

## **Efetividade e Segurança dos Imunossupressores no Tratamento da Hepatite Autoimune: uma Revisão Sistemática**

### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado cuja incidência tem aumentado e que ainda apresenta alta mortalidade. Em 2016, um estudo demonstrou que, apesar dos diversos *guidelines* publicados, sua abordagem ainda é baseada na opinião de especialistas e não em evidências e que, mesmo entre hepatologistas experientes, há grande variação em sua abordagem e ampla experiência com terapias de segunda linha. Assim, a pergunta motivadora desta revisão foi: qual a efetividade e segurança dos imunossupressores de primeira e segunda linha empregados no tratamento da HAI? **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Avaliar a efetividade e segurança dos imunossupressores de 1ª e 2ª linha empregados no tratamento da HAI. **MATERIAL E MÉTODOS:** A revisão foi elaborada de acordo com a Colaboração Cochrane e as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde e seu protocolo foi publicado na base PROSPERO sob o número de registro CRD42020147217. As estratégias de busca foram rodadas em outubro de 2019. Apenas RCTs que respeitassem o PICO proposto foram incluídos. **RESULTADOS:** As estratégias de busca identificaram 4762 referências. Dois avaliadores fizeram a seleção inicial através dos títulos e resumos, recuperando 104 artigos para leitura na íntegra. Três estudos foram selecionados, e 101 foram excluídos. Cada estudo incluído teve seu risco de viés classificado de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane. O primeiro comparou a manutenção da dose inicial de azatioprina com redução da dose inicial de prednisolona versus a descontinuação da azatioprina e manutenção da dose inicial de prednisolona (após remissão da HAI atingida com terapia combinada de prednisolona e azatioprina), e concluiu que houve menor recidiva em pacientes que se mantiveram em terapia combinada. O segundo comparou o uso de azatioprina em monoterapia versus a manutenção da terapia combinada de prednisolona e azatioprina (após controle da doença com terapia combinada), e concluiu que a remissão da HAI pode ser mantida com uso de azatioprina em monoterapia, havendo benefício da interrupção da corticoterapia. O terceiro avaliou a eficácia da budesonida em comparação à prednisona (ambas em combinação com azatioprina), e concluiu que a budesonida em combinação com

azatioprina induz e mantém a remissão da HAI, com baixa taxa de efeitos colaterais relacionados à corticoterapia. Não foi possível plotar os resultados em uma metanálise.

**CONCLUSÕES:** A inclusão de apenas 3 ensaios clínicos randomizados após processo sistemático de busca nas mais importantes bases de dados da área da saúde, sem limitação de idioma ou ano, evidencia a insuficiência da evidência disponível sobre o assunto, reafirmando a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para se obter um manejo da HAI baseado em evidências e não meramente na experiência de especialistas.

**Palavras-chave:** hepatite autoimune, imunossuppressores, revisão sistemática

## INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado que, se não for tratada, leva a cirrose, insuficiência hepática e morte.<sup>3,12</sup> A HAI afeta todas as faixas etárias, etnias e regiões geográficas, sendo sua incidência maior em mulheres.<sup>8</sup> Apesar de ser considerada uma doença rara, um estudo dinamarquês demonstrou que sua incidência vem aumentando e que a doença ainda é associada a uma alta mortalidade, particularmente dentro do primeiro ano após o diagnóstico.<sup>4,8</sup> No Brasil, sua incidência não é inteiramente conhecida, porém, em 2001, foi apresentada como resultado do Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune uma prevalência de 3,3% entre as causas de hepatopatia crônica.<sup>9</sup>

A diversidade de apresentação da HAI pode dificultar seu diagnóstico, sendo que o quadro clínico pode variar de assintomático a hepatite fulminante. Confirmado o diagnóstico, o tratamento é recomendado para todos os pacientes com doença ativa, contanto que não tenham contraindicações. O objetivo do tratamento é obter a resolução bioquímica e histológica da doença, e há dois regimes recomendados pela *American Association for the Study of Liver Diseases*, pela *British Society of Gastroenterology*, pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado e adotados pelo protocolo do Ministério da Saúde: a monoterapia com prednisona; e a combinação de prednisona e azatioprina. Todavia, diversas modificações estão sendo propostas e usadas na prática clínica.<sup>3, 8, 10, 12</sup> No Brasil, os únicos medicamentos disponibilizados pelo SUS atualmente são prednisona e azatioprina, embora o protocolo do Ministério da Saúde cite a existência de outros fármacos como micofenolato, ciclosporina e tacrolimo, com evidências de eficácia para casos refratários ao tratamento convencional.<sup>9</sup>

Embora a maioria dos pacientes responda bem à terapia convencional, 10-15% são refratários.<sup>8</sup> Frente ao relativo sucesso do tratamento convencional, a comunidade científica sente pouca necessidade de progresso, além de que a raridade da doença faz com que a indústria farmacêutica apresente pouco incentivo para o desenvolvimento e estudo de novos tratamentos.<sup>10</sup>

Em 2016, foi realizado um estudo que questionou hepatologistas experientes sobre sua abordagem de pacientes com HAI. Foi distribuído um questionário para os membros do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (GIHAI), baseado em 4 cenários clínicos distintos. Esse estudo demonstrou que há uma ampla variação na abordagem de pacientes com HAI mesmo entre os especialistas na área, e que, apesar da falta de evidências, há também uma vasta experiência com terapias de segunda linha.<sup>6</sup> O mesmo estudo reiterou que dados de qualidade sobre a abordagem da HAI ainda são escassos e que, apesar de diversos *guidelines* publicados, sua abordagem ainda é baseada na opinião de especialistas, e não no melhor nível de evidência.<sup>6</sup>

Tendo em vista o cenário apresentado e a necessidade de informações mais precisas sobre a abordagem da hepatite autoimune, a intenção deste projeto foi realizar uma revisão sistemática sobre a efetividade e segurança dos imunossupressores no tratamento da HAI, verificando o que há de evidência – e qual a qualidade desta evidência – sobre o tema, tanto em relação à terapia convencional quanto aos medicamentos de segunda linha disponíveis. Portanto, a pergunta motivadora que embasou esta revisão foi: qual a efetividade e segurança dos imunossupressores de primeira e segunda linha empregados no tratamento da hepatite autoimune?

## **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

O objetivo da revisão consistiu em avaliar a efetividade e segurança dos imunossupressores de primeira e segunda linha empregados no tratamento da hepatite autoimune, almejando uma abordagem da HAI baseada em evidências e não apenas na experiência de especialistas

## **METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática da literatura foi desenhada de acordo com a Colaboração de Cochrane<sup>5</sup> e as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde: elaboração de revisão sistemática e metanálise<sup>11</sup>. A primeira etapa para sua realização foi redigir e

submeter o protocolo da revisão sistemática para a base de dados internacional PROSPERO (International prospective register of systematic reviews), da University of York. O protocolo foi finalizado e submetido à plataforma em outubro/2019, sendo aceito e publicado sob o número de registro CRD42020147217 em abril/2020. Antes de redigir o protocolo desta revisão, foi realizada uma breve busca na literatura por uma revisão sistemática sobre o assunto já realizada, conforme recomendam as Diretrizes do Ministério da Saúde.<sup>11</sup> Não foram encontradas revisões semelhantes na Cochrane Library nem protocolos registrados na PROSPERO de revisões semelhantes em andamento. Foram incluídos na revisão apenas ensaios clínicos randomizados (melhor nível de evidência, considerado o padrão ouro para o desenvolvimento de pesquisa com seres humanos)<sup>13</sup>, que respeitassem o acrônimo “PICO” a seguir:

**Pacientes:** Adultos, homens ou mulheres, diagnosticados com hepatite autoimune pelos Critérios Revisados do GIHAI<sup>1</sup> (fenótipo  $\alpha$ -1AT normal; nível normal de ceruloplasmina; níveis normais de ferro e ferritina; sem infecção por hepatite A, B, C ativa; álcool diariamente <25 g/dia; sem fármacos hepatotóxicos recentes; AST/ALT anômala predominante; nível de  $\gamma$ -globulinas ou IgG > 1,5 vezes o limite normal superior; ANA, SMA ou anti-LKM1 > 1:80; AMA negativo; histologia hepática com hepatite de interface moderada a grave, sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença) ou pelos Critérios de Diagnóstico Simplificados do GIHAI<sup>2</sup> (pontuação maior ou igual a 7 nos aspectos a seguir: ANA ou SMA+  $\geq$ 1:40 =1; ANA ou SMA+  $\geq$ 1:80 =2; ou LKM+  $\geq$ 1:40 = 2, ou SLA/LP+ qualquer titulação =2; nível de IgG ou  $\gamma$ -globulinas > limite superior do normal; histologia hepática com evidência de evidência de HAI (condição necessária), compatível com HAI =1, típico de HAI =2, ausência de hepatite viral =2). **Intervenção/Comparação:** Consideradas as comparações entre os dois regimes de tratamento de primeira linha, Corticosteróides (CTC) em monoterapia e CTC + azatioprina e, entre os tratamentos de primeira e os de segunda linha, CTC em monoterapia e budesonida + azatioprina; CTC em monoterapia e CTC + micofenolato; CTC em monoterapia e CTC + ciclosporina; CTC em monoterapia e CTC + tacrolimo; CTC + azatioprina e budesonida + azatioprina; CTC + azatioprina e CTC + micofenolato; CTC + azatioprina e CTC + ciclosporina; CTC + azatioprina e CTC + tacrolimo. **Desfechos:** Desfechos analisados: resolução da hepatite autoimune (bioquímica – normalização das transaminases e imunoglobulinas, e histológica – normalização da biópsia); presença de efeitos adversos; complicações da doença hepática (agravamento da função, hipertensão portal, hemorragia digestiva, ascite, encefalopatia hepática,

icterícia) e óbitos.

### **Estratégia de Busca**

Foram criadas estratégias de busca adaptadas para cada base de dados eletrônica da área da saúde: Embase, Pubmed, Lilacs, Biblioteca Virtual da Saúde e Registro de Estudos Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane. Os descritores utilizados foram: Mesh terms: "Hepatitis, Autoimmune", "Prednisone", "Prednisolone", "Azathioprine", "Budesonide", "Cyclosporine", "Mycophenolic Acid", "Tacrolimus". Emtree terms: 'autoimmune hepatitis', 'prednisone', 'prednisolone', 'azathioprine', 'budesonide', 'cyclosporine', 'mycophenolate mofetil', 'tacrolimus'. DeCS: "Hepatite Autoimune", "Prednisona", "Prednisolona", "Azatioprina", "Budesonida", "Ciclosporina", "Ácido Micofenólico", "Tacrolimo". Cada descritor foi unido a todos os seus sinônimos encontrados nas respectivas bases de dados, através do operador booleano "OR". Cada grupo de descritor + sinônimos foi unido a outro grupo de descritor + sinônimos através do operador booleano "AND". Não houve restrição de idioma e ano. As estratégias foram rodadas em outubro de 2019.

### **Avaliação da Elegibilidade dos Estudos**

Dois revisores selecionaram, separadamente, títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica. Os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram lidos na íntegra e, posteriormente, avaliados quanto à adequação ao PICO proposto. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas através de consenso.

### **Extração de Dados**

Os revisores utilizaram uma ficha de extração para cada estudo selecionado, afim de que todas as informações referentes aos critérios de elegibilidade, qualidade metodológica e principais desfechos fossem registradas.

### **Avaliação do Risco de Viés**

O risco de viés de cada estudo selecionado foi avaliado de acordo com os critérios descritos no Manual dos Revisores Cochrane<sup>5</sup>, que leva em consideração 7 domínios: processo de randomização; sigilo da alocação; cegamento dos participantes e investigadores; cegamento dos avaliadores de desfechos; se as perdas foram incluídas na análise final; relato seletivo de desfecho; outros. Cada item foi classificado como sendo de baixo risco de viés, alto risco de viés ou viés indeterminado.

### **Síntese e Análise dos Dados, Qualidade da Evidência**

Os desfechos não puderam ser plotados em uma metanálise de efeito randômico,

devido ao número restrito de estudos encontrados após o processo sistemático, também não sendo possível aplicar o GRADE. Os resultados foram descritos individualmente.

## **ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

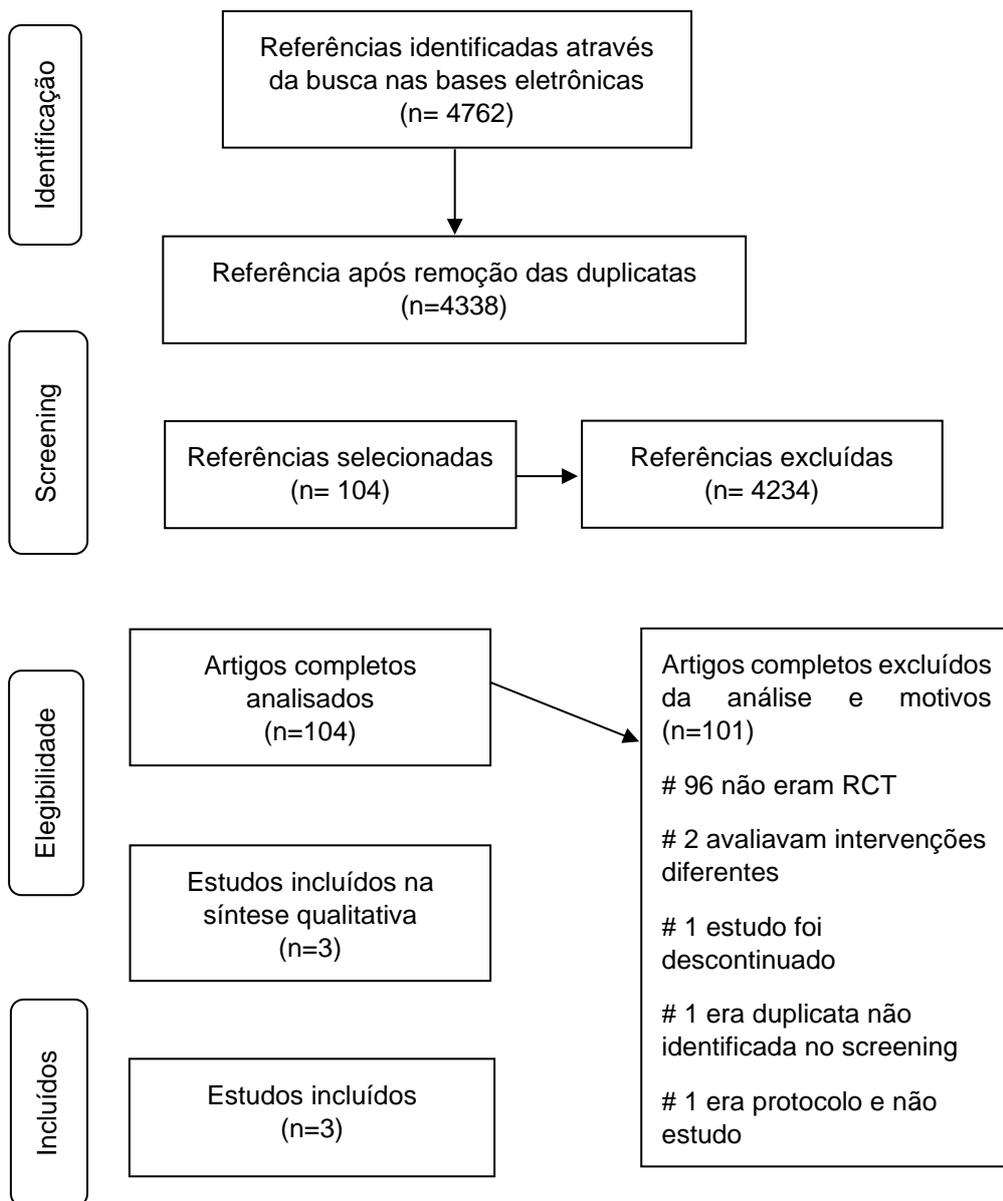
Foi solicitada dispensa de parecer ético do CEP, por tratar-se de uma revisão sistemática de literatura.

## **RESULTADOS**

### **Seleção dos Estudos**

Após rodagem das estratégias de busca nas bases eletrônicas PubMed, Embase, LILACS, Cochrane e BVS, foram identificadas 4762 referências. Os resultados foram extraídos e exportados para a aplicação online Rayyan QCRI, planejada para auxiliar na elaboração de revisões sistemáticas. Após a remoção das duplicatas (424), restaram 4338 referências, conforme figura 1. Na plataforma online Rayyan QCRI, BSF e MRO fizeram a seleção individual e em pares dos títulos e resumos dos artigos recuperados nas estratégias de busca. Nesta seleção inicial, 4229 foram excluídos por ambos os revisores (por não serem o tipo correto de estudo, não incluírem a população estudada, não serem o tipo correto de publicação, por tratar-se de background article, não avaliarem o desfecho estudado, não avaliarem a doença estudada, não avaliarem as drogas estudadas, não possuírem um desenho de estudo adequado (muitos por mais de um motivo ao mesmo tempo). Em suma, por não atenderem ao PICO proposto. Para 6 artigos, houve necessidade de resolução por consenso, sendo 1 deles selecionado para leitura. Deste modo, foram recuperados para leitura na íntegra 104 artigos. Ao final da leitura na íntegra, foram selecionados 3 estudos que preencheram os critérios de elegibilidade dessa revisão, que foram então incluídos e analisados individualmente. 101 estudos foram excluídos. 96 foram excluídos pois não eram ensaios clínicos randomizados. Entre os 7 ensaios clínicos randomizados encontrados; 2 apresentavam intervenções que não estávamos avaliando; um havia sido descontinuado devido ao baixo número de pacientes; um era uma duplicata não identificada na fase de *screening*; e um não apresentava resultados.

**FIGURA 1** - Fluxograma do Processo de Seleção dos Estudos



Fonte: Fluxograma baseado no modelo PRISMA.<sup>17</sup> 2020.

### **Características e Resultados dos Estudos Incluídos**

O estudo Stellan et al. 1985<sup>14</sup> avaliou a manutenção da dose inicial de azatioprina com redução da dose inicial de prednisolona em relação à descontinuação da azatioprina e manutenção da dose inicial de prednisolona após remissão da doença inicialmente atingida com a terapia combinada. Os pacientes foram separados em 2 grupos. O estudo relatou que os pacientes separados aleatoriamente nos dois grupos não possuíam diferenças significativas no início do estudo. Inicialmente, ambos os grupos receberam a dose diária de prednisolona de 15-60mg e de azatioprina de 50-100mg. Após

normalização dos níveis de AST e confirmação por biópsia, os pacientes do grupo de manutenção da azatioprina (23 pacientes) reduziram a dose de prednisolona para 5-12.5mg e a azatioprina se manteve de 50-100mg; enquanto o grupo da retirada da azatioprina (27 pacientes) manteve uso apenas da dose de 15-60mg de prednisolona em monoterapia. A atividade da doença foi monitorada a cada 2 meses, e os critérios para recaída foram: aumento de 3x do AST acima do limite normal, características histológicas de HAI. Efeitos colaterais da azatioprina como supressão medular, hepatotoxicidade e perturbação gastrointestinal não foram observados em nenhum paciente. No período de acompanhamento de 3 anos, a recidiva ocorreu em 8 pacientes do grupo da retirada da azatioprina; e em 1 paciente do grupo da terapia combinada. As probabilidades cumulativas de recidiva analisadas em 3 anos foram de 32% e 6%, respectivamente. O estudo concluiu que, como a dose inicial de prednisolona era a mesma nos dois grupos, a menor recidiva em pacientes que se mantiveram em terapia combinada foi atribuída à azatioprina.

O estudo Stellan et al. 1988<sup>15</sup> avaliou o uso de azatioprina em monoterapia para manutenção da remissão da HAI, após controle da doença comprovado por biópsia. Os pacientes foram separados em 2 grupos. O estudo relatou que os pacientes separados aleatoriamente nos dois grupos não possuíam diferenças significativas no início do estudo. O primeiro grupo (25 pacientes) recebeu azatioprina na dose de 2mg/kg, com retirada gradual de prednisolona até ser atingida monoterapia de azatioprina. O segundo grupo (22 pacientes) foi mantido em terapia combinada convencional, com 1mg/kg de azatioprina combinada a prednisolona. Ambos os grupos foram monitorados, incluindo perfis bioquímicos e hematológicos, em intervalos de 2 a 4 semanas nos primeiros 6 meses e a cada 2 meses após. Foram realizadas biópsias de seguimento 1 ano após início do estudo. A análise dos dados foi realizada após todos os pacientes do grupo em monoterapia de azatioprina estarem há pelo menos 1 ano sem uso de prednisolona. As análises estatísticas foram feitas usando a ferramenta Mann-Whitney. Em 1 ano, não houve diferença significativa quanto à função hepática ou histologia entre os dois grupos. Apenas 2 pacientes no grupo em monoterapia de azatioprina necessitaram redução da dose devido a mielossupressão, e ambos subsequentemente tiveram recidiva da doença. Em 75% dos pacientes, a retirada de prednisolona apresentou artralgia e mialgia com duração de no máximo 12 meses, sem outros efeitos adversos da retirada da corticoterapia registrados. Foi observada redução de fácies cushingóide e peso corporal em 10 pacientes e normalização da pressão arterial em 3 pacientes após retirada da corticoterapia. O estudo

concluiu que, na maioria dos casos, a remissão da HAI, induzida com corticoterapia, pode ser mantida com uso de azatioprina em monoterapia, havendo benefício da remissão da corticoterapia.

O estudo Manns 2010<sup>16</sup> avaliou a eficácia da budesonida, em comparação a prednisona, ambas em combinação com azatioprina, em pacientes com HAI sem evidência de cirrose. Os pacientes inicialmente foram divididos em 2 grupos para a fase A. O primeiro grupo (100 pacientes) recebeu budesonida 3mg duas ou três vezes ao dia; o segundo grupo (103 pacientes) recebeu 40mg de prednisona gradualmente reduzida a 10mg/dia. Os dois grupos também receberam 1-2mg/kg/dia de azatioprina. Em seguida, durante 6 meses, todos os pacientes selecionados para a fase B receberam budesonida combinada a azatioprina. O ponto de corte primário foi definido como a resolução bioquímica da doença (níveis séricos normais de AST e ALT), sem efeitos colaterais de corticoterapia. Esse resultado foi atingido por 47% dos pacientes que receberam budesonida e 18.4% dos pacientes que receberam prednisona. Nos primeiros 6 meses, remissão bioquímica completa ocorreu em 60% dos pacientes que receberam budesonida e 38.8% dos que receberam prednisona. 72% do grupo budesonida não desenvolveu efeitos adversos relacionados a corticoterapia, versus 46.6% do grupo prednisona. Dos 87 pacientes que inicialmente receberam prednisona e então trocaram para budesonida após 6 meses, os efeitos colaterais reduziram de 44.8% a 26.4% no mês 12. O estudo concluiu que a budesonida em combinação com azatioprina induz e mantém a remissão de pacientes com HAI que não apresentam cirrose, com baixa taxa de efeitos colaterais relacionados à corticoterapia.

As características dos estudos incluídos se encontram de forma sintetizada na tabela 1, a seguir.

**TABELA 1 – Características dos Estudos incluídos**

Estudo/ Ano	Desenho do Estudo	País	Critérios de Inclusão	Intervenção	Tempo Interven- ção	Controle	Desfechos	Tempo de Avalia- ção Desfe- chos
Stellon 1985	ECR	Ingla- terra	Evidência clínica e histológica de HAI	Combina- ção de prednisolo- na e azatioprina inicialmente, com redução da dose de prednisolo- na e manuten-ção da azatioprina após remissão	1-4 anos (a depende da remissão)	Doses iniciais de prednisolo- na e azatioprina iguais. Desconti- nuada azatioprina após remissão, mantida dose de prednisolo- na	AST, biópsia, efeitos colaterais, recidiva	3 anos
Stellon 1988	ECR	Ingla- terra	Critérios interna- cionais de diagnós-tico de HAI	Administra- ção de 2mg/kg de azatioprina com redução gradual de prednisolo- na	Pelo menos 1 ano de uso exclusi-vo de azatio- prina no primeiro grupo	Regime tradicional de azatioprina combinada à prednisolona	Perfil bioquími-co e hematoló- gico, biópsia, efeitos colaterais, recidiva	1 ano
Manns 2010	ECR	Ale- manha	Diagnóstico de HAI ou recidiva de acordo com critérios do GHAI, sem: hepatite A, B, C, D ou E, CBP, CEP, doença de Wilson, hemocromatose, cirrose hepática, hepatite fulminante, tratamento com drogas hepatotóxicas recente, transusão sanguínea em 6m	Budesonida + azatioprina	1 ano	Prednisona + azatioprina, depois trocado para budesonida + azatioprina	Remissão da doença, AST/ALT séricos, efeitos colaterais, recidiva	1 ano

Fonte: Autoria própria, com auxílio da ferramenta Microsoft Word. 2020.

## **Avaliação do Risco de Viés**

Cada estudo foi classificado como baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto em 7 domínios, de acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane.<sup>13</sup>

### **1. Viés de Seleção - Geração da Sequência Aleatória**

O estudo Stellon et al 1985<sup>14</sup> gerou a sequência aleatória para divisão dos pacientes em 2 grupos através de envelopes selados e, portanto, para esse critério, possui baixo risco de viés. O estudo Stellon et al 1988<sup>15</sup> também gerou a sequência aleatória para divisão dos pacientes em 2 grupos através de envelopes selados, também possuindo baixo risco de viés nesse critério. Já o estudo Manns 2010<sup>16</sup> relata que os pacientes foram designados de forma aleatória para receber budesonida ou prednisona, porém não descreve como foi feito o processo de randomização, não sendo possível atribuir julgamento a este item.

### **2. Viés de Seleção - Ocultação de Alocação**

O estudo Stellon et al 1985<sup>14</sup> e o estudo Stellon et al 1988<sup>15</sup> deixam claro que os envelopes estavam selados, também recebendo classificação de baixo risco de viés neste item. O estudo Manns 2010<sup>16</sup> não descreve o processo, novamente sendo classificado como risco de viés incerto por falta de informações.

### **3. Viés de Performance - Cegamento de Participantes e Profissionais**

Os estudos Stellon et al 1985<sup>14</sup> e Stellon et al 1988<sup>15</sup> não descrevem o cegamento de participantes e profissionais, sendo classificados como risco de viés incerto neste critério por falta de informações. O estudo Manns 2010<sup>16</sup> descreve o duplo cegamento de participantes e profissionais e, portanto, apresenta baixo risco de viés neste critério.

### **4. Viés de Detecção - Cegamento de Avaliadores de Desfecho**

Os estudos Stellon et al 1985<sup>14</sup> e Stellon et al 1988<sup>15</sup> não fornecem informações suficientes para julgamento deste critério, sendo classificados como risco de viés incerto. No estudo Manns 2010<sup>16</sup>, não houve cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; portanto o risco de viés é classificado como baixo.

### **5. Viés de Atrito - Desfechos Incompletos**

O estudo Stellon et al 1985<sup>14</sup> foi classificado como alto risco de viés neste critério pois, apesar de descrever todas as perdas, teve razões para perda de dados podem estar relacionada ao desfecho investigado (4 pacientes foram removidos do estudo devido a possíveis efeitos da azatioprina). O estudo Stellon et al 1988<sup>15</sup> não apresentou perdas de dados e foi então classificado com baixo risco de viés neste critério. Já o estudo

Manns 2010<sup>16</sup> também foi classificado como alto risco de viés neste critério pois houve razões de perdas relacionadas ao desfecho investigado (falta de eficácia e presença de efeitos colaterais), bem como desequilíbrio entre as perdas nos dois grupos.

#### 6. Viés de Relato - Relato de Desfecho Seletivo

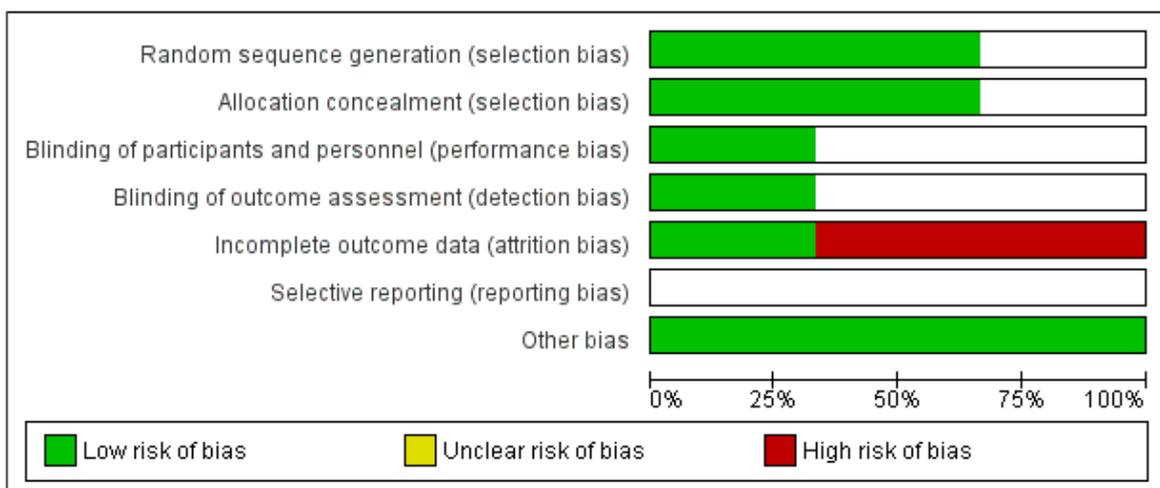
Os 3 estudos foram classificados como risco de viés incerto neste critério, pois nenhum deles forneceu informações suficientes para julgamento apropriado.

#### 7. Outros vieses – outras fontes de viés

Os 3 estudos foram classificados como baixo risco de viés neste critério, pois aparentam estar livres de outras fontes de viés.

As figuras 2 e 3, abaixo, ilustram a avaliação de risco de viés.

**FIGURA 2 – Gráfico de Risco de Viés**



Fonte: Autoria própria, com auxílio da ferramenta Review Manager 5. 2020.

**FIGURA 3** - Resumo do Risco de Viés de Acordo com a Avaliação da Qualidade Metodológica

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Manns 2010			+	+	-		+
Stellon 1985	+	+			-		+
Stellon 1988	+	+			+		+

Fonte: Autoria própria, com auxílio da ferramenta Review Manager 5. 2020.

## DISCUSSÃO

O papel de uma revisão sistemática é identificar e interpretar todas as pesquisas relevantes disponíveis sobre um tema, avaliando de forma crítica as evidências disponíveis. A metodologia é considerada altamente confiável, por se basear em um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reproduzível.<sup>11</sup> Deste modo, o fato desta revisão sistemática ter identificado apenas 3 ensaios clínicos randomizados abordando a questão estudada, após busca nas mais importantes bases de dados da área da saúde sem limitação de idioma ou ano, por si só deve ser considerado uma evidência – a escancarada prova da baixa qualidade de evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dos imunossuppressores empregados no tratamento da HAI.

## CONCLUSÃO

Apresentando resultados concordantes com o estudo citado na introdução desta revisão (o qual demonstrou que, apesar dos *guidelines* publicados, a abordagem da HAI ainda é baseada na opinião de especialistas e não em evidências de qualidade, sendo que mesmo entre hepatologistas experientes há ampla variação na abordagem de pacientes e

vasto uso de terapias de segunda linha)<sup>6</sup>, nossa revisão reafirma a gritante necessidade de mais ensaios clínicos randomizados sobre o assunto. Somente então será possível haver um manejo da HAI baseado em evidências de qualidade, e não apenas na experiência de especialistas, bem como a avaliação apropriada da efetividade e segurança dos imunossupressores empregados no tratamento da HAI através de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVAREZ F et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* novembro de 1999.
2. ELKE, M. HENNES, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* Baltim Md. julho de 2008.
3. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004.
4. GRØNBÆK L, VILSTRUP H, JEPSEN P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60(3): 612-617.
5. HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. In: The Cochrane Collaboration. 2011. p. Table 7.7.a: Formulae for combining groups.
6. LIBERAL, R, et al. on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22 dez. 2016.
7. LIBERATI A, et al. Annals of Internal Medicine Academia and Clinic The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : *Ann Intern Med.* 2009.
8. LOWE D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World J Hepatol.* Dez 2018.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta Nº 14, de 9 de Maio de 2018. [S. l.], 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/agosto/22/Portaria-Conjunta-14.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2019.

10. SEBODE, M, et al; on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int.* 2018.
11. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
12. WU, George Y.; BATH, Roonjeet K. *BMJ Best Practice Hepatite Autoimune*. [S. l.]: BMJ Publishing Group Ltd, 2018. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/>. Acesso em: 16 abr. 2019.
13. DE CARVALHO, Alan Pedrosa Viegas; SILVA, Valter; GRANDE, Antonio José. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico & Tratamento*, [s. l.], 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2020.
14. STELLON, Anthony J et al. Randomised Controlled Trial Of Azathioprine Withdrawal In Autoimmune Chronic Active Hepatitis. *The Lancet*, [s. l.], v. 325, ed. 8430, p. 668-670, 23 mar. 1985. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673685913297>. Acesso em: 4 jul. 2020.
15. STELLON, Anthony J et al. Maintenance of Remission in Autoimmune Chronic Active Hepatitis with Azathioprine after Corticosteroid Withdrawal. *Hepatology, USA*, v. 8, ed. 4, p. 781-784, 1988. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.1840080414>. Acesso em: 4 jul. 2020.
16. MANNNS, Michael P. et al. Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*, [s. l.], v. 139, ed. 4, p. 1198-1206, 2010. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00905-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00905-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 4 jul. 2020.
17. LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7):e1000100.