANK) que atua como o sinal principal para a remodelação óssea. A afinidade entre o Denosumabe e a proteína RANKL evita a ativação do seu receptor RANK que fica localizado na superfície de precursores dos osteoclastos e nos próprios osteoclastos. A prevenção da ligação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea²⁶.

O Denosumabe é indicado, segundo a bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com um risco aumentado de fraturas, reduzindo significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril.

Estudos pós comercialização indicaram casos de reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento, incluindo erupção na pele, edema facial, eritema e reações anafiláticas. Foram relatados também casos de hipocalcemia sintomática grave, dor musculoesquelética e hiperparatireoidismo por elevação acentuada do hormônio da paratireóide em pacientes com insuficiência renal grave ou em diálise.

Foi registrado na ANVISA, em outubro de 2011, com o nome comercial Prolia[®] sob o número 102440008. Esse registro tem data de vencimento em maio/2021²⁶.

Em 2010, o Prolia[®] foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e risco de fraturas, definido como história de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura, ou parapacientes que falharam

ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível²¹.

A dose recomendada de Prolia[®] é de 60 mg/ml administrados na forma de uma injeção subcutânea única, a cada seis meses, na coxa, no abdômen ou na face posterior do braço. Os pacientes que utilizam o Denosumabe devem ser adequadamente suplementados com 1.000mg/dia de cálcio e 400 UI/ dia de vitamina D²⁶.

2.1 - Custo do Tratamento

A dose recomendada do Denosumabe é 60mg/ml (seringa pré preenchida) a cada seis meses. Dessa forma, o custo semestral do medicamento varia conforme a tabela 1, pois é administrado domiciliar, pelo próprio paciente, sem custos adicionais.

Tabela 1: Custo do Denosumabe (Prolia[®]) de acordo com valores da CMED

Medicamento	Dose recomendada	ICMS 0% PF	ICMS 0% PMC	ICMS 20% PF	ICMS 20% PMC
Denosumabe (Prolia [®])	60mg/ml (seringa pré preenchida)	R\$ 558,46	R\$ 772,04	R\$ 698,08	R\$ 965,05

Fonte: Portal da ANVISA – Câmara de regulação do mercado de medicamentos²⁷ CMED - Câmara de regulação do mercado de medicamentos; ICMS – imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços, informado o maior e menor percentual; PF – preço de fábrica; PMC – preço máximo ao consumidor.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 - Pergunta estruturada

O Denosumabe é mais eficaz e seguro que os bifosfonatos em reduzir o número de fraturas de quadril e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose?

Tabela 2. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Mulheres pós-menopausa com osteoporose
Intervenção	Denosumabe
Comparação	Bifosfonatos
Desfechos	Redução de fraturas de quadril e vertebrais; Eventos adversos;
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise

Fonte: elaboração própria

3.2 - Busca por evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline e Lilacs utilizando-se uma combinação dos termos referentes a osteoporose pós-menopausa e Denosumabe. Além disso, foram incluídos estudos considerados relevantes após busca por referências cruzadas.

As estratégias de busca foram compatíveis com os descritores de cada base pesquisada, conforme descrito no Apêndice A. Além disso, foram usados termos livres localizados na literatura para ampliar a busca.

Foram incluídos apenas artigos que tenham atendido aos seguintes critérios:

- População:

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção estudada foi aplicada no grupo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

- Intervenção:

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção utilizada tenha sido o Denosumabe.

- Comparador:

Foram incluídas publicações nas quais o comparador utilizado tenham sido os bifosfonatos.

- Desfechos:

Foram incluídas publicações que descrevam ao menos um dos desfechos mencionados no PICOS/ item desfecho.

- Tipo de estudos:

Foram incluídas apenas revisões sistemáticas com ou sem metanálise sobre o tema.

- Idiomas:

A busca de publicações foi realizada sem qualquer restrição inicial de idioma, embora posteriormente, na fase de seleção, tenham sido incluídos apenas estudos publicados em português e inglês.

- Período dos estudos:

Não houve restrição de data.

Foram excluídos: artigos duplicados e artigos outros que não revisão sistemática.

A seleção foi realizada apenas por um revisor, em duas fases distintas, sendo inicialmente pela análise do título e resumo e posteriormente pelo texto completo.

A lista com os artigos excluídos e os motivos das suas exclusões se encontra no Apêndice B.

Os artigos que atenderam aos critérios definidos anteriormente foram avaliados quanto a qualidade do seu rigor metodológico segundo critérios definidos pela ferramenta AMSTAR 2. A avaliação da qualidade metodológica também foi realizada por um revisor.

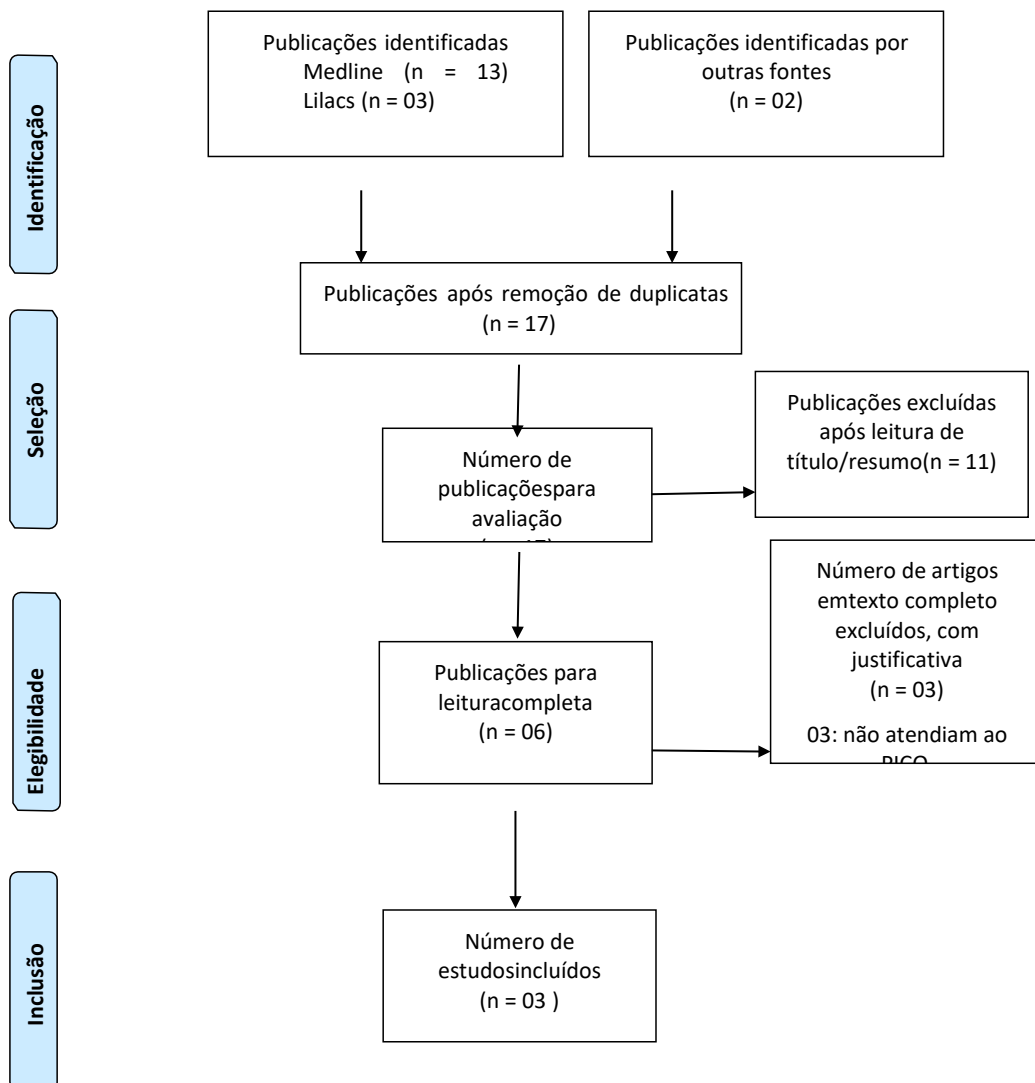
O AMSTAR 2 avalia o grau da confiança geral nos resultados descritos na revisão sistemática definindo quatro domínios: alto grau de confiança, moderado grau de confiança, baixo grau de confiança e grau de confiança criticamente baixo²⁸. Dessa forma, foram apresentados e discutidos os resultados das revisões sistemáticas que foram classificadas como alto ou moderado grau de confiança. As revisões sistemáticas excluídas após o AMSTAR 2 encontram-se listadas no Apêndice B.

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

A seleção dos estudos encontra-se descrita na figura 1. O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 16 artigos e dois foram incluídos por referência cruzada devido a sua relevância, totalizando 18 artigos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Adaptado do fluxograma PRISMA. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Destes, 15 foram excluídos pelos seguintes motivos: um era duplicado, dois eram revisões sistemáticas de avaliações econômicas, um comparou a tecnologia com placebo e 11 não correspondiam ao PICO definido. Foram incluídas três revisões sistemáticas na análise.

As três revisões sistemáticas incluídas foram avaliadas quanto a sua qualidade metodológica de acordo com o instrumento AMSTAR 2, conforme demonstrado no Apêndice C^{29,30,31}. Das três revisões sistemáticas, duas foram classificadas como de

moderada qualidade metodológica^{29,30} e uma como de qualidade metodológica criticamente baixa³¹. Assim, foram apresentados e discutidos apenas os resultados provenientes das revisões sistemáticas de moderada qualidade metodológica.

As duas revisões sistemáticas analisadas são apresentadas a seguir.

A revisão sistemática com metanálise de Lin T. et al (2012) teve como objetivo comparar a eficácia do Denosumabe e do Alendronato em reduzir o risco de fratura e aumentar a massa óssea em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Além disso, foi realizada avaliação da segurança dos dois medicamentos relacionada aos seguintes desfechos: risco de eventos adversos, risco de eventos adversos graves, risco de neoplasia e risco de infecção.

Foram recuperados ensaios clínicos randomizados, sem limitação de data e idioma, por dois revisores independentes, nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Data Base of Systematic Review*. A estratégia de busca foi adequada a cada base de dados.

Os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos foram: mulheres com osteoporose na pós-menopausa tratadas ou não tratadas, a intervenção e o comparador eram respectivamente, 60mg de Denosumabe aplicada por via subcutânea a cada 6 meses e 70mg de Alendronato por via oral, com seguimento de um ano de tratamento, os desfechos avaliados foram incidência de fratura, alterações na massa óssea.

Os critérios de exclusão foram: estudos que continham pacientes com antecedentes da doença óssea metastática e estudos de fase I, estudos observacionais, relatos de caso e revisões. A partir desses critérios foram incluídos quatro estudos na revisão sistemática (n = 2041).

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta da Cochrane e os quatro estudos apresentaram baixo risco de viés.

A extração dos dados também foi realizada por dois revisores independentes, incluindo dados relacionados ao desenho de estudo, tamanho da amostra, dados demográficos da população incluída, duração do estudo, protocolo de utilização da intervenção e do comparador, perda de seguimento e desfechos.

Dos quatro ensaios clínicos incluídos todos eram duplo cego, multicêntricos, sendo que dois eram de fase II e um de fase III. A população alvo do estudo eram mulheres com osteoporose na pós-menopausa, com a média de idade de 60 a 68 anos.

Dois estudos compararam diretamente o Denosumabe e o Alendronato, enquanto os outros dois tinham como grupo controle o placebo.

Em relação a redução do risco de fratura, o grupo de pacientes que recebeu o

Denosumabe teve maior risco de fraturas quando comparado ao grupo do Alendronato, porém sem diferença estatística significativa (RR=1,42; IC 95% 0,84-2,40). A heterogeneidade entre os estudos foi insignificante ($I^2 = 0\%$).

A densidade óssea foi avaliada pela DMO em diferentes áreas do esqueleto. Ambos os tratamentos demonstraram aumento da densidade óssea após seis e doze meses quando comparados a avaliação inicial. Entretanto, o grupo tratado com Denosumabe apresentou um ganho maior de densidade óssea, mas não conseguiu reduzir o risco de fraturas quando comparado ao Alendronato, conforme apresentado a seguir nos diferentes sítios avaliados:

- Rádio distal: RR 0,65 (IC 95% 0,17 – 1,13) $p < 0,01$ (após 6 meses de tratamento);
- Rádio distal: RR 0,53 (IC 95% 0,18 – 0,89) $p < 0,01$ (após 12 meses de tratamento);
- Quadril: RR 0,63 (IC 95% 0,46 – 0,79) $p < 0,01$ (após 6 meses de tratamento);
- Quadril: RR 1,14 (IC 95% 0,93 – 1,36) $p < 0,01$ (após 12 meses de tratamento);
- Coluna vertebral: RR 0,66 (IC 95% 0,56 – 0,75) $p < 0,01$ (após 6 meses de tratamento);
- Coluna vertebral: RR 1,14 (IC 95% 0,49 – 1,11) $p < 0,01$ (após 12 meses de tratamento);
- Fêmur: RR 0,63 (IC 95% 0,57 – 0,69) $p < 0,01$ (após 6 meses de tratamento);
- Fêmur: RR 0,79 (IC 95% 0,42 – 1,15) $p < 0,01$ (após 12 meses de tratamento);

Em relação à segurança os autores concluíram que o risco de eventos adversos, eventos adversos graves, neoplasia e infecção apresentaram valores similares em ambos os grupos, com heterogeneidade insignificante nas quatro variáveis citadas ($I^2 = 0\%$ para eventos adversos; $I^2 = 0\%$ para eventos adversos graves; $I^2 = 15\%$ para risco de neoplasia; $I^2 = 27\%$ para risco de infecção).

- Eventos adversos: RR 0,91 (IC 95% 0,72 – 1,15) $p < 0,01$;
- Eventos adversos graves: RR 0,92 (IC 95% 0,63 – 1,33) $p < 0,01$;
- Neoplasia: RR 1,10 (IC 95% 0,65 – 1,86) $p < 0,01$;
- Infecção: RR 0,95 (IC 95% 0,79 – 1,15) $p < 0,01$;

Os autores concluíram que o Alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas, já o tratamento com Denosumabe foi mais eficaz no aumento da massa óssea. Além disso, o risco de eventos adversos não aumentou com o uso do Denosumabe.

Os autores utilizaram o GRADE para avaliar a qualidade da evidência para cada desfecho, conforme disposto a seguir:

- Risco de fratura: baixa;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea no Rádio distal em 12 meses: moderada;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea do Quadril em 12 meses: alta;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea na Coluna vertebral em 12 meses: moderada;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea no Fêmur em 12 meses: moderada;
- Risco de eventos adversos: baixa;
- Risco de eventos adversos graves: muito baixa;
- Risco de neoplasia: baixa;
- Risco de infecções: baixa.

Este estudo foi financiado pelos subsídios da Fundação Nacional de Ciência Natural da China e os autores declararam não haver conflitos de interesses.

A revisão sistemática com metanálise de Zhou Z. et al (2014) teve como objetivo avaliar a segurança do uso do Denosumabe em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, utilizando como comparadores os bifosfonatos (Alendronato, Ibandronato e Risedronato) e placebo.

Foram recuperados ensaios clínicos randomizados, sem limitação de data, nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *Cochrane Library* e *Springer link*. A estratégia de busca foi adequada a cada base de dados. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, com as dúvidas resolvidas por um terceiro revisor.

Os critérios de elegibilidade foram: ensaios clínicos randomizados, população de mulheres com osteoporose na pós-menopausa, estudos desenhados para avaliar a segurança do Denosumabe comparado com placebo ou bifosfonatos e que avaliassem os desfechos relacionados à segurança como: eventos adversos, eventos adversos graves, infecção, neoplasia, fratura não vertebral e morte.

Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, estudos sem data disponível, cartas, comentários ou revisões e publicações repetidas. Foram incluídos 11 estudos nessa revisão sistemática, entretanto, dois deles comparavam Denosumabe com placebo e bisfosfonato, totalizando 13 grupos de comparação.

A extração de dados também foi realizada por dois revisores independentes. Os dados extraídos para cada estudo selecionado foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, região, idade das mulheres, tamanho amostral, dosagem do Denosumabe e dados relacionados aos desfechos.

Os estudos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica utilizando o instrumento Jadad. Todos os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica para os critérios aplicados.

Sete estudos compararam Denosumabe com placebo e seis compararam Denosumabe com Alendronato. A população estudada foi mulheres na pós-menopausa, com idades entre 40 a 72 anos. O tempo do seguimento apresentou diferenças entre os estudos, variando de 9 meses a 3 anos.

A comparação do Denosumabe com placebo ou bifosfonatos mostrou uma diferença na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86 IC 95% 0,74 – 1,00 $I^2 = 14\%$), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23 IC 95% 1,00 – 1,52 $I^2 = 0\%$), os demais desfechos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas.

Foi realizada uma análise de subgrupos comparando os resultados dos grupos separadamente, e os resultados encontrados na comparação entre Denosumabe e bifosfonatos são apresentados a seguir:

- Qualquer evento adverso: RR=0.98, 95% CI=0.95-1.02;
- Evento adverso grave relacionado à infecção: RR=1.13, 95% CI=0.63-2.03;
- Evento adverso grave relacionada à câncer: RR=1.17, 95% CI=0.73-1.87;
- Risco de fratura não vertebral: RR=1.31, 95% CI=0.87-1.98;
- Morte: RR 0.72, 95% CI=0.20-2.59.

Dessa forma, entre os pacientes que receberam Denosumabe e bifosfonatos não foram apresentados dados que comprovem que há diferenças entre os dois tratamentos em qualquer dos desfechos avaliados.

Os autores declararam não haver conflito de interesse.

4.2 - Interpretação dos resultados

As duas revisões sistemáticas avaliadas apresentaram resultados controversos.

O estudo de Lin et al. concluiu que o Alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas e o Denosumabe mais eficaz no aumento da massa óssea, entretanto, os resultados não apresentavam diferenças estatísticas significativas. O estudo de Lin et al. descreveu que não

houve nenhuma diferença relacionada a diminuição do risco de fratura entre os dois grupos.

No estudo de Lin et al. a ferramenta GRADE foi aplicada para avaliar a qualidade da evidência em relação aos desfechos utilizados na revisão. Dos nove desfechos avaliados, um foi de qualidade muito baixa (risco de eventos adversos sérios), quatro foram de baixa qualidade (risco de fraturas, risco de eventos adversos totais, risco de neoplasia e risco de infecção), três de qualidade moderada (porcentagem de mudanças na densidade mineral do Rádio distal, porcentagem de mudanças na densidade mineral da Coluna vertebral e porcentagem de mudanças na densidade mineral do Fêmur) e um de alta qualidade (porcentagem de mudanças na densidade mineral do Quadril).

Esse estudo apresentou algumas limitações dentre elas o curto período de seguimento (um ano). Além disso, a população estudada era heterogênea em relação ao tratamento, foram alocadas mulheres sem tratamento prévio e mulheres previamente tratadas com Alendronato, o que pode ter contribuído para os resultados encontrados. O estudo apresentou um reduzido número de ensaios clínicos incluídos na análise, e todos os quatro foram financiados pela empresa fabricante do Denosumabe. Não foram avaliados outros bifosfonatos. Os resultados encontrados relacionados ao desfecho de interesse nesse Parecer Técnico Científico, risco de fraturas, não demonstrou superioridade no uso do Denosumabe e o GRADE demonstrou ser uma baixa qualidade da evidência.

O estudo de Zhou et al. indicou que o Denosumabe apresenta mais eventos adversos relacionados à infecção quando comparado ao placebo, não havendo diferença na segurança em comparação com os bifosfonatos. Além disso, demonstrou uma diferença na redução de fraturas não vertebrais, não demonstrando diferença estatisticamente relevante na densidade mineral óssea. Não foi realizada uma análise da qualidade da evidência para os desfechos avaliados. A amostra utilizada foi considerada pequena o que pode ter comprometido os resultados encontrados.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), publicou em maio de 2016, sua recomendação a respeito do Denosumabe. Definiu que o Prolia® deve ser reembolsado em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que apresentam alto risco de fratura ou que falharam ou são intolerantes a outras terapias disponíveis para osteoporose, se os seguintes critérios clínicos e condições forem

atendidas:

- Critérios Clínicos:

1. Risco elevado de fratura definido como: um risco moderado de 10 anos de fratura (10% a 20%) com uma fratura por fragilidade prévia; ou um risco alto de fratura de 10 anos (\geq 20%), conforme definido pela ferramenta da Associação Canadense de Radiologistas e Osteoporose Canadá (CAROC) ou pela ferramenta FRAX[®];

2. Contraindicação aos bifosfonatos orais.

Além disso, o CDEC em sua análise não encontrou diferença na eficácia e segurança quando comparou o Denosumabe e o Ácido Zoledrônico. Dessa forma, o CDEC condiciona a aprovação do Prolia[®] a uma redução no seu preço, devendo chegar aos patamares do Ácido Zoledrônico³².

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), publicou em outubro de 2010 sua recomendação a respeito do Denosumabe. O Denosumabe é recomendado como uma opção de tratamento para a prevenção primária ou secundária de fraturas osteoporóticas por fragilidade apenas em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas: que são incapazes de cumprir as instruções especiais para administrar Alendronato, Risedronato ou Etidronato, ou possuir intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos³³.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália atualizou em 2016 suas recomendações a respeito do Denosumabe. Esta tecnologia passa a ser recomendada para tratamento de osteoporose em pacientes com 70 anos ou mais, com um T-score de densidade mineral óssea de -2,5 ou menos, e o paciente não deve estar recebendo tratamento concomitante com qualquer outro agente que atue na reabsorção óssea³⁴.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não realizou estudos sobre o Denosumabe.

6. RECOMENDAÇÃO

As evidências científicas localizadas na literatura sobre o uso do Denosumabe no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa são escassas e com resultados controversos relacionados à eficácia. Além disso, as RS incluídas avaliaram a qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE, sendo classificada como baixa, demonstrando algumas limitações do estudo, sendo importante analisar com cautela os resultados encontrados.

Outro ponto importante refere-se a descrição de eventos adversos graves com o uso da

tecnologia, que devem ser considerados. Alguns estudos sugerem que o Denosumabe poderia ser utilizado em casos de intolerância aos bifosfonatos.

Além disso, as principais agências de avaliação de tecnologias do mundo não recomendam a utilização do Denosumabe em detrimento aos bifosfonatos, mas apenas em caso de falha terapêutica ou intolerância ao uso do mesmo.

Dessa forma, não é recomendada a administração de Denosumabe em mulheres na pós-menopausa com osteoporose como primeira linha, em substituição aos bifosfonatos com baixa qualidade da evidência.

7. REFERÊNCIAS

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
2. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective:How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
3. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*2006;38: S4-S9.
4. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Belgium, 2004.
5. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19:399-428.
7. McCloskey, E.V., Johansson, H., Oden, A. et al. *Osteoporos Int* (2009) 20: 811.
8. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 may; 156(5):1342-6.
9. Lanzillotti Haydée Serrão, Lanzillotti Regina Serrão, Trotte Ana Paula Rocha, Dias Alessandra Silva, Bornand Bruna, Costa Eduardo André Moura Martins. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. *Rev. Nutr.* 2003 June ; 16(2): 181-193.
10. Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(1), 23- 57.
11. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos Lúcia Costa-Paiva, Ana Paula Horovitz, Alan deOliveira Santos, Gislane Aparecida Fonsechi-Carvasan, Aarão Mendes Pinto- Neto RBGO - v. 25, nº 7, 2003.
12. Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebralfractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999;10:214-21.
13. Osteoporose: Cartilha para pacientes. Comissão de doenças osteometabólica e osteoporose. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2011.
14. WHO Scientific Group. Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 2003.

15. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Estados Unidos, 2014.
16. Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., & McCloskey, E. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 19(4), 385-97.
17. Marinho BC, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MM. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):434- 43.Review.
18. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-18.
19. Brasil. Portaria de nº 451, de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da osteoporose. *Diário Oficial da União*. nº 109. 10 de junho de 2014, Seção 1.
20. Food and nutrition board. Institute of Medicine. National Academy of Sciences: dietary reference intakes. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
21. FDA – Food and drug administration. Approves New Injectable Osteoporosis treatment for Postmenopausal Women. Estados Unidos, 2010.
22. Gleason, L. J., Menzies, I. B., Mendelson, D. A., Kates, S. L., & Friedman, S. M.(2012). Diagnosis and treatment of osteoporosis in high-risk patients prior to hip fracture. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*, 3(2), 79-83.
23. Bolland M.J.; Grey A.B.; Gamble G.B.; Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Estados Unidos, v. 95, n. 3, p. 1174-1181, dez 2009.
24. Eekman, D. A., Bultink, I. E., Heijboer, A. C., Dijkmans, B. A., & Lems, W. F. (2011). Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 167.
25. PROLYA. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro:GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2014. Bula de remédio.
26. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Brasília. Consulta de medicamentos.
27. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Brasília. Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED): Preços máximos demedicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) epreço máximo ao consumidor (PMC).
28. Shea BJ., Reeves BC., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., Moher D., Tugwell P., Welch V., Kristjansson E., Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

29. Zhou, Z.; Chen, C.; Zhang, J.; Ji, X.; Liu, L.; Zhang, G.; Cao, X. & Wang, P. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. Estados Unidos, v. 7, n. 5, p. 2113-2122, Maio. 2014.
30. Lin, T.; Wang, C.; Cai, X.Z.; Zhao, X.; Shi, M.M.; Ying, Z.M.; Yuan, F.Z.; Guo, C. & Yan, S.G. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. Reino Unido, v. 66, n. 4, p. 399-408, Abril. 2012.
31. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J*. 2019 Mar 11.
32. Denosumab. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINALRECOMMENDATION ; maio 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf>. Acesso em: 25.05.2019.
33. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE; outubro 2011. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>>. Acesso em: 25.05.2019.
34. Denosumab, injection, 60 mg/mL, Prolia®. PBAC; julho 2016. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/denosumab>>. Acesso em: 25.05.2019.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Estratégias de busca

Bases de dados	Data da busca	Estratégia de busca	Número de artigos identificados
Medline	13.04.2019	(((((("Osteoporosis, Postmenopausal"[MeSH Terms]) OR ((Bone Loss, Postmenopausal) OR Bone Losses, Postmenopausal) OR Postmenopausal Bone Losses) OR Postmenopausal Osteoporosis) OR Osteoporoses, Postmenopausal) OR Postmenopausal Osteoporoses) OR Perimenopausal Bone Loss) OR Postmenopausal Bone Loss) OR Bone Loss, Perimenopausal) OR Bone Losses, Perimenopausal) OR Perimenopausal Bone Losses) OR Osteoporosis, Post-Menopausal) OR Osteoporosis, Post Menopausal) OR Post-Menopausal Osteoporoses) OR Post-Menopausal Osteoporosis)))) AND ((denosumab) ORprolia))) AND systematic[sb]) Filters: Systematic Reviews	13
Lilacs	16.04.2019	((Osteoporosis) AND (denosumab OR prolia)) Filters: Systematic Reviews	3

APÊNDICE B - Artigos excluídos e os motivos das suas exclusões

Número	Artigo	Autor/ ano	Base de dados	Motivo da exclusão
1	Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Wilson LM. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
2	The effects of parathyroid hormone peptides on the peripheral skeleton of postmenopausal women. A systematic review	Metcalf LM. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
3	Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement	Anagnostis P. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
4	Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases.	Anastasilakis AD. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
5	Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women	Hiligsmann M. (2013)	Medline	Revisão Sistemática de avaliações econômicas
6	Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review	Brandão CM. (2012)	Medline/Lilacs	Revisão Sistemática de avaliações econômicas
7	Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis	Anastasilakis AD. (2009)	Medline	Não corresponde ao PICO
8	Effectiveness and safety of ibandronic acid in the treatment of osteoporosis	Contreras J. (2014)	Lilacs	Não corresponde ao PICO
9	Effectiveness of teriparatide to reduce the frequency of vertebral and non-vertebral fractures in adults at high risk of fracture	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2013)	Lilacs	Não corresponde ao PICO
10	Fracture prevention in postmenopausal women	Vestergaard P. (2011)	Medline	Comparou o Denosumabe com placebo apenas

APÊNDICE B - Artigos excluídos e os motivos das suas exclusões (continuação)

Número	Artigo	Autor/ ano	Base de dados	Motivo da exclusão
11	The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women.	Hopkins RB. (2011)	Medline	Não corresponde ao PICO
12	Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review.	Gallacher SJ. (2010)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois os desfechos avaliados são biomarcadores e não fraturas. Além disso, a análise dos bifosfonatos e Denosumabe é feita separadamente, não foram comparados.
13	Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review.	Diédhiou D. (2015)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois a população de interesse foi composta por homens e mulheres com osteoporose.
14	Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis.	Beaudoin C. (2016)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois a população de interesse foi composta por homens e mulheres com osteoporose.
15	Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review.	Chadran T. (2019)	Medline	Excluído após AMSTAR 2, pois foi classificado como de qualidade metodológica criticamente baixa.

APÊNDICE C – Qualidade da evidência de revisões sistemáticas (AMSTAR 2)

Questions	Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. Chandran T. (2019)	Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. Zhou Z. (2014)	Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. Lin T. (2012)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Partial yes	No	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial yes	Partial yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	No	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	0	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	0	Yes	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	0	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	0	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	0	Yes	Yes
Results	Critically Low quality review	Moderate quality review	Moderate quality review



USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA PREVENÇÃO DE ENXAQUECA CRÔNICA

Ariane de Jesus Lopes de Abreu

Setembro 2019

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA	46
2. TECNOLOGIA	48
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	52
4. RESULTADOS	53
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	56
6. RECOMENDAÇÃO	57
7. REFERÊNCIAS	58

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A enxaqueca é um distúrbio neurológico relacionado a cefaleia (dor de cabeça). Caracteriza-se por crises recorrentes constituídas por até quatro fases (nem sempre estão presentes todas elas)(1):

- Sintomas premonitórios: precedem a cefaleia por horas ou até dias. Nesta fase o paciente pode apresentar irritabilidade, com raciocínio e memorização mais lentos, desânimo e avidez por alguns tipos de alimentos.
- Aura: complexo de sintomas neurológicos que se desenvolve gradualmente (ao longo de no mínimo 5 minutos) e dura até 60 minutos. A aura típica é um distúrbio visual, perda ou distorção de um dos campos visuais ou parte deles. Às vezes associam-se parestesia (dormência) unilateral e/ou disfasia (transtorno na fala).
- Cefaleia: é de forte intensidade, latejante/pulsátil, piorando com as atividades do dia a dia. A duração da fase de dor é de 4 a 72 horas. A dor é unilateral em dois terços das crises, geralmente mudando de lado de uma crise para outra.
- Sintomas associados: náuseas ou vômitos, foto e fonofobia. Fase de recuperação: período de exaustão em que alguns pacientes necessitam de um período de repouso para seu completo restabelecimento.

A enxaqueca crônica (EC) é definida como enxaqueca que ocorre em 15 ou mais dias do mês por mais de três meses, com os sintomas de enxaqueca em pelo menos 8 dias/mês e pelo menos 5 episódios preenchendo os critérios da enxaqueca sem aura (cefaleia com duração entre 4 a 72 horas) localização unilateral, pulsátil, intensidade da dor moderada ou severa, agravamento ou afastamento da atividade física de rotina, podendo ser acompanhada de náuseas ou vômitos, fotofobia ou fonofobia e a cefaleia não ser atribuída a outra desordem (com exames que descartem outras possibilidades para a dor - tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética)(2). Pacientes com enxaqueca de frequência intermediária (seis a nove dias por mês) têm alto risco de progredir para a enxaqueca crônica(3).

Os distúrbios relacionados a cefaleia estão entre os mais comuns do sistema nervoso. Globalmente estima-se que a prevalência entre adultos de cefaleia recorrente é de 50%. De metade a até três quartos dos adultos entre 18 a 65 anos no mundo tiveram pelo menos um episódio de cefaleia no último ano. E 30% ou mais dessas pessoas relataram ter enxaqueca (4).

A Organização Mundial de Saúde classifica a enxaqueca como uma das 20 principais causas de perda de anos de vida saudável por ano no mundo. A enxaqueca, isoladamente, é responsável por cerca de 400.000 dias de trabalho perdidos por ano, por um milhão de habitantes, nos países desenvolvidos(4).

No Brasil, a prevalência anual da enxaqueca é de 15.8%, acometendo cerca de 22% das mulheres e 9% dos homens, com pico de prevalência entre 30 e 50 anos. A enxaqueca sem aura (75% dos casos) é mais frequente que com aura (25% dos casos)(5).

Há fatores que contribuem para o desenvolvimento de EC, sendo importante reconhecê-los dado poderem ser alvos terapêuticos. São classificados em fatores não modificáveis e modificáveis. Entre os primeiros encontram-se: idade, gênero feminino, nível educacional baixo, condição socioeconômica desfavorável e predisposição genética. Consideram-se fatores de risco modificáveis, ineficácia do tratamento sintomático, obesidade, depressão, ansiedade, acontecimentos relevantes da vida, abuso de cafeína, perturbações craniomandibulares e perturbações do sono(6).

O diagnóstico da enxaqueca crônica pode ser realizado baseado nos seguintes critérios(2):

A) episódios ≥ 15 dias por mês por pelo menos três meses;

B) ocorrendo em pacientes que tiveram pelo menos cinco ataques típicos de enxaquecas sem aura;

C) em mais de oito dias por mês, por pelo menos três meses, se a cefaleia preencheu os critérios C1 e/ou C2:

C1a) cefaleia com pelo menos duas das características:

- Localização unilateral
- Tipo pulsátil
- Dor moderada ou grave
- Agravada ou desencadeada por atividade física

C1b) durante a cefaleia, pelo menos um dos sintomas está presente:

- Náusea ou vômitos
- Fotofobia e fonofobia

C2) tratada e aliviada por triptanos ou derivados da ergotamina antes de desenvolver os sintomas de enxaqueca;

D) sem uso excessivo de medicação para dor ou presença de outro fator de risco.

1.2 - Tratamento recomendado

O tratamento da EC possui como objetivo a profilaxia, buscando a redução da frequência dos episódios e a melhora da qualidade de vida. Ele deve ser considerado para pacientes em que os episódios de dor causam impacto importante na qualidade de vida mesmo com a utilização apropriada de medicamento antiálgico, ou naqueles com episódios tão frequentes que correm risco de overdose(1,3). Não existe um protocolo clínico nacional referente a profilaxia de enxaqueca.

O tratamento profilático inclui evitar fatores desencadeantes, minimizar o uso de medicamentos

para dor e realizar intervenções que incluem tratamento medicamentoso, alteração de estilo de vida, atividade física e outras estratégias(1). Os medicamentos orais disponíveis muitas vezes são ineficazes e provocam sérios efeitos colaterais.

Um dos tratamentos de rotina recomendados para a profilaxia da enxaqueca crônica é o uso de anticonvulsivantes, dentre eles o topiramato, porém sua utilização é limitada por reações adversas e interações medicamentosas(7). Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, topiramato (100 e 200 mg/dia), administrado por 18 semanas, reduziu a frequência média mensal de crises, já no primeiro mês de profilaxia ($P < 0,05$). As taxas referentes a resposta para o desfecho "mínimo de 50% de redução na frequência mensal de crise" foram de 39% (com 50 mg/ dia; $P = 0,01$), 49% (com 100 mg/dia; $P < 0,001$) e 47% (com 200 mg/ dia; $P < 0,001$) em comparação ao placebo (23%). Parestesias, fadiga, náuseas e diarreia foram as principais causas de suspensão do tratamento com topiramato(8).

2. TECNOLOGIA

A toxina botulínica tipo A medicamento derivado de uma neurotoxina purificada derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, tem efeito bloqueador dos transmissores neuromusculares. Os frascos comercializados da tecnologia podem conter 50U ou 100 U de toxina de *Clostridium botulinum* A, 5mg de gelatina, 25 mg de dextrana e 25 mg de sacarose. Diluir com solução salina normal antes do uso. O produto branco liofilizado torna-se uma solução incolor ou amarela transparente após a reconstituição. Sua utilização é realizada através de injeção intramuscular ou intradérmica em grupamentos musculares através de pontos específicos da cabeça, do pescoço e na porção mais alta do tronco, impedindo a liberação de neurotransmissores relacionados à dor, ou seja, inibindo a sensibilização do sistema nervoso central em resposta à dor(9).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso da toxina botulínica para enxaqueca em abril/2011. As marcas que possuem registro ativo na ANVISA para comercialização estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Marcas do medicamento com registro ativo na ANVISA

Medicamento	Apresentação	Número da licença na ANVISA	Data de vencimento da licença
Prosigne®	Pó liófilo injetável (frasco-ampola contendo 50 ou 100 Unidades de toxina botulínica A (U))	1029803170042	Março/2023
Dysport®	Pó liófilo injetável (Frasco-ampola contendo 300 ou 500 U)	169770001	Abril/2024
Xeomin®	Pó liófilo injetável (Frasco-ampola contendo 100 U)	1097402150031	Dezembro/2019
Botox®	Pó congelado a vácuo estéril. (Frasco-ampola contendo 50, 100 ou 200 U)	101470045	Setembro/2022
Botulift®	Pó liofilizado injetável (Frasco-ampola contendo 50 ou 100 ou 200 U)	1064601800062	Jan/2020

Fonte: Pesquisa detalhada de registros na ANVISA. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodSearch>

Os usos aprovados pela ANVISA são(10):

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos;
- Tratamento de distonia cervical;
- Tratamento de espasmo hemifacial;
- Tratamento de espasticidade muscular;
- Tratamento de linhas faciais hiperkinéticas;
- Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar;
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos;
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica - enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer). O termo “enxaqueca” e “migrânea” são sinônimos.

Para a profilaxia da EC em adultos a dose recomendada é de 155 a 195 unidades através de aplicação intramuscular distribuídas em 31 a 39 locais ao redor da cabeça e do pescoço a cada 12 semanas(11).

2.1 - Forma da Administração:

Segundo a bula do medicamento, a toxina botulínica do tipo A1 reconstituída é injetada por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido(9). A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizada uma lavagem com anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para pacientes que apresentam problemas para tolerar o procedimento (ex., espasticidade, disreflexia autonômica, etc). O anestésico local ou a sedação devem ser administrados conforme rotina do especialista. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser imediatamente drenada.

2.2 - Apresentações disponíveis: frasco-ampola de 100 U e de 200 U.

2.3 - Contraindicações:

Segundo a bula do Botox®, este medicamento é contraindicado em pessoas com antecedentes hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação(9). Também contraindicado em crianças menores de 2 anos.

2.4 – Eventos adversos:

Os eventos adversos gerais e para o tratamento da bexiga neurogênica apresentados na bula do medicamento comercializado no Brasil estão listados abaixo(9,10,12):

- Reações Adversas Gerais:

Em geral as reações adversas ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e embora geralmente sejam transitórios, podem apresentar duração de vários meses, ou em raros casos, mais longa. A fraqueza muscular representa uma ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. Entretanto, também ocorreu fraqueza de músculos adjacentes ou músculos distantes, devido à difusão da toxina.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, dor no local de aplicação, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia ou ardor foram associados com a injeção. Dor não relacionada com a punção ou ansiedade, podem resultar em resposta vaso vagal, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

- Reações adversas - frequência por indicação:

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

- Muito comuns: infecção do trato urinário e dor no local da injeção.
- Comuns: hematúria.

Além disso, foram relatadas na literatura: retenção urinária, fraqueza muscular, dor pélvica e disúria.

2.5 - Custo Anual do Tratamento

Para fins de cálculo a partir da dose recomendada em bula a cada 12 semanas, considerou-se apenas o preço do medicamento sem insumos para administração, e estimou-se o uso de 4 frascos de 200U (considerando que o ano tem 52 semanas) por ano.

Preço fábrica unitário segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – valores de setembro de 2019) da apresentação é de R\$ 1.324,51 (frasco de 100U) e R\$ 2.649,03 (frasco de 200U)(13).

O custo anual do medicamento seria de R\$ 10.596,12.

2.6 - Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão:

O medicamento deve ser administrado por médico especialista, utilizando seringas de 10mL e 35 ml, agulhas de calibre 25, 27 ou 30 para músculos superficiais e 22 para músculos mais profundos, sob técnica asséptica. Para a espasticidade focal, pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos. Há necessidade de anestesia local (com ou sem sedação) ou anestesia geral. O procedimento gera resíduos infectantes que devem ser descartados conforme a legislação vigente.

Observação: A toxina botulínica é ofertada pelo SUS para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A revisão sistemática foi baseada em uma pergunta estruturada, explícita, que especificou os comparadores e os desfechos a serem avaliados. A pergunta norteadora realizada foi: A toxina botulínica tipo A é eficaz e segura para o tratamento profilático de pacientes adultos com quadro de enxaqueca crônica em comparação ao topiramato?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Adultos com enxaquecas crônicas e refratárias
Intervenção	Toxina Botulínica A
Comparação	Topiramato
Desfechos	Redução de episódios de enxaqueca, redução de horas de crise de quadro de enxaqueca, melhora no quadro de enxaqueca (dor) e eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com ou sem metanálise

3.2 – Busca por evidências

A busca pelos estudos foi completa e detalhada, incluindo além de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

As buscas foram realizadas em 3 bases bibliográficas (Cochrane Library, Medline e Embase). Foram incluídos estudos em inglês, espanhol e português, sem limite de data de publicação. Foram considerados estudos publicados até Março de 2019. Os termos utilizados na busca foram: “adult”, “aged”, “young adult”, “botulinum toxin type A”, “topiramate”, “migraine”, “headache”, “pain management”, “prophylaxis”, “safety”, “randomized controlled trial”, “systematic review” and “meta-analysis”.

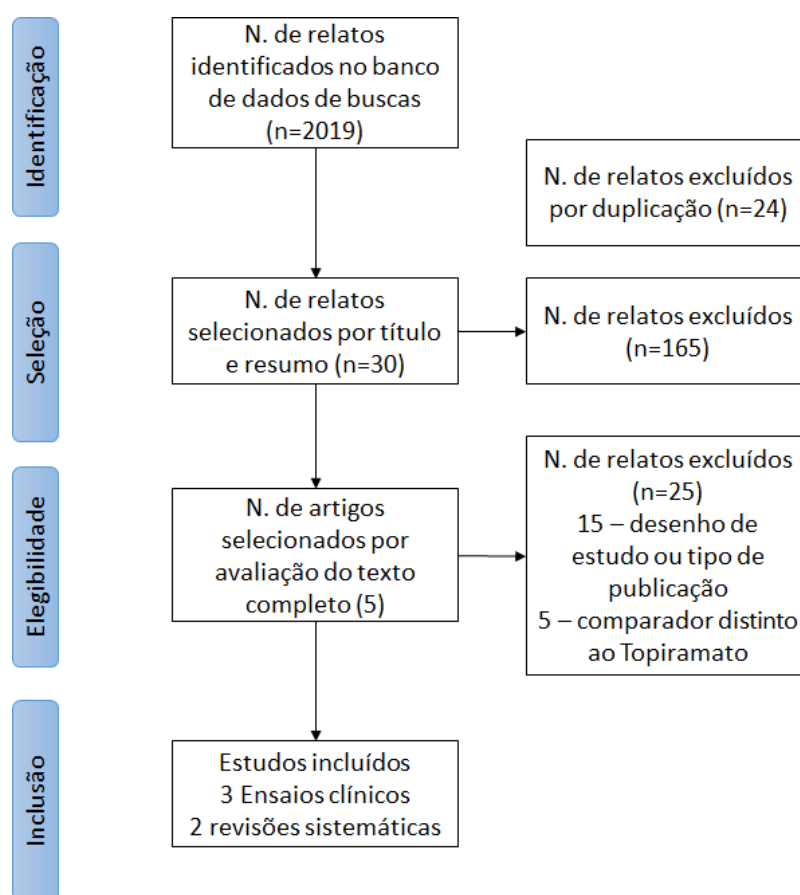
Para avaliação da qualidade metodológica individual dos estudos foram considerados dois instrumentos: o AMSTAR para as revisões sistemáticas incluídas e o CONSORT para os estudos de ensaio clínico randomizado.

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

Na figura 1 está sintetizado o resultado da busca. Foram recuperados um total de 195 artigos e utilizados para análise 5 publicações sendo: 3 ensaios clínicos controlados, 1 revisões sistemáticas e 1 revisão sistemática com metanálise.

Figura 1: Fluxograma de descrição da busca de dados e seleção das publicações analisadas.



Fonte: elaboração própria.

Em uma revisão sistemática pela colaboração Cochrane (até Dezembro de 2017)(11), Foram incluídos estudos randomizados controlados que avaliaram o tratamento de cefaleia crônica em adultos utilizando toxina botulínica A e sua associação com a frequência e gravidade da cefaleia, com pelo menos quatro semanas de duração. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores independentes. Foram escolhidos como desfechos a intensidade da cefaleia ou índices avaliando frequência e intensidade da cefaleia. Foram incluídos 28 estudos, com 3 destes comparando toxina botulínica e outras medicações (topiramato e valproato).

Os autores concluem que as evidências demonstraram não haver diferença na melhora do número

de dias com enxaqueca. A toxina botulínica não foi melhor ou pior do que o tratamento com topiramato para reduzir as pontuações num questionário sobre a enxaqueca (Avaliação da Incapacidade da Enxaqueca) para pessoas com enxaqueca crônica. No entanto, todos os resultados para comparação com o topiramato vieram de alguns ensaios pequenos, o que diminui a confiança na evidência encontrada quanto a eficácia da toxina botulínica A.

Quanto a análise de segurança, nenhuma diferença foi observada no risco de efeitos colaterais entre toxina botulínica e topiramato. Participantes de dois pequenos ensaios tiveram quase quatro vezes menos chances de interromper o tratamento se recebessem toxina botulínica do que se tivessem tratamentos orais.

Em um estudo piloto (14) avaliando a eficácia e segurança da toxina botulínica comparada com o topiramato, foi observada a taxa de resposta referente a escala *Physician Global Assessment 9-point*, utilizada para verificar a severidade dos episódios de migrânea entre os grupos. Os 60 sujeitos foram seguidos por 10,5 meses. Durante este tempo, os sujeitos no grupo tratado com toxina botulínica demonstraram uma melhora de 25% a mais quando comparado com os sujeitos tratados com topiramato na resposta a escala. No geral para eficácia, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos para os desfechos avaliados, exceto para melhora acentuada após o nono mês a favor do topiramato (toxina botulínica A 27,3% versus topiramato 60,9% de melhora, p valor=0,0344).

Quanto à segurança, o grupo tratado com topiramato apresentou um maior número de perdas de seguimento por eventos adversos relacionados com o tratamento. No geral os sujeitos tratados com toxina botulínica apresentaram menos eventos adversos em comparação com o grupo tratado com topiramato. No entanto, as evidências do estudo devem ser consideradas com cuidado, conforme mencionado pelos próprios autores, pois alguns fatores como o tamanho da amostra e os valores basais podem ter influenciado os resultados.

Em outro estudo piloto (15) comparando a eficácia e segurança da toxina botulínica comparada com o topiramato analisando a taxa de resposta da escala *Physician Global Assessment 9-point*. Foram incluídos 59 sujeitos seguidos por 26 semanas.

Assim como observado previamente no estudo anterior, ambos grupos de tratamento apresentaram melhora na taxa de resposta da escala, embora sem significância estatística encontrada entre os mesmos. Na avaliação dos sujeitos durante a semana 4, no grupo tratado com topiramato, 20/27 (74,0%) melhoraram em comparação com 17/28 (60,7%) no grupo tratado com toxina botulínica. Na semana 12, no Grupo Topiramato, 17/24 (70,8%) melhoraram em comparação com 19/24 (79,2%) no grupo tratado com toxina botulínica. Também houve respostas similares de melhora entre os grupos em relação a redução de dias de enxaqueca, avaliação da desabilidade por enxaqueca (através do MIDAS score), avaliação do score de impacto da enxaqueca e gastos com tratamento medicamentoso da enxaqueca.

Quanto a segurança, o mesmo perfil relatado no estudo anterior foi encontrado, demonstrando

uma maior perda de sujeitos por eventos adversos no grupo tratado com topiramato. Quanto ao perfil dos eventos adversos, encontrou-se similaridade entre os grupos, exceto para náusea que foi mais relatada no grupo tratado com toxina botulínica(59,1% dos sujeitos).

As principais limitações apresentadas no estudo foram o viés do entrevistador na aplicação da escala e a não utilização de um braço de controle ativo com placebo, o qual não permite uma precisão na avaliação dos benefícios encontrados.

Um estudo multicêntrico piloto (16) comparando a eficácia e segurança da toxina botulínica com o topiramato, avaliou 59 sujeitos seguidos de setembro de 2004 a agosto de 2006. Assim como nos estudos anteriores (14 e 15), o desfecho primário avaliado foi a taxa de resposta da escala *Physician Global Assessment 9-point*, no qual ambos os grupos notaram melhora com o tempo. Houve diminuições estatisticamente significativas nos dias de dor de cabeça, aumento nos dias livres de dor de cabeça e redução no uso de medicação aguda desde o início para ambos os tratamentos.

Quanto à segurança, apesar de ser mencionada como objetivo do estudo, não são apresentados resultados referentes a mesma. Apenas na conclusão do estudo descreve-se que foi observada uma diferença significativa superior no número de eventos adversos relacionados a náusea para o grupo tratado com toxina botulínica quando comparado com topiramato.

Foram incluídos numa revisão sistemática com metanálise (17) para avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica como tratamento profilático contra enxaqueca em adultos, estudos randomizados controlados que avaliaram o tratamento de cefaleia crônica em adultos utilizando toxina botulínica comparada com placebo e tratamentos usuais para profilaxia, entre 1996 a 2012. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores independentes e os dados foram analisados através de modelo randômico. Foram escolhidos como desfechos a redução e a gravidade dos episódios de enxaqueca. Foram incluídos 27 estudos com placebo, 4 com medicamentos padrões para profilaxia (amitriptilina, prednisona, topiramato e valproato).

Para os dados de eficácia a toxina botulínica não foi associada à redução na frequência de enxaqueca em comparação ao topiramato (1,4 episódios de cefaleia por mês; IC95%: -2,5 a 1,3) para profilaxia de enxaqueca. Quanto a segurança, apenas dados de comparação com placebo foram apresentados.

Os autores também elucidam que a associação da toxina botulínica com benefícios clínicos foi pequena, uma vez que foi encontrada uma forte associação nos resultados entre a utilização de placebo e diminuição nos episódios de enxaqueca por mês. Dessa forma, eles concluem que a toxina botulínica A não está associada à melhora da cefaleia por tensão crônica, é provável que a associação com a redução nas cefaleias crônicas diárias seja devido à sua associação com melhora entre a maioria dos participantes nos ensaios com enxaqueca crônica incluídos na revisão.

4.2 - Interpretação dos resultados

- Quanto à eficácia:

As evidências encontradas sugerem que não houve diferenças significativas na eficácia do tratamento profilático contra EC entre a utilização de topiramato e toxina botulínica A.

- Quanto à segurança:

Todos os estudos analisados demonstraram que um maior número de sujeitos descontinuou o tratamento com topiramato devido a ocorrência de eventos adversos quando comparado com a toxina botulínica. No entanto, a toxina botulínica obteve uma presença maior de náusea como evento adverso quando comparada com o topiramato. Nenhum dos estudos avaliados mencionou ocorrência de eventos adversos graves paranenhum dos tratamentos avaliados.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Além da busca por evidências, foi realizada busca por relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias de países como a Inglaterra.

Na agência Inglesa, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), há um guia que recomendam o uso da toxina botulínica como uma opção de profilaxia para a EC, para sujeitos que não respondem bem aos tratamentos profiláticos convencionais (topiramato e valproato)(11).

A agência também discorre que embora as evidências dos ensaios clínicos analisados no parecer tenham demonstrado benefícios estatisticamente significativos da profilaxia com toxina botulínica tipo A em comparação com o placebo em vários desfechos, as diferenças numéricas absolutas foram pequenas e modestas. Além disso, houve um grande efeito placebo nos ensaios clínicos.

O Comitê concluiu que o uso mais apropriado da toxina botulínica tipo A na prática clínica seria em pessoas cuja EC não respondeu a pelo menos três medicações preventivas anteriores.

6. RECOMENDAÇÃO

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia da toxina botulínica para a profilaxia da EC é considerada de qualidade moderada. Um aparente benefício do medicamento foi observado nas evidências, embora ainda haja poucos estudos acerca da eficácia e segurança deste medicamento quando comparado com outras tecnologias já existentes, como o topiramato. Observando as evidências analisadas, embora haja eficácia, é preciso considerar que ela não foi superior a do topiramato nos estudos analisados. A avaliação de segurança demonstrou uma maior tolerabilidade para a toxina botulínica em comparação ao topiramato. Há um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar da profilaxia com a toxina botulínica, que, no caso do SUS, seriam aqueles não respondedores aos tratamentos já disponíveis no sistema, por conta de abandono do tratamento profilático devido aos eventos adversos, conforme também postulado pelo NICE, devendo o uso estar condicionado a protocolo clínico e monitorização dos resultados de segurança e eficácia por centros especializados.

Mesmo considerando que este é uma possível profilaxia para sujeitos que falharam a alternativas menos complexas, como a profilaxia farmacológica com topiramato, ainda carece-se de evidências mais robustas que comprovem a eficácia do medicamento. Dessa forma, este parecer é desfavorável à incorporação da toxina botulínica do tipo A.

7. REFERÊNCIAS

1. Wannmacher L. Tratamento de Enxaqueca Escolhas Racionais. Uso Racion Medicam temas selecionados-6 [Internet]. 2011 [cited 2018 Aug 12];1–15. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1318-tratamento-enxaqueca-escolhas-rationais-uso-racional-medicamentos-temas-selecionados-n-6-8&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965
2. (IHS) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalgia [Internet]. 2013 Jul 14 [cited 2018 Aug 12];33(9):629–808. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102413485658>
3. Robertson CE. and IG. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2012 [cited 2018 Aug12];8:35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261651/>
4. World Health Organization., Lifting the Burden (Organization). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. World Health Organization; 2011. 69 p.
5. Queiroz LP. and AASJ. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. Headache J Head Face Pain [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 12];55:32–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.12511>
6. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment [Internet]. Vol. 12, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2016 [cited 2018 Aug 12]. p. 455–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.93>
7. Wannmacher L, Beatriz M, Ferreira C. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova [Internet]. Brasília; 2004 [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_ATB_0304.pdf
8. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2004 Feb 25 [cited 2019 Apr 24];291(8):965. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.291.8.965>
9. Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA. BOTOX® toxina botulínica A. Bula para o profissional de saúde. [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2019 Jun 22]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11528702016&pldAnexo=3039034
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de T em S. Toxina botulínica tipo A, apresentação de 200 U, para o tratamento da bexiga hiperativa [Internet]. Brasília; 2012 [cited 2018 Aug 12]. Available from: www.saude.gov.br/sctie
11. National Institute for health and Clinical excellence - NICE. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine [Internet]. Technology appraisal guidance. NICE; 2012 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/documents/nice-recommends-botox-for-preventing-headaches-in-adults-who-have-chronic-migraine>
12. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. PROSIGNE® (toxina botulínica A): modelo de bula para o profissional de saúde [Internet]. 0883312/13-5. 2013 [cited 2018 Aug 12]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

13. Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
14. Mathew NT, Jaffri SFA. A Double-Blind Comparison of OnabotulinumtoxinA (BOTOX[®]) and Topiramate (TOPAMAX[®]) for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine: A Pilot Study. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2018 Dec 28];49(10):1466–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2009.01566.x>
15. Cady RK, Schreiber CP, Porter JAH, Blumenfeld AM, Farmer KU. A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 Apr 20];51(1):21–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2010.01796.x>
16. Taylor FR. A Comparison of the Two Evidence-based Drug Therapies for Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2011 Jun 11 [cited 2019 Apr 20];15(3):153–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-011-0174-6>
17. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2012 Apr 25 [cited 2019 Apr 20];307(16):1736–45. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.505>



**EFICÁCIA E SEGURANÇA
DE DARVADSTROCEL
PARA TRATAMENTO DE
FÍSTULA PERIANAL
COMPLEXA EM ADULTOS
COM DOENÇA DE CROHN**

Isandra Oliveira Meirelles

Setembro 2019

Sumário

1.CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	62
2.TECNOLOGIA.....	64
3.ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	68
4.RESULTADOS.....	70
5.RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	77
6.RECOMENDAÇÃO	77
7.REFERÊNCIAS	78

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Crohn (DC) está entre as principais representantes das doenças inflamatórias intestinais (DII). Essas doenças são caracterizadas por serem recorrentes, mediadas por mecanismos imunológicos e terem como principal manifestação o processo inflamatório crônico do intestino (1).

As DII geralmente cursam com sintomas debilitantes como diarreia grave, sangramento retal, vômito e anorexia, que impactam na qualidade de vida, capacidade laborativa e aspectos socioeconômicos dos pacientes e familiares (2).

As DII eram consideradas raras até meados do século XX, na América do Norte e Europa. Após a II Guerra Mundial, houve um aumento constante dessas doenças nos países industrializados da América do Norte e do norte europeu. A incidência e a prevalência da DC variam de acordo com a região geográfica, fatores ambientais, grupos étnicos e fenômenos de imigração. A incidência anual de DC na América do Norte é de 3,1 a 20,2 casos em 100 mil habitantes e a prevalência de 201 casos a cada 100 mil habitantes (2).

Nos últimos anos vem se observando uma alteração na distribuição geográfica clássica das DII, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente pouco afetadas, como América do Sul, Ásia e leste europeu (3).

Os resultados de uma revisão sistemática publicada em 2017 por CNg e colaboradores, mostram uma tendência à estabilização das taxas de incidência e aumento da prevalência de DII em países altamente desenvolvidos, como Estados Unidos, países europeus, Austrália e Nova Zelândia e aumento progressivo de incidência e prevalência em países em desenvolvimento como o Brasil e alguns países asiáticos e africanos, que se tornaram mais industrializados e ocidentalizados ao longo do século XXI (4).

O Brasil é considerado um país de baixa incidência e prevalência de DII. Entre 1990 e 2016 a taxa de incidência de DC variou entre 0,81 a 1,94 por 100 mil habitantes, e a de prevalência entre 6,76 a 25 casos em 100 mil habitantes (4).

A dificuldade da condução de estudos nacionais sobre DII está relacionada à dificuldade de obtenção de dados epidemiológicos, em parte devido à falta de sistemas informacionais integrados e a não obrigatoriedade da notificação de diagnóstico das DII. Estudos regionais vêm sendo realizados, o que pode fornecer ainda de maneira incipiente, melhores dados sobre prevalência e incidência (5).

Um estudo publicado por Victoria e colaboradores (6) mostrou um aumento progressivo da incidência das DII no estado de São Paulo, entre 1986 e 2005 de 1,6 para 11,75 casos em 100

mil habitantes para as mulheres e de 0,49 para 7,77 casos em 100 mil habitantes para homens. A prevalência estimada na cidade de São Paulo foi de 14,8 casos por 100 mil habitantes (6).

A DC não é curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. Acontece principalmente entre a segunda e a terceira década de vida, mas pode acometer pessoas em qualquer faixa etária. Além das manifestações gastrointestinais, também podem ocorrer manifestações extraintestinais, sendo as mais comuns, oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas (3).

A DC pode afetar o trato gastrointestinal (TGI) por completo, desde a boca até o ânus. Os episódios inflamatórios são intermitentes e provocam lesões transmuralis, ou seja, que comprometem toda a parede do intestino, intercaladas com áreas de mucosa saudável. Pode ser classificada em inflamatória, fistulosa ou fibroestenossante (2).

O diagnóstico da DC pode ser difícil devido à heterogeneidade dos sintomas, podendo se confundir com a retocolite ulcerativa ou infecções gastrointestinais. A confirmação diagnóstica é realizada através da combinação de exames de imagem, endoscopia e análise histológica. A endoscopia é considerada padrão ouro para mensurar a atividade da DC e para acompanhamento de resposta terapêutica dos agentes utilizados no tratamento (7).

O escore padrão ouro para medir a atividade da DC, diferenciando doença ativa e em remissão é o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC). O Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (figura 1), também frequentemente utilizado, é mais simples e mantém boa correlação com o IADC (7).

Figura 1 – Índice de Harvey-Bradshaw

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	ESCORE
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fistula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: Brasil, 2014 (7)

As fístulas perianais são descritas como uma complicação frequente durante a evolução da DC, acometendo 30 a 40% dos pacientes nas primeiras duas décadas após o diagnóstico, especialmente aqueles com doença colônica ou retal. As fístulas caracterizam-se por uma comunicação anormal entre o canal anal e a pele ao redor do ânus (perianal), e é um sinal de pior prognóstico da doença. Geralmente estão associadas a um importante comprometimento da qualidade de vida e alta morbidade com dor perianal, inchaço, drenagem espontânea de pus, fezes ou sangue da abertura da fístula, e febre no caso de formação de abscesso. (8).

As fístulas podem ser simples, aquelas em que o trajeto fistuloso é mais superficial, são de fácil tratamento e baixa recorrência. Mas também podem ser complexas, com o trajeto fistuloso comprometendo a musculatura do esfíncter anal ou alguma estrutura acima desta. São de difícil tratamento quando comparadas às fístulas simples. Estão associadas a maiores taxas de recorrência e seu tratamento pode trazer prejuízo à continência fecal. Cerca de 70-80% das fístulas perianais secundárias à DC são complexas (9, 10).

1.2 - Tratamento recomendado

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) para Doença de Crohn, estão indicados para tratamento de DC complicadas por fístulas perianais complexas, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), infliximabe ou adalimumabe, quando não houver resposta a metronidazol ou ciprofloxacino e azatioprina (7).

O PCDT recomenda que o infliximabe seja administrado na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, seguido de 5 mg/kg a cada 8 semanas; e o adalimumabe na dose de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, e após, 40 mg a cada 2 semanas (7).

2. TECNOLOGIA

O darvadstrocel é um medicamento constituído por células-tronco mesenquimais, e se apresenta como uma alternativa promissora no tratamento da DC perianal. Essas células são precursoras não hematopoiéticas de células do tecido conjuntivo com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Alguns ensaios clínicos vêm sendo conduzidos, demonstrando que alguns pacientes se beneficiaram clinicamente com cicatrização completa ou parcial de fístulas perianais complexas (11).

Das principais agências regulatórias, este medicamento está aprovado somente pela European Medicines Agency (EMA). Recebeu autorização para comercialização pela Takeda Pharma S/A, em 04 de abril de 2018, com indicação para tratamento de fístula perianal complexa em adultos com DC, quando não houver resposta a, no mínimo, um tratamento convencional ou

tratamento com imunobiológicos. Está disponível no mercado em frascos de 6 mL contendo 30 milhões de células-tronco mesenquimais adultas extraídas de tecido adiposo (12)

Uma dose única de 120 milhões células é suficiente para o tratamento de até duas aberturas internas e até três aberturas externas, isso significa que é possível tratar até três tratos de fístula com essa dose (12).

É preciso ter certeza que não haja abscessos e que a mucosa acometida tenha um índice de doença inflamatória moderada ou inativo. No caso de abscessos, é necessário fazer incisão e drenagem (12).

Antes da administração de darvadstrocel, as fístulas precisam passar por um condicionamento, seguindo as etapas (12):

- 1) Injeção de cloreto de sódio 0,9% para identificar as aberturas internas da fístula;
- 2) Curetagem de todos os tratos da fístula;
- 3) Sutura das aberturas internas.

Após o condicionamento, a injeção do darvadstrocel pode ser feita ao redor das aberturas internas e externas da fístula ou ao longo da parede do trato da fístula (12).

Os eventos adversos mais comuns são abscesso anal, proctalgia e fístula anal (12).

Assim, este parecer técnico foi idealizado com o objetivo de realizar uma avaliação dos desfechos de eficácia e segurança do darvadstrocel como um primeiro passo para definir os potenciais benefícios e riscos deste medicamento como terapia alternativa, comparado ao infliximabe e adalimumabe, para os pacientes com DC complicada por fístula perianal complexa.

2.1 Comparadores

2.1.1 Infliximabe

O infliximabe é um anticorpo monoclonal, humano-murino, anti-TNF α , comercializado como pó liofilizado em frasco-ampola (FA) contendo 100 mg de medicamento para ser reconstituído em 10 mL de água, e após, diluído em 250 mL de soro fisiológico 0,9%. As indicações presentes na bula para pacientes adultos são artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn, doença de Crohn fistulizante, colite e retocolite ulcerativa. Em crianças, o infliximabe é indicado somente para DC. A posologia recomendada para tratamento de DC moderada a grave em adultos segue o regime de indução com infusão intravenosa de 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6, seguido de um regime de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Os pacientes que apresentarem resposta incompleta durante a fase de manutenção podem ter reajuste de dose pra 10 mg/kg. O tempo de infusão é de no mínimo 2 horas e recomenda-se um período de observação de 1

hora após o término da infusão (13).

Os eventos adversos mais comuns são infecção viral, rubor, infecção das vias aéreas superiores e inferiores, náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, mialgia, artralgia, dor nas costas e transaminases hepáticas elevadas (13). Na tabela 1 são apresentados os registros válidos de infliximabe na ANVISA (14).

Tabela 1 – Produtos contendo infliximabe com registros aprovados pela ANVISA

Nome comercial	Registro	Empresa	Vencimento
<i>Bio Manguinhos infliximabe</i>	110630142	Fundação Oswaldo Cruz	06/2020
<i>Remicade</i>	112363403	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	05/2022
<i>Remsima</i>	192160001	Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda	04/2020
<i>Xilfya</i>	121100448	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda	05/2024
<i>Renflexis</i>	159210002	Samsung Bioepis br Pharmaceutical Ltda	07/2023

Fonte: ANVISA (14)

2.1.2 Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal, unicamente humano, anti-TNF- α comercializado como solução para injeção subcutânea em seringas ou canetas de 40 mg. Está indicado para artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, DC, colite e retocolite ulcerativa, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular. Em adultos com DC a posologia recomendada é administração de 160 mg na semana 0 (uma aplicação por dia durante 4 dias ou 2 aplicações por 2 dias), 80 mg na semana 2 (2 injeções no mesmo dia), e 40 mg a cada 14 dias a partir da semana 4. Os eventos adversos muito comuns são infecções de vias aéreas superiores e inferiores, leucopenia, anemia, hipersensibilidade, aumento de lipídeos,

alterações de humor, ansiedade, insônia, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor musculoesquelética e reação no local da injeção (15). Na tabela 2 são apresentados os medicamentos com registro válido na ANVISA (14).

Tabela 2 – Produtos contendo adalimumabe com registro válido na ANVISA

Nome comercial	Registro	Empresa	Vencimento
<i>Amgevita</i>	102440015	Amgem Biotecnologia doBrasil Ltda	04/2024
<i>Humira</i>	198600003	Abbvie Farmacêutica Ltda	04/2023

Fonte: ANVISA (14)

2.2 Custo do tratamento

Os custos com medicamento foram estimados a partir do caso base de um indivíduo adulto pesando 70 kg com DC complicada por fístulas perianais. Para fins de cálculo, a duração do tratamento foi estimada em 1 ano, considerando o esquema de tratamento recomendado pelo PCDT e pela bula dos medicamentos (tabela 3).

Considerando que o ano tem 52 semanas, o consumo de frascos de infliximabe (350 mg por dose = 4 frascos de 100 mg) seria: 16 frascos até a semana 6 e mais 20 frascos (cerca de 5 aplicações no ano) para a dose de manutenção a cada 8 semanas, fazendo um total de 36 frascos. No caso do adalimumabe seriam 26 aplicações no ano num total de 30 seringas. O tratamento com darvadstrocel requer condicionamento das fístulas pré-administração, aplicação em ambiente cirúrgico com anestesia de 2 frascos nas aberturas internas e 2 frascos nas externas.

Tabela 3 – Custos do tratamento para DC complicada por fístula perianal

Item	Quantidade/ ano	Valor unitário(R\$)	Valor total anual (R\$)	Fonte
<i>Infliximabe (FA)</i>	36	2.517,17	90.618,12	Comprasnet Ata Hospital Geral de Curitiba – Comando do Exército vigente até 05/02/20. Código do material 000333447 (16)
<i>Adalimumabe (seringa)</i>	30	2.634,19	79.025,70	Comprasnet Ata Hospital Militar de Área de Porto Alegre – Comando do Exército vigente até 02/08/2020. Código do material 000290058 (16)
<i>Darvadstrocel (FA)</i>	4	62.244,52	248.978,10	NICE (Câmbio euro/real em agosto/19 £4 = R\$1) (17)
<i>Condicionamento das fístulas para aplicação de darvadstrocel – anestesia regional</i>	1	84,00	84,00	SIGTAP competência 09/2019 (18)

Fonte: elaboração própria

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O darvadstrocel, em comparação ao infliximabe e ao adalimumabe, é eficaz na remissão clínica de fístula perianal complexa em adultos com doença de Crohn, com menor ocorrência de eventos adversos?”

A estrutura da pergunta conforme os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador, Outcomes/Desfechos) encontra-se na tabela 4.

Tabela 4 – Pergunta Estruturada

População	Adultos com Doença de Crohn complicada por fístula perianal complexa
Intervenção	Darvadstrocel
Comparador	Infliximabe e adalimumabe
Desfechos	Eficácia: Remissão clínica (fechamento das fístulas) Segurança: eventos adversos (abcesso)

Fonte: elaboração própria

3.2 Busca por evidências

Foi realizada uma busca por evidências, em fevereiro de 2019, na base Medline com intuito de realizar uma revisão rápida da literatura a partir da pergunta estruturada. Não houve restrição de idioma e período das buscas foi definido em 20anos. Como não foram encontrados estudos de comparação direta entre a intervenção e os comparadores, foi necessário construir uma busca para cada alternativa terapêutica. As estratégias de busca encontram-se descritas na tabela 5.

Tabela 5 – Estratégias de busca para intervenção e comparadores na base de dados Medline

Darvadstrocel	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease) AND stem cell) OR mesenchymal stem cell) AND fistula) AND treatment outcome[MeSH Terms]
Infliximabe	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) AND infliximab[MeSH Terms]) OR infliximab[Title/Abstract]) AND fistula[MeSH Terms]) AND treatment outcome[MeSH Terms]
Adalimumabe	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) AND adalimumab[MeSH Terms]) OR adalimumab[Title/Abstract]) AND fistula[MeSH Terms]) AND treatment outcome[MeSH Terms]

Fonte: elaboração própria

Os motivos de exclusão dos artigos em cada busca foram: o desenho do estudo não ser ensaio clínico randomizado e comparadores diferentes de placebo.

A qualidade da evidência foi avaliada pela ferramenta Risco de Viés da Cochrane (Cochrane Risk of Bias – RoB versão 2.0) (19).

Foi realizada a extração de dados referentes aos desfechos nos estudos selecionados e a análise por comparação indireta, uma técnica aplicada com a inclusão de estudos que usam no grupo controle um comparador comum para as intervenções de interesse.

3.3 Análise estatística

Realizada metanálise de comparação indireta por meio do plug-in R MTC Jagsdo R Commander versão 2.3-2 (20), cuja técnica de análise se resume a incluir na metanálise estudos que adotaram o mesmo comparador para os dois tratamentos. Por exemplo, sabe-se que o tratamento A é sabidamente superior ao placebo. Se B é superior a A em um ECR, conseqüentemente, espera-se que B seja melhor que o placebo (21).

4. RESULTADOS

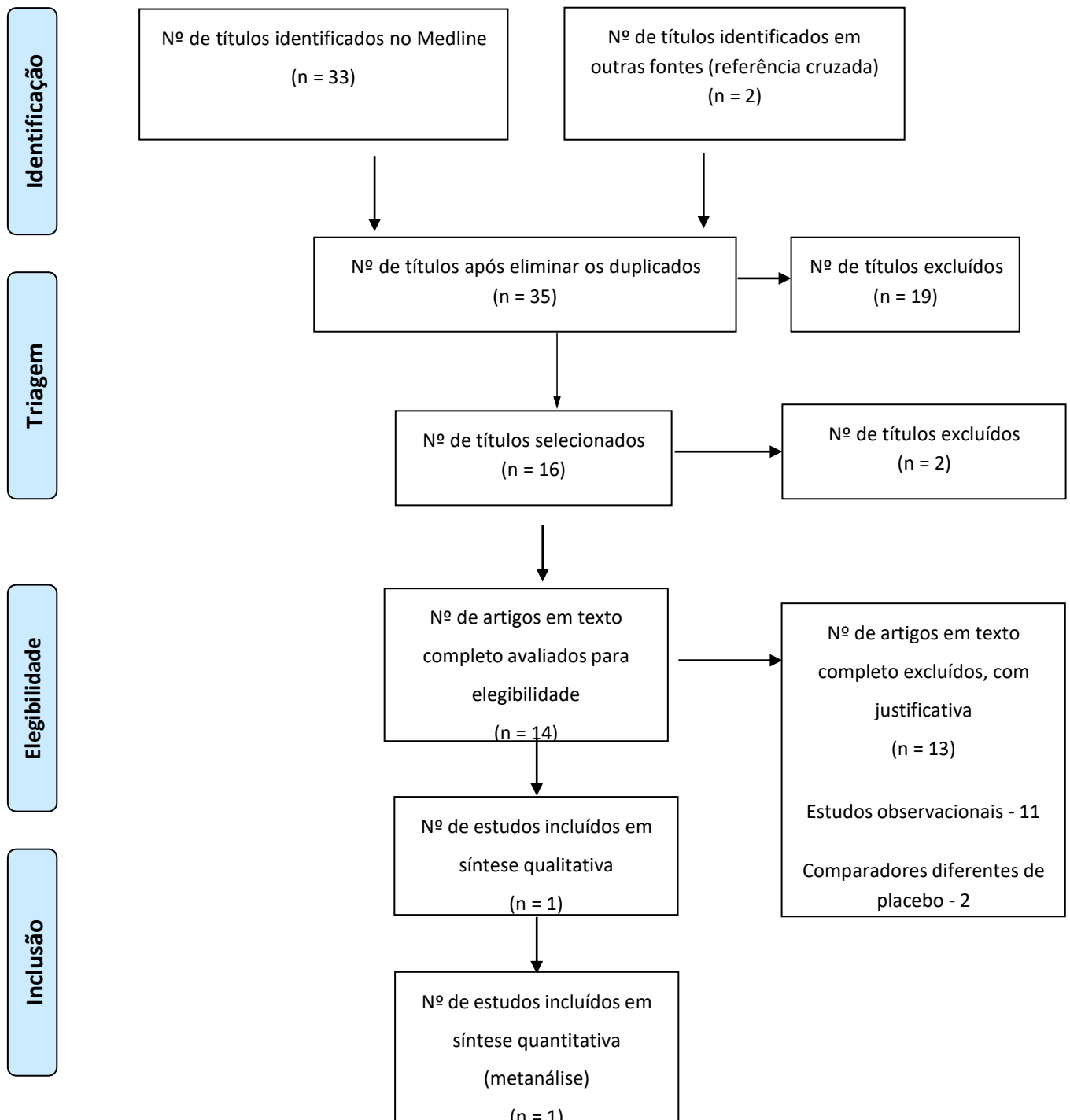
4.1 Resultados da análise das evidências

Nas figuras 2, 3 e 4 estão sintetizados os resultados das buscas. Foram recuperados nas 3 estratégias utilizadas um total de 214 artigos e utilizados 3 para análise. Os resumos dos estudos incluídos na análise qualitativa encontram-se na tabela 6. Todos os estudos avaliaram a significância estatística considerando o p valor 0,05. Os desfechos primários foram analisados pelo teste Cochran-Mantel-Haenszel. O risco de viés dos estudos incluídos na análise foi avaliado como demonstrado abaixo (figura 5).



Figura 2 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para darvadstrocel

Fluxograma PRISMA 2009

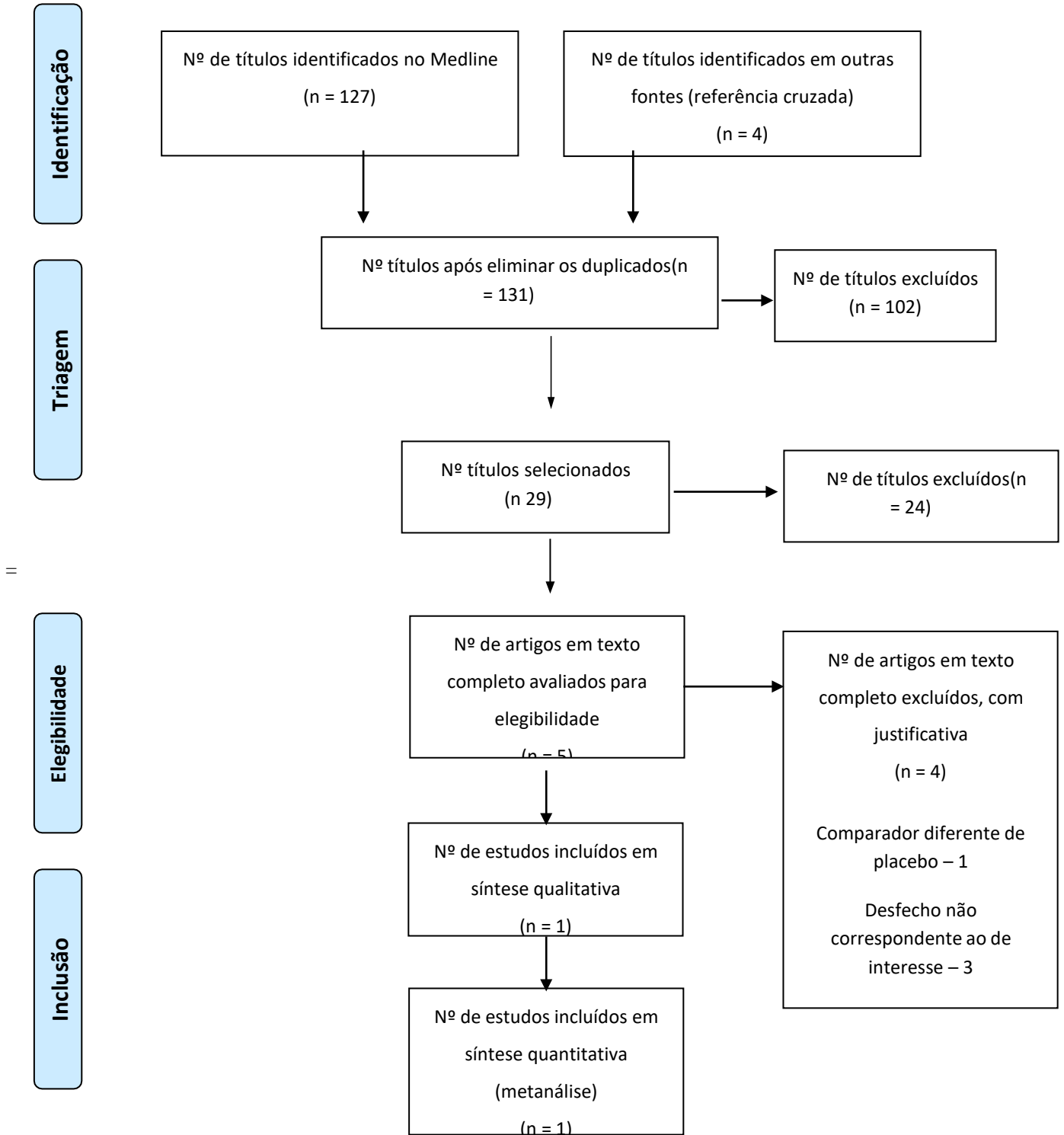


Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

Figura 3 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para infliximabe



Fluxograma PRISMA 2009

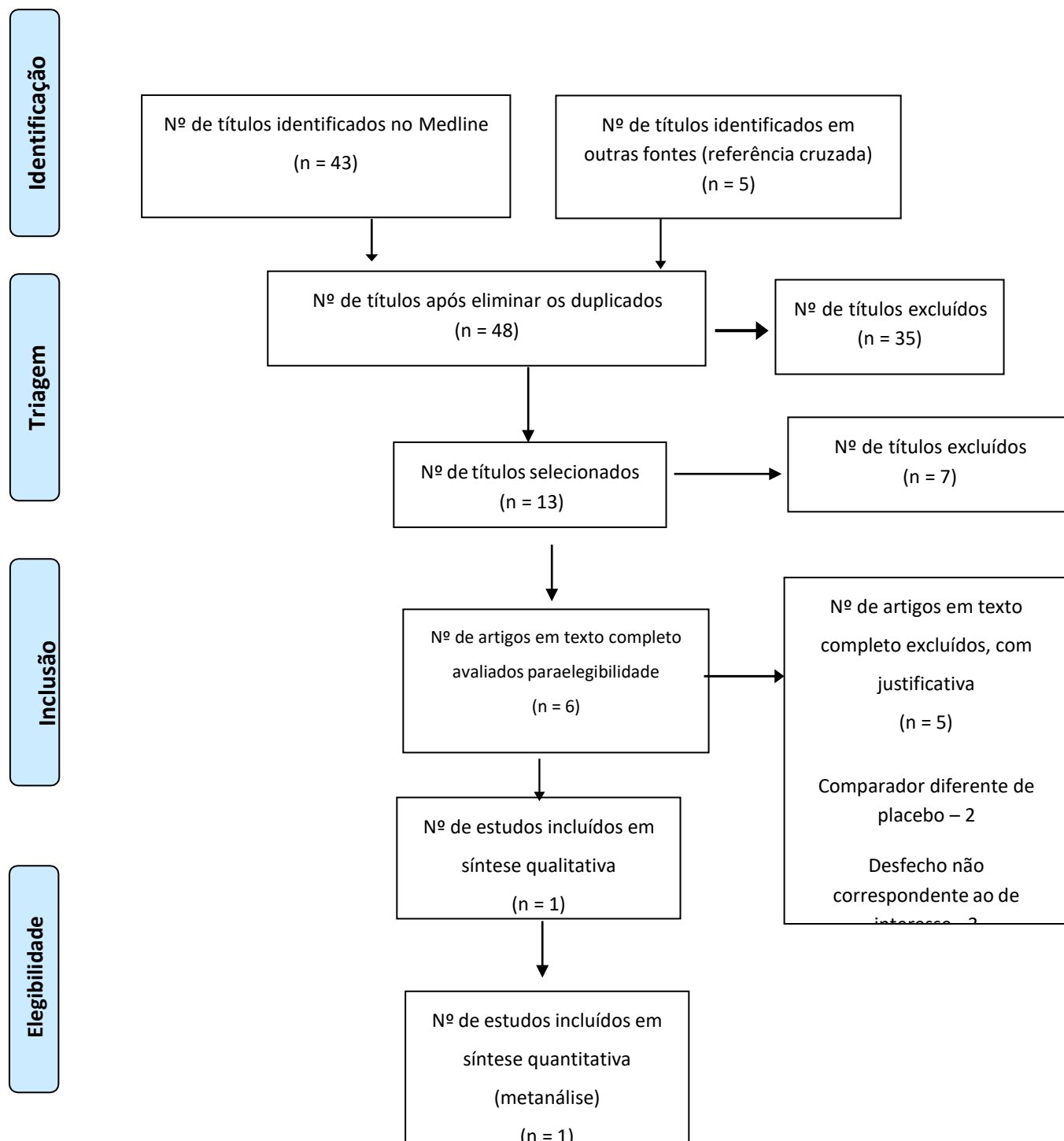


Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

Figura 4 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para adalimumabe



Fluxograma PRISMA 2009



Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

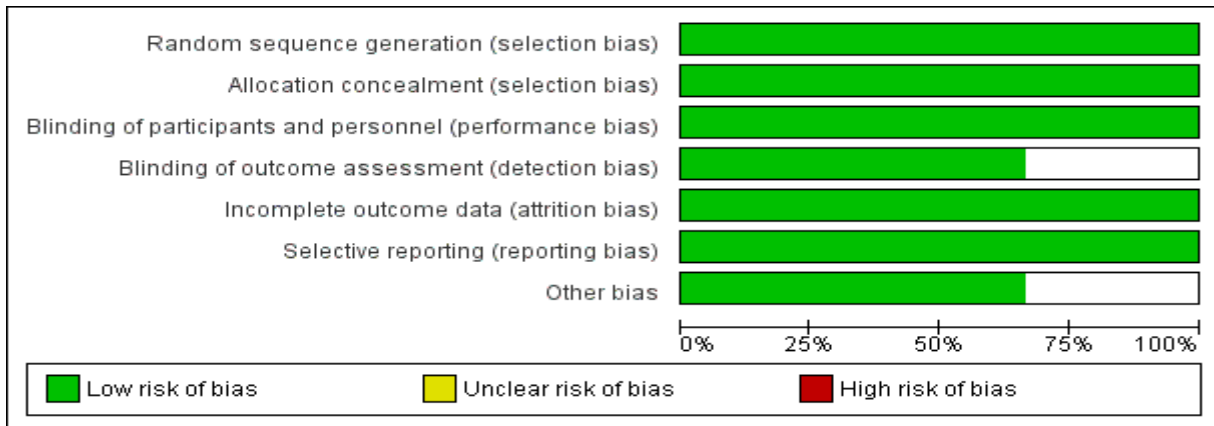
Tabela 6 - Resumo dos artigos para análise qualitativa

Autor	População	Intervenção	N (intervenção/controle)	Desfechos de interesse avaliados	Resultados
<i>Colombel, 2007(28)</i>	Adultos com DC por mínimo 4 meses; IADC entre 220-450; tratados anteriormente com medicamentos convencionais ou imunobiológicos	Adalimumabe	117 (70/47)	Fechamento da fístula na semana 26; frequência de abscesso	Fechamento da fístula em 21 pacientes do grupo intervenção e 6 no grupo controle; 8 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 5 no grupo controle
<i>Panés, 2016(11)</i>	Adultos com DC por no mínimo 6 meses; IADC ≤ 220 e com fístula perianal complexa; tratados anteriormente com medicamentos convencionais ou imunobiológicos	Darvadstrocel	212 (107/105)	Fechamento da fístula na semana 24; frequência de abscesso	Fechamento da fístula em 53 pacientes do grupo intervenção e 36 no grupo controle; 32 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 34 no grupo controle
<i>Present, 1999(22)</i>	Adultos com DC e fístula perianal por no mínimo 3 meses; tratados anteriormente com tratamento convencional	Infliximabe	94 (63/31)	Frequência de abscesso	7 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 1 no grupo controle

DC = Doença de Crohn ; IADC = Índice de Atividade da Doença de CrohnFonte:

elaboração própria

Figura 5 – Gráfico de risco de viés

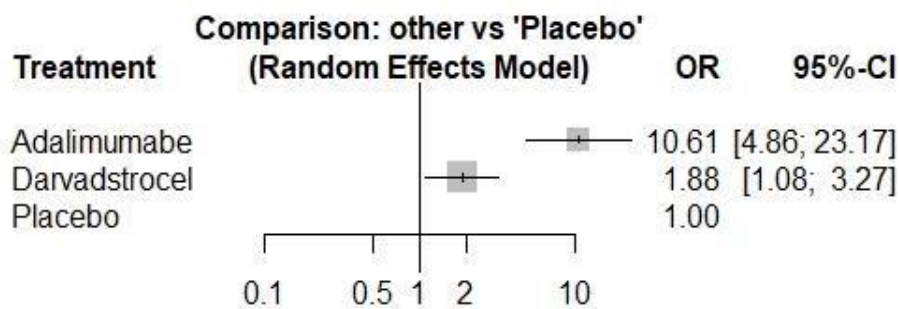


Fonte: Review manager 5.3

Comparação indireta

A comparação indireta entre os estudos demonstrou que em relação ao placebo, o darvadstrocel aumenta em 88% a chance de fechamento da fístula, e o adalimumabe aumenta em, aproximadamente, 10 vezes (figura 6). O estudo de Present, 1999 não foi incluído nessa avaliação, porque a mensuração da eficácia foi definida como redução de 50% ou mais do número de fístulas, observada em duas visitas clínicas consecutivas (22).

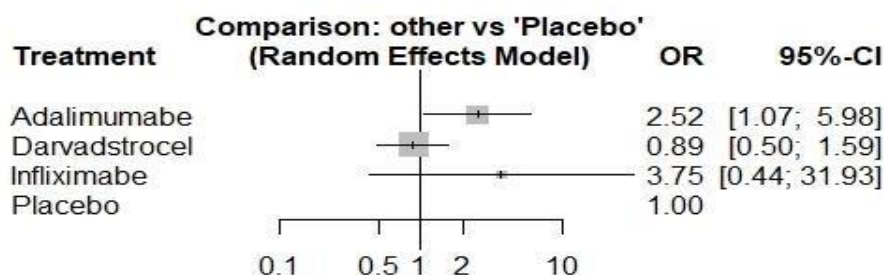
Figura 6 – Gráfico de forest plot com representação do desfecho de eficácia



Fonte: R Commander versão 2.3-2

Por outro lado, o darvadstrocel mostrou ser o medicamento mais seguro, reduzindo a ocorrência de abscesso em, aproximadamente, 10%. Enquanto o uso de adalimumabe e infliximabe aumentam 2,5 e 3,7 vezes, respectivamente, a chance de ocorrência de abscesso em relação ao placebo (figura 7).

Figura 7 – Gráfico forest plot com representação do desfecho de segurança



Fonte: R Commander versão 2.3-2

4.2 Interpretação dos resultados

As comparações diretas em ensaios clínicos, por meio de grupos de tratamento, produzem resultados mais confiáveis. O lançamento de inúmeras novas alternativas terapêuticas dificulta a comparação direta entre todas. Os ensaios clínicos randomizados para aprovação de novos tratamentos, frequentemente, usam como comparador placebo ou o tratamento padrão ouro (23).

Ainda assim, é possível avaliar a eficácia relativa de dois tratamentos quando não são encontrados estudos de comparação direta, mas cada um deles foi comparado a outros tratamentos, usando o método de metanálise de rede ou comparação indireta.

Nas buscas por evidências não foram encontrados artigos de comparação direta entre darvadstrocel e infliximabe ou adalimumabe. Por isso, neste parecer optou-se por realizar uma comparação indireta, adotando o placebo como comparador comum por ser o mais observado nas referências.

Ainda como limitação da construção do parecer, pode ser citado o baixo número de estudos que avaliavam como desfecho principal fechamento da fístula. Em muitos casos, o desfecho de eficácia era avaliado por escores de atividade da DC. A avaliação por esses sistemas incluem variáveis subjetivas, podendo ocorrer variabilidade de resultados pelos profissionais. O índice encontrado pode ter baixa correlação com o estado clínico do paciente (24). Por este motivo, foram incluídos poucos estudos na metanálise com um número pequeno de participantes, resultando em baixa confiança na estimativa de efeito.

Os resultados apresentados demonstram que o adalimumabe é superior ao darvadstrocel na indução do fechamento da fístula.

Em relação a manutenção do efeito, tanto o darvadstrocel quanto infliximabe e adalimumabe tem resultados de acompanhamento a longo prazo, por até 2 anos de tratamento.

Um estudo de acompanhamento mostrou que os 195 pacientes que responderam ao

tratamento de indução com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, foram randomizados para receber infliximabe 5 mg/kg a cada 8 semanas ou placebo(25,26). Na semana 54, 36% dos pacientes em manutenção com infliximabe alcançaram cessação da drenagem de todas fístulas em comparação a 19% no grupo placebo (26).

A avaliação clínica do fechamento da fístula no estudo de Panés, 2016 (11) foi mantida por 52 semanas. Na semana 52, 56,3% dos pacientes tratados com darvadstrocel alcançaram fechamento da fístula versus 38,6% no grupo placebo (27).

Os pacientes no estudo de Colombel, 2007 (28) foram acompanhados por 2 anos em um estudo de extensão ADHERE (28). Dos 70 pacientes em uso de adalimumabe, aproximadamente 60% obtiveram fechamento das fístulas na semana 60 (29).

O darvadstrocel apresentou uma redução da ocorrência de abscesso em comparação ao tratamento com infliximabe e adalimumabe, mas seu benefício é modesto frente a chance de 10 vezes de fechamento da fístula com adalimumabe.

Além disso, a administração de darvadstrocel requer uma preparação cirúrgica o que pode dificultar a disseminação de seu uso, pois seriam necessários profissionais habilitados para o procedimento. Enquanto o adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea, e o infliximabe por via intravenosa.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O darvadstrocel não foi recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) por ter demonstrado benefício modesto em relação ao placebo e pela escassez de resultados confiáveis de acompanhamento a longo prazo. O comitê do NICE não obteve uma estimativa de custo-efetividade conclusiva, mas a empresa apresentou uma estimativa de custo-efetividade do caso base de R\$ 86.740/QALY (£ 21.685/QALY). A longo prazo, o grupo de revisão de evidência do NICE calculou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 572.524/QALY (£ 143.131/QALY) (17).

6. RECOMENDAÇÃO

O darvadstrocel não está recomendado para o tratamento de fístula perianal complexa em adultos com doença de Crohn, com alta qualidade da evidência, com base nestes achados.

7. REFERÊNCIAS

- 1- Zaltman, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? *Cad, Saúde Pública*. Maio, 2007. 23 (5): 992-993.
- 2- Gajendran, M; Loganathan, P; Catinella, AP; Hashash, JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*. 2018. 64:20-57.
- 3- Gasparini, RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no estado de São Paulo – Brasil. Tese de doutorado. 2018. 91p.
- 4- CNg, S; Shi, H; Hamidi, N; Underwood, FE; Tang, W; *et al*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. 2017. 390 (23): 2769 – 2778.
- 5- Kleinubing-Junior, H; Pinho, MSL; Ferreira, LC; Bachtold, GA; Merki, A. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. *Arq. Bras. Cir Diag*. 2011. 24 (3): 200-203.
- 6- Victoria, CR; Sasaki, LY; Nunes, HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009. 46 (1): 20-25.
- 7- Brasil. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. 28p.
- 8- Klag, T; Goetz, M; Stange, EF; Wehkamp, J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin*. 2015. 31: 265-272.
- 9- Eglinton TW, Barclay ML, Garry RB, Frizelle, FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012. 55:773–7.
- 10- Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. 17:1145–1151.
- 11- Panés, J; García-Olmo, D; Assche, GA; Colombel, JF; Reinish, W; Baumgart, DC; *et al*. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. 2016. *The Lancet*. 10p.
- 12- Sumário das características do produto. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf> Acessado em 18/11/2018.
- 13- Infliximabe [Bula]. Suíça: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2018.
- 14- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Consultas/Medicamentos [acesso em setembro/2019]. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
- 15- Adalimumabe [Bula]. Alemanha: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. 2015.
- 16- Portal de Compras do Governo Federal – Comprasnet [homepage na internet]. Atas de registro de preço por material/serviço [acesso em setembro/2019]. Disponível em <<http://comprasnet.gov.br/acesso.asp?url=/Livre/Ata/ConsultaAta00.asp>>
- 17- National Institute for Health and Care Excellence. Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease. Appraisal Consultation Document. 2018. 19p.

- 18- SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM do SUS [acesso em setembro/2019]. Disponível em <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>
- 19- Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. 52p.
- 20- R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- 21- Lumley, T. Network metaanalysis for indirect treatment comparisons. *Statist. Med.* 2002; 21: 2313-2324.
- 22- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340(18): 1398-405.
- 23- Rücker, G. Network metaanalysis, electrical networks and graph theory. *Res. Syn. Meth.* 2012. 13p.
- 24- Cardia W, Elias CF, Fernandes SF, Araújo E. Avaliação da Atividade da Doença de Crohn pelo Índice CAFIC estabelecido pelo Raciocínio Difuso. Disponível em <https://www.researchgate.net/profile/Ernesto_Araujo/publication/242240946_Avaliacao_da_Atividade_da_Doenca_de_Crohn_pelo_Indice_CAFIC_estabelecido_pelo_Raciocinio_Difuso/links/53fe0a4c0cf21edafd13b3e4/Avaliacao-da-Atividade-da-Doenca-de-Crohn-pelo-Indice-CAFIC-estabelecido-pelo-Raciocinio-Difuso.pdf> Acesso em 18/02/2019.
- 25- Sands B, Van Deventer S, Bernstein C. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in ACCENT II trials through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002; 122: A81(Abtract).
- 26- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 27- Panés, J; García-Olmo, D; Assche, GA; Colombel, JF; Reinish, W; Baumgart, DC; *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1334-1342.
- 28- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- 29- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, Haens GD, *et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009; 58: 940-948.



**USO DO TESTE
CARDIOPULMONAR DE
ESFORÇO NA AVALIAÇÃO
PRÉ-OPERATÓRIA DE
CIRURGIA BARIÁTRICA COMO
PREDITOR DE COMPLICAÇÕES
PÓS-OPERATÓRIAS**

Joan Emmanuelle Dourado Amato

Mai 2019

SUMÁRIO

1.	CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA	82
2.	TECNOLOGIA	84
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	86
4.	RESULTADOS	89
5.	RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	95
6.	RECOMENDAÇÃO	95
7.	REFERÊNCIAS	96

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A obesidade é uma doença que atinge proporções epidêmicas em nível global. Nas duas primeiras décadas do século XXI, o agravo já representa um dos maiores problemas de saúde pública, haja vista o aumento de sua prevalência em várias regiões do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016 havia 650 milhões de obesos, ou 13% da população adulta do planeta¹.

Entre os anos de 2006 e 2018, a prevalência de obesidade no Brasil aumentou em 67,8%, passando de 11,8 para 18,9%. Em 2018, os dados também apontaram que o crescimento da obesidade foi maior entre os adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos, com 84,2% e 81,1%, respectivamente. Apesar de o excesso de peso ser mais comum entre os homens, em 2018, as mulheres apresentaram obesidade ligeiramente maior, com 20,7%, em relação aos homens, 18,7%².

A obesidade é fator de risco para diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e neoplasias, além de contribuir com o aumento da comorbidade entre os pacientes³. Entretanto, poucos tratamentos convencionais para a obesidade de grau III ou obesidade mórbida são efetivos: a maior parte deles produz resultados insatisfatórios, com 95% dos pacientes recuperando seu peso inicial em dois anos⁴.

1.2 Tratamento recomendado

Devido à ausência de uma intervenção mais eficaz na condução clínica de obesos graves, a indicação da cirurgia bariátrica tem crescido⁴. Trata-se de uma alternativa para o tratamento da obesidade grave, eficaz no controle de peso em longo prazo e na melhora e remissão das comorbidades⁵.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), o Brasil é o segundo país onde mais se realiza cirurgias bariátricas, atrás apenas dos Estados Unidos. No ano de 2017, foram realizadas 105.642 cirurgias, representando 5,6% a mais do que em 2016, quando 100 mil pessoas fizeram o procedimento no setor privado. Pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o número de cirurgias bariátricas cresceu 215% entre os anos de 2008 e 2017. O crescimento anual médio é de 13,5%⁶.

Conforme o Ministério da Saúde, os critérios para a indicação da cirurgia bariátrica são: os indivíduos que apresentem índice de massa corporal (IMC)

>50kg/m²; indivíduos que apresentem IMC≥40 Kg/m², com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, na Atenção Básica ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos; e indivíduos com IMC>35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos⁷.

Antes de ter indicação de operação, o paciente realiza o acompanhamento com uma equipe interdisciplinar de médicos clínicos e cirurgiões, psicólogos e nutricionista, pois o objetivo é otimizar o tratamento clínico e mudar hábitos de vida para perda de peso. Ao ser definida a indicação de cirurgia, o paciente realiza o risco cirúrgico. Além dos exames laboratoriais e de imagem, como tomografia computadorizada e endoscopia digestiva, o teste cardiopulmonar de esforço (TCPE) é um dos exames que pode fazer parte da avaliação pré-operatória, já que a capacidade cardiovascular dos pacientes obesos é ruim, sendo comparada a de pacientes com insuficiência cardíaca⁸. A limitação ao exercício é um parâmetro descrito como preditor de mortalidade⁹, porém, a avaliação funcional pré-operatória recebe menos atenção que os outros exames realizados.

Apesar de ser uma eficiente abordagem no tratamento da obesidade, a cirurgia bariátrica possui diversas possíveis complicações pós-operatórias, que podem ser divididas em precoces e tardias. As precoces geram significativa morbidade e elevação nos custos de internação. A mortalidade relacionada às cirurgias bariátricas se mantém abaixo de 1% e é de, aproximadamente, 0,3% em casuísticas internacionais^{10,11,12}. Dentre as complicações precoces, as mais importantes são: infecções de ferida operatória, deiscência de anastomose, fístulas, sangramento e tromboembolismo venoso. A prevalência de complicações pós-operatórias é baixa, incluindo sangramento em 0,5%, tromboembolismo em 0,8% e complicações de ferida operatória em 1,8% dos casos^{10,11,12}.

2. TECNOLOGIA

2.1 A Tecnologia

No começo dos anos 2000, um grupo de cirurgiões europeus deu início a aplicação de uma diretriz chamada *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS)¹³, cujo intuito era otimizar processos peri e pós-operatórios com o objetivo de diminuir complicações pós-operatórias, morbidade e tempo de internação, por meio de abordagens multimodais de uma equipe interdisciplinar, protocolos baseados em evidências, com auditoria contínua e ativa.

Os bons resultados do ERAS com pacientes submetidos à cirurgia cardíaca levou ao estudo em outros grupos cirúrgicos, permitindo a expansão da diretriz, respeitando as peculiaridades de cada um deles, e replicando o sucesso da adoção dessas normas^{14,15,16,17}.

Porém, certas condições pré-operatórias, como estado nutricional, sarcopenia e fragilidade do paciente, traduzidas como uma capacidade funcional pré-operatória baixa, por si só já representavam um desafio, pois pioram o prognóstico pós-operatório, aumentando a mortalidade. Assim, além de preconizar cuidados peri e pós-operatórios, o ERAS hoje preconiza a pré-reabilitação, baseado no fato de que os desfechos pós-operatórios podem ser mudados após uma intervenção que melhore a condição física pré-operatória¹⁸.

O TCPE é o método objetivo de avaliação da capacidade funcional e de tolerância ao exercício. Seu papel é bem estabelecido na avaliação do risco pré-operatório de cirurgias abdominais de grande porte¹⁴ (como o transplante hepático), ressecções pulmonares¹⁵, cirurgias vasculares¹⁶, hepatobiliares¹⁷, esôfago-gástrica¹⁹ e bariátricas^{20,21}.

O TCPE integra a análise de gases expirados com a medição do fluxo ventilatório, permitindo o cálculo do consumo de oxigênio (VO_2) e da produção de gás carbônico (VCO_2) sob condições de estresse fisiológico, que podem mimetizar os desafios da resposta metabólica ao trauma operatório. A frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial e eletrocardiograma (ECG) também são monitorados simultaneamente à análise da ventilação²². Assim, o exame fornece uma avaliação global de respostas integradas dos sistemas pulmonar, cardiovascular, hematológico e metabólico frente a um evento estressante (esforço máximo), algo não alcançado quando exames isolados são realizados em repouso.

A realização do TCPE pré-operatório estima a probabilidade da morbidade e mortalidade pós-operatória e soma dados ao risco cirúrgico. Isso facilita a decisão sobre o ato anestésico, a cirurgia a ser realizada e, até mesmo, o tipo de acomodação para recuperação do paciente (enfermaria vs. Unidade de terapia intensiva). Também possibilita a decisão sobre intervenções pré-cirúrgicas para otimizar o manejo das comorbidades (como pré-reabilitação, por exemplo) e

avaliar os efeitos de quimioterapia e radioterapia em pacientes oncológicos que ainda serão submetidos à cirurgia. Por avaliar vários sistemas, o TCPE pode identificar doenças até então desconhecidas²³.

Os resultados do exame podem ser usados para uma tomada de decisão clínico- cirúrgica centrada no paciente, através da discussão da melhor estratégia de tratamento a ser seguida^{14,21}. Muitos pacientes obesos são sarcopênicos, apresentam comorbidades cardiopulmonares, que aumentam o risco cirúrgico e, por isso, são candidatos ao TCPE e à pré-reabilitação, como preconizado no ERAS direcionado à cirurgia bariátrica²⁴.

Um estudo de 2006 mostrou uma relação entre pacientes com IMC alto (IMC médio de $48.7\% + 7.2 \text{ kg/m}^2$) e baixa capacidade funcional (VO_2 pico $< 15.8 \text{ ml/kg/min}$) com aumento da mortalidade e do número de complicações pós- operatórias (infarto agudo do miocárdio, angina instável, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, insuficiência renal aguda e acidente vascular cerebral)²¹.

Outro estudo de 2012 encontra o $\text{VO}_2 < 11\text{ml/kg/min}$ no limiar anaeróbico associado ao aumento de morbidade e tempo de internação no pós-operatório de cirurgia bariátrica²⁰.

Por se tratar de um exame não invasivo, de fácil realização, cujo resultado pode ter impacto na decisão terapêutica e, conseqüentemente, nos resultados pós- operatórios, ele é descrito como uma ferramenta de grande valor^{14,21}. O risco cirúrgico dos pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica com as informações do TCPE permite uma melhor tomada de decisão e, assim, diminuição da probabilidade de complicações pós-operatórias²¹.

2.2 Custo da Tecnologia

O TCPE consta no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)²⁵. Nas demonstrações do Padrão TISS (Troca de Informação da Saúde Suplementar), o TCPE aparece sob o código “40101061 – Ergoespirometria ou teste cardiopulmonar de exercício completo (espirometria forçada, consumo de O₂, produção de CO₂ e derivados, ECG, oximetria)”. No ano de 2018, o valor médio do exame no território nacional foi de R\$194,72 (Piauí foi o estado com menor valor R\$ 130,85 e o Pará com o maior, R\$305,39)²⁶.

No Sistema Único de Saúde (SUS), encontra-se sob o código “02.11.02.006-0 - TESTE DE ESFORÇO / TESTE ERGOMETRICO”. Trata-se do teste de esforço somente com análise de ECG, sem a avaliação das trocas gasosas, cujo valor na tabela é de R\$30,00²⁷.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

Foi realizada uma revisão da literatura, baseada na seguinte pergunta estruturada: o uso do teste cardiopulmonar de esforço no pré-operatório de cirurgia bariátrica é um preditor de mortalidade ou de complicações pós-operatórias?

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

Pacientes no pré-operatório de cirurgia	
População	<u>bariátrica</u>
Intervenção	TCPE pré-operatório de cirurgia bariátrica
Comparação	Pré-operatório de cirurgia bariátrica sem TCPE
Desfechos	Mortalidade Complicações pós-operatórias

3.2 Busca por evidências

Foi realizada uma busca de estudos de uso de TCPE no pré-operatório de cirurgiabariátrica nas bases: *Medline* (via Pubmed), *EMBASE*, *Scielo*, *Scopus*, *Web ofScience* e *Lilacs*. A busca foi realizada em dezembro de 2019. Não foram aplicados limites de data na estratégia de busca. Somente estudos em português, inglês, francês e espanhol foram selecionados.

Os termos de busca estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Descritores e termos utilizados na estratégia de busca

	Português	Inglês
Descritor e sinônimos	Obesidade Teste de esforço Cirurgia bariátrica	Obesity Exercise test Bariatric surgery
Termo livre	Obesidade Cirurgia bariátrica Teste de esforço Ergoespiometri a	Obesity Exercise test Cardiopulmonary exercise test Bariatric surgery

Fonte: elaboração própria.

As estratégias de busca realizadas nas diferentes bases estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégia de busca nas bases e resultados da busca

BASE	ESTRATÉGIA	RESULTADO
<i>Medline</i> (via Pubmed)	((("Obesity"[Mesh]) OR (OBESITY[Title/Abstract])) AND ("Exercise Test"[Mesh]) OR ("exercise test"[Title/Abstract])) AND (("Bariatric Surgery"[Mesh]) OR ("bariatric surgery"[Title/Abstract])))	33
EMBASE	('cardiopulmonary exercise test'/exp OR 'cardiopulmonary exercise test') AND ('bariatricsurgery'/exp OR 'bariatric surgery')	26
SciELO	(obesity) AND ("exercise test") AND ("bariatric surgery")	1
SciELO	(obesidade) AND ("teste de esforço") AND ("cirurgiabariátrica")	1
Scopus	("exercise test") AND (OBESITY) Filtros: 10 anos, <i>Medicine</i> , <i>Adult</i> , <i>Cardiorrespiratory fitness</i> , inglês/português/espanhol	36
<i>Web of Science</i>	("exercise test") AND (OBESITY)	31
Lilacs	obesidade [Palavras] and ergoespiometria [Palavras]	2

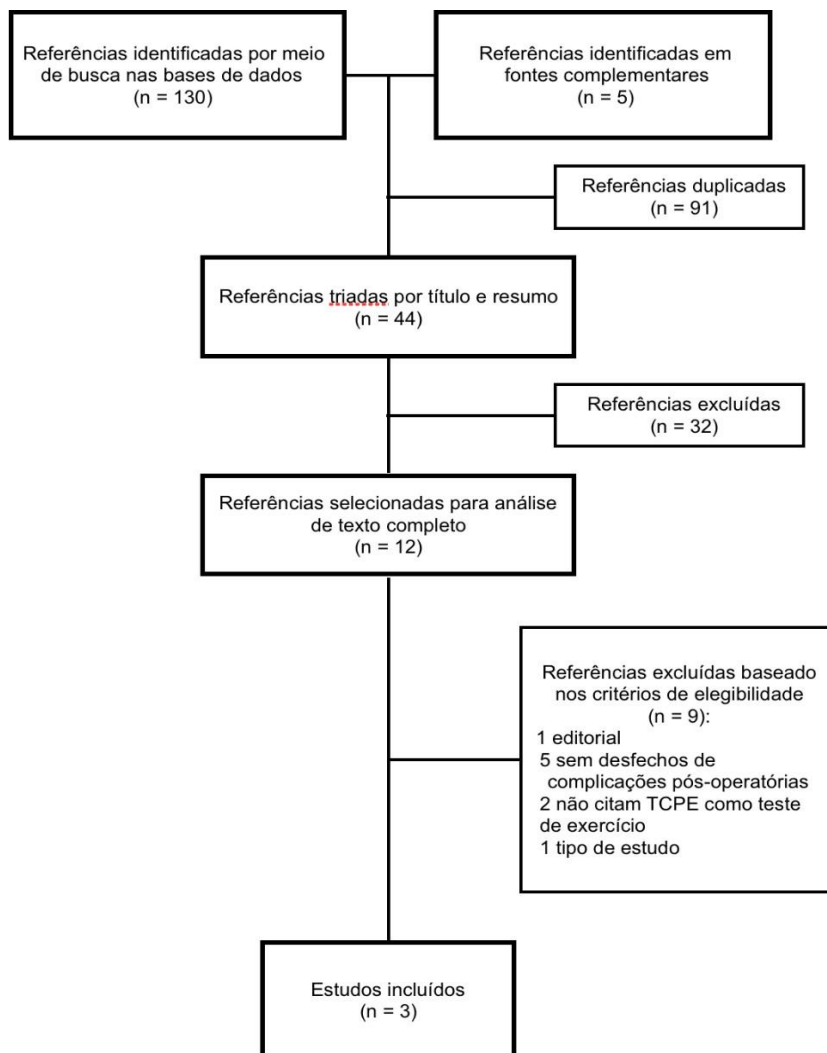
Fonte: elaboração própria.

Na base *Scielo*, foram realizadas duas buscas, porque o número de resultados foi pequeno em inglês, e ao repetir a busca em português surgiu um resultado diferente.

Também foi realizada busca manual em *websites* de associações médicas relacionadas a obesidade e manejo perioperatório (anestesiologia e cirurgia), sendo encontrados mais 5 publicações.

Não foram selecionados estudos sem análise de troca gasosa; que não descreveram desfechos de complicação pós-operatória de cirurgia bariátrica relacionada ao TCPE; estudos de caso, editoriais, resumos de congresso ou resumos sem texto completo disponível. Ao final, foram incluídos 4 estudos, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos



Fonte: elaboração própria

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da análise das evidências

Os resultados dos estudos incluídos estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 2 - Resultados dos estudos incluídos no PTC.

Estudo	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados
McCullough et al., 2006 ²¹	Coorte prospectiva 109 pacientes Idade média 46,0±10,4 anos IMC médio 48,1±7,5 kg/m ² Mulheres IMC médio 50,4±6,0 kg/m ² homens Com ou sem diabetes Sem doença cardiopulmonar limitante Capazes de realizar TCPE pré-operatório até exaustão TCPE em esteira Cirurgia de by-pass gástrico eletivo por videolaparoscopia	Primários Desfecho composto: <ul style="list-style-type: none"> • Morte • Angina instável • Infarto do miocárdio • Trombose venosa profunda • Embolia pulmonar • Insuficiência renal • Acidente vascular cerebral Secundários Tempo de internação Reinternação em 30 dias	Desfecho primário: VO ₂ pico < 15,8 ml/kg/min = 16,6% Vs. VO ₂ pico > 15,8 ml/kg/min = 2,8% OR = 6,77 (IC 95% 1,14 – 51,76; p=0,02) Não houve complicações no grupo IMC < 45 kg/m ² e VO ₂ pico ≥ 15,8ml/kg/min Desfechos secundários: Tempo de internação 3,8 dias (1º tercil) vs 2,8 dias (2º e 3º tercils) p= 0,002 Reinternação em 30 dias 10,9% dos pacientes (11/109)
Limitações: Sem grupo comparador. Número de pacientes. Não é cego			

<p>Hennis et al., 2012²⁰</p>	<p>Coorte prospectiva 106 pacientes Idade média 43 anos (41,0 – 44,9) Peso médio 126kg (123,0 – 130,1) Excluídos se peso > 190kg TCPE em cicloergômetro Cirurgia de by-pass gástrico eletivo</p>	<p>Primários Morbidade pós-operatória presente (+) ou ausente (-) no 5º dia pós-operatório* pelo POMS (<i>PostOperative Morbidity Survey</i>)</p> <p>Tempo de internação</p> <p>Secundários Tempo de internação em UTI</p> <p>Mortalidade intra-hospitalar</p> <p>Reinternação em 30 dias</p> <p>*se alta antes do 5º dia, assume que POMS(-)</p>	<p>Desfechos primários: Morbidade POMS (-), n= 94 pacientes, LA:VO₂=11,1 ml/kg/min Vs. POMS(+), n= 12 pacientes LA:VO₂= 9,9 ml/kg/min (IC 95% 0,0 – 2,3; p=0,049)</p> <p>Tempo de internação ≤ 3 dias n= 70 pacientes LA:VO₂=11,3 ml/kg/min Vs. > 3dias n= 36 pacientes LA:VO₂=10,4 ml/kg/min (IC 95% 0,1 – 1,6; p=0,023)</p> <p>Secundários: Internação em UTI ≤ 1 dia vs. > 1 dia Sem diferença de LA e VO₂pico Sem mortes intra-hospitalares Reinternação em 30 dias 8,5% (9 pacientes)</p>
---	---	---	---

Limitações: Sem grupo comparador .Número de pacientes. Não é cego

<p>Warnakulasuriya et al., 2017²⁸</p>	<p>Coorte retrospectiva 250 pacientes</p> <p>Idade média 46,4±10,7 anos</p> <p>IMC médio 50,8 ±6,7 kg/m²</p> <p>TCPE em cicloergômetro</p> <p>Cirurgia bariátrica eletiva</p>	<p>Complicação pós-operatória</p> <p>Tempo de internação</p> <p>Tempo de internação em UTI</p> <p>Mortalidade em 30 dias</p>	<p>Complicação pós-operatória 16,4% (41 pacientes), sem associação com diferentes valores de variáveis de TCPE</p> <p>Tempo de internação Média = 4 dias</p> <p>Sem diferença significativa entre variáveis do TCPE</p> <p>Tempo de internação em UTI: Aumento de 2,3 dias em pacientes com OSMRS alto</p> <p>Mortalidade em 30 dias: 0,8% (2 pacientes)</p>
--	--	--	--

Limitações: Retrospectivo. Sem grupo comparador. Número de pacientes. Não é cego

IMC = índice de massa corporal; TCP = teste cardiopulmonar de esforço; VO₂ pico = consumo máximo de oxigênio; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; UTI = unidade de terapia intensiva; POMS = *PostOperative Morbidity Survey* ; LA:VO₂ = consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; VO₂ = consumo de oxigênio; OSMRS = *obesity surgery mortality risk score*.

4.2 Interpretação dos resultados

McCullough et al. (2006) foi o primeiro estudo a associar variáveis do TCPE (VO_2 pico) com complicações pós-operatórias precoces em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Os 109 pacientes foram divididos em 3 tercis de acordo com o VO_2 pico atingido no teste. O 1º tercil (n=37) apresentou os parâmetros do TCPE mais baixos (VO_2 pico = $13,7 \pm 2,1$ ml/kg/min, $p < 0,0001$) e foi associado à maior chance de complicação pós-operatória no desfecho composto (16,2% dos pacientes; OR=12,89, IC 95% 0,06–30,85; $p=0,78$) e a maior tempo de internação. A análise multivariada ajustada para idade, peso, IMC e sexo demonstrou que o VO_2 pico menor que 15,8 ml/kg/min foi um fator preditor significativo de complicações²¹.

As diretrizes de TCPE da *American Heart Association* (AHA) de 2010 citam que esses achados e sua correlação com as complicações pós-operatórias de cirurgia bariátrica têm grande potencial de aplicação na estratificação do risco cirúrgico destes pacientes²⁹.

Diferente deste primeiro estudo, Hennis et al. (2012) demonstrou que o VO_2 no limiar anaeróbio está associado tanto com morbidade (avaliada pelo POMS) quanto tempo de internação. O valor de corte encontrado foi $VO_2 = 11$ ml/kg/min no limiar anaeróbio. O fato do TCPE ter sido realizado em equipamentos diferentes foi levantado como um dos motivos do limiar anaeróbio ter sido escolhido como parâmetro, já que o cicloergômetro é mais sensível na sua detecção²⁰.

Warnakulasuriya et al. (2017) analisou uma população com características semelhante às populações dos dois estudos anteriores e utilizou cicloergômetro para a realização do TCPE. Porém, o trabalho não demonstrou associação de parâmetros do TCPE com complicações pós-operatórias, aumento do tempo de internação ou mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. As justificativas apresentadas foram que a população era de adultos jovens (idade média de 46 anos), com baixo risco cardíaco calculado pelo Índice de Lee, e que a maioria das cirurgias foi realizada via laparoscopia (o que diminuiria o tempo de internação)²⁸. Este foi o único estudo retrospectivo dentre os selecionados.

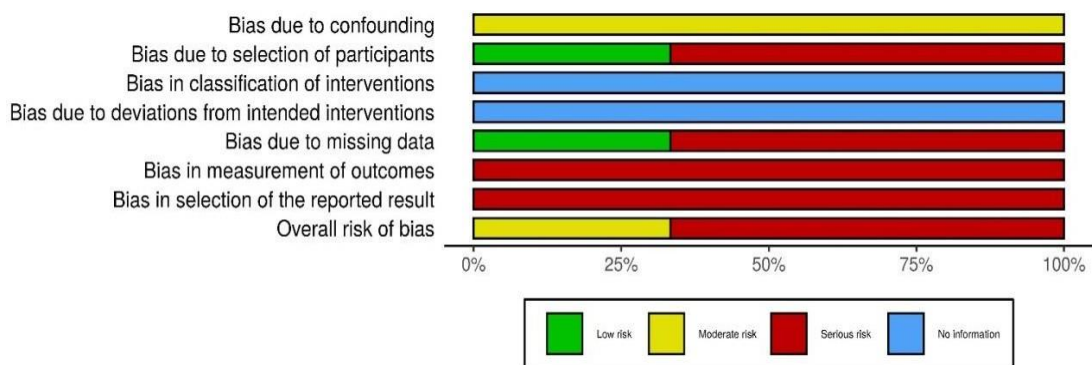
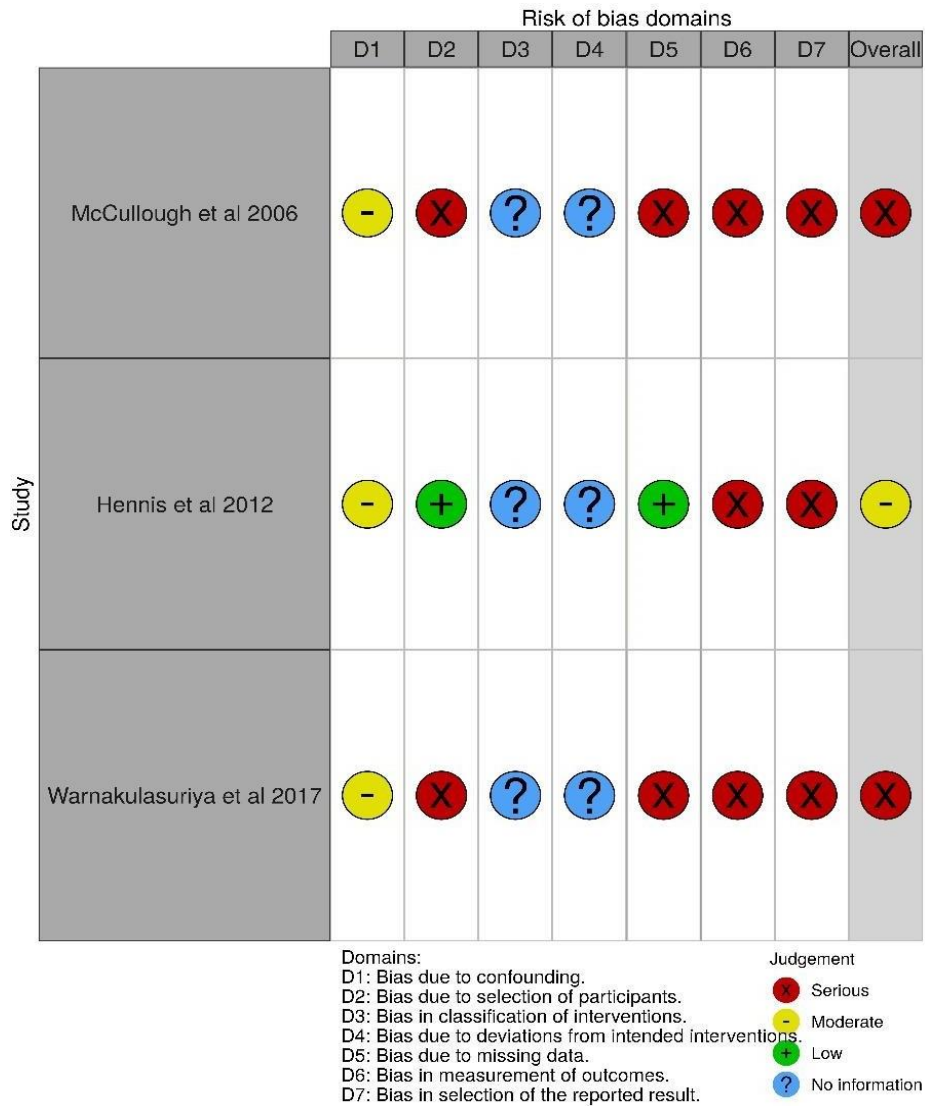
Todos os estudos selecionados neste parecer são de coorte, com limitações semelhantes: não há grupo comparador, o número de pacientes é pequeno e não houve cegamento em relação aos resultados do TCPE, o que torna o nível de evidência fraco. Apesar de haver uma tendência à associação de parâmetros do

TCPE como preditores de complicações no pós-operatório de cirurgia bariátrica, os estudos incluídos não concordaram entre si sobre qual parâmetro poderia demonstrar uma associação mais forte. Mesmo realizando o TCPE na população com obesidade mórbida, os resultados de Hennis et al. (2012) são semelhantes a estudos de TCPE conduzidos com indivíduos na faixa de peso normal submetidos a outras cirurgias. Esses estudos também identificaram $VO_2 = 11\text{ml/kg/min}$ no limiar anaeróbio como um bom preditor de mortalidade, o que facilitaria a estratificação do risco usando um valor único^{16,30,31}. Mas ainda não foram suficientes para determinar uma indicação clara do TCPE na rotina de exames para avaliação do risco pré-operatório.

4.3 Avaliação da qualidade das evidências

Para a avaliação da qualidade da evidência dos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta Robins-I, usada pelo Cochrane Reviews para avaliar risco de viés em estudos não-randomizados³². O nível de recomendação foi considerado a favor da tecnologia em 2 dos 3 estudos. Entretanto, a qualidade geral dos estudos incluídos variou de moderada a séria (figura 2). As principais falhas dos estudos observacionais incluídos foram o número de pacientes, não apresentar grupo comparador e não serem cegos.

Figura 2. Risco de viés dos estudos selecionados conforme a ferramenta Robins-I da Cochrane



5 RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Apesar de não haver uma recomendação específica para a avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica, as diretrizes mais recentes da AHA afirmam que o TCPE pode ser considerado na avaliação de cirurgias não-cardíacas de risco elevado (Nível de evidência IIb)³³.

As diretrizes da *Perioperative Exercise Testing and Training Society* (POETTS) recomendam o TCPE para estimar a probabilidade de mortalidade e morbidade e contribuir para avaliação do risco pré-operatório (nível de evidência B), sem especificar qual cirurgia exatamente²³.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Reino Unido) publicou uma atualização de recomendação em testes pré-operatórios em 2016. Não foram encontradas evidências robustas para recomendar ou não recomendar o TCPE antes de cirurgias torácicas, de aneurisma de aorta abdominal, pancreatoduodenectomia, cistectomia radical e cirurgia bariátrica³⁴.

Não foram encontradas recomendações nacionais para o uso de TCPE na avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica nas sociedades médicas ou na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS (CONITEC).

6 RECOMENDAÇÃO

As evidências encontradas apresentaram alto risco de viés, não sendo suficientes para elaboração de uma recomendação.

7 REFERÊNCIAS

1. Who.int [homepage na internet]. World Health Organization. Obesity and overweight. Factsheet n.311 [acesso em 2020 abril 15]. Disponível em:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Saude.gov.br [homepage na internet]. Ministério da Saúde [acesso em 2020 abril 15]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>
3. Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P, et al. Obesidade: etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr.* 2000;13(1):17-28.
4. Segal A, Fandiño J. Indicações e contraindicações para realização das operações bariátricas. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24(Supl 3):68-72.
5. Carvalho PS, Moreira CLCB, Barelli MC, Oliveira FH, Guzzo MF, Miguel GPS, et al. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(1):79-85.
6. Sbcm.org.br [homepage na internet]. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica – SBCBM [acesso em 2019 novembro 25]. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-aumenta-467/>
7. Saude.gov.br [homepage na internet]. Ministério da Saúde [acesso em 2019 novembro 25]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/obesidade/tratamento-e-reabilitacao/indicacoes-para-cirurgia-bariatrica>
8. Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, Keteyian SJ, Brawner CA, deJong AT et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *CHEST* 2005; 127:2197–2203.
9. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J med.* 2002;346:793–801.
10. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(5):445-54.
11. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg.* 2011;254(3):410-20.
12. Stenberg E, Szabo E, Agren G, Näslund E, Boman L, Bylund A et al. Early complications after laparoscopic gastric bypass surgery: results from the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Ann Surg.* 2014;260(6):1040-7.
13. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152:292–298.
14. Wilson R, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010.

15. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17-41.
16. Carlisle J, Swart M. Mid-term survival after abdominal aortic aneurysm surgery predicted by cardiopulmonary exercise testing. *Br J Surg* 2007; 94: 966-9.
17. Ausania F, Snowden CP, Prentis JM, et al. Effects of low cardiopulmonary reserve on pancreatic leak following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99: 1290-4.
18. Whittle, J, Wischmeyer, P, Grocott, M, Miller, T. Surgical prehabilitation. *Anesthesiology Clin*. 2018; 36(4):567-80.
19. Jack S, West MA, Raw D, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1313-20.
20. Hennis PJ, Meale PM, Hurst RA, et al. Cardiopulmonary exercise testing predicts postoperative outcome in patients undergoing gastric bypass surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109: 566-71.
21. McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest* 2006; 130: 517-25.
22. Levett DZH, Grocott MPW. Cardiopulmonary exercise testing, prehabilitation, and Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Test d'effort cardiopulmonaire, préadaptation et récupération rapide après la chirurgie (RRAC). *Can J Anesth Can d'anesthésie*. 2015 Feb;62(2):131-42.
23. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):484-500.
24. Thorell A, McCormick A D, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40:2065-83.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 387, de 28 de outubro de 2015. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Rio de Janeiro, out. 2016.
26. Ans.gov.br [homepage na internet]. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS [acesso em 2019 novembro 25]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaMDNlMDNlZEtZDA5Yy00YzE5LTg2Y2ltY2IxNTBkMTIwM2Q5IiwidCI6IjlkYmE0ODBlTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>
27. Sigtap.datasus.gov.br [homepage na internet]. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [acesso em 2019 novembro 25]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0211020060/12/2019>
28. Warnakulasuriya SR, Yates DR, Wilson JT et al. Cardiopulmonary exercise testing has no additive incremental value to standard scoring systems when risk stratifying for bariatric surgery. *Obes Surg* (2017) 27:187-193.

29. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers, Coke L, Fletcher GF et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation*. 2010;122:191-225.
30. Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, et al. Submaximal cardio- pulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 535–41.
31. Older P, Smith R, Courtney P, Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; 104: 701–4.
32. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *The British Medical Journal*. 2016;355:i4919.
33. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2014;130:e278- e333.
34. Preoperative tests (update): Routine preoperative tests for elective surgery. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido; abril de 2016.



CIFOPLASTIA NO TRATAMENTO DA FRATURA VERTEBRAL OSTEOPORÓTICA

Paula Gama Muniz de Campos

Setembro 2020

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	101
2. TECNOLOGIA.....	103
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	104
4. RESULTADOS.....	105
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	113
6. RECOMENDAÇÃO	115
7. REFERÊNCIAS	116

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é definida como um distúrbio esquelético caracterizado pelo comprometimento da resistência óssea predispondo a um aumento do risco de fratura. A resistência óssea está associada a duas características: densidade óssea e qualidade óssea. A densidade óssea é determinada pelo pico de massa óssea e quantidade de perda óssea. Qualidade óssea refere-se à arquitetura, renovação óssea, acúmulo de danos (por exemplo, microfraturas) e mineralização.

Atualmente, não existe uma medida precisa da resistência óssea. A densidade mineral óssea é frequentemente usada como uma medida substituta, pois corresponde a aproximadamente 70% da força óssea. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como desvio-padrão da densidade óssea 2,5 abaixo da média para mulheres adultas brancas jovens. É incerto se essa medida pode ser aplicada como critério diagnóstico a homens, crianças e entre grupos étnicos (1).

As fraturas osteoporóticas incorrem em danos físicos, psicossociais e financeiros ao paciente e à sociedade. Elas podem estar associadas a dor, deformidades ósseas, medo, angústia, perda da autonomia e funcionalidade (2). Estas condições resultam em diversos custos para a sociedade, como as despesas com tratamento clínico, cirurgias, hospitalizações e reabilitação.

A prevalência de osteoporose e a incidência de fraturas variam de acordo com o gênero e a raça / etnia. A prevalência relatada de osteoporose em mulheres foi de 9% no Reino Unido, 15% na França e Alemanha, 16% nos EUA e 38% no Japão, enquanto nos homens a prevalência foi de 1% no Reino Unido, 4% no Japão, 3% no Canadá e 8% na França. A prevalência de osteoporose em mulheres caucasianas com mais de 50 anos varia de 7,9% a 22,6% (3). Poucos estudos avaliaram a prevalência de osteopenia e osteoporose no Brasil, mostrando uma grande variação, devido a diferenças encontradas no tamanho da amostra, critérios de elegibilidade e metodologias. No geral, a prevalência de osteoporose nos estudos brasileiros varia de 6% a 33%, dependendo da população e de outras variáveis avaliadas (4).

Existem duas apresentações da doença:

(a) osteoporose primária, que inclui osteoporose juvenil, masculina, senil e a pós-menopausa, que é a mais comum; e

(b) osteoporose secundária, induzida por outras doenças ou medicamentos.

As fraturas por fragilidade podem ocorrer em quase todos os segmentos esqueléticos, mas os locais preferenciais são a coluna vertebral, as extremidades proximais do fêmur e úmero e a extremidade distal do rádio (fratura de Colles). O trauma devido a uma queda é a causa mais frequente de fraturas que afetam ossos longos (fêmur, úmero e rádio), porém é mais difícil determinar a causa e o tempo exato das fraturas por fragilidade do corpo vertebral. Durante a avaliação do paciente, existem detalhes que podem sugerir uma fratura vertebral, tais como: trauma recente, uso prolongado de corticosteroides, idade, deformidade espinhal estrutural, perda de altura maior que 6 cm e distância entre a última costela e a crista ilíaca menor que 2 dedos. Portanto, é aconselhável avaliar cuidadosamente a presença de dor dorso-lombar, perda progressiva de altura ou cifose dorsal, que podem resultar em alterações das funções respiratórias ou gastrointestinais (5).

A prevalência de fratura vertebral é difícil de estabelecer por não haver consenso quanto a definição radiológica das deformidades, e o fato de que sua presença é geralmente assintomática. O número estimado de novas fraturas osteoporóticas no ano 2000 foi de 9 milhões, das quais 1,6 milhões foram no quadril, 1,7 milhões no antebraço e 1,4 milhões foram fraturas vertebrais clínicas. No geral, 61% das fraturas osteoporóticas ocorreram em mulheres, portanto, a razão de ocorrência de fraturas entre o sexo feminino e o masculino foi de 1.6.

Dados do Estudo Europeu de Osteoporose Vertebral (EVOS) mostraram que a prevalência de fratura vertebral na Europa era de 12,2% para homens e 12,0% para mulheres de 50 a 79 anos (6). As fraturas vertebrais são raramente presentes em menores de 50 anos de idade, mas aumenta exponencialmente com a idade. Deformidades vertebrais na região lombar radiografia da coluna vertebral e dorsal são três vezes mais comuns do que fraturas de quadril e apenas um terço das fraturas vertebrais requerem atenção médica (7)(8).

Do ponto de vista do paciente, a fratura e a subsequente perda de mobilidade e autonomia geralmente representam uma grande queda na qualidade de vida (QV). Além disso, as fraturas osteoporóticas do quadril e da coluna apresentam um incremento na taxa de mortalidade de até 12% em 12 meses, pois requerem hospitalização e, posteriormente, aumentam o risco de desenvolver outras complicações, como pneumonia ou doença tromboembólica, devido à imobilização crônica (9).

1.2 - Tratamento recomendado

As fraturas vertebrais geralmente se manifestam com dor súbita e rapidamente progressiva, inicialmente contínua, inclusive em repouso, e depois associada a exposição a carga. O tratamento de fraturas vertebrais na fase aguda envolve medidas conservadoras, como descanso, uso de cintas e analgésicos. A dor causada por uma fratura vertebral geralmente começa a diminuir após 1 a 3 semanas e desaparece completamente após alguns meses. Em alguns casos, no entanto, a dor pode durar meses, influenciando o desenvolvimento ou a persistência da instabilidade biomecânica.

A cirurgia clássica aberta com descompressão e a estabilização da vértebra fraturada com diferentes tipos de implantes metálicos geralmente falha devido à baixa qualidade do osso osteoporótico. Além disso, devido ao risco da cirurgia aberta em pacientes idosos, esses procedimentos se limitaram aos casos em que há instabilidade espinhal simultânea ou déficit neurológico (10).

Os métodos cirúrgicos atualmente propostos, de técnica minimamente invasiva, para estabilizar ou reduzir as fraturas vertebrais são: a vertebroplastia, na qual o cimento é injetado sob alta pressão com maior risco de vazamento e embolia pulmonar; e a cifoplastia, na qual o cimento é introduzido a baixa pressão com menor risco de vazamento após a introdução de um balão que é injetado e depois inflado na cavidade do corpo vertebral, muitas vezes permitindo uma redução parcial da deformidade. A vertebroplastia ou a cifoplastia só podem ser recomendadas para pacientes com dor intratável por semanas, com a devida consideração dos riscos potenciais associados aos procedimentos e os benefícios incertos a longo prazo.

As complicações incluem extravasamento de cimento (mais comum em vertebroplastias), embolia, lesão neurológica, sangramento, hematoma, infecção e aumento do risco de fraturas vertebrais adjacentes (11).

O uso desses procedimentos não é, portanto, indicado em pacientes oligo ou assintomáticos (5).

Diversos estudos foram realizados para comparar as duas técnicas, utilizando como desfecho a qualidade de vida, a intensidade da dor e a recorrência de fraturas (12).

O objetivo desse parecer é analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança da Cifoplastia no tratamento da fratura vertebral osteoporótica.

2. TECNOLOGIA

2.1 – Descrição da Cifoplastia

A cifoplastia é uma técnica modificada da vertebroplastia. O termo "cifoplastia" foi introduzido pela Kyphon Inc. para descrever a vertebroplastia assistida por balão. Ao contrário da vertebroplastia, a cifoplastia visa não apenas garantir a fixação e estabilização da fratura, mas também reconstruir a anatomia do corpo vertebral e corrigir a deformidade cifótica. (10).

A técnica utiliza duas pequenas incisões e uma sonda é colocada no espaço vertebral no local da fratura usando orientação fluoroscópica. O osso é perfurado e um balão é inserido, através da sonda, em cada lado. Os balões são inflados com contraste (para facilitar a orientação da imagem de raios-X) e um dispositivo de medição de pressão. A expansão do balão é interrompida quando a pressão / volume máximo é atingida, a redução desejada da fratura é alcançada ou se os balões atingirem as paredes corticais ou se houver sinais de invasão da cortical.

Posteriormente, o balão é esvaziado, removido e o vazio criado no corpo vertebral é preenchido com cimento ósseo de polimetilmetacrilato viscoso (13)(12).

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

Para a condição avaliada, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO (Tabela 1):

A cifoplastia é mais eficaz quando comparada à vertebroplastia em pacientes com fratura vertebral osteoporótica?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO)

População	Pacientes com fratura vertebral osteoporótica com dor refratária ao tratamento medicamentoso
Intervenção	Cifoplastia
Comparação	Vertebroplastia
Desfechos	Dor e qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaios Clínicos Randomizados Revisões Sistemáticas Coortes Retrospectivas e Prospectivas

3.2 – Busca por evidências

Para o levantamento da literatura científica, foi realizada a busca nas bases de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual de Saúde) e Biblioteca Cochrane, visando localizar ensaios clínicos controlados randomizados, estudos de coorte e revisões sistemáticas. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e bases de dados de instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente *Google*[®] e outras ferramentas online. Foram incluídos artigos em inglês, espanhol e português. As estratégias de busca e respectivas bases são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1: Estratégia de busca

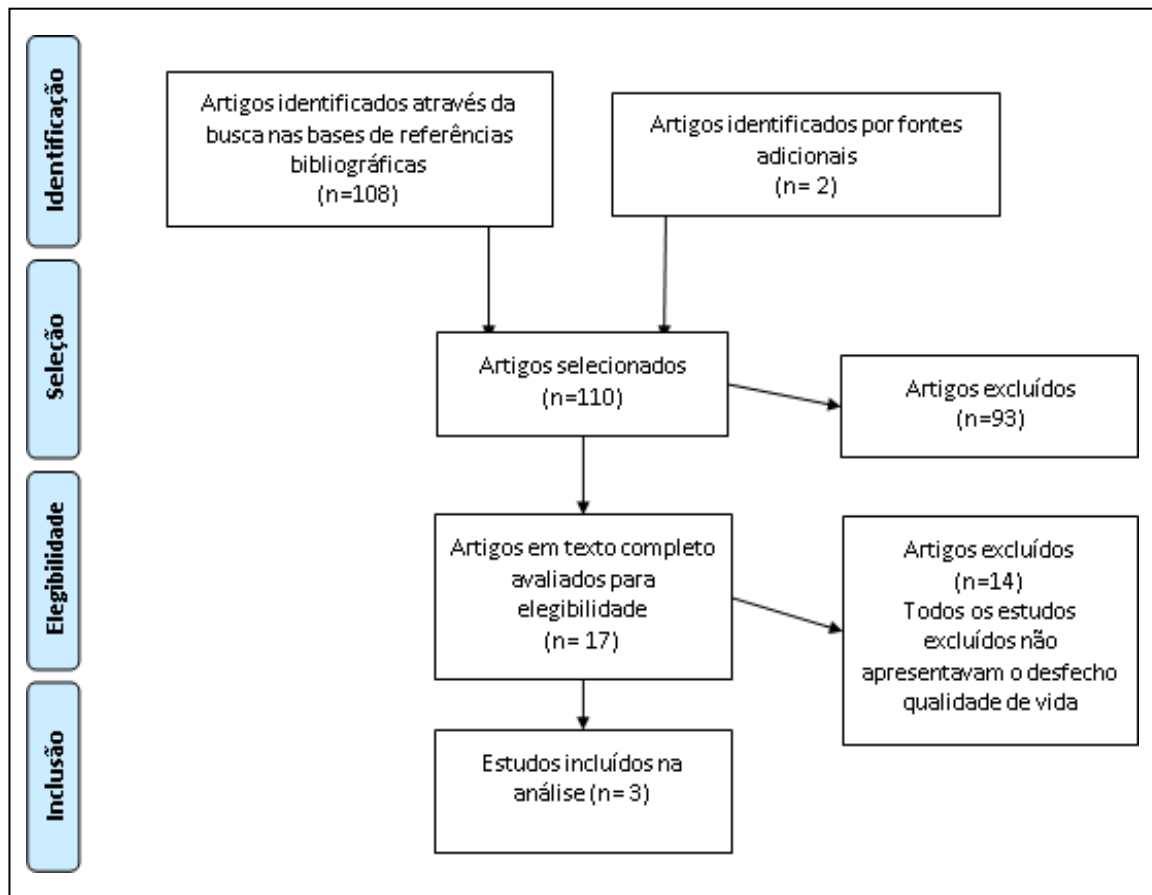
Base	Estratégia de Busca
Medline	((("kyphoplasty"[MeSH Terms] AND "vertebroplasty"[MeSH Terms]) AND "spinal fractures"[MeSH Terms]) AND ("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR "osteoporosis"[MeSH Terms]))
Lilacs	cifoplastia [Palavras] and vertebroplastia [Palavras] and fraturas da coluna vertebral [Palavras]
Cochrane Library	kyphoplasty in All Text AND vertebroplasty in All Text AND spinal fractures in All Text - (Wordvariations have been searched)
Busca Complementar	-

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

Foram incluídos 3 estudos na análise da evidência clínica, sendo uma metanálise e dois ensaios clínicos randomizados. O fluxograma de seleção dos estudos está reproduzido na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos



Os estudos incluídos na análise das evidências encontram-se descritos na tabela 2:

Tabela 2: Estudos incluídos na análise de evidências:

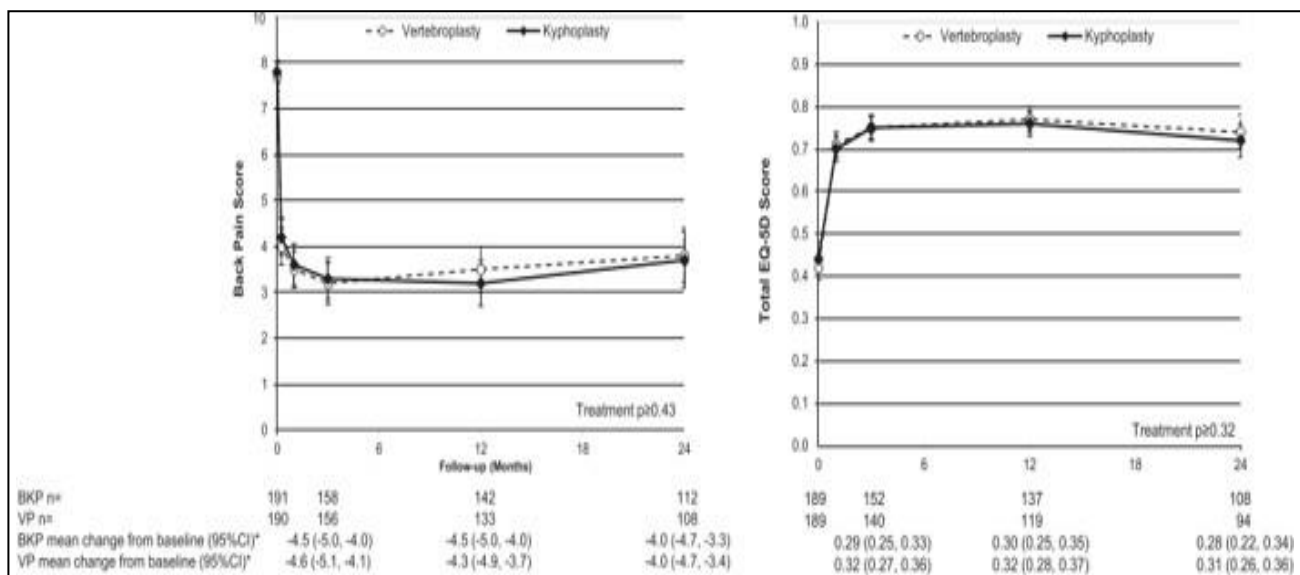
Autor	Título	Tipo de Estudo	Publicação
Dohm, 2014	A Randomized Trial Comparing Balloon Kyphoplasty and Vertebroplasty for Vertebral Compression Fractures due to Osteoporosis	Ensaio clínico randomizado	American Journal of Neuroradiology
Evans, 2015	Randomized controlled trial of vertebroplasty versus kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures	Ensaio clínico randomizado	Journal of Neurointerventional Surgery
Buchbinder, 2018	Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture (Review)	Revisão Sistemática Metanálise	Cochrane

4.2 - Interpretação dos resultados

Dohm et al, 2014

Ensaio clínico randomizado, não-cego, isto é, após a randomização, eles tiveram conhecimento da cirurgia selecionada. Foi conduzido nos Estados Unidos e a proposta de acompanhamento dos pacientes foi de 24 meses. 381 pacientes foram randomizados e submetidos ao tratamento cirúrgico selecionado (191 no grupo da cifoplastia e 190 no grupo da vertebroplastia). A idade média da população estudada foi de 75,6 anos, 77,4% do sexo feminino e 78,5% tinham apenas uma fratura, sendo a maioria entre T12 e L1. Para avaliação da dor e da qualidade de vida foram aplicados o questionário da EuroQol-5-Domain (EQ-5D) e uma escala numérica de avaliação de dor em dorso nos meses 1, 3, 12 e 24 após a cirurgia. A escala de dor também foi aplicada no sétimo dia após a intervenção. A vertebroplastia teve um menor tempo cirúrgico médio (Cifoplastia: 40,0 minutos; Vertebroplastia: 31,8 minutos; $P < 0,001$) e duração média de hospitalização (Cifoplastia: 22 horas; Vertebroplastia: 8 horas; $P < 0,010$). Nos dados basais, os participantes de ambos os grupos tiveram resultados similares na análise de dor e qualidade de vida. Para cada desfecho, foram observadas melhorias estatisticamente significantes para cada grupo, mas as diferenças entre os grupos de tratamento não foram significativas (figura 2) (14).

Figura 2: Resultados dos desfechos dor e qualidade de vida do estudo Dohm, 2014

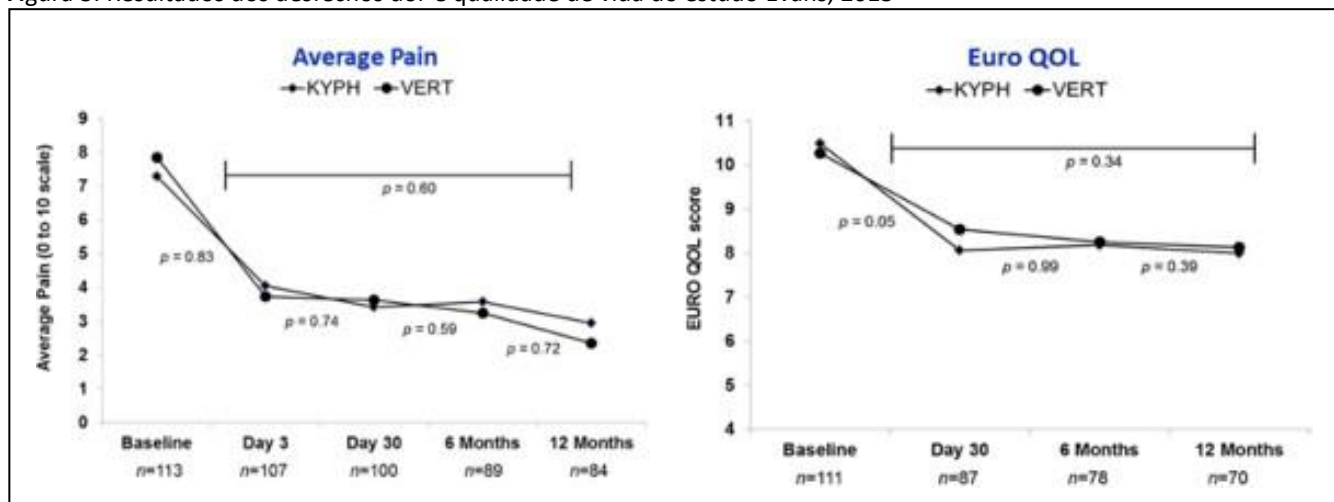


Fonte: Dohm, 2014

Evans et al, 2015

Ensaio clínico randomizado, cego apenas para os coordenadores do estudo e profissionais que aplicaram os questionários de análise dos desfechos. Foi conduzido nos Estados Unidos e a proposta de acompanhamento dos pacientes foi de 12 meses. 115 pacientes foram randomizados e submetidos ao tratamento cirúrgico selecionado (59 no grupo da cifoplastia e 56 no grupo da vertebroplastia). A idade média da população estudada foi de 75,6 anos e 71% era do sexo feminino. Quanto ao nível das fraturas, 35,7% das fraturas era entre T12 e L1, porém 21,7% das fraturas não tinham a localização listada. Uma escala numérica verbal de dor e o questionário EQ-5D foram aplicados no pré-operatório, no terceiro dia após a cirurgia e nos meses 1, 6 e 12 após o procedimento. Na análise basal, os participantes de ambos os grupos tiveram resultados similares na análise de dor e qualidade de vida. Para cada desfecho, foram observadas melhorias estatisticamente significantes para cada grupo, mas as diferenças entre os grupos de tratamento não foram significativas (figura 3) (15).

Figura 3: Resultados dos desfechos dor e qualidade de vida do estudo Evans, 2015



Fonte: Evans, 2015

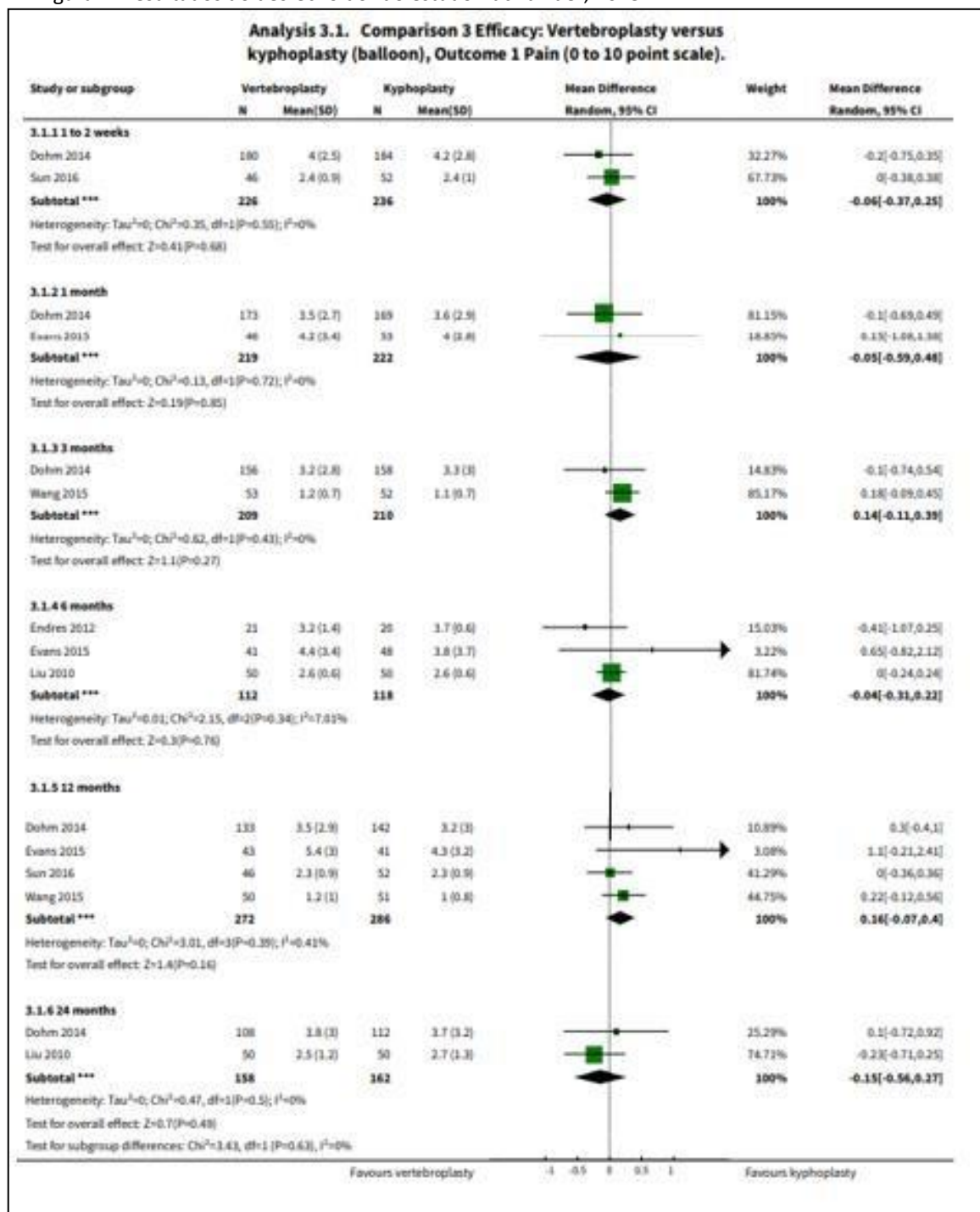
Buchbinder et al, 2018

Metanálise que incluiu ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar a vertebroplastia e outros tratamentos para fratura vertebral osteoporótica, tais como, cifoplastia, placebo (simulação de um procedimento cirúrgico), tratamento farmacológico e não farmacológico (fisioterapia, procedimento cirúrgico convencional, dentre outros). As análises foram agrupadas pelo comparador utilizado e neste parecer será considerada apenas a análise do comparador "cifoplastia", onde foram encontrados 7 ensaios clínicos

randomizados, porém apenas 4 ensaios clínicos analisaram o desfecho dor e 2 ensaios incluíram a qualidade de vida em seu desfecho.

Com base nos dados de análise de dor encontrados em quatro ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de diferenças importantes entre os grupos em todos os períodos estudados (figura 4). A heterogeneidade estatística foi baixa em todas as análises (I^2 :variação de 0a 7%).

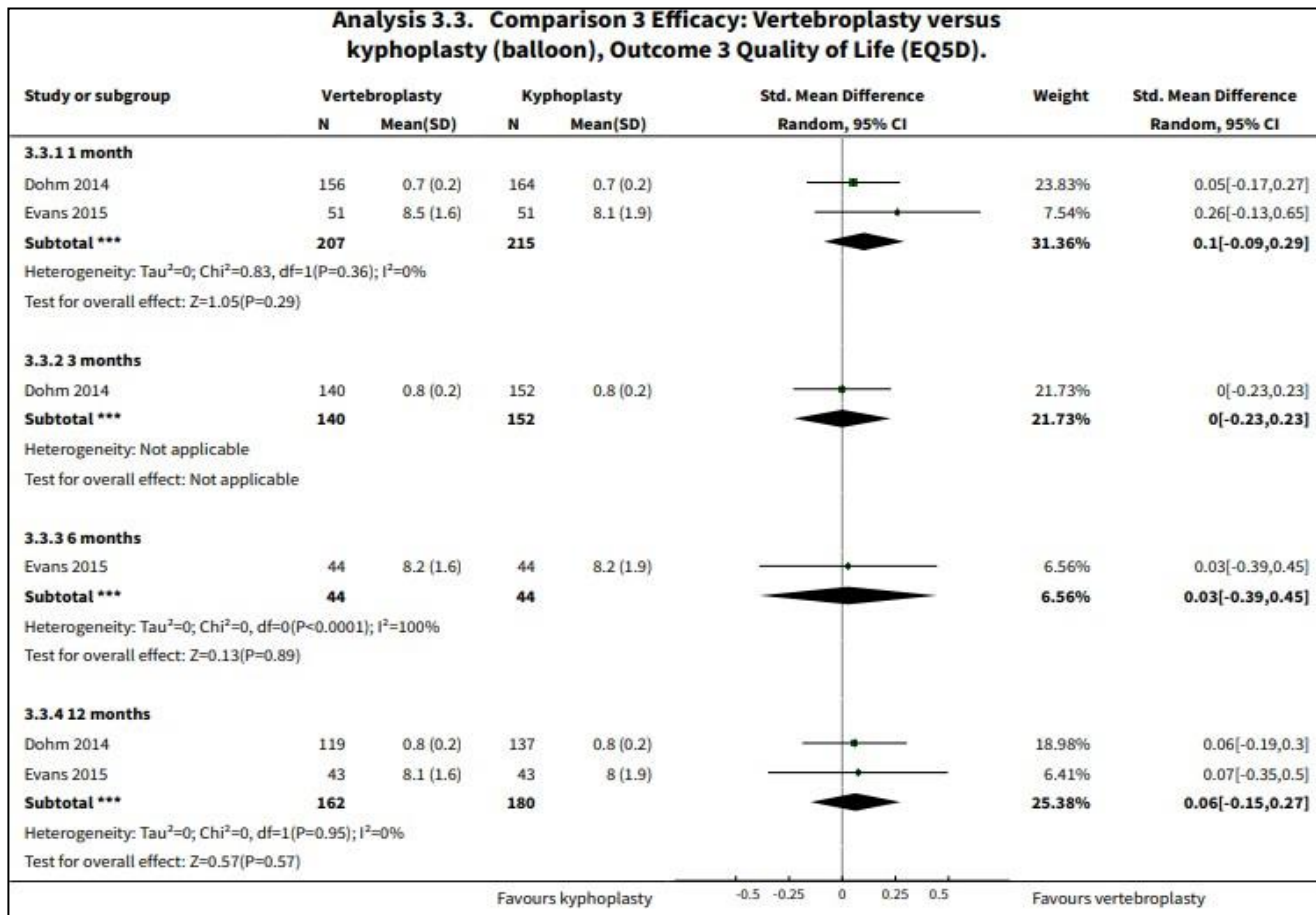
Figura 4: Resultados do desfecho dor do estudo Buchbinder, 2018



Fonte: Buchbinder, 2018

Os dados analisados em dois ensaios clínicos randomizados, também não demonstraram evidência de diferenças importantes entre os grupos no incremento da qualidade de vida em 1, 3, 6, 12 ou 24 meses (figura 5) (16).

Figura 5: Resultados do desfecho qualidade de vida do estudo Buchbinder, 2018



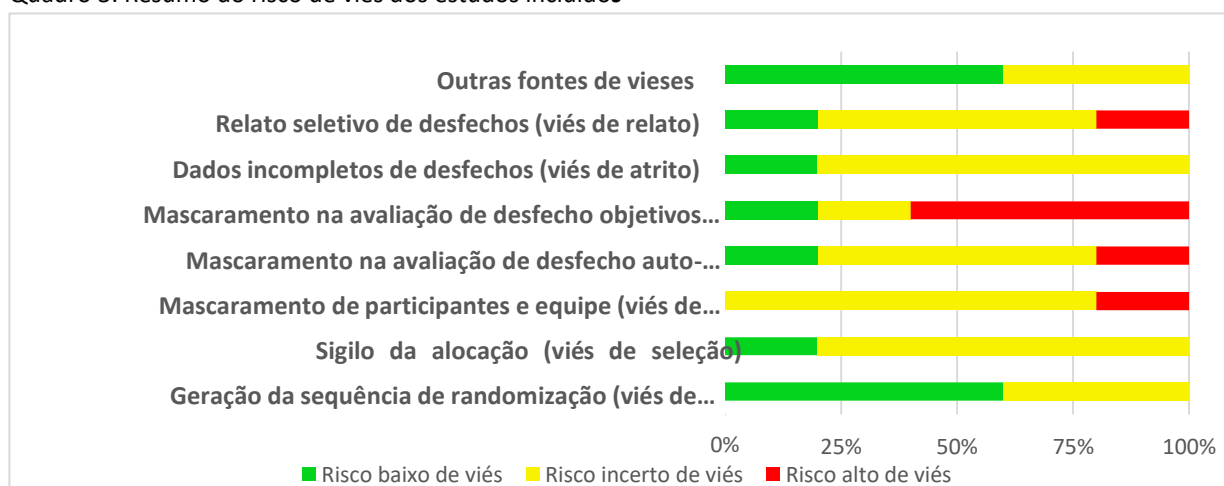
Fonte: Buchbinder, 2018

Para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos analisados, inclusive os relatados no estudo de metanálise, foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane (quadros 2 e 3)(17). No geral os estudos apresentaram risco de viés incerto.

Quadro 2: Risco de viés dos estudos incluídos

	Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Sigilo da alocação (viés de seleção)	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance)	Mascaramento na avaliação de desfecho auto-reportado (viés de Mascaramento na avaliação de desfecho objetivos (viés de Dados incompletos de desfechos (viés de atrito)	Relato seletivo de desfechos (viés de relato)	Outras fontes de vieses		
Dohm, 2014	+	?	-	-	-	?	+	?
Evans, 2015	+	+	?	?	+	?	-	?
Liu 2010	+	?	?	?	?	?	?	+
Sun 2016	?	?	?	?	-	?	?	+
Wang 2015	?	?	?	+	-	+	?	+

Quadro 3: Resumo do risco de viés dos estudos incluídos



5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

5.1 Recomendações de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Em 2013, a agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de Avaliação de Tecnologias em Saúde recomendou a realização de vertebroplastia ou cifoplastia em pacientes com fraturas osteoporóticas associadas a dor refratária ao tratamento convencional. A agência não indicou a técnica preferencial por falta de evidência de superioridade entre os procedimentos em relação a mortalidade até o momento da publicação. O documento foi revisado em 2016, porém não houve alterações na recomendação. A agência irlandesa *Health Information and Quality Authority* (HIQA) acompanhou a recomendação do NICE através de uma publicação no mesmo ano (18)(19).

Em 2008, a agência canadense de Avaliação de Tecnologias em Saúde, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), publicou uma revisão dos guidelines, eficácia e custo-efetividade da cifoplastia. O objetivo do documento foi prover as melhores evidências disponíveis aos serviços de saúde canadenses. Com base nos estudos analisados, a agência concluiu que a cifoplastia é comparável à vertebroplastia e melhor do que a terapia convencional, oferecendo melhorias no alívio da dor, capacidade funcional e QV. Além disso, a cifoplastia também restaura a altura vertebral e o alinhamento sagital da vértebra, em comparação com a vertebroplastia ou os cuidados convencionais. A cifoplastia parece ter menor risco de vazamento de cimento do que a vertebroplastia. A cifoplastia parece ser custo-efetiva em comparação com o tratamento médico convencional nos EUA e em alguns países europeus. Não há informações sobre o impacto econômico da cifoplastia no contexto canadense (20).

Em 2005 o governo suíço solicitou um estudo nacional de cifoplastia para análise de incorporação dessa tecnologia. A sociedade suíça de cirurgia de coluna (*Swiss Society for Spinal Surgery*) conduziu um estudo de coorte, SWISSspine, com o intuito de analisar a eficácia e segurança da cifoplastia. O estudo, publicado em 2010, demonstrou que a cifoplastia com balão é um tratamento seguro e eficaz quanto à redução da dor, melhora da qualidade de vida e diminuição na utilização de medicamento para controle da dor. Seus resultados, em combinação com um elaborado relatório de avaliação de tecnologia em saúde, levaram a uma cobertura permanente da cifoplastia pelo seguro nacional de saúde (21).

No Brasil, ainda não há uma recomendação publicada da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC).

5.2 Recomendações nacionais e internacionais

Em 2019, a Comissão Italiana de Osteoporose, formada por diversas sociedades médicas nacionais, publicou uma diretriz recomendando a vertebroplastia ou a cifoplastia para o tratamento de indivíduos com dor refratária associada a fratura osteoporótica (5).

A Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia publicou um consenso, em 2019, recomendando a cifoplastia ou a vertebroplastia no tratamento de fraturas osteoporóticas com dor refratária, considerando que a vertebroplastia e a cifoplastia são equivalentes quanto aos desfechos clínicos: dor, função e qualidade de vida, novas fraturas e eventos adversos. Também aponta que a cifoplastia é uma técnica com melhor controle para a colocação do cimento e deve ser considerada nos casos com comprometimento do canal vertebral pela fratura (22).

A Associação Médica Brasileira publicou uma diretriz em 2018, descrevendo que em pacientes com fraturas osteoporóticas por compressão vertebral (sintomática), o uso da cifoplastia em comparação com a vertebroplastia após 3 a 24 meses produz uma leve redução no tempo cirúrgico e no volume de decimento ósseo. No entanto, não determina qualquer diferença no risco de recorrência de fraturas, nível de dor, qualidade de vida e nível de disfunção (12).

Em 2017, a Sociedade Europeia de Radiologia e Cardiologia Intervencionista (CIRSE) definiu que não há evidências robustas para recomendar a cifoplastia sobre a vertebroplastia em casos rotineiros. A cifoplastia pode ser preferida em casos selecionados, quando a restauração da altura é de extrema importância, por exemplo, para fratura cifótica aguda em pacientes relativamente jovens (23).

5.3 Recomendações do Sistema Único de Saúde (SUS) e da Agência Nacional da Saúde (ANS)

A vertebroplastia possui cobertura tanto no SUS quanto na Saúde Suplementar haja vista que o procedimento está listado na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), de procedimentos cobertos na saúde pública e no rol de procedimentos da ANS, que define a cobertura mínima obrigatória nos planos de saúde. A cifoplastia não está listada nestes documentos de referência de cobertura. Além disso, a ANS publicou um parecer ratificando a não cobertura obrigatória da cifoplastia (24).

6. RECOMENDAÇÃO

Considerando a ausência de diferença estatística entre os desfechos dor e qualidade de vida entre a cifoplastia e a vertebroplastia e a baixa qualidade metodológica dos estudos, a incorporação da cifoplastia no âmbito do SUS e da Saúde Suplementar não está recomendada.

7. REFERÊNCIAS

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. J. NIH Consensus Prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis. *Jama* [Internet]. 2000;17(1):1–45. Available from: <http://consensus.nih.gov>
2. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: Quality of life in women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18(3 SUPPL.):S185–9.
3. Tian L, Yang R, Wei L, Liu J, Yang Y, Shao F, et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(43):e8294. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29068999>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5671832>
4. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):434–43.
5. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2019;14(1):85–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>
6. O’Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: The European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010–8.
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33.
8. Manuel C, Endocrinología MS De, Universitario H. Osteoporosis. Definition. *Epidemiology*. 2010;2(Supl 3):7–9.
9. Rachner T, Khosla S, Hofbauer L, Manuscript A. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9773):1276–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555696/>
10. Movrin I, Vengust R, Komadina R. Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: A comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(9):1157–66.
11. Dewar C. Diagnosis and treatment of vertebral compression fractures. *Radiol Technol*. 2015;86(3):301–23.
12. Bernardo WM, Anhesini M, Buzzini R. Osteoporotic vertebral compression fracture – Treatment with kyphoplasty and vertebroplasty. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(3):204–7.
13. Beall DP, Chambers MR, Thomas S, Amburgy J, Webb JR, Goodman BS, et al. Prospective and multicenter evaluation of outcomes for quality of life and activities of daily living for balloon

kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: The EVOLVE Trial. *ClinNeurosurg.* 2019;84(1):169–78.

14. Dohm M, Black CM, Dacre A, Tillman JB, Fueredi G, So G, et al. A randomized trial comparing balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures due to osteoporosis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2227–36.

15. Evans AJ, Kip KE, Brinjikji W, Layton KF, Jensen ML, Gaughen JR, et al. Randomized controlled trial of vertebroplasty versus kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):756–63.

16. Buchbinder R, Rv J, KJ R, Homik J, Ca J, Golmohammadi K, et al. compression fracture (Review). 2018;

17. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG SJ. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 60 (updated July 2019)* [Internet]. Cochrane; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook

18. Percutaneous v vertebroplasty ertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for treating osteoporotic v vertebr ertebral al compression fr fractures actures. 2018;(April 2013).

19. Care SB. Health Technology Assessment of Scheduled Procedures Vertebroplasty and kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures Draft for consultation August 2013. *HIQA Rep.* 2013;(August):1–37.

20. Health T, Cadth W. This report contains CADTH copyright material. It may be copied and used for non-commercial purposes, provided that attribution is given to CADTH. *Policy.* 2010;1(April):1–20.

21. Diel P, Reuss W, Aghayev E, Moulin P, Röder C. *SWISSpine - A nationwide health technology assessment registry for balloon kyphoplasty: Methodology and first results.* *Spine J.* 2010;10(11):961–71.

22. Belloti JC, Cohen M. *Consensos Brasileiros de Ortopedia e Traumatologia.* 2019;1–380.

23. Tsoumakidou G, Too CW, Koch G, Caudrelier J, Cazzato RL, Garnon J, et al. *CIRSE Guidelines on Percutaneous Vertebral Augmentation.* *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(3):331–42.

24. Parecer técnico nº 07/geas/ggras/dipro/2019, cobertura: Cifoplastia. 2019.



MAMÓGRAFO 3D PARA RASTREIO DE CÂNCER MAMA

Tatiane Moura Dantas de Lima e Silva

Novembro 2020

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA	120
2. TECNOLOGIA	124
3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	124
4. RESULTADOS	125
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	128
6. RECOMENDAÇÃO	129
7. REFERÊNCIAS	130
ANEXO	133

1.CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer é um problema de saúde que está entre as principais causas de mortalidade do mundo, correspondendo a 8,8 milhões de mortes em 2015 (1). A diminuição nas taxas de natalidade com o aumento da expectativa de vida da população tem colaborado para o aumento nas taxas de incidência e mortalidade de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer de mama (2).

No contexto mundial, com exceção de câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o que mais afeta o público feminino respondendo aproximadamente por 25% dos cânceres diagnosticados em mulheres em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos naquele ano. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (3).

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres em quase todas as regiões, exceto a região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. No ano de 2019 foram estimados 59.700 casos novos, representando uma taxa de incidência de 56,33 casos por 100.000 mulheres (3).

O número de mortes ocorridas por câncer de mama, ajustada pela população mundial, tende a uma curva crescente e representa a principal causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,22 óbitos/100.000 mulheres em 2017 (3). Respectivamente, as regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, 14,14 e 14,10 óbitos/100.000 mulheres no ano de 2017.

O câncer de mama representou um total de 15,7% do total de óbitos entre as mulheres brasileiras no período compreendido entre 2011 e 2015, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país. Verifica-se o mesmo padrão para as demais regiões brasileiras, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocuparam o segundo lugar, 12,5%. Os maiores percentuais na mortalidade proporcional brasileira por câncer de mama foram as regiões Sudeste (16,5%) e Centro-Oeste (16,1%), seguidas por Sul (15,2%) e Nordeste (14,8%) (3).

As alterações biológicas resultantes do envelhecimento aumentam o risco do desenvolvimento do câncer de mama. Um fator de risco importante é a idade, bem como em vários outros tipos de câncer, levando a um aumento de chance do desenvolvimento de câncer de mama, a exemplo mulheres a partir dos 50 anos (4). Na população feminina abaixo de 40 anos ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é 10 vezes maior para essa neoplasia. (3).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer – INCA, a neoplasia de mama compõe um grupo de enfermidades heterogêneas com distintos comportamentos. Com isso, pode-se observar variadas

manifestações clínicas e morfológicas. Vários fatores são relacionados a uma incidência maior de desenvolvimento da doença, como: idade, fatores endócrinos / história reprodutiva, fatores comportamentais / ambientais e fatores genéticos / hereditários (5).

O sintoma mais frequente de câncer de mama é o surgimento de nódulo, em geral indolor, duro e irregular, por sua vez também existem tumores de consistência moderada, globosos e bem definidos. Outros sinais como edema cutâneo; retração cutânea; dor, inversão do mamilo, hiperemia, descamação ou ulceração do mamilo; e secreção papilar, são comuns no câncer de mama. A secreção associada ao câncer, de modo frequente, é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos, podendo surgir sinais como linfonodos palpáveis na axila (6).

Dentro do cenário brasileiro, verificou-se uma associação positiva do nível de renda com o risco, a incidência e a mortalidade do câncer de mama. Na prática, ocorreu uma excessiva exposição a fatores ambientais (químicos, físicos e biológicos), que poderiam aumentar o risco associado à doença. Alguns estudos sugerem que maiores níveis de escolaridade poderiam reduzir o risco associado ao câncer de mama, aumentar a sobrevida e facilitar o tratamento e detecção precoce da doença através de rastreamento (7).

1.2 Rastreamento do câncer de mama

Rastreamento é a utilização de exames para detectar uma doença em pessoas assintomáticas. A premissa do rastreamento é que a doença seria identificada antes dos sintomas (fase pré-clínica ou subclínica), possibilitando começar o tratamento nas fases iniciais da doença com objetivo de aumentar as chances de cura. Embora o rastreamento possa levar ao diagnóstico precoce, nem todos os exames de rastreamento são benéficos. Sobrediagnóstico e falsos-positivos são possíveis efeitos adversos do rastreamento (8).

A prática do rastreamento populacional como estratégia de detecção precoce e controle do câncer da mama no Brasil deve ponderar a necessidade de profissionais especializados e capacitados, e a organização de rede assistencial própria e prestadora de serviços ao SUS (9). Para se obter êxito nas ações de rastreamento serão necessários fatores como: informar e mobilizar a população e a sociedade civil organizada, alcançar a meta de cobertura da população-alvo, garantir acesso a diagnóstico e tratamento oportuno, garantir a qualidade das ações e monitorar tanto quanto gerenciar continuamente as ações.

O rastreamento do câncer de mama trata-se de uma estratégia voltada ao público feminino, dentro de uma faixa etária onde essa prática de rastreio seja favorável, ou seja, com maiores benefícios e menores riscos, resultando na redução da mortalidade. Entre os benefícios é possível citar o melhor

prognóstico da doença, tratamento mais efetivo e menor morbidade associada (10). Dentre os riscos ou malefícios estão inclusos os resultados falso-positivos, que acarretam ansiedade e excessiva realização de exames; outro aspecto preocupante são os resultados falso-negativos, que resultam em falsa tranquilidade; o sobrediagnóstico e o sobretratamento, relacionados à identificação de tumores de comportamento indolente (diagnosticados e tratados sem que representem uma ameaça à vida); e, em diminuto grau, o risco da exposição à radiação ionizante, se frequente ou sem controle de qualidade (10).

De um modo geral, o rastreamento pode ser realizado de duas formas: oportunística ou organizada. Na primeira, os exames de rastreio são disponibilizados nas unidades de saúde às mulheres, enquanto na segunda, sob a forma organizada, os exames periódicos de rastreio são viabilizados às mulheres na faixa etária alvo. A experiência internacional tem demonstrado que sob forma organizada os resultados apresentados são melhores e os custos menores (11). Nos países que utilizam a forma de rastreamento organizada, as evidências do impacto do rastreamento na mortalidade por essa neoplasia justificam sua adoção como política de saúde pública com a população-alvo, tal como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois a mortalidade por câncer de mama vem diminuindo (12).

Segundo a revisão das Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama, publicada em 2015, no Brasil a mamografia é o único exame cuja aplicação em programas de rastreamento apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade do câncer de mama, sendo recomendada a mamografia de rotina a cada dois anos para as mulheres de 50 a 69 anos. Nessa faixa etária a mamografia tem periodicidade bienal em muitos países onde com o rastreamento sob a forma organizada, verifica-se que os benefícios superam os riscos e apresentam grandes impactos na redução da mortalidade deste grupo. Diferentemente de outros grupos, onde as evidências científicas apontam um balanço desfavorável entre riscos e benefícios na periodicidade na realização da mamografia. (13, 14)

1.3 Taxa de Reconvocação (Recall)

A taxa de reconvocação é caracterizada pela quantidade de pacientes que tem que retornar ao centro de exame para fazer novos exames ou repetir exames, como a realização de incidências mamográficas complementares, por exemplo, para confirmação ou exclusão diagnóstica (15).

1.4 Diagnóstico

Após o rastreio, com uma boa anamnese, exame físico e exame de imagem, são identificadas as lesões sugestivas de malignidade, que necessitam de análise histopatológica.

A análise histopatológica e imuno-histoquímica consiste no exame de fragmentos colhidos através de biópsias percutâneas realizadas por agulha grossa (core biópsia e biópsia a vácuo - mamotomia). Podem ser feitas biópsias de lesões palpáveis e impalpáveis. Nas lesões impalpáveis, o procedimento é guiado por exame de imagem. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) reserva-se para a avaliação dos linfonodos axilares. A biópsia cirúrgica é indicada quando a biópsia por agulha não for possível de realizar por questões técnicas (16).

1.5 Estadiamento do Câncer de Mama e Tratamento recomendado

Os avanços no tratamento da neoplasia de mama nos últimos tempos, direcionam-se para cirurgias que mutilam menos, e individualização do tratamento. O tratamento será definido conforme o estadiamento da doença e suas características biológicas, bem como as condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências) (14).

O estadiamento e as características do tumor definem o prognóstico do câncer de mama. As chances de cura são maiores quando diagnosticado no início da doença. Na presença de doença avançada (metástases) o objetivo do tratamento passa a ser prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (14). Pode-se dividir o tratamento do câncer de mama em: Tratamento local: cirurgia e radioterapia (além de reconstrução mamária) e Tratamento sistêmico: quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica.

O tratamento conforme os estágios do câncer de mama são:

Estádios I e II – Habitualmente cirurgia conservadora, com retirada apenas do tumor ou retirada da mama (mastectomia) com reconstrução mamária. Pode-se ainda utilizar-se de tratamento neoadjuvante na tentativa de diminuir o estágio da doença e realizar cirurgia conservadora. Em alguns casos, após a cirurgia poderá ser feito tratamento complementar com radioterapia ou quimioterapia, indicados conforme o caso da paciente.

Estádio III – Enquadram-se pacientes com tumores maiores, onde está indicado a quimioterapia. Se houver resposta positiva, será indicado cirurgia local e radioterapia. O tratamento neoadjuvante consiste em diminuir o tumor inoperável tornando-o operável, ou possibilitando que a cirurgia seja menos agressiva.

Estádio IV – O tratamento local será restrito, sendo o mais indicado o tratamento sistêmico (quimioterapia), levando em consideração a resposta tumoral, efeitos colaterais e o possível prolongamento da sobrevida.

2.TECNOLOGIA

O rastreamento através do exame de mamografia é uma importante estratégia para a redução das mortes causadas pelo câncer de mama. Através do exame são diagnosticados tumores antes da apresentação clínica, onde acredita-se que a intervenção resultará em aumento da sobrevida. Apesar disso, a mamografia é criticada por abundantes resultados falso-positivos, restrita sensibilidade e diagnóstico de lesões sem expressão clínica (17).

Incrementos na tecnologia da mamografia foram introduzidos por meio do desenvolvimento da técnica tridimensional da tomossíntese ou mamografia 3D. A tomossíntese adquire imagens em finas fatias, através de um arco de Raio-X, o mesmo utilizado em exames de tomografia, que se move, que são reconstruídas, minimizando a sobreposição de estruturas mamárias. Este exame de imagem pode ser realizado concomitantemente com uma mamografia digital convencional (16).

Quando combinados os exames de mamografia digital e tomossíntese reduz-se as limitações do rastreamento com mamografia convencional, melhorando a acuidade da detecção dos cânceres invasivos e simultaneamente diminuindo os resultados falso-positivos (18).

3.ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A pergunta estruturada encontra-se na tabela 1.

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Mulheres entre 50 e 69 anos
Intervenção	Mamografia 3D (tomossíntese digital) + Mamografia 2D
Comparação	Mamografia 2D
Desfechos	Especificidade, sensibilidade e mortalidade.
Tipo de estudo	Revisão sistemática.

Fonte: elaboração própria.

Pergunta de pesquisa: A associação do mamógrafo 3D para rastreamento do câncer da mama, de forma complementar ao mamógrafo 2D, é mais eficaz para detecção precoce de imagens sugestivas de câncer de mama quando comparado apenas a realização do rastreamento pelo mamógrafo 2D, em mulheres da faixa etária de 50 a 69 anos?

3.2 Busca por evidências

Quadro 1

Base de dados	Estratégia de busca
Medline	systematic[sb] AND (((("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Screening"[tiab]) AND "mammography"[tiab] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]))
Data da Busca:	
16/02/2020	

Fonte: elaboração própria.

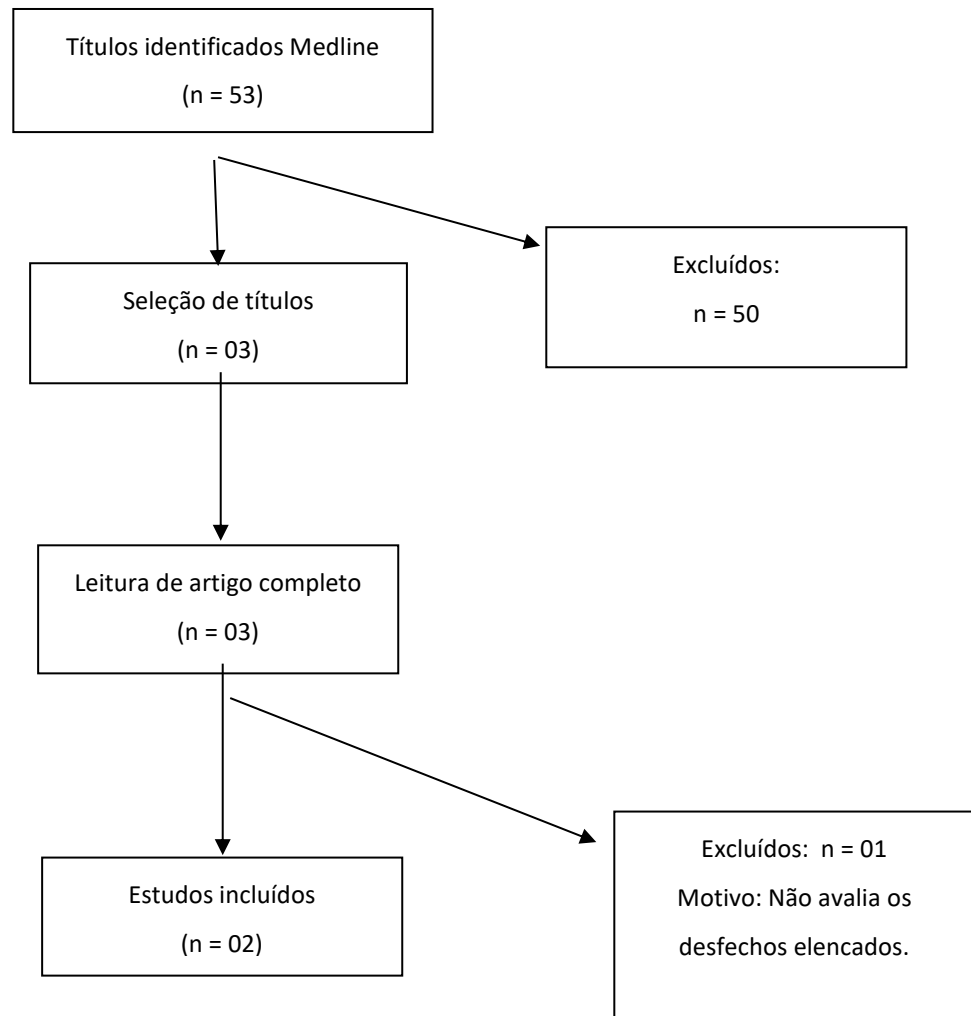
Foi realizada estratégia de busca na base Medline na data de 16/02/2020, onde foram incluídas todas as revisões sistemáticas, sem restrição de idioma e data. Foi utilizado o aplicativo gratuito *online* para revisão Rayyan QCRI para seleção dos títulos e resumos. Todas as revisões sistemáticas que não foram excluídas pelo título ou resumo foram localizadas. E a qualidade dos estudos foram avaliadas pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews - AMSTAR 2* (19).

4.RESULTADOS

Foi realizada uma revisão rápida da literatura onde foram recuperados 53 títulos, destes foram selecionadas 03 revisões para leitura completa, dos quais apenas 02 revisões sistemáticas foram elegíveis para a elaboração deste PTC. A revisão excluída não avalia mamografia 3D conforme os desfechos elencados, logo não responde à pergunta de pesquisa.

O fluxo de seleção encontra-se na figura 1. Os resultados da análise da evidência encontram-se listados no quadro 2.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca.



Adaptado de: Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

4.1. Resultados da análise das evidências

Quadro 2. Resumo dos artigos utilizados neste PTC.

Autor e Ano	Título do Artigo	Objetivo	Resultado	Conclusão
Melnikow J et al 2016 (20)	Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.	Categorização do desempenho do rastreamento com ultrassonografia mamária, ressonância magnética (RM), e a tomossíntese mamária digital (TMD) em mulheres com mamas densas e resultados negativos de mamografia.	As taxas de detecção de câncer com TMD aumentaram de 1,4 para 2,5 por 1000 exames em comparação apenas com a mamografia (3 estudos). As taxas de recall variaram de 7% a 11%, em comparação com 7% a 17% apenas com a mamografia.	O rastreamento suplementar de mulheres com seios densos encontra câncer de mama adicional, mas aumenta os resultados falso-positivos. O uso de TMD pode reduzir as taxas de recall. Os efeitos do rastreamento suplementar nos desfechos do câncer de mama ainda não estão claros.
Hodgson R et al 2016 (21)	Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening.	Investigar o desempenho da tomossíntese mamária digital (TMD) (isoladamente ou com mamografia digital de campo completo (MDCC) ou mamografia digital sintética) em comparação com a MDCC apenas para detectar lesões de câncer de mama em mulheres assintomáticas.	Cinco estudos foram elegíveis. Maiores taxas de detecção de câncer foram observadas ao comparar TMD + MDCC com MDCC em dois estudos europeus: a diferença sumária por 1000 telas foi de 2,43 (IC95%: 1,8 a 3,1). Ambos os estudos europeus encontraram taxas falsas positivas mais baixas para leitores individuais. Um deles encontrou uma taxa de recall mais baixa com base no recall condicional. O segundo estudo não foi projetado para comparar as taxas de recall pós-arbitragem entre MDCC e TMD + MDCC.	Reduções nas taxas de recall e falsos positivos foram observadas nos estudos norte-americanos em favor do TMD + MDCC. Em comparação com a MDCC, o TMD, como adjunto da MDCC, tem uma maior taxa de detecção de câncer, aumentando a eficácia do rastreamento do câncer de mama. Os benefícios adicionais do TMD também podem incluir redução de recalls e, conseqüentemente, redução de custos e sofrimento causados às mulheres.

A qualidade metodológica dos estudos Melnikow J et al 2016(20) e Hodgson R et al 2016(21) foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2 como de alta qualidade. As avaliações encontram-se no Anexo 1.

4.2. Interpretação dos resultados

Os resultados das revisões sistemáticas apontam que a tomossíntese mamária digital associada a mamografia digital é melhor na detecção de câncer de mama quando comparada a mamografia digital isolada, diminuindo a quantidade de falsos positivos, reduzindo o número de mulheres para retorno e confirmação do diagnóstico, e atenuando a angústia e sofrimento das mulheres com diagnósticos falsos positivos. No entanto, nestas revisões sistemáticas não estão claros os efeitos adicionais nos desfechos do rastreamento suplementar a tomossíntese mamária digital associada a mamografia digital do câncer de mama, uma vez que o dano mais comum do rastreamento são os resultados falsos positivos que geram quantidade excessivas de exames, incluindo um elevado número de biópsias desnecessárias (9).

Apesar dos estudos (com alta qualidade metodológica) recomendarem a tecnologia, os dados apresentados falam em aumento da quantidade de diagnósticos, mas não fazem menção a diminuição da mortalidade das mulheres entre 50 e 69 anos.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer (INCA) não recomenda o rastreamento do câncer de mama com a tomossíntese, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios) (22)

De acordo com o NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) – a tomossíntese digital 3D encontra-se monitorada e fora dos procedimentos de remessa. Os procedimentos monitorados estão dentro da incumbência, mas a avaliação deles está atrasada. Isso pode ser porque o procedimento: a) está sendo realizado apenas em um ambiente de pesquisa; b) não tem uma base de evidências; c) não tem uma marca apropriada (23).

Conforme a CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) – com base em revisões sistemáticas de estudos não randomizados, a tomossíntese digital de mama combinada com a mamografia digital pode melhorar a taxa de detecção e taxa de recall do câncer de mama em comparação com a mamografia digital apenas para rastreamento, embora houvesse heterogeneidade na evidência em relação ao tipo de câncer (invasivo versus não invasivo) e configuração de rastreamento (frequência de rastreamento, número de

leituras). Havia evidências limitadas no cenário de diagnóstico. Não foram identificadas evidências sobre a eficácia clínica ou os malefícios da tomossíntese digital da mama. Os benefícios e malefícios da tomossíntese digital da mama para rastreamento e diagnóstico não são claros. Não está recomendado o uso da tomossíntese digital da mama para rastreamento de câncer de mama em mulheres assintomáticas que não apresentam alto risco de câncer de mama. As recomendações foram baseadas na insuficiência de evidências para a tomossíntese digital das mamas sobre benefícios e danos (24).

6. RECOMENDAÇÃO

A mamografia 3D associada a mamografia 2D não está recomendada para o rastreio do Câncer de Mama de pacientes do sexo feminino entre 50 e 69 anos para investigação diagnóstica de imagens sugestivas do câncer de mama em comparação à mamografia 2D, baseado nos estudos selecionados que foram avaliados como de alta qualidade metodológica.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Panis Carolina, Kawasaki Aedra Carla Bufalo, Pascotto Claudicéia Risso, Justina Eglea Yamamoto Della, Vicentini Geraldo Emílio, Lucio Léia Carolina et al. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. Einstein (São Paulo) Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000100204&lng=en. Acesso em: 29/09/2020.
- 2 Couto Maria Sílvia de Azevedo, Firme Vinícius de Azevedo Couto, Guerra Maximiliano Ribeiro, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Efeito da redistribuição das causas mal definidas de óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ciênc. saúde coletiva Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000903517&lng=en. Acesso em: 29/09/2020.
- 3 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>. Acesso em: 29/09/2020.
- 4 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude>. Acesso em: 29/09/2020.
- 5 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude> Acesso em 29/09/2020.
- 6 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1200> Acesso em: 29/09/2020.
- 7 Couto Maria Sílvia de Azevedo, Firme Vinícius de Azevedo Couto, Guerra Maximiliano Ribeiro, Bustamante-Teixeira Maria Teresa. Efeito da redistribuição das causas mal definidas de óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000903517&lng=pt. Acesso em: 29/09/2020.
- 8 Eluf-Neto José, Wünsch-Filho Victor. Screening faz bem à saúde? Rev. Assoc. Med. Bras. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230200000400028&lng=en . Acesso em: 29/09/2020.
- 9 Migowski Arn, Dias Maria Beatriz Kneipp, Nadanovsky Paulo, Silva Gulnar Azevedo e, Sant'Ana Denise Rangel, Stein Airton Tetelbom. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. III - Desafios à implementação. Cad. Saúde Pública. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600503&lng=pt . Acesso em: 29/09/2020.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasília, DF, 2010. (Série A: Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária, n. 29).
- 11 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama – Resumo das Apresentações. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//encontro_internacional_rastreamento_cancer_mama_resumo_cap1.pdf. Acesso em: 29/09/2020.

- 12 Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-de-saude> Acesso em 29/09/2020.
- 13 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf. Acesso em: 29/09/2020.
- 14 Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama do INCA Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>, Acesso em: 29/09/2020.
- 15 Badan GM, Roveda D Jr, Ferreira CAP, Noronha AO Jr, Auditoria interna completa do serviço de mamografia em uma instituição de referência em imagiologia mamária, Radiologia Brasileira, Vol. 47 nº 2 – março/abril de 2014, páginas 74 a 78, Disponível em: http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2505&idioma=Portugues. Acesso em: 29/09/2020.
- 16 Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis in Combination With Digital Mammography. JAMA. 2014;311(24):2499–2507. doi:10.1001/jama.2014.6095 Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1883018> Acesso em:29/09/2020.
- 17 Ministério da Saúde. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce> Acesso em:30/11/2020.
- 18 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 95 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária, n. 29) ISBN 978-85-334-1729-8 1. Atenção primária à saúde. 2. Educação em saúde. 3. Atenção primária. I. Título. II. Série. CDU 616-083.98
- 19 Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2) Disponível em: <https://amstar.ca/>. Acesso em: 29/09/2020.
- 20 Melnikow, Joy et al. “Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.” Annals of internal medicine vol. 164,4 (2016): 268-78. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-1789>. Acesso em: 29/09/2020.
- 21 Hodgson R et al. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening The Breast. volume 27,01 junho 2016, P52-61. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.01.002>. Acesso em: 29/09/2020.
- 22 Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_DeteccaoPrecoce_CM.pdf Acesso em: 29/09/2020.
- 23 National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) Disponível em: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-interventional-procedures-guidance/ip-list>. Acesso em: 29/09/2020.

- 24 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) Disponível em: <https://www.cadth.ca/digital-breast-tomosynthesis-screening-and-diagnosis-breast-cancer-review-diagnostic-accuracy-cost-0>. Acesso em: 29/09/2020.

ANEXO 1: Avaliação da qualidade dos estudos pelo AMSTAR 2.

Melnikow J et al 2016 is a High quality review

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have:</p> <p><input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations <input checked="" type="checkbox"/> described interventions <input checked="" type="checkbox"/> described comparators <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes <input checked="" type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>		
<p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> from selection bias</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Hodgson R et al 2016 is a High quality review

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input checked="" type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> Comparator group		
<input checked="" type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input checked="" type="checkbox"/> review question(s)	<input checked="" type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: For Yes, must also have:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following): For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described populations <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described comparators <input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> described research designs <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p> <p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p> <p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB: For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> from selection bias <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>		
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.



**IDARUCIZUMABE:
ANTÍDOTO PARA
REVERSÃO DO
ANTICOAGULANTE ORAL
DABIGATRANA**

César Ricardo Simioni Campello

Novembro 2020

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA	143
2. TECNOLOGIA	147
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	149
4. RESULTADOS	149
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	154
6. RECOMENDAÇÃO	156
7. REFERÊNCIAS.....	157
ANEXO,,,,,	160

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

O uso dos medicamentos anticoagulantes sempre foi um grande desafio na prática médica. Anticoagulantes são considerados aqueles medicamentos disponíveis para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos arteriais e venosos e como medicamento profilático nos procedimentos cirúrgicos vasculares e cardíacos (1). Desde a década de 50, os antagonistas da vitamina K – cumarínicos (AVK) foram os únicos anticoagulantes disponíveis para uso clínico (2). Os estudos se concentraram em encontrar um medicamento anticoagulante que superasse algumas barreiras clínicas como a administração oral em dose única diária, janelas terapêuticas ampla, início de ação rápida, menor necessidade de monitorização laboratorial, previsibilidade de ação farmacológica, rápida reversibilidade em caso de sangramentos, baixo custo e pouca interação com outros medicamentos (3).

As heparinas não fracionadas (HNF) permanecem em uso desde a década de 80, mas sua principal limitação se dá pelo uso parenteral e por ser de produção biológica (1). Foram desenvolvidas pesquisas com as heparinas fracionadas (4) indicando o seu uso como profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso, especialmente na síndrome coronariana aguda, no AVC trombótico, nos transplantes e no tratamento de pacientes com câncer (5), entretanto, mantinham as mesmas limitações de uso clínico por serem de uso somente subcutâneo e de origem biológica.

Alguns outros tipos de medicamentos anticoagulantes foram desenvolvidos ao longo dos anos, mas manteve-se a busca por um tipo de medicamento ideal que evitasse a necessidade de controle laboratorial rigoroso, com menor risco de sangramento, ausência de efeitos colaterais e de interação com outros medicamentos. Deveria ser de fácil administração, confortável e seguro para o paciente e para a equipe médica, ter baixo custo e possuir um antídoto específico (6).

Dentro dessa perspectiva, após o ano 2000, foram desenvolvidos estudos de fase III para os novos anticoagulantes cuja ação se dá pela inibição do fator X. Este é um elemento estratégico e de intersecção das vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, justificando os pesquisadores que as doses seriam menores para exercer seu poder de anticoagulação. Esses medicamentos também teriam menor ação sobre a trombina, no sistema complemento e nas ações regulatórias adicionais dos fatores V, VIII, XI, XIII, trombosmodulina, proteína C e agregação plaquetária (7).

Com o avanço das pesquisas um grupo novo de medicamentos surgiu e ficou conhecido como os novos anticoagulantes orais (NOACs). Esse grupo de medicamentos tinha como

propósito contornar os problemas dos antigos como a farmacocinética variável e as múltiplas interações medicamentosas que exigiam ajuste de doses e controle laboratorial rigoroso (8). Essas novas moléculas promoviam uma ligação sitio específico dos fatores de coagulação, diminuindo os seus efeitos colaterais e permitindo a utilização de uma dose padrão via oral (8). O mercado apresentou três medicamentos com essas propriedades que foram o Dabigatran que apresenta um efeito direto sobre a trombina e os agentes anti-Xa representados pelos Apixaban, Rivaroxaban e Edoxaban (9).

Como a possibilidade de melhora na qualidade de vida, o uso desses medicamentos pareceu bem promissor e iniciou-se uma ampla discussão sobre as indicações de prescrição(9). Em pacientes com potencial cirúrgico ortopédico, os medicamentos apresentaram sua principal indicação na prevenção de tromboembolismo venoso pós-operatório. O medicamento Dabigatran foi avaliado no estudo RE-Mobilize que comparou o seu efeito com a enoxaparina, medicamento este amplamente usado na prática clínica. Os resultados mostraram que seu efeito não foi inferior ao da enoxaparina e além do mais apresenta perfil de segurança similar (10). Os autores descreveram não haver benefício clínico em longo prazo, assim como uma avaliação precisa dos efeitos colaterais no uso prolongado do medicamento.

Apesar da melhora na qualidade de vida e a melhor resposta no controle dos sangramentos, os NOACs necessitavam de um antídoto específico para reversão rápida do efeito anticoagulante, já que os pacientes poderiam sangrar quando expostos às situações de emergências, sejam clínicas ou cirúrgicas. Portanto, os antídotos estariam indicados no controle de sangramentos agudos de grande porte ou em condutas pré-operatórias de emergência, devido ao seu rápido início de ação e a pouca interatividade com outros medicamentos (11).

O sangramento é um dos principais efeitos colaterais da terapia anticoagulante. Os principais fatores de risco de pacientes em uso desses medicamentos incluem a idade, os acidentes vasculares cerebrais prévios e o tempo de uso do medicamento (12). O risco de sangramento com o uso dos novos anticoagulantes orais foi avaliado nos estudos de fase III, RE-LY (13), ROCKET-AF (14), ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48 (15). Os estudos mostraram que apenas a suspensão do medicamento já produz o efeito desejado no controle do sangramento, mas não em situações de emergências cirúrgicas ou na necessidade de reversão rápida do efeito.

Não existiam opções terapêuticas disponíveis no mercado do uso de antídotos dos novos anticoagulantes orais em situações de emergência. O medicamento Andexanet alfa (andexxa) tem como efeito promover uma ação direta e rápida sobre o fator de coagulação Xa neutralizando o efeito anticoagulante e restaurando a função da trombina. Tem ação específica sobre os medicamentos Apixaban e Rivaroxaban. Os estudos são promissores na reversão rápida

do efeito e na formação do trombo (16). Ainda estão sendo desenvolvidos estudos de fase quatro de ensaios clínicos randomizados (Anexa-4). Nos Estados Unidos o medicamento foi aprovado para utilização em 2006, entretanto, no Brasil o medicamento ainda não teve o seu registro aprovado (17).

O outro medicamento conhecido e, com efeito, reversor sobre os mecanismos de coagulação é o Ciraparatang (Aripazine). Os estudos desse medicamento ainda estão em fase II de investigação. A maior importância no uso do Ciraparatang está no efeito não seletivo sobre os fatores de coagulação Xa e sobre o medicamento Dabigatran. Os primeiros ensaios têm mostrado um controle favorável sobre sangramentos, apresentando boa segurança, tolerabilidade, com amplo espectro de dosagens (5-300 mg), e o efeito observado com dose única (18). O produto ainda não tem seu registro liberado para comercialização no Brasil.

Os antídotos para os NOACs foram desenvolvidos com o objetivo de atingir uma estrutura alvo específica o que é essencial na ação de um antídoto. Sua ação funcional é de inativar o efeito de uma molécula por uma ligação de alta afinidade a um sítio específico, representando assim o que existe de mais efetivo no controle do sangramento de pacientes em uso de NOACs.

Apesar dessa importância os ensaios clínicos são muitos escassos na literatura. O seu uso na prática clínica não é frequente. A falta de protocolos clínicos é outro fator limitante para a prescrição pelos médicos. Em situação de sangramento o tempo é crucial, e por isso, muitos médicos optam pelo uso de protocolos já consolidados que garantam a segurança do atendimento ao paciente.

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A trombose é uma condição clínica em que um coágulo pode obstruir o fluxo de sangue dentro de uma veia. Ele pode se formar dentro de qualquer ramo da trama vascular venosa tanto superficial quanto profunda (19).

Na história natural da doença sua evolução é insidiosa com sinais e sintomas comuns a outras patologias, e com isso o diagnóstico torna-se um desafio para os médicos, pois os casos negligenciados clinicamente podem trazer como consequência a embolia pulmonar (EP). A EP é uma condição grave do pulmão cuja obstrução maciça por coágulos leva a um quadro de insuficiência respiratória. Essa é uma causa importante de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes (20).

Há uma estimativa anual de casos de tromboembolismo venoso (TEV) entre os países europeus de 104 a 183 por 100.000 habitantes (19). No mundo essa taxa oscila conforme

sazonalidade, variando de 50 a 200 casos ao ano por 100.000 habitantes (21). A doença é mais prevalente no grupo afro-americano e mais baixa nos grupos asiáticos e nativos americanos (19).

No Brasil, o efeito de sazonalidade também foi estudado conforme a regionalidade (21). Foi demonstrado haver maior número de casos em climas temperados onde as temperaturas são mais baixas. Os dados no Brasil ainda são escassos, mas tem-se descrito para os estados do sul uma média de 2,86 casos por 100.000 habitantes, enquanto nos estados do nordeste essa média é de 0,70 casos por 100.000 habitantes.

O entendimento da epidemiologia da doença é fundamental para se aplicar as medidas profiláticas direcionadas a cada fator de risco relacionado evitando as temíveis complicações.

Os fatores de risco relacionados podem ser hereditários e adquiridos (22). Ambos os fatores podem ser categorizados conforme a intensidade do risco medida pela maior frequência da associação com a condição. Nas condições adquiridas descrevem-se como fatores de risco forte a presença de fraturas de ossos longos, cirurgias de próteses em membros inferiores, cirurgias diversas de maior porte, traumas e lesão medular.

As condições hereditárias descritas podem ser ocasionadas pela deficiência de alguns inibidores naturais da coagulação incluindo a antitrombina, proteína C e seu cofator proteína S. As condições de maior risco estariam relacionadas à cascata de coagulação tais como a trombomodulina, o receptor C da proteína endotelial e os níveis elevados de fator VIII (22).

1.2 Tratamento recomendado

A prevenção é a melhor forma de abordar os pacientes com TEV, especialmente àqueles com forte fator de risco sejam eles hereditários ou adquiridos. As intervenções farmacológicas incluem os medicamentos tradicionais e o uso de NOACs (8) enquanto as medidas não farmacológicas incluem os dispositivos de compressão pneumática, meias de compressão e os filtros de veia cava inferior (23).

Dentre os medicamentos tradicionais descritos na literatura (8) temos a heparina não fracionada que tem alta ligação não específica às células endoteliais e fatores plaquetários resultando em ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas imprevisíveis. Por essa razão, o seu monitoramento laboratorial é parte essencial desse tratamento. A heparina de baixo peso molecular veio em substituição às heparinas não fracionadas de administração subcutânea e com maior segurança de aplicação numa dose fixa. Por fim, têm-se os antagonistas da vitamina K (varfarina) que compreende o principal medicamento via oral, tanto na prevenção quanto no tratamento. A maior dificuldade desse grupo de medicamentos está no ajuste preciso da dose exigindo o controle laboratorial adequado (5).

Preocupados com a segurança na prescrição dos medicamentos tradicionais desenvolveu-se uma nova geração de anticoagulantes. Os NOACs aumentaram a eficácia e a segurança e trouxeram maior conveniência aos pacientes pela facilidade de uso e acompanhamento longitudinal (3,6). Usando tecnologia de DNA recombinante, os medicamentos foram desenvolvidos como alvo específico aos componentes da cascata de coagulação, tais como o fator VIIa/fator tecidual, fator Xa, proteína C ativada, trombomodulina e trombina (1). Dentre eles o rivaroxaban, apixaban e dabigatran.

O rivaroxaban é um inibidor oral direto do fator Xa. Sua principal indicação ocorre nos pacientes submetidos a cirurgias de próteses articulares de membros inferiores. Os estudos mostram uma redução significativa no risco de TEV, sem aumentar o risco de sangramentos, do que nos outros grupos de medicamentos descritos (2). O apixaban é um inibidor ativo diretamente reversível do fator Xa e pode ser usado oralmente. Sua dose é fixa apresentando efeito importante na prevenção de TEV sem aumentar o risco de sangramentos (6). Por fim, tem-se o dabigatran que é um anticoagulante oral reversível que inibe a trombina diretamente após a conversão para sua forma ativa (13).

Todos os medicamentos descritos no tratamento da doença em questão possuem antídotos. Sua utilização é fundamental no atendimento de emergência dos pacientes que apresentam risco potencial de sangramentos, como os traumatismos por acidentes ou lesões vasculares cerebrais com sangramentos. Incluem os pacientes com indicação para tratamentos cirúrgicos eletivos ou não (8).

Atualmente, os antídotos disponíveis para os atendimentos de emergência não são específicos para qualquer grupo de medicamentos anticoagulantes, e com isso o risco de complicações é evidente (Hass,2009). O uso dos antídotos específicos para os pacientes em uso de NOACs vem crescendo sua importância, e gradualmente os médicos vêm acrescentando na sua prescrição essa classe de medicamentos. Surge assim, a necessidade de desenvolver protocolos que incluam os antídotos específicos na prática clínica.

2. TECNOLOGIA

O idarucizumb é um agente reversor específico da dabigatrana e é indicado para pacientes tratados com dabigatrana nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida. Trata-se de um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana com afinidade muito alta, aproximadamente 300 vezes

mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. O complexo idarucizumabe-dabigatrana é caracterizado por associação rápida e dissociação extremamente lenta, o que resulta em um complexo muito estável (24)

A ligação de idarucizumabe à dabigatrana e seus metabólitos é potente e específica, e neutraliza seus efeitos anticoagulantes (24).

A dose recomendada é de 5 g (2 frascos de 2,5 g/50 mL cada). Deve ser administrado pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada ou como uma injeção em bôlus. Em um número limitado de pacientes, a recorrência de dabigatrana livre (não ligada) no plasma e a concomitante prolongação dos testes de coagulação ocorreram em até 24 horas após a administração de idarucizumabe (24).

A administração de uma segunda dose de 5 g pode ser considerada nas seguintes situações:

- Recorrência de sangramento clinicamente relevante em conjunto com tempos de coagulação prolongados; ou
- Pacientes que requerem uma segunda cirurgia de emergência/procedimento de urgência e que apresentam tempos de coagulação prolongados.

É o único medicamento (antídoto dos NOACs) com registro liberado pela ANVISA (nº registro 1036701750010 com validade até 30/04/2027) para comercialização no Brasil. É distribuído pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA. Apresenta-se como uma solução injetável de 50 mg/ml em embalagens com dois frascos ampola de 50 ml, nome comercial: Praxbind (24).

O medicamento idarucizumabe foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em outubro de 2015 para uso exclusivo em pacientes que fazem uso de dabigatran durante situações de emergências ou que tenham a necessidade de reversão rápida de seus efeitos (25). As agências europeias aprovaram em novembro de 2015 nas mesmas condições apresentadas pela agência americana FDA.

2.1 Custos do Tratamento

Preço médio praticado nos últimos 18 meses (18/03/2019 A 18/09/2020) segundo o Banco de Preços em Saúde (BPS): R\$ 5.082,14. Considerando a dose recomendada de 5 g (2 frascos), o custo do tratamento para reversão dos efeitos da dabigatrana seria em média R\$ 10.164,28. (26)

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

O uso do medicamento Idarucizumabe apresenta bom controle do sangramento em situações de emergências ou pré-cirúrgicas em pacientes em uso de dabigatran, comparado ao uso do complexo concentrado protrombínico, outros reversores não específicos ou interrupção do tratamento?

Como o propósito de avaliação do medicamento consiste no seu impacto no controle clínico do sangramento, foi definido o desfecho sangramento para avaliar o efeito do idarucizumabe nos pacientes que fazem uso do medicamento dabigatran.

A pergunta estruturada encontra-se descrita na tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Pacientes em uso de Dabigatran
Intervenção	Idarucizumabe
Comparação	Complexo Concentrado Protrombínico, outros reversores não específicos, interrupção do tratamento
Desfechos	Sangramento

4. RESULTADOS

Na tabela 2 encontram-se descritas as bases de dados, respectivas estratégias de busca e número de artigos recuperados.

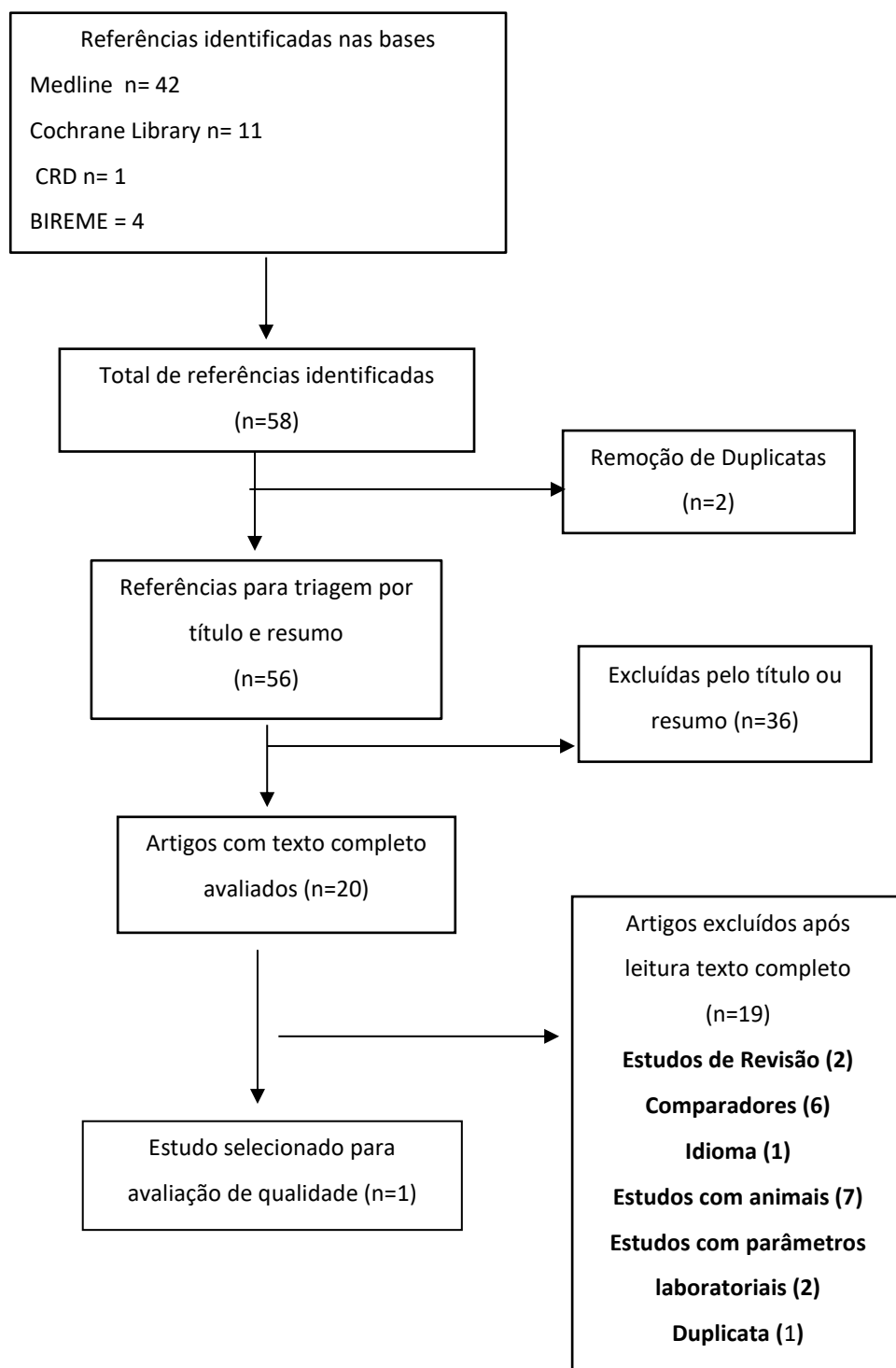
Tabela 2. Bases bibliográficas, estratégias de busca e artigos recuperados para avaliação de idarucizumabe.

Bases consultadas	Estratégia de busca	Artigos recuperados (n°)
Meline https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("hemorrhage"[MeSH Terms] OR bleeding[Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word) AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	42
Cochrane Library https://www.cochrane.library.com	Bleeding [Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word), AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	11
CRD databases	Bleeding [Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word), AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	1
Lilacs http://bases.bireme.br	"Novel oral anticoagulants" AND "reversal" OR Novos anticoagulantes orais AND reversão	4

Fonte: elaboração própria.

Foram selecionados para leitura os artigos em língua inglesa, espanhol e português. Foram excluídos estudos experimentais. Foi selecionada uma revisão sistemática de publicação clínica dentro do desfecho sangramento para a realização das recomendações do parecer técnico científico (Figura 1).

Figura 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



Fonte: adaptado do Prisma Flow diagram (27)

A Tabela 3 apresenta um resumo da revisão sistemática selecionada para elaboração deste parecer.

Tabela 3 - Estudo selecionado para elaboração do parecer

Estudo	Desenhos de estudo	População	Local de realização do estudo	Desfechos	Conclusão
Da Luz et al., 2017 (28)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes com risco de sangramento ou na vigência de hemorragias intracranianas	Canadá	Reversão por sangramentos Reversão por formação de coágulos	CC (prothrombin complex concentrate) apresenta reversão parcial do sangramento e reversão satisfatório da formação de coágulo. Os autores relataram risco aumentado de complicações tromboembólicas com o uso do PCC. Estudo observacional da revisão demonstrou efeito reversor da anticoagulação (Pollack et al) na população alvo selecionada mostra que o efeito reversor, apesar da heterogeneidade do tipo de sangramento tem-se mostrado promissor na diminuição e controle de sangramentos nas diferentes situações clínicas que foram estudadas.

PCC = Concentrado de complexo protrombínico

4.2 - Interpretação dos resultados

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina e prevenindo com isso a formação de trombos vasculares. O agente reversor, idarucizumabe, tem a propriedade de se ligar com afinidade 350 vezes maior do que a trombina, neutralizando assim, o efeito da anticoagulação. O estudo selecionado se concentrou em mostrar as evidências relacionadas com os testes sanguíneos de coagulação e na sua maioria utilizando na amostra, pacientes voluntários saudáveis.

Nesta revisão sistemática (28) foi considerado a utilização dos diferentes agentes reversores dos NOACs. O uso dos agentes específicos foi considerado com base nos resultados de estudos pré-clínicos, já que não havia estudos randomizados apropriados comparando esses medicamentos com fatores anticoagulantes não específicos.

O desfecho primário considerado foi o sangramento clínico, enquanto os desfechos secundários foram representados pelas alterações nos valores laboratoriais dos testes de coagulação. Nos estudos selecionados na revisão sistemática foram analisados quatro estudos observacionais de coortes em pacientes com risco de sangramento ou na vigência de hemorragias intracranianas (28).

Desses estudos observacionais, dois foram considerados para os agentes específicos e somente em um estudo foi avaliado o uso de idarucizumabe. Os autores concluíram que os resultados dos estudos têm se mostrado favoráveis no controle de sangramentos em pacientes com sangramentos clínicos ou que venham a ser submetidos a uma intervenção cirúrgica.

O perfil de segurança do idarucizumabe no atendimento de pacientes em risco de sangramento clínico e cirúrgico também foi considerado na literatura (28). A principal complicação associada ao uso deste medicamento é o evento tromboembólico. O estudo RE-VERSE AD, incluído na revisão sistemática, realizado com 90 pacientes (29), e feito em pacientes em situações de emergências cirúrgicas ou clínicas mostrou que em apenas um paciente foi identificada a formação de trombo, demonstrando uma segurança satisfatória mesmo em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos.

Nesse mesmo estudo, nos pacientes com sangramento grave os eventos tromboembólicos ocorreram em 4,8% dos pacientes dentro dos primeiros 30 dias, e 6,8% dentro de 90 dias, mesmo após a reintrodução do medicamento anticoagulante. Outro fator de segurança considerado foram reações de hipersensibilidade identificadas pelas reações anafiláticas, que por sua vez poderiam estar associadas ao uso de outros medicamentos. Foram identificados anticorpos anti-idarucizumabe em 5,6% da amostra. Alguns outros eventos foram descritos, entretanto não foi possível associar com o medicamento reversor específico. Na amostra identificaram-se 2,3% de delírio, e 3,0 a 3,5% de choque séptico.

A revisão sistemática selecionada (28) para o parecer mostrou evidências de controle de sangramento em indivíduos em uso de dabigatran com o uso do medicamento reversor específico, idarucizumabe, e também do uso de outros agentes reversores não específicos ao medicamento em questão.

O uso dos medicamentos NOACs, como o dabigatran, veio modificar a forma de prescrição para os pacientes que se beneficiam do uso contínuo desses medicamentos. Entretanto, como são medicamentos novos os agentes reversores disponíveis não eram tão eficientes em promover a reversão do efeito anticoagulante. A apresentação no mercado farmacêutico do medicamento idarucizumabe (agente reversor específico) parece trazer a segurança exigida na prescrição de dabigatran.

O uso amplamente difundido do medicamento ainda está sendo estudado na prática clínica, principalmente em pacientes com comorbidades associadas. As limitações metodológicas são muitas, especialmente nos ensaios clínicos randomizados, pois envolvem questões éticas na construção de grupos controle.

Como propostas são necessários mais estudos que comprovem a real eficácia e segurança do medicamento. Os estudos atuais são bastante promissores quanto aos benefícios da reversão rápida em situações de emergência, mas ainda não fica clara a segurança na prescrição desse medicamento. Uma prova disto é a dose prescrita que não é senso comum entre as publicações estudadas já que a superdosagem pode levar a complicações tromboembólicas graves após a suspensão do anticoagulante.

4.3 Avaliação da qualidade metodológica do artigo selecionada

Para o estudo de revisão sistemática utilizou-se a ferramenta AMSTAR 2 (30) na avaliação da qualidade metodológica. A qualidade foi avaliada como baixa (Anexo 1). Os principais pontos do estudo que reduzem a qualidade metodológica da revisão sistemática estão relacionados com a discussão sobre a heterogeneidade dos estudos selecionados, já que muitos deles apresentavam um perfil diferente de método para a utilização dos medicamentos e também da população selecionada. Quanto ao uso de agentes reversores específicos ou não, é relatada a falta de ensaios clínicos controlados comparando o uso dos reversores específicos com os diferentes tipos de medicamentos não específicos utilizados na prática clínica.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

A agência britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) apresentou uma publicação em 2016 (31) considerando o benefício do medicamento idarucizumabe com reversor específico para o dabigatran. A recomendação foi para uso nas situações de rápida reversão em procedimentos cirúrgicos ou

sangramentos clínicos que ponham em risco a vida do paciente. O uso deve ser feito somente em ambiente hospitalar em conjunto com outras medidas de suporte.

Em 2017, a agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (32) apresentou uma publicação que mostrou os efeitos benéficos do medicamento idarucizumabe na reversão dos fatores de coagulação, especialmente em situações de emergências com risco de sangramento de pacientes em uso de dabigatran. Entretanto, os estudos clínicos não utilizaram comparadores sendo que a evidência existente não dá suporte para os benefícios esperados de estabilidade hemodinâmica e hemostasia. A agência apresentou uma recomendação e não uma decisão de incorporação, orientando aos tomadores de decisão que o uso do idarucizumabe deve ser feito considerando os benefícios clínicos para os pacientes em uso de dabigatran.

A Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* - EMA) publicou em 2015 (33) um artigo com as recomendações do uso de idarucizumabe como agente reversor específico nas seguintes situações: procedimentos cirúrgicos em condições de emergências ou não; sangramentos de difícil controle. Foi feita uma consideração em relação ao perfil de segurança devido aos estudos apresentados serem feitos com uma amostra pequena de pacientes, não terem apresentando maiores tendências aos efeitos pró trombóticos e de comprometimento da função renal.

Em 2016, o departamento de saúde do governo australiano aprovou o uso do idarucizumabe nas mesmas condições anteriormente apresentadas (34), levantando, entretanto, considerações para pacientes que necessitam de reversão rápida do efeito de dabigatrana. Foi apresentada também considerações sobre a dose recomendada para uso do medicamento evitando que superdosagens possam ser prescritas considerando a utilização de duas doses de 2,5 g em intervalos de 15 minutos sustentando o efeito por 24 horas, quando então pode ser considerando a reintrodução do medicamento dabigatran.

Em 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (35) apresentou um relatório que considerou o uso de idarucizumabe como agente reversor de dabigatrana na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. A recomendação apresentada para incorporação ao SUS mostrou incertezas nas evidências de ambos os medicamentos, além de limitações na modelagem econômica e no impacto orçamentário. Portanto, o medicamento não foi aceito para incorporação no SUS.

6. RECOMENDAÇÃO

O uso amplamente difundido do medicamento ainda está sendo estudado na prática clínica, principalmente em pacientes com comorbidades associadas. As evidências apresentadas no estudo apresentam incertezas relacionadas, segurança do medicamento, além da baixa qualidade metodológica do estudo de revisão sistemática. A recomendação é pela não incorporação do agente reversor rápido, idarucizumabe, em situação de emergências cirúrgicas ou clínicas.

7. REFERÊNCIAS

1. Oliveira L., Franco R. Novas drogas anticoagulantes. *Medicina*, Ribeirão Preto. 2001; 34: 276-281.
2. Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. Novos anticoagulantes orais para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. *J Vasc Bras*. 2011;10(2):145-153.
3. Silvestre L, Ministro A. Evangelista A. Pedro LM. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. *Angiol Cir Vasc*. 2012; 8(1): 6-11.
4. Dietrich, C.P., Paiva, J.F., Moraes, C.T.; Takahashi, H.K., Porcionatto, M.A. Isolation and Characterization of a heparin with high anticoagulant activity from *Anomalocardia brasiliana*. *Biochim. Biophys. Acta*. 843: 1-7, 1985.
5. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schunemann H.J. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:71S-109S.
6. Haas S. New anticoagulants - towards the development of an “ideal” anticoagulant. *Vasa*. 2009; 38:13-29.
7. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(6) :1238-1247.
8. Crowter, M., Crowter, A. Antidotes for novel oral anticoagulants – Current Status and Future Potential. *Arterioscler. Thromb. Biol*. 2015 Aug; 35 (8) :1736-1745.
9. Harder, S, Graff, J. Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2013; 69 (9): 1617–1633.
10. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009; 101(1):77-85.
11. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman, EB, Deenadayalu, N., Ezekowitz, MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials, *Lancet*. 2014. 383: 955–962.
12. Callego P., Roldan V., Márin, F., Romera, M., Valdés, M., Vicente, V., Lip, G.Y. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb. Haemost* 2013. 110 (6): 1189 – 1198.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh, A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med*. 2009. 361(12): 1139-1151.
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2013. 365 (10); 883-891.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy S.S., Stephen D., Wiviott M.D., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2013. 369; 2093-2104

16. Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S., Noveck R, Brown K., et al. Aripazine reverses unfractionated and low molecular weight heparinism fondaparinux and new Xa and IIa oral anticoagulants: report of phase I/II clinical trial with edoxaban. *European Heart Journal*, Oxford Univ. Press Great Clarendon St, 6^oed, England, 2014; 35 (supplement); 845-855.
17. Diário Oficial de União nº 73 em 17/04/2017, através da Resolução - nº 1027 de 13/04/2017, ANVISA.
18. Enrique A., Baranchuck A., Corbalán R. Manejo de hemorragia asociada a anticoagulantes orales directos: estado actual de las estrategias de reversión. *Rev Med Chile* 2019; 147: 73-82.
19. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 464-474.
20. Silva, C. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. *J.Vasc. Br* 2002, 1(2), 83-84.
21. Ohki, A.V. e Bellen, B.V. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. *J. Vasc. Bras.*, 2017,16(3): 227-231.
22. Moheimani F., Jackson D. Venous Thromboembolism: Classification, Risk factors, Diagnosis and Management. Review article. *International Scholarly Research Network Hematology*. 2011, 1-7.
23. Ganger K.H., Nachbur B.H. e Ris H.B., Zurbrugg H. Surgical thrombectomy versus conservative treatment for deep venous thrombosis; Functional comparison of long-term results. *Europ. J. Vasc. Surg.* 1989. 3(6), 529-538.
24. Praxibind (bula). São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
25. FDA – Food and Drug Administration. [homepage na internet]. Drugs Drug Trials Snapshots: PRAXBIND. 2017 setembro. (acesso em 20 de novembro de 2019). Disponível em <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-praxbind>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil(DATASUS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> . Acesso em: 18 de setembro de 2020.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097).
28. Da Luz, L., Marchand,M., Nascimento, B., Tien, H., Nathens, A., Shash, P.. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2017. 57(7) : 1834 – 1846.
29. Pollack C.V, Reilly, P.A., Bernstein, R., Eikelboom, J.,Glund, S., Huisman, M.V. and et al., “Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran”, *Thrombosis and Haemostasis*, 2015.Jul;114(1):198-205.
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that included randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008.

31. NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation [periódico na Internet]. 2012 março (acesso em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249>.
32. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Dabigatran etexilate. [periódico na Internet]. 2013 março. (Acesso em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Pradaxa-SPAFRfA_July-22-13_e.pdf.
33. European Medicines Agency. Praxbind. . [periódico na Internet]. 2015. (Acessado em 30 de janeiro de 2020). Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/praxbind-epar-summary-public_pt.pdf.
34. PBAC. Novel Oral Anticoagulants: Predicted vs actual analysis . The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. [periódico na Internet]. 2016. (Acessado em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Idarucizumab&collection>.
35. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatrana. . [periódico na Internet]. Dezembro 2018. (acesso em 30 de janeiro de 2020) Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_Dabigatranaldarucizumabe_FA_CP_82_2019.pdf.

Anexo 1 – Avaliação pelo AMSTAR 2 do estudo Da Luz et al (28)

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

Optional (recommended)

- | | | |
|--|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Population | <input type="checkbox"/> Timeframe for follow up | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> Intervention | | <input type="checkbox"/> No |
| <input checked="" type="checkbox"/> Comparator group | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Outcome | | |

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For

Partial

Yes:

For

Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- | | | | |
|---|--|--|-----|
| <input type="checkbox"/> review question(s) | <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and | <input type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> a search strategy | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity | <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity | <input checked="" type="checkbox"/> No | |
| <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment | | | |

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI | |

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

For Yes, should also have (all the following):

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) | <input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies |
|--|---|

- | | | | |
|---|---|---|-----|
| <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy | <input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries | | |
| <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) | <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| | <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature | <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| | <input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review | <input type="checkbox"/> No | |

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | | |
|---|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No | |

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | | |
|---|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No | |

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

For Yes, must also have:

- | | | | |
|--|--|---|-----|
| <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review | <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| | | <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| | | <input type="checkbox"/> No | |

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

For Yes, should also have ALL the following:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> described populations | <input type="checkbox"/> described population in detail |
|---|---|

- | | | |
|--|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> described interventions | <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> described comparators | <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) | <input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> No |
| <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes | <input type="checkbox"/> described study's setting | |
| <input checked="" type="checkbox"/> described research designs | <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up | |

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- Yes
- No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- | | | | |
|--------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> | Yes |
| <input type="checkbox"/> | AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| <input type="checkbox"/> | AND investigated the causes of any heterogeneity | <input type="checkbox"/> | No meta-analysis conducted |

For

For Yes:

NRSI

- | | | | |
|--------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | The authors justified combining the data in a meta-analysis | <input type="checkbox"/> | Yes |
| <input type="checkbox"/> | AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| <input type="checkbox"/> | AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> | No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> | AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review | | |

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | | | |
|--------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> | Yes |
| <input type="checkbox"/> | OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input checked="" type="checkbox"/> | No |
| | | <input type="checkbox"/> | No meta-analysis conducted |

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----|
| <input type="checkbox"/> | included only low risk of bias RCTs | <input checked="" type="checkbox"/> | Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input type="checkbox"/> | No |

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results Yes
 No

OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR Yes
 No
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

Optional (recommended)

- Population Timeframe for follow up Yes
 No
 Intervention
 Comparator group
 Outcome

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes: For Yes: For Yes:
 The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- | | | | |
|---|--|--|-----|
| <input type="checkbox"/> review question(s) | <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and | <input type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> a search strategy | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity | <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity | <input checked="" type="checkbox"/> No | |
| <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment | | | |

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI | |

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

For Yes, should also have (all the following):

- | | | | |
|--|---|---|-----|
| <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) | <input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy | <input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries | <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) | <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field | <input type="checkbox"/> No | |
| | <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature | | |
| | <input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review | | |

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No |

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | | |
|---|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No | |
-

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- | | |
|---|-----|
| <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input type="checkbox"/> No | |
-

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

- | | |
|---|-----|
| <input checked="" type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input type="checkbox"/> No | |
-

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- | | |
|--|-----|
| <input type="checkbox"/> Yes | |
| <input type="checkbox"/> Partial | Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> No | |
-

(unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB: For Yes, must also have assessed RoB:

from confounding, and

methods used to ascertain exposures and outcomes, and

Yes

from selection bias

selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Partial Yes

No

Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

Yes

No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis

Yes

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.

No

No meta-analysis conducted

AND investigated the causes of any heterogeneity

For

NRSI

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis

Yes

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present

No

No meta-analysis conducted

AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available

AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
-

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | |
-

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | |
-

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes |
| | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
-

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | | | |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----|
| <input type="checkbox"/> | The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> | Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> | The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> | No |

