

20
26

Revisão sistemática

ÁCIDO QUENODESOXICÓLICO PARA XANTOMATOSE CEREBROTENDINOSA

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Revisão Sistemática

Título: Ácido quenodesoxicólico para xantomatose cerebrotendinosa

Local e data: São Paulo, 16 de junho de 2026.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICO, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia.

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

O relato da avaliação da certeza da evidência apresentada nas revisões seguiu as recomendações do *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* para a narrativa dos resultados. O GRADE desenvolveu

previamente um conjunto de frases informativas para interpretar os resultados de revisões sistemáticas e comunicá-las a pacientes, ao público e a profissionais de saúde, as quais foram traduzidas para o português (Parahiba *et al. Journal of Clinical Epidemiology*, 2025; 187). Essas declarações narrativas são baseadas na estimativa pontual (*point estimate*) e no nível de certeza da evidência. Temos como exemplo:

- Alta certeza: *"a intervenção reduz/aumenta o desfecho"*;
- Moderada certeza: *"a intervenção provavelmente reduz/aumenta o desfecho"*;
- Baixa certeza: *"a intervenção pode (não) reduzir/aumentar o desfecho"*;
- Muito baixa: *"a evidência sobre o efeito da intervenção no desfecho é muito incerta"*.

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.³

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE ANEXOS	11
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	12
2. RESUMO EXECUTIVO	15
3. OBJETIVO	17
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	17
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	17
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	20
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	21
5.1 Descrição técnica	21
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	23
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)	24
5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).	24
6. MÉTODOS	25
6.1 Pergunta estruturada	25
6.2 Critérios de elegibilidade	26
6.3 Desfechos de interesse	27
6.4 Busca por estudos	28
6.5 Seleção dos estudos	29
6.6 Extração de dados	29
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	29
6.8 Unidade de análise	29
6.9 Apresentação dos estudos	29

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	30
6.11 Investigação da heterogeneidade	30
6.12 Análises adicionais	30
6.13 Investigação de viés de publicação	31
6.14 Dados faltantes	31
6.15 Avaliação da certeza da evidência	31
7. RESULTADOS	31
7.1 Resultados da busca	31
7.2 Características dos estudos incluídos	32
7.3 Risco de viés dos estudos incluídos	36
7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência	38
8. DISCUSSÃO	43
9. CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	51

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQDC	Ácido quenodesoxicólico
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Chi²	Qui-quadrado
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ERm	Escala de Rankin modificada
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FXR	Receptor farnesoide X
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
I²	I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência)
IC	Intervalo de Confiança
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acronímo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RevMan	Review Manager (software)
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SUS	Sistema Único de Saúde
VP	Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
XCT	Xantomatose cerebrotendinosa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	32
Figura 2. Risco de viés do estudo incluído, por desfecho (ferramenta de risco de viés da Cochrane)	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para dislipidemia	24
Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	26
Quadro 3. Características do ensaio clínico randomizado incluído (n = 1 estudo, 4 referências)	35
Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: ácido quenodesoxicólico versus placebo	40

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Principais marcadores bioquímicos na avaliação de pessoas com xantomatose cerebrotendinosa (XCT)	51
Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos (10/04/2026)	53
Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=6)	56
Anexo IV. Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0 (n=1)	57
Anexo V. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão	61
Anexo VI. Resultados do ECR incluído para outros desfechos além dos considerados nesta revisão	63

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) do medicamento ácido quenodesoxicólico para tratar pessoas com xantomatose cerebrotendinosa? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento ácido quenodesoxicólico traz benefícios, como a melhora de sintomas neurológicos, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Pessoas com xantomatose cerebrotendinosa geralmente têm níveis elevados de algumas substâncias no corpo: o colestanol (no sangue) e os chamados álcoois biliares (na urina), que quase não são detectáveis em pessoas sem a doença. Em relação aos exames laboratoriais, o ácido quenodesoxicólico pode reduzir o colestanol no sangue e provavelmente resulta em grande redução dos álcoois biliares na urina. Seus efeitos sobre os sintomas da doença não foram avaliados. Quanto à segurança, ainda não está claro se ele altera o risco de efeitos colaterais leves ou graves.

O que é a xantomatose cerebrotendinosa?

A xantomatose cerebrotendinosa é uma doença genética rara que afeta o metabolismo (metabolismo é a palavra usada para o conjunto de todas as reações químicas que ocorrem no organismo para manter a vida). A doença é causada por mutações em um gene chamado *CYP27A1*, que produz uma enzima essencial na formação de substâncias chamadas ácidos biliares. Sem essa enzima funcionando corretamente, uma substância derivada do colesterol chamada colestanol se acumula em diferentes partes do corpo, como tendões, olhos e sistema nervoso.

Este acúmulo leva a sinais e sintomas como os xantomas (nódulos de gordura que aparecem principalmente nos tendões do joelho e do tornozelo), catarata e diarreia crônica desde a infância, além de sintomas neurológicos e psiquiátricos, como dificuldade de aprendizado, alterações de humor, perda do equilíbrio e dificuldade para andar. Os sintomas neurológicos tendem a piorar de forma progressiva com o tempo.

Devido aos sintomas variados, a doença costuma ser diagnosticada de forma tardia, por volta dos 30 a 40 anos, quando os sintomas neurológicos se tornam mais evidentes. A

detecção de níveis elevados de colestanol no sangue e de álcoois biliares na urina é sugestiva da doença. O diagnóstico pode ser confirmado por teste genético.

Como a xantomatose cerebrotendinosa é tratada?

O tratamento da xantomatose cerebrotendinosa inclui:

- Uso contínuo de ácido quenodesoxicólico, considerado atualmente o principal tratamento. Ele é classificado como uma terapia de reposição, pois busca repor uma substância que está em falta no organismo. O medicamento não possui registro válido na Anvisa e não está disponível no SUS.
- Outras terapias de reposição, como ácido cólico, podem ser utilizadas, especialmente em pacientes que não toleram bem o ácido quenodesoxicólico.
- Na prática, estatinas são utilizadas de forma isolada ou em combinação com o ácido quenodesoxicólico.
- Para tratamento dos sintomas, podem ser utilizados medicamentos para controlar convulsões, medicamentos para sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson, além de cirurgia para catarata.
- O acompanhamento por uma equipe de diferentes profissionais de saúde, com especialistas em genética, neurologia, oftalmologia, fisioterapia, terapia ocupacional e psicologia também é importante para a qualidade de vida, para prevenção e cuidado dos sintomas da doença.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como o ácido quenodesoxicólico funciona no tratamento da xantomatose cerebrotendinosa, avaliando se este medicamento:

- pode impactar a capacidade neurológica;
- pode melhorar a cognição (funções mentais como atenção, memória, linguagem, percepção e raciocínio);
- tem efeito nas alterações laboratoriais típicas da doença;
- tem efeito na qualidade de vida;

- pode reduzir sintomas de ataxia (condição neurológica em que ocorre perda de coordenação motora e desequilíbrio);
- pode reduzir sintomas psiquiátricos;
- pode reduzir a diarreia;
- pode ter efeitos colaterais leves ou graves (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um remédio, faz um tratamento ou usa alguma substância).

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos do ácido quenodesoxicólico, comparado a um placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira) ou a outro tratamento, em pessoas com xantomatose cerebrotendinosa.

Os pesquisadores analisaram os resultados do estudo incluído, resumiram todas as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade das evidências. Ou seja, verificaram se os dados eram sólidos o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e os riscos do uso do ácido quenodesoxicólico no tratamento desta condição.

O que foi identificado?

Foi identificado um estudo clínico com 13 pessoas com xantomatose cerebrotendinosa. No início do estudo, todos estavam em tratamento com ácido quenodesoxicólico. Em uma primeira fase, com duração de 4 semanas, metade dos participantes continuou com o medicamento e a outra metade recebeu placebo. Depois, todos (n=13) voltaram a usar ácido quenodesoxicólico. Em uma segunda fase, também de 4 semanas, os grupos trocaram de tratamento: quem havia recebido placebo na primeira fase passou a usar o medicamento, e quem havia usado o medicamento recebeu placebo. Assim, o estudo avaliou o que acontecia quando o ácido quenodesoxicólico era mantido ou retirado.

Os resultados do estudo mostraram que o ácido quenodesoxicólico pode reduzir os níveis de colestanol no sangue e provavelmente resulta em grande redução dos níveis de álcoois

biliares na urina. Não foi avaliado se essas alterações se relacionam com a melhora de sintomas clínicos. Também há incertezas sobre seus efeitos colaterais (leves ou graves).

Quais são as limitações?

O estudo analisado tem algumas falhas que afetam a confiabilidade dos seus resultados. As principais limitações são:

- Os efeitos do ácido quenodesoxicólico na incapacidade, na função cognitiva, na qualidade de vida, na ataxia, nos sintomas psiquiátricos e na diarreia não foram avaliados pelo estudo.
- Estudo com número pequeno de participantes.
- Duração curta do tratamento com placebo.
- Durante o estudo, alguns participantes que estavam no grupo placebo passaram a receber o medicamento antes de terminar a fase de 4 semanas.

O quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 10 de abril de 2026.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança do ácido quenodesoxicólico (AQDC) no tratamento da xantomatose cerebrotendinosa (XCT)?

Contextualização sobre a condição: XCT é um distúrbio raro do armazenamento lipídico, de herança autossômica recessiva, causado por mutações no gene *CYP27A1*. Esse gene codifica a enzima esterol 27-hidroxilase, cuja deficiência leva à diminuição da síntese de ácidos biliares e ao acúmulo de colesterol e colestanol nos tecidos. A XCT é caracterizada

por um acometimento multissistêmico e uma ampla gama de sintomas neurológicos e não neurológicos. Sua prevalência varia conforme o país e o grupo étnico, sendo estimada em menos de cinco casos por 100.000 indivíduos em todo o mundo.

Caracterização da tecnologia: o AQDC é um análogo de um ácido biliar primário produzido de forma endógena no fígado, a partir do colesterol. Esse ácido é o ligante fisiológico do receptor farnesoide X (FXR), sensor de ácidos biliares. O AQDC exógeno atua na reposição dos níveis deficientes do AQDC endógeno. O aumento dos seus níveis ativa o FXR, que regula negativamente a enzima colesterol 7 α -hidroxilase e inibe a HMG-CoA redutase. Como resultado, ocorre a redução da produção de colestanol, colesterol, ácidos biliares atípicos e álcoois biliares.

Comparadores: o manejo pode englobar terapia de reposição e tratamento sintomático das manifestações neurológicas ou sistêmicas. Terapias de reposição alternativas ao AQDC incluem estatinas, ácido cólico, ácido ursodesoxicólico ou ácido taurocólico. O manejo sintomático inclui medicamentos como antiepilépticos, agentes dopaminérgicos e/ou antidepressivos, conforme indicação clínica.

Avaliações prévias da tecnologia: o AQDC não possui registro na Anvisa, não há terapia de reposição específica incorporada ao SUS para o tratamento da XCT, e não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol da ANS para essa indicação.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas em 10 de abril de 2026, nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foi incluído um ECR que comparou os efeitos do AQDC *versus* placebo em 13 participantes com XCT.

Resultados:

AQDC versus placebo:

- tem efeito incerto no risco de eventos adversos graves (RR 0,33; intervalo de confiança [IC] 95% 0,01 a 7,50; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa)
- pode resultar em redução dos níveis séricos de colestanol (Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo -63,9; IC 95% -80,61 a -32,92; 1 ECR, certeza da evidência baixa)
- provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares (Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo -95,3; IC 95% -97,75 a -90,28; 1 ECR, certeza da evidência moderada)
- tem efeito incerto no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,87 a 1,15; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa)

Os desfechos incapacidade, função cognitiva, qualidade de vida, ataxia, sintomas psiquiátricos e diarreia não foram avaliados pelo estudo.

Conclusão: o AQDC pode reduzir os níveis séricos de colestanol (certeza da evidência baixa) e provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares (certeza da evidência moderada). Os efeitos do AQDC sobre quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves são incertos (certeza da evidência muito baixa). Ensaios clínicos randomizados futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre o uso do AQDC na linha de cuidado das pessoas com XCT.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do AQDC no tratamento de pessoas com xantomatose cerebrotendinosa.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A xantomatose cerebrotendinosa (XCT) é uma doença rara do armazenamento lipídico relacionada às vias metabólicas de síntese de ácidos biliares ⁴, pertencendo ao grupo dos erros inatos do metabolismo. O distúrbio é causado por mutações no gene *CYP27A1* e pela

consequente deficiência da enzima esterol 27-hidroxilase.⁵ A atividade reduzida dessa enzima provoca acúmulo anormal de conteúdo lipídico, constituído principalmente por colestanol, em praticamente todos os tecidos, especialmente nos tendões, nos olhos, no sistema nervoso periférico e central.^{4,6} A XCT integra um grupo de doenças neurológicas denominadas coletivamente leucodistrofias, as quais afetam predominantemente a substância branca do sistema nervoso central.⁷ A XCT também é considerada um tipo de ataxia hereditária.⁸

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A XCT é uma doença rara, com prevalência global estimada de três a cinco casos por 100.000 pessoas.^{9,10} A maior prevalência estimada (aproximadamente 8,6 por 100.000) foi relatada em populações judaicas de origem marroquina e na população drusa em Israel^{11,12}, enquanto a mais baixa (0,03 por 100.000 habitantes) foi encontrada em finlandeses¹³. Até o momento, o maior estudo brasileiro de XCT é composto por 38 casos.¹⁴ Com base na estimativa de prevalência da XCT de 0,21 a 1,4 por 100.000 habitantes em populações latino-americanas ou miscigenadas¹³, um estudo¹⁴ propôs que a prevalência mínima estimada para o Brasil seria de aproximadamente 450 casos.

4.1.3 Quadro clínico

A XCT caracteriza-se por acometimento multissistêmico e uma ampla gama de manifestações neurológicas e não neurológicas. Na forma clássica da XCT, os sintomas neurológicos incluem comprometimento cognitivo, distúrbios comportamentais e psiquiátricos, demência, alteração da marcha, sinais piramidais (por exemplo, fraqueza, hiperreflexia e espasticidade), sinais cerebelares (como ataxia, disartria e nistagmo), parkinsonismo, neuropatia periférica e crises epiléticas.¹⁵ Pacientes diagnosticados na infância frequentemente apresentam sintomas extraneurológicos, como diarreia crônica e cataratas. Aterosclerose precoce, osteoporose e colestase infantil também foram relatadas.¹⁶

Alguns indivíduos se apresentam com a forma espinhal, uma variante da XCT caracterizada por mielopatia e paraparesia espástica, com intelecto quase sempre normal.⁴

4.1.4 Fatores causais e fisiopatologia

A XCT é causada por variantes patogênicas no gene *CYP27A1*, localizado no cromossomo 2q35, que codifica a enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilase. Mais de 99 variantes

patogênicas foram descritas no *CYP27A1*.¹⁷ A deficiência dessa enzima, pertencente à família das enzimas do citocromo P-450, resulta no acúmulo de colestanol, colesterol e seus precursores no soro e nos tecidos.¹⁸

O catabolismo normal do colesterol depende da atividade da enzima esterol 27-hidroxilase e da formação de ácidos biliares primários (ácido cólico e AQDC) por meio de diversos intermediários esterólicos.^{10,19} Portanto, na XCT, há uma síntese reduzida de ácidos biliares primários, particularmente de AQDC, cujos níveis encontram-se acentuadamente reduzidos.⁴ Já as concentrações biliares, urinárias e séricas de álcoois biliares e seus glicoconjugados estão aumentadas.^{4,10} Níveis reduzidos de AQDC levam à regulação positiva (*upregulation*) do *CYP7A*, gene que codifica a colesterol 7 α -hidroxilase, primeira enzima limitante da via clássica de síntese de ácidos biliares.²⁰ Na XCT, a via está bloqueada e há acúmulo de colestanol. Além disso, os ácidos biliares também são necessários para a inibição por *feedback* da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) hepática, que regula a produção de colesterol. Na XCT, o aumento da atividade da HMG-CoA redutase hepática causa elevação da síntese de colesterol.^{4,10} Os receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) sofrem regulação positiva, resultando em níveis séricos normais de colesterol.^{10,21}

Acredita-se que a deposição de colestanol nos neurônios seja a principal causa de lesão neurológica na XCT, embora o mecanismo ainda não esteja completamente elucidado.⁷ A hipótese é a de que um defeito de membrana cause o acúmulo de esteróis nos olhos, no sistema nervoso central, nos nervos periféricos e nas paredes vasculares, por meio de alterações nas barreiras sangue-cristalino, hematoencefálica, sangue-nervo e endotelial, respectivamente.²²

4.1.5 Diagnóstico e classificação

Devido à alta heterogeneidade das manifestações clínicas, o diagnóstico da XCT em seus estágios iniciais é desafiador. A idade média para o diagnóstico é por volta da quarta década de vida.²³

O diagnóstico da XCT baseia-se principalmente em achados clínicos, exames bioquímicos, neuroimagem e análise genética molecular.²⁴ A hipótese de XCT deve ser considerada em pacientes com diarreia crônica, cataratas bilaterais, xantomas tendíneos e sintomas neurológicos com início na infância, embora os sintomas possam também se manifestar na idade adulta.¹⁰ Níveis elevados de colestanol sérico e álcoois biliares no soro e na urina

corroboram o diagnóstico, o qual é confirmado por meio de teste genético. Com o desenvolvimento da análise genética, a ressonância magnética e outras tecnologias de neuroimagem não são essenciais para o diagnóstico da XCT, mas podem fornecer informações clínicas complementares.^{4,10}

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem terapêutica da XCT é multidisciplinar e inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas, com o objetivo de prevenir ou estabilizar a progressão dos sintomas neurológicos, melhorar a função neurológica quando possível e manejar complicações sistêmicas, como cataratas, xantomas tendíneos, osteoporose, manifestações gastrointestinais e cardiovasculares.^{25,26}

4.2.1 Tratamento farmacológico

De acordo com um consenso publicado em 2021²⁴ e com revisões narrativas de especialistas sobre o tema^{4,10,25}, a terapia de reposição com AQDC é considerada o tratamento de primeira linha. A literatura também relata, em estudos de caso, outras terapias utilizadas isoladamente ou em combinação: ácido cólico e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas). A combinação de AQDC com estatina foi posicionada como segunda opção no tratamento da XCT, enquanto o ácido cólico não alcançou consenso entre os especialistas.²⁴ Em geral, este é considerado em casos de intolerância ao AQDC.²⁵ Embora o ácido ursodesoxicólico tenha sido utilizado no tratamento da XCT no passado, seu uso não é atualmente recomendado pelos especialistas²⁴, visto que, com base em relatos de casos, o medicamento parece não reduzir os níveis séricos de colestanol e os níveis urinários de álcoois biliares.^{27,28}

Em contato com especialista, identificou-se que, na indisponibilidade dos ácidos biliares (AQDC e ácido cólico), as estatinas têm sido utilizadas em monoterapia por seu potencial de reduzir os níveis de colestanol.^{29,30} No entanto, seu uso é preferencialmente recomendado em combinação com o AQDC.²⁴

É válido mencionar que a XCT, embora possa ser considerada uma dislipidemia genética por alguns autores³⁰, não representa uma dislipidemia conforme classicamente compreendida, visto que os níveis de colesterol são geralmente normais.^{4,31} Desse modo, a XCT é descrita como doença do armazenamento lipídico. A literatura disponível apresenta achados

divergentes quanto ao efeito das estatinas em monoterapia ou em associação ao AQDC sobre os níveis séricos de colestanol ^{7, 19, 24, 29-34}.

O manejo da XCT pode incluir também medicamentos para controle sintomático. A depender das manifestações presentes, podem ser indicados fármacos antiepiléticos, agentes dopaminérgicos como levodopa/carbidopa e antidepressivos. ^{4,25,26}

Não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a XCT. No Brasil, o AQDC e o ácido cólico não possuem registro vigente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme consulta realizada em 16 de junho de 2026 (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos>). Desse modo, dentre as opções terapêuticas atualmente consideradas pelos especialistas no tratamento farmacológico da XCT, apenas as estatinas e as medicações para controle sintomático possuem registro na Anvisa e estão disponíveis no SUS.

Até o momento, o maior estudo brasileiro de XCT descreveu 38 participantes, tratados com AQDC ou estatinas, dos quais quatro faziam uso combinado dessas terapias. ¹⁴ A obtenção do AQDC para a maioria desses participantes foi por meio da participação no ensaio clínico. ³⁵ Em relatos de casos brasileiros, é comum a menção à indisponibilidade do AQDC e ao início de tratamento com medicações para controle dos sintomas, a depender das manifestações de cada paciente. ³⁶⁻³⁸

4.2.2 Tratamento não farmacológico

O cuidado multidisciplinar com uma equipe com especialistas em neurologia, pediatria (de acordo com a idade ao diagnóstico), doenças metabólicas e oftalmologia é recomendado. ²⁴ A cirurgia de extração de catarata é geralmente necessária. ⁴ Ademais, fisioterapia, terapia ocupacional e acompanhamento fonoaudiológico também podem integrar o tratamento. ³⁹

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

O AQDC, nome comercial Chenodeoxycholic acid Leadiant[®] ou Ctexli[®], é um análogo do ácido quenodesoxicólico endógeno, um ácido biliar primário produzido no fígado a partir do colesterol. O aumento dos níveis de AQDC ativa o receptor farnesoide X (FXR), sensor de ácidos biliares, que regula negativamente a enzima colesterol 7 α -hidroxilase e inibe a

HMG-CoA redutase. Como resultado, ocorre a redução da produção de colestanol, colesterol, ácidos biliares atípicos e álcoois biliares.⁴⁰⁻⁴³

O medicamento foi autorizado pela European Medicines Agency (EMA)⁴⁰ em 2017 e pela Food and Drug Administration (FDA)⁴¹⁻⁴³ em 2025, com indicação para XCT em bula. No Brasil, o AQDC não possui registro na Anvisa até o momento da publicação desta revisão. No entanto, é recomendado pelos especialistas como padrão de tratamento na XCT, sendo comumente solicitado por via judicial.³⁵

Contexto histórico

Para esta tecnologia e indicação, existem aspectos históricos relevantes. Entre as décadas de 1920 e 1940, o AQDC foi caracterizado, juntamente ao ácido cólico, como um dos dois principais ácidos biliares primários humanos, sintetizados no fígado a partir do colesterol.⁴⁴ O primeiro uso terapêutico do AQDC sintético foi para dissolução de cálculos biliares, relatado em estudo de Danzinger *et al.* em 1972.⁴⁵ Com base nesse estudo e em outros posteriores, o medicamento, também chamado quenodiol, com o nome comercial Chenix[®], recebeu aprovação da FDA em 1983 para dissolução de cálculos biliares radiolucentes.^{46,47} Embora o medicamento tenha caído em desuso para essa indicação após a aprovação do ácido ursodesoxicólico⁴⁷, o quenodiol foi utilizado de forma *off-label* para XCT até sua descontinuação pela empresa em 1997⁴⁸ e continuou sendo utilizado por anos.⁴⁹ Pelo Investigational New Drug (IND) #46209 do FDA e com aprovação do Comitê de Ética da University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ) e do Veterans Administration Medical Center em East Orange, Nova Jersey, o AQDC era distribuído a pessoas com xantomatose cerebrotendinosa, mesmo após a descontinuação do Chenix[®].⁵⁰ Em 2009, o FDA reaprova o AQDC genérico como medicamento órfão para o tratamento de cálculos biliares (*Chenodal*, #091019).⁵¹

Na década de 1970, a ausência do AQDC havia sido identificada como mecanismo importante na XCT⁵², doença descrita pela primeira vez em 1937.⁵³ A descoberta desse mecanismo levou à administração do AQDC em pacientes com a doença em 1975, pelo grupo de Gerald Salen⁵⁴, responsável pelo IND 46209.⁵⁰ Em 1984, o mesmo grupo²⁷ publicou um estudo em que 17 participantes com XCT foram tratados com AQDC e acompanhados por pelo menos um ano. O estudo foi o primeiro a demonstrar melhora cognitiva e neurológica após o tratamento e embasou a escolha do AQDC como tratamento

preferencial até hoje. A aprovação do AQDC para XCT pelo FDA só ocorreu em 2025, após o ECR RESTORE (NCT04270682).⁴¹⁻⁴³

Na Europa, o AQDC foi inicialmente comercializado para cálculos biliares sob o nome Chenofalk[®], que custava cerca de €308 por paciente/ano, tendo sido utilizado de forma *off-label* para XCT desde a década de 1970.⁵⁵ Posteriormente, a Sigma-Tau desenvolveu o Xenbilox[®], adquiriu os direitos do Chenofalk[®] e do Chenix[®], estabelecendo uma posição de monopólio. Em 2015, o AQDC foi removido do mercado holandês para cálculos biliares. Em 2017, a Sigma-Tau (que passou a chamar-se Leadiant) registrou o AQDC como medicamento órfão para XCT, com preço de aproximadamente €150.000 por paciente/ano.^{35,56}

Disponibilidade no SUS

O AQDC não está disponível no SUS para o tratamento da XCT e não possui registro na Anvisa. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são as estatinas e os medicamentos para manejo sintomático, como antiepiléticos, agentes dopaminérgicos (levodopa/carbidopa) e antidepressivos.

Disponibilidade na saúde suplementar

Não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol da ANS para o AQDC no tratamento da XCT.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos mais frequentemente observados são cefaleia, dor abdominal, constipação, hipertensão, fraqueza muscular e infecção do trato respiratório superior.⁵⁷ O tratamento com AQDC também tem sido associado à hepatotoxicidade e à elevação dos níveis de ALT em três vezes ou mais acima do limite superior da normalidade.⁵⁷

As contraindicações referem-se a pessoas com hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.⁴⁰

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

Não há terapia de reposição específica incorporada ao SUS para o tratamento da XCT, e não foi identificada cobertura obrigatória específica no Rol da ANS para essas tecnologias nessa

indicação. Estão disponíveis no SUS as estatinas e as medicações utilizadas para controle sintomático, como antiepiléticos, agentes dopaminérgicos e antidepressivos.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

O uso de estatinas para atuar na alteração bioquímica subjacente à doença é suportado por evidências limitadas e inconsistentes.^{7, 31, 32, 34}

O tratamento contínuo com AQDC pode ser capaz de restaurar a via bioquímica alterada na XCT, apresentando potencial para melhorar o prognóstico. Dados de estudos observacionais apontam para uma possível associação entre AQDC e estabilização da doença ou melhora de sintomas sistêmicos e neurológicos, especialmente quando iniciado em idades mais jovens ou antes da progressão para comprometimento neurológico irreversível.⁵⁸⁻⁶⁰

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

O AQDC não possui registro na Anvisa e não consta na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O medicamento pode ser adquirido por importação via empresas especializadas. De acordo com o pregão eletrônico internacional 565/2025-SRP para licitação para aquisição de medicamentos não comercializados no Brasil realizado em 2025, o valor máximo de um comprimido de 250 mg era US\$ 23,96, o que corresponde a cerca de R\$134,17, considerando a cotação em junho de 2025.⁶¹ A dose recomendada é de 750 mg por dia, ou seja, três comprimidos, de modo contínuo.⁵⁷

Como pontuado anteriormente, não estão disponíveis no SUS ou na saúde suplementar terapias de reposição específicas para XCT. Em contato com especialista, foi identificado o uso de estatinas em monoterapia, tendo em vista que seu mecanismo de ação poderia atuar na via bioquímica alterada na XCT. Contudo, sua indicação aprovada é para dislipidemia. Assim, os custos das estatinas disponíveis no SUS para tratamento de dislipidemia são aqui apresentados de acordo com a CMED, considerando preço de fábrica e Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias (ICMS) de 18% (**Quadro 1**).

Quadro 1. Custos das tecnologias disponíveis no SUS para dislipidemia

Tecnologia	Dose recomendada	Dispensação disponível e custo
-------------------	-------------------------	---------------------------------------

Sinvastatina	20-40 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$22,73 20 mg, 30 comprimidos: R\$13,91 40 mg, 30 comprimidos: R\$27,57
Pravastatina	10-40 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$62,22 20 mg, 30 comprimidos: R\$91,96 40 mg, 30 comprimidos: R\$183,94
Atorvastatina	10-80 mg, 1 vez ao dia	10 mg, 30 comprimidos: R\$34,01 20 mg, 30 comprimidos: R\$34,01 40 mg, 30 comprimidos: R\$94,51 80 mg, 40 comprimidos: R\$210,27

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Consulta realizada em 16 de junho de 2026.

6. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁶², e as recomendações de relato de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁶³ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD420261364817, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261364817>).

O protocolo completo está disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/78c867988189c21a2d82989a689922ef.pdf>.⁶⁴

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do AQDC no tratamento de pessoas com XCT?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “*outcomes*” (desfechos) e “*study design*” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 2**.

Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Pessoas com xantomatose cerebrotendinosa
I (intervenção)	Ácido quenodesoxicólico (AQDC)
C (comparador(es))	• Placebo • Manejo sintomático • Qualquer tratamento ativo ou não farmacológico
O (desfechos – <i>outcomes</i>)	Desfechos primários • Incapacidade • Função cognitiva • Eventos adversos graves Desfechos secundários • Níveis séricos de colestanol • Níveis urinários de álcoois biliares • Qualidade de vida • Ataxia • Sintomas psiquiátricos • Diarreia • Quaisquer eventos adversos
S (tipo de estudo – <i>study design</i>)	Ensaio clínico randomizado (ECR).

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo).

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com xantomatose cerebrotendinosa, com qualquer idade, com confirmação bioquímica ou genética do diagnóstico;

- **Intervenção:** AQDC, em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento;
- **Comparador (es):** placebo, manejo sintomático, ou qualquer tratamento ativo ou não farmacológico. A combinação foi considerada somente nos casos em que a mesma cointervenção foi igualmente administrada ao grupo de intervenção.
- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos cruzados (*crossover*), conforme planejado em protocolo, apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise. Contudo, o ECR elegível apresentou um desenho *crossover* de retirada (*withdrawal*) de tratamento, diferente do delineamento *crossover* clássico, o que fundamentou a inclusão das duas fases na análise. Detalhes adicionais estão explicitados na seção 7.2, “Características do estudo incluído”.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Incapacidade (avaliada por escalas de incapacidade neurológica, como, mas não limitado à Expanded Disability Status Scale [EDSS] e à escala de Rankin modificada [ERm]);
2. Função cognitiva (avaliada por escalas validadas como, mas não limitado à Mini-Exame do Estado Mental [MEEM]);
3. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)⁶⁵, eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o paciente, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.

Desfechos secundários

1. Níveis séricos de colestanol (mensurados pela concentração plasmática média de colestanol);
2. Níveis urinários de álcóois biliares (mensurados pela concentração urinária média de álcóois biliares);
3. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Short-Form Health Survey de 36 itens (SF-36).

4. Ataxia, avaliada por escala validada como, mas não limitado a, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia [SARA] e International Cooperative Ataxia Rating Scale [ICARS]);
5. Sintomas psiquiátricos, avaliados por escalas psiquiátricas validadas, como, por exemplo, a Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS]);
6. Diarreia, avaliada por escala validada como, mas não limitado a, Escala de Bristol;
7. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, os principais marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico e avaliação de pessoas com XCT estão apresentados no **Anexo I**.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP);
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS);
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas em 10 de abril de 2026, com estratégias elaboradas a partir do vocabulário controlado de cada base, incluindo sinônimos, termos da árvore hierárquica e termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação

(resumo ou texto completo). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como os respectivos números de resultados, estão apresentados no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.⁶⁶ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
- b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- d) Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento) de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)⁶⁷ foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta RS. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, incluindo o número de participantes, braços dos estudos, tempo de seguimento, desfechos avaliados e seus resultados. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (*Odds Ratio* [OR], se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi considerado.⁶² Quanto à análise estatística, foram extraídos os dados dos estudos originais, sendo as medidas de efeito recalculadas a partir desses dados, quando aplicável.

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste χ^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).⁶²

6.12 Análises adicionais

Para os desfechos primários, mediante disponibilidade de dados, foram planejadas as seguintes análises adicionais:

- Análise de subgrupo considerando idade no início do tratamento com AQDC (idade <25 anos *versus* idade ≥ 25 anos). Espera-se que a intervenção mais precoce resulte em melhores desfechos.⁵⁸⁻⁶⁰
- Análise de sensibilidade excluindo-se das análises os estudos com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.⁶²

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings table*), seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

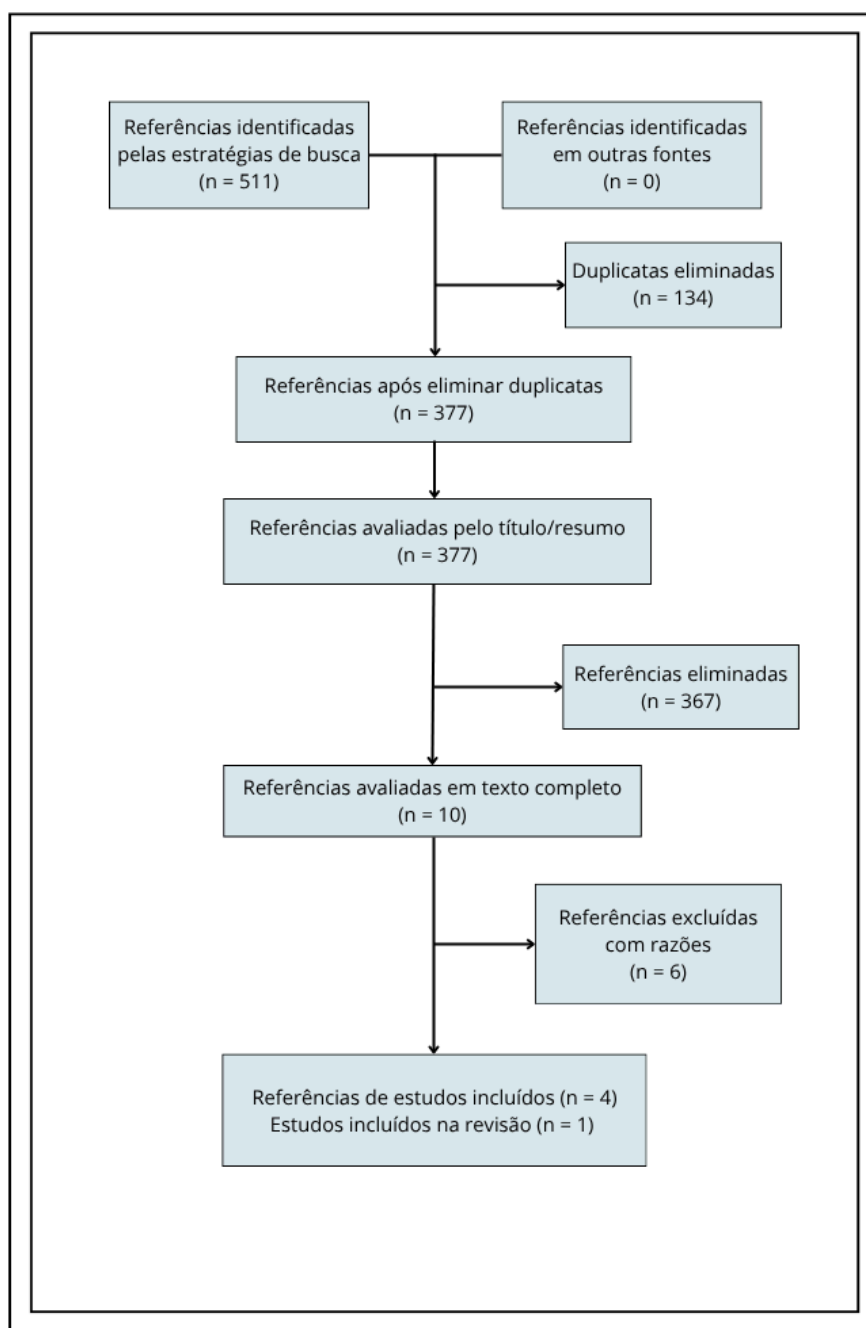
7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 511 referências, das quais 134 duplicatas foram identificadas e, portanto, 377 referências foram analisadas pelo título e resumo. Destas, 367 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 10 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis e foram avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, seis referências foram excluídas com razões. Ao final, quatro referências relatando um ECR foram incluídas nesta revisão sistemática.

Os estudos excluídos e as justificativas para exclusão encontram-se no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



7.2 Características dos estudos incluídos

Foi incluído um ECR (RESTORE)⁶⁸⁻⁷¹, realizado entre 2020 e 2023, com 13 participantes. A comparação avaliada foi AQDC *versus* placebo. O estudo foi financiado pela Traver Therapeutics e pela Mirum Pharmaceuticals, esta última fabricante do medicamento.

O ECR de Kisanuki⁶⁸⁻⁷¹ utilizou um delineamento de retirada randomizada do tratamento (*randomized withdrawal trial*), distinto de um estudo cruzado (*crossover*) clássico. Inicialmente, todos os participantes (n=13 participantes) receberam AQDC durante um período aberto (*run-in* ou fase pré-randomização) de oito semanas. Em seguida, foram randomizados para manter o AQDC (n=6) ou receber placebo (n=7) durante um primeiro período mascarado (PM1) de quatro semanas. Posteriormente, todos os participantes voltaram a receber AQDC em uma nova fase aberta de oito semanas. Por fim, foram submetidos a um segundo período mascarado (PM2) de quatro semanas, com inversão das intervenções. Desse modo, seis participantes receberam AQDC no PM1 e placebo durante o PM2, enquanto sete receberam placebo durante o PM1 e AQDC no PM2. Dessa forma, considerando ambos os períodos mascarados, foram obtidas 13 exposições ao AQDC e 13 ao placebo (26 observações de tratamento).

Embora o estudo incluísse dois períodos randomizados, sua análise foi baseada na comparação pareada entre AQDC e placebo ao final de cada período mascarado, e não em uma análise típica de estudos crossover. Por esse motivo, nesta revisão sistemática, os dados foram extraídos e apresentados conforme a análise realizada no estudo primário. Em razão das particularidades desse delineamento, optou-se por descrever a abordagem estatística adotada pelos autores para esclarecer o tratamento dos dados provenientes dos dois períodos mascarados.

A análise primária do ECR foi baseada em teste t pareado, com pareamento intra indivíduo, comparando as medidas de cada participante ao final dos períodos mascarados sob AQDC e placebo. O protocolo permitia a introdução de medicação de resgate com base em critérios clínicos ou bioquímicos previamente definidos. As medições obtidas após o início da medicação de resgate foram excluídas e consideradas ausentes para fins da análise primária. A imputação múltipla, utilizando um método de regressão por especificação condicional completa, foi empregada para imputar valores ausentes e valores obtidos após o início do resgate, sob a premissa de dados ausentes ao acaso (*missing at random*). Assim, os valores imputados, e não os observados após o resgate, foram utilizados nas análises. A mudança em relação ao basal nos níveis de 23S-pentol urinário transformados em log_e ao final de cada período mascarado foi analisada por modelo de efeitos mistos, tendo como variável dependente o valor transformado em log_e durante o período mascarado antes da medicação de

resgate. O modelo incluiu efeitos fixos de tratamento randomizado, sequência, período, valor basal, tempo e interação tratamento-tempo.

Considerando essas características, os dados foram analisados conforme apresentados na publicação, por se tratar de uma abordagem metodologicamente compatível com o delineamento específico do estudo.

As principais características do ECR incluído estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Características do ensaio clínico randomizado incluído (n = 1 estudo, 4 referências)

Estudo (Autor, ano)	Kisanuki, 2025 ⁶⁸⁻⁷¹
Delineamento do estudo	ECR, fase 3, <i>crossover</i> , múltiplos centros
Registro do protocolo	NCT04270682
Local / período	Brasil e Estados Unidos Janeiro/ 2020 a outubro/ 2023
Participantes	Idade ≥ 16 anos no momento da triagem e diagnóstico clínico de XCT com confirmação bioquímica e genética documentadas. Foram incluídos tanto participantes previamente tratados com AQDC quanto participantes sem experiência prévia de tratamento Amostra: 13 participantes
Tecnologia	AQDC 250 mg, 3 vezes ao dia por 4 semanas
Comparador	Placebo 3 vezes ao dia por 4 semanas
Desfechos e <i>time point</i> (momento) de avaliação	<i>Primário</i> • VP da concentração média geométrica transformada em $\log_e$ do 23S-pentol urinário nas amostras das visitas duplo-cegas até o final de cada período de tratamento mascarado <i>4 semanas</i> <i>Secundários</i> • VP do colestanol plasmático ao final de cada período mascarado (<i>4 semanas</i>) • VP do $7\alpha C4$ plasmático ao final de cada período mascarado (<i>4 semanas</i>) • Frequência de participantes que necessitaram de resgate com AQDC durante os períodos mascarados • VP do $7\alpha 12\alpha C4$ plasmático • VP da razão colestanol/colesterol plasmático durante os períodos mascarados • Frequência de participantes com variação líquida negativa nos sintomas e manifestações registrados em um diário de autorrelato durante os períodos mascarados • VP do glucuronídeo do 25-tetrol biliar plasmático ao final de cada período de tratamento mascarado • Incidência de EAs emergentes do tratamento, EAs graves, EAs que levaram à descontinuação da medicação do estudo e EAs de interesse
Conflitos de interesse	Os autores declaram recebimento de suporte financeiro/de pesquisa, honorários por consultoria, palestras ou participação em conselhos consultivos, e/ou vínculo empregatício e participação acionária nas empresas financiadoras do estudo (Traverse Therapeutics e Mirum Pharmaceuticals, Inc.) ou em outras empresas do setor
Fontes de financiamento	O estudo RESTORE foi financiado pela Traverse Therapeutics e pela Mirum Pharmaceuticals. Os comprimidos de AQDC são de propriedade da Mirum Pharmaceuticals, Inc. As análises e o suporte de redação médica e editorial para o desenvolvimento do manuscrito foram financiados pela Mirum Pharmaceuticals, Inc.

AQDC: Ácido quenodesoxicólico; EA: Evento adverso; ECR: Ensaio clínico randomizado; VP: Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo; XCT: xantomatose cerebrotendinosa.

7.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés do ECR incluído ⁶⁸⁻⁷¹ foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.⁶⁷ Os julgamentos por desfechos estão representados na **Figura 2** e detalhados no **Anexo IV**.

Figura 2. Risco de viés do estudo incluído, por desfecho (ferramenta de risco de viés da Cochrane)

Kisanuki, 2025	Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	+
	Sigilo de alocação (viés de seleção)	+
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Incapacidade	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Função cognitiva	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	+
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Níveis séricos de colestanol	+
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Níveis urinários de álcoois biliares	+
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Ataxia	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Sintomas psiquiátricos	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Diarreia	
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Quaisquer eventos adversos	?
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Incapacidade	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Função cognitiva	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves	+
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Níveis séricos de colestanol	+
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Níveis urinários de álcoois biliares	+
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Ataxia	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Sintomas psiquiátricos	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Diarreia	
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Quaisquer eventos adversos	?
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Incapacidade	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Função cognitiva	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	+
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Níveis séricos de colestanol	-
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Níveis urinários de álcoois biliares	+
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Ataxia	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Sintomas psiquiátricos	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Diarreia	
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Quaisquer eventos adversos	+
	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)	-
	Outros vieses	?

Cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado.

7.4 Resultados do ECR incluído e avaliação da certeza da evidência

Os resultados do ECR incluído são apresentados de forma narrativa e gráfica, conforme os desfechos analisados nesta revisão sistemática. Os achados referentes a esses desfechos estão detalhados no **Anexo V**, enquanto os resultados relativos a outros desfechos reportados pelo estudo estão disponibilizados no **Anexo VI**. A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE.²

Foi identificado um ECR elegível, com 13 participantes, que comparou AQDC *versus* placebo. Como há apenas um estudo, não foram realizadas sínteses quantitativas (metanálises).

Incapacidade

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR⁶⁸⁻⁷¹.

Função cognitiva

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR⁶⁸⁻⁷¹.

Eventos adversos graves

Os efeitos do AQDC, comparado ao placebo, no risco de eventos adversos graves são incertos (RR 0,33; IC 95% 0,01 a 7,50; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 4 e Anexo V**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.⁶⁸⁻⁷¹

Níveis séricos de colestanol

Os níveis séricos foram avaliados por meio da concentração ($\mu\text{g/mL}$) plasmática média transformada em logaritmo do colestanol. O percentual de variação em relação ao valor basal foi derivado a partir da razão entre as médias geométricas, calculada como $(\text{razão média geométrica} - 1) \times 100\%$.

A evidência sugere que o AQDC pode resultar em redução dos níveis séricos de colestanol (variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo -63,9; IC 95% -80,61 a -32,92; 1 ECR, certeza da evidência baixa, **Quadro 4 e Anexo V**).⁶⁸⁻⁷¹

Níveis urinários de álcoois biliares

Os níveis urinários de álcoois biliares foram avaliados por meio da concentração (ng/mL) urinária média transformada em logaritmo de 23S-pentol. O percentual de variação em relação ao valor basal foi derivado a partir da razão entre as médias geométricas, calculada como $(\text{razão média geométrica} - 1) \times 100\%$.

AQDC provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares (variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo -95,3; IC 95% -97,75 a -90,28; 1 ECR, certeza da evidência moderada; **Quadro 4 e Anexo V**).⁶⁸⁻⁷¹

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR.⁶⁸⁻⁷¹

Ataxia

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR.⁶⁸⁻⁷¹

Sintomas psiquiátricos

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR.⁶⁸⁻⁷¹

Diarreia

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR.⁶⁸⁻⁷¹

Quaisquer eventos adversos

Observou-se efeito incerto do AQDC, comparado ao placebo, no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,87 a 1,15; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 4 e Anexo V**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.⁶⁸⁻⁷¹

Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: ácido quenodesoxicólico *versus* placebo

Problema de saúde ou população: pessoas com xantomatose cerebrotendinosa Contexto: ambulatorial Intervenção: AQDC 250 mg três vezes ao dia Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	AQDC	Diferença				
Incapacidade	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.	77 a cada 1.000	25 a cada 1.000 (de 1 a 577)	52 menos a cada 1.000 (de 76 menos a 500 mais)	RR 0,33 (0,01 a 7,50)	13 [#] (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^a	Os efeitos do AQDC no risco de eventos adversos graves são incertos.
Níveis séricos de colestanol <i>Avaliado por meio da concentração (µg/mL) plasmática média transformada em logaritmo de colestanol.</i> <i>Tempo de tratamento: 4 semanas</i>	-	-	VP -63,9 (-80,61 a -32,92)	-	7 ^s (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}	AQDC pode resultar em redução dos níveis séricos de colestanol.

Níveis urinários de álcoois biliares <i>Avaliados por meio da concentração (ng/mL) urinária média transformada em logaritmo de 23S-pentol. Tempo de tratamento: 4 semanas</i>	-	-	VP -95,3 (-97,75 a -90,28)	-	13 [#] (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	AQDC provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Ataxia	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Sintomas psiquiátricos	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Diarreia	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso	1.000 a cada 1.000	1.000 a cada 1.000 (de 870 a 1.000)	0 menos a cada 1.000 (de 130 menos a 150 mais)	RR 1,0 (0,87 a 1,15)	13 [#] (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{e,f}	Os efeitos do AQDC em relação a quaisquer eventos adversos são incertos. <i>Todos os participantes em ambos os grupos tiveram eventos adversos.</i>
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. [#]O estudo incluiu 13 participantes; como cada participante recebeu AQDC em um período mascarado e placebo no outro, considerando ambos os períodos foram analisadas 13 exposições ao AQDC e 13 ao placebo (26 exposições no total). [§] Os resultados dos níveis séricos reportados pelo ECR não incluem os participantes sem tratamento prévio com AQDC. AQDC: ácido quenodesoxicólico, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança. VP: Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo							

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% e a razão entre o limite superior e o inferior do IC é superior a 3, com IC variando de uma redução de 99% a um aumento de 650% no risco (redução em três níveis).

b. Risco de viés: o ECR Kisanuki, 2025 apresentou alto risco de viés de atrito para este desfecho (redução em um nível).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50%, IC variando de uma redução de 80,61% a uma redução de 32,92% (redução em um nível).

d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em um nível)

e. Risco de viés: o ECR Kisanuki, 2025 apresentou alto risco de viés de relato e risco incerto de viés de condução e detecção para este desfecho (redução em dois níveis).

f. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% e o IC é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco, variando de uma redução de 13% a um aumento de 15% no risco (redução em três níveis).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos do AQDC para pessoas com XCT foram avaliados por um ECR⁶⁸⁻⁷¹, incluindo 13 participantes. O ECR avaliou os efeitos da retirada do AQDC durante 4 semanas.

Os principais achados desta revisão mostraram que o AQDC pode resultar em redução dos níveis séricos de colestanol (certeza da evidência baixa) e provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares (certeza da evidência moderada). Porém, os efeitos do AQDC em desfechos clínicos relevantes, como incapacidade, função cognitiva, qualidade de vida, ataxia, sintomas psiquiátricos e diarreia, não foram avaliados pelo ECR incluído. Quanto ao perfil de segurança, os efeitos do AQDC no risco de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos são incertos (certeza da evidência muito baixa).

A ausência de mensuração de desfechos clínicos constitui uma limitação importante do ECR, o qual concentrou a avaliação em desfechos bioquímicos. Embora os níveis séricos de colestanol e outros marcadores bioquímicos sejam úteis para o diagnóstico da XCT e para avaliar a adesão ao tratamento¹⁷, faltam estudos sobre o impacto clínico desses níveis²⁴. A correlação entre níveis séricos de colestanol e a gravidade ou progressão da doença não está clara.^{10, 24, 72, 73} Além disso, não está claro se o AQDC pode ter efeito em desfechos clínicos quando iniciado na idade adulta, após o surgimento de manifestações neurológicas.^{58-60,74}

Outras limitações do ECR⁶⁸⁻⁷¹ são o tamanho pequeno da amostra (13 participantes) e o desenho do estudo, que possibilitou a troca de intervenção (resgate) de acordo com parâmetros clínicos ou bioquímicos previamente planejados. 61% (8/13) dos participantes no grupo placebo necessitaram de resgate, sendo 53,84% (7/13) por preencherem o critério bioquímico definido pelo nível urinário de 23S-pentol. Embora tais parâmetros bioquímicos estejam associados ao defeito enzimático subjacente da doença, seu impacto clínico é incerto.

O período curto de tratamento com placebo (4 semanas) também constitui uma limitação. Essa escolha metodológica para ECR subsidiou-se em questões éticas. Considerando o risco de progressão irreversível da doença e o potencial do AQDC em evitar tal progressão com base nas evidências existentes anteriormente ao estudo, não foi considerado ético utilizar placebo por período prolongado. Desse modo, o desenho de estudo escolhido foi de avaliação dos efeitos da retirada do AQDC, com possibilidade de resgate.⁶⁸⁻⁷¹

Quanto à autorização comercial, o AQDC foi aprovado para XCT pela Food and Drug Administration (FDA) em 2025 ⁴¹ e pela European Medicines Agency (EMA) em 2017.⁴⁰ No Brasil, a tecnologia não possui registro na Anvisa, conforme consulta realizada em 16 de junho de 2026.

No que se refere à incorporação do AQDC em sistemas de saúde para o tratamento da XCT, em consulta realizada em 16 de junho de 2026, não foram identificadas recomendações formais por parte das agências avaliadoras de tecnologias em saúde Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC, Canadá)⁷⁵ e National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido).⁷⁶ No SUS, não foi identificada avaliação do AQDC para XCT pela Conitec.⁷⁷

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso do AQDC no tratamento de pessoas com XCT. Com base em um ECR, o AQDC pode resultar em redução dos níveis séricos de colestanol e provavelmente resulta em grande redução dos níveis urinários de álcoois biliares. O impacto clínico desses desfechos laboratoriais é incerto. Os efeitos do AQDC em desfechos clínicos relevantes, como incapacidade, função cognitiva, qualidade de vida, ataxia, sintomas psiquiátricos e diarreia, não foram avaliados pelo ECR incluído. Há incertezas quanto a seus efeitos sobre quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves.

Ensaio clínico randomizado futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre o uso do AQDC na linha de cuidado das pessoas com XCT.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.5. Cochrane; 2024 [Internet]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 19 de maio de 2026.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 28 de novembro de 2025.
4. Federico A, Gallus GN. Xantomatose cerebrotendinosa [internet]. 2003 Jul 16 [atualizado 2024 Nov 14]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/>
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Entry #213700: Cerebrotendinous xanthomatosis [internet]. [acesso em 9 abr 2026]. Disponível em: <https://omim.org/entry/213700>
6. Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias*. 2021;8:5. doi:10.1186/s40673-021-00128-2
7. Waldman A. Cerebrotendinous xanthomatosis. In: Connor RF, editor. *UpToDate*. Wolters Kluwer; [acesso em 10 jun 2026]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
8. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med*. 2013;15(9):673–83. doi:10.1038/gim.2013.28
9. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1459–63. doi:10.1001/archneur.62.9.1459
10. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:179. doi:10.1186/s13023-014-0179-4
11. Berginer VM, Abeliovich D. Genetics of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in Sephardim of Moroccan origin. *Am J Med Genet*. 1981;10(2):151–7. doi:10.1002/ajmg.1320100209
12. Falik-Zaccai TC, Kfir N, Frenkel P, Cohen C, Tanus M, Mandel H, et al. Population screening in a Druze community: the challenge and the reward. *Genet Med*. 2008;10(12):903–9. doi:10.1097/GIM.0b013e31818d0e0f
13. Pramparo T, Steiner RD, Rodems S, Jenkinson C. Allelic prevalence and geographic distribution of cerebrotendinous xanthomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):13. doi:10.1186/s13023-022-02578-1

14. Fussiger H, Lima PLGSB, Souza PVS, Freua F, Husny AS E, Leão EK E A, et al. Clinicogenetic characterization of cerebrotendinous xanthomatosis in Brazil. *Clin Genet*. 2024;106(6):721–32. doi:10.1111/cge.14602
15. Ma C, Ren YD, Wang JC, Wang CJ, Zhao JP, Zhou T, et al. The clinical and imaging features of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report and review of the literature. *Medicine*. 2021;100(9):e24687. doi:10.1097/MD.00000000000024687
16. Almuqbil MA, ALQuaimi MM, Al-Bahlani AQ, Khan AO, Alsaleem B, Busehail M, et al. Clinical variability in cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): insights from 16 cases across Gulf Cooperation Council's (GCC's) high consanguineous population. *J Clin Lipidol*. 2025;19(4):1000–8. doi:10.1016/j.jacl.2025.04.198
17. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):771–81. doi:10.1007/s10545-017-0093-8
18. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*. 1991;266(12):7779–83
19. Ribeiro RM, Vasconcelos SC, Lima PLGSB, Coelho EF, Oliveira AMN, Gomes EABM, et al. Pathophysiology and treatment of lipid abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis: an integrative review. *Brain Sci*. 2023;13(7):979. doi:10.3390/brainsci13070979
20. Chiang JYL, Ferrell JM. Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Res*. 2020;4(2):47–63. doi:10.1016/j.livres.2020.05.001
21. Ballantyne CM, Vega GL, East C, Richards G, Grundy SM. Low-density lipoprotein metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1987;36(3):270–6. doi:10.1016/0026-0495(87)90187-9
22. Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreëls FJ, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*. 2000;123(Pt 5):908–19. doi:10.1093/brain/123.5.908
23. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):421–9. doi:10.1007/s10545-013-9674-3
24. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, Elibol B, Falik-Zaccai TC, Hanman K, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):353. doi:10.1186/s13023-021-01980-5
25. Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, Vasconcelos SC, Araújo DABS, Gama VCV, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol*. 2022;13:1049850. doi:10.3389/fneur.2022.1049850
26. Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday L, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol*. 2018 Sep 1;12(5):1169–78.
27. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 1984 Dec 27;311(26):1649–52. doi:10.1056/NEJM198412273112601

28. Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a review of biochemical findings of the patient population in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11:56–75. doi:10.1007/BF01800057
29. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1999 Feb;48(2):233–8. doi:10.1016/s0026-0495(99)90040-9
30. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, Federico A. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci*. 2004;25(4):185–91. doi:10.1007/s10072-004-0320-6
31. Salen G, Batta AK, Tint GS, Shefer S. Comparative effects of lovastatin and chenodeoxycholic acid on plasma cholestanol levels and abnormal bile acid metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1994;43(8):1018–22. doi:10.1016/0026-0495(94)90183-x
32. Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, Kubo M, Miki H, Tarui S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1991;40(7):741–6. doi:10.1016/0026-0495(91)90094-d
33. Guay SP, Paquette M, Poulin V, Levtova A, Baass A, Bernard S. The 20-year diagnostic odyssey of a milder form of cerebrotendinous xanthomatosis. *JCEM Case Rep*. 2024 Jan 19;2(2):luae004. doi:10.1210/jcemcr/luae004
34. Camelo-Filho AE, Lima PLGSB, Cavalcante FLHB, et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis: diagnostic challenges and potential for therapeutic intervention. *Brain Sci*. 2024 Nov 20;14(11):1159. doi:10.3390/brainsci14111159
35. Nóbrega PR, Fussiger H, Saute JAM. Landscape of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) clinical practice and research in Brazil. In: Federico A, DeBarber AE, Falik-Zaccai TC, Huidekoper HH, Steiner RD, editors. *Cerebrotendinous xanthomatosis*. Cham: Springer; 2025. doi:10.1007/978-3-031-92526-9_4
36. Lange MC, Zétola VF, Teive HA, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of two Brazilian brothers. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):1085–9. doi:10.1590/s0004-282x2004000600028
37. Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV, et al. Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav*. 2012;24(3):380–1. doi:10.1016/j.yebeh.2012.04.121
38. Gouvea EG, Ferreira FRC, Sales DS, Souza RDS, Hammerle MB, Pires KL. Xantomatose cerebrotendínea: uma doença rara e multissistêmica ainda pouco conhecida. Quando devemos suspeitar? *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022. doi:10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.189716
39. Steiner RD, DeBarber A, Larson A, et al. Living with cerebrotendinous xanthomatosis: patient, caregiver, and expert perspectives. *Adv Ther*. 2024;41(2):467–75. doi:10.1007/s12325-023-02687-8
40. European Medicines Agency. Chenodeoxycholic acid Leadiant (previously Chenodeoxycholic acid sigma-tau) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017 [citado em 2026 jun 16]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant>

41. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for cerebrotendinous xanthomatosis, a rare lipid storage disease [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025 Feb 21 [citado em 2026 jun 16]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-cerebrotendinous-xanthomatosis-rare-lipid-storage-disease>
42. Tariq A, Noor R, Tariq AK. FDA approves Ctexli for cerebrotendinous xanthomatosis: a long-awaited breakthrough. *J Rare Dis*. 2025;4(1):70.
43. Jalal L, Basaria AAA, Yokolo H. FDA approves first targeted treatment for cerebrotendinous xanthomatosis: a perspective on a landmark in rare lipid storage disease therapy. *Health Sci Rep*. 2025 Nov 26;8(12):e71549. doi:10.1002/hsr2.71549
44. Broughton G 2nd. Chenodeoxycholate: the bile acid. The drug. A review. *Am J Med Sci*. 1994;307(1):54–63. doi:10.1097/00000441-199401000-00011
45. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 1972;286(1):1–8.
46. U.S. Food and Drug Administration. Chenodiol (Chenix): Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; [citado em 2026 jun 15]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=3384>
47. LiverTox®: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Chenodiol (Chenodeoxycholic Acid) [Atualizado 2016 set 9]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547907/>
48. Blue Cross and Blue Shield of Kansas City. Chenodal (chenodiol) [Medical Policy No. 5.01.549]. Kansas City: BCBSKC; 2013 [citado em 15 jun 2026]. Disponível em: [https://www.aapc.com/codes/webroot/upload/general_pages_docs/document/04-14_Chenodal_\(chenodiol\).pdf](https://www.aapc.com/codes/webroot/upload/general_pages_docs/document/04-14_Chenodal_(chenodiol).pdf)
49. Bourne T. Regulatory news: Chenodiol for the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: FDA approval summary. *J Inherit Metab Dis*. 2025;48:e70051. doi:10.1002/jimd.70051
50. Samenuk P, Koffman BM. Chenodeoxycholic treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology*. 2001;56(5):695–6. doi:10.1212/wnl.56.5.695-a
51. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field MJ, Boat TF, editors. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Chapter 3, Regulatory Framework for Drugs for Rare Diseases. [Atualizado 2010]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56185/>
52. Salen G. Cholesterol deposition in cerebrotendinous xanthomatosis: a possible mechanism. *Ann Intern Med*. 1971 Dec;75(6):843–51. doi:10.7326/0003-4819-75-6-843
53. Van Bogaert L, Scherer HJ, Epstein É. Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée: type particulier de lipidose à cholestérine. Paris: Masson et Cie; 1937.
54. Salen G, Meriwether TW, Nicolau G. Chenodeoxycholic acid inhibits increased cholesterol and cholesterol synthesis in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Biochem Med*. 1975 Aug;14(1):57–74. doi:10.1016/0006-2944(75)90020-4

55. Bouwhuis N, Jacobs BAW, Kemper EM. Product development and quality of pharmacy compounded chenodeoxycholic acid capsules for Dutch cerebrotendinous xanthomatosis patients. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 17;14:1264997. doi:10.3389/fphar.2023.1264997
56. Polak Y, et al. Pharmacy compounded medicines for patients with rare diseases: lessons learned from chenodeoxycholic acid and cholic acid. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 28;12:758210. doi:10.3389/fphar.2021.758210
57. U.S. Food and Drug Administration. CTEXLI (chenodiol) tablets, for oral use: full prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025 [citado em 2026 jun 15]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219488s000lbl.pdf
58. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology*. 2019 Jan 15;92(2):e83–95. doi:10.1212/WNL.0000000000006731
59. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol*. 2013 May;36(3):78–83. doi:10.1097/WNF.0b013e318288076a
60. Zubarioglu T, Kadioğlu-Yılmaz B, Köse E, Teke-Kısa P, Balcı MC, Yazıcı H, et al. Long-term outcomes of chenodeoxycholic acid therapy for cerebrotendinous xanthomatosis: a nationwide study on prognostic factors and treatment response. *J Inherit Metab Dis*. 2025 Jul;48(4):e70069. doi:10.1002/jimd.70069
61. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Pregão Eletrônico Internacional 565/2025-SRP: aquisição de medicamentos não comercializados no Brasil [internet]. Paraná: SESA; 2025 [acesso em 2026 jun 16]. Disponível em: <https://pncp.gov.br/pncp-api/v1/orgaos/08597121000174/compras/2025/311/arquivos/1>
62. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (atualizado em agosto 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook. Acessado em 25 de março de 2026.
63. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
64. Almeida MMG, Stein C, Parreira PCS, Araújo BC, Cruz CM, Toledo IP, et al. Efficacy and safety of chenodeoxycholic acid for people with cerebrotendinous xanthomatosis: systematic review [internet]. PROSPERO; 2026 [acesso em 16 jun 2026]. Registro nº CRD420261364817. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261364817>
65. U.S. Food and Drug Administration. What is a serious adverse event? MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado 2026 Mai 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Acessado em 8 de junho de 2026.
66. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

67. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
68. Kisanuki YY, Nobrega PR, Himes R, Jayadev S, Bernat JA, Prakash V, et al. Efficacy, safety, and tolerability of chenodeoxycholic acid (CDCA) in adult patients with cerebrotendinous xanthomatosis (RESTORE): a randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, crossover phase-3 study. *Genet Med*. 2025 Jul;27(7):101449. doi:10.1016/j.gim.2025.101449.
69. NCT04270682. Study to Evaluate Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis (RESTORE) [Internet]. [citado 2026 jun 16]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270682>. Acessado em 16 de junho de 2026.
70. DeBarber A, Kisanuki Y, Nobrega P, Himes R, Jayadev S, Bernat J, et al. P142: Efficacy, safety and tolerability of chenodeoxycholic acid in adult patients with cerebrotendinous xanthomatosis (RESTORE): a randomized, placebo-controlled phase 3 study [abstract]. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2(Suppl 1):101039. doi:10.1016/j.gimo.2024.101039.
71. DeBarber A, Kisanuki Y, Nobrega P, Himes R, Jayadev S, Bernat J, et al. 168: Evaluation of chenodeoxycholic acid treatment in adult patients with cerebrotendinous xanthomatosis: a randomized, placebo-controlled phase 3 study [abstract]. *J Clin Lipidol*. 2024 Jul/Aug;18(4S):e540.
72. Pilo de la Fuente B, Sobrido MJ, Girós M, Pozo L, Lustres M, Barrero F, et al. Utilidad de los niveles de colestanol en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa [Usefulness of cholestanol levels in the diagnosis and follow-up of patients with cerebrotendinous xanthomatosis]. *Neurologia (Barc)*. 2011;26(7):397–404. doi:10.1016/j.nrl.2010.12.009
73. Zubarioglu T, Kadioğlu-Yılmaz B, Köse E, Teke-Kısa P, Balcı MC, Yazıcı H, et al. Long-term outcomes of chenodeoxycholic acid therapy for cerebrotendinous xanthomatosis: a nationwide study on prognostic factors and treatment response. *J Inherit Metab Dis*. 2025;48(4):e70069. doi:10.1002/jimd.70069
74. Amador MDMM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlberg V, Roze E, Degos B, Mochel F. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Sep;41(5):799–807. doi:10.1007/s10545-018-0162-7
75. Canada's Drug Agency. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; 2024 [citado em 3 jul. 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acessado em 3 de julho de 2026.
76. National Institute for Health and Care Excellence. NICE [Internet]. Manchester: NICE; 2026 [citado em 3 jul. 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em 3 de julho de 2026.
77. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Recomendações da Conitec [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [citado em 3 jul. 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-conitec>. Acessado em 3 de julho de 2026.

ANEXOS

Anexo I. Principais marcadores bioquímicos na avaliação de pessoas com xantomatose cerebrotendinosa (XCT)

Marcador bioquímico	Descrição	Valores de referência	Referências
Níveis séricos de colestanol	Colestanol (5 α -colestano-3 β -ol): esterol derivado do colesterol, produzido principalmente no trato gastrointestinal e fígado. Em indivíduos saudáveis, circula em baixas concentrações plasmáticas. Na XCT, ocorre acúmulo sistêmico devido à deficiência da enzima CYP27A1 e bloqueio da via normal de síntese de ácidos biliares.	A faixa normal de colestanol plasmático é entre 1,4 a 4,9 μ g/ml (3,6 a 12,6 μ mol/L) Pessoas com XCT clássica têm colestanol sérico de 5 a 10 vezes acima do limite superior da normalidade.	Stelten BM, Huidekoper HH, van de Warrenburg BP, Brilstra EH, Hollak CE, Haak HR, Kluijtmans LA, Wevers RA, Verrips A. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. <i>Neurology</i> . 2019 Jan 15;92(2):e83–95. doi:10.1212/WNL.0000000000006731 Carson BE, De Jesus O. Cerebrotendinous xanthomatosis [updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564330/ . Acessado em 21 maio 2026.
Níveis urinários de 23S-pentol	O 23S-pentol (5 β -colestano-3 α ,7 α ,12 α ,23S,25-pentol) é álcool biliar pentol predominante presente na urina de pacientes com XCT devido à deficiência de CYP27A1. Ele se altera mais rapidamente que o colestanol plasmático em resposta à introdução ou interrupção do AQDC.	Em indivíduos sem XCT, o 23S-pentol é geralmente indetectável na urina ou presente em concentrações muito baixas. Em pessoas com XCT, os níveis são altamente elevados.	DeBarber AE, Luo J, Giugliani R, et al. A useful multi-analyte blood test for cerebrotendinous xanthomatosis. <i>Clin Biochem</i> . 2014 Oct;47(9):860–3. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.017 DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. <i>Curr Opin Lipidol</i> . 2021 Apr;32(2):123–31. doi:10.1097/MOL.0000000000000740 Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Waterreus RJ. Bile acid therapies applied

			to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis. Clin Chim Acta. 1985 Nov;152(1-2):115-22. doi:10.1016/0009-8981(85)90182-2 Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Waterreus RJ. Capillary gas chromatographic determinations of urinary bile acids and bile alcohols in CTX patients proving the ineffectivity of ursodeoxycholic acid treatment. Clin Chim Acta. 1984 Oct;142(1):103-11. doi:10.1016/0009-8981(84)90105-0
--	--	--	---

AQDC: ácido quenodesoxicólico. XCT: xantomatose cerebrotendinosa.

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos (10/04/2026)

Bases de dados	Estratégia de busca	n
<i>CENTRAL</i>	#1 MeSH descriptor: [Xanthomatosis, Cerebrotendinous] explode all trees #2 (Cerebrotendinous Xanthomatosis) OR (Cerebrotendinous Xanthomatoses) OR (Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease) OR (Van Bogaert Scherer Epstein Disease) OR (Cerebral Cholesterinosis) OR (Cerebral Cholesterinoses) OR (Cholestanolosis) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Chenodeoxycholic Acid] explode all trees #5 (Chenodeoxycholic Acid) OR (Chenic Acid) OR (Chenique Acid) OR (Chenodiol) OR (Gallodesoxycholic Acid) OR (Henohol) OR (Sodium Chenodeoxycholate) OR (Chenodeoxycholate, Sodium) OR (Chenodeoxycholate) OR (Chenix) OR (Chenofalk) OR (Chenophalk) OR (Quenobilan) OR (Quenocol) OR (Ctexli) OR (CDCA) OR (Chenodal) OR (Leadiant) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 In trials	8
<i>Embase</i>	#1 'cerebrotendinous xanthomatosis'/exp OR 'cerebrotendinous xanthomatosis' OR 'cerebrotendinous xanthomatoses' OR 'van Bogaert-Scherer-Epstein Disease' OR 'van Bogaert Scherer Epstein Disease' OR 'cerebral cholesterinosis' OR 'cerebral cholesterinoses' OR 'cholestanolosis' #2 'chenodeoxycholic acid'/exp OR 'chenodeoxycholic acid' OR 'chenic acid' OR 'chenique acid' OR 'chenodiol' OR 'gallodesoxycholic acid' OR 'henohol' OR 'sodium chenodeoxycholate' OR 'chenodeoxycholate' OR 'chenix' OR 'chenofalk' OR 'chenophalk' OR 'quenobilan' OR 'quenocol' OR 'ctexli' OR 'cdca' OR 'chenodal' OR 'leadiant' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	181
<i>LILACS via BVS</i>	#1 MH:"Xantomatose Cerebrotendinosa" OR MH:"Xantomatosis Cerebrotendinosa" OR MH:"Xanthomatosis, Cerebrotendinous" OR "Xantomatose Cerebrotendinosa" OR "Xantomatosis Cerebrotendinosa" OR "Doença de Van Bogaert-Scherer-Epstein" OR "Enfermedad de Van Bogaert-Scherer-Epstein" OR "Colesterose Cerebrotendinosa" OR "Cerebrotendinous Xanthomatosis" OR "Cerebrotendinous Xanthomatoses" OR "Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease" OR "Van Bogaert Scherer Epstein Disease" OR "Cerebral Cholesterinosis" OR "Cerebral Cholesterinoses" OR "Cholestanolosis" OR MH:C16.320.565.398.925\$ OR MH:C18.452.584.563.925\$ OR MH:C18.452.584.750.975\$ OR MH:C18.452.648.398.925\$ #2 MH:"Ácido Quenodesoxicólico" OR MH:"Chenodeoxycholic Acid" OR "Ácido Quenodesoxicólico" OR "Ácido Quênico" OR "Ácido Quénico" OR "Ácido Galodesoxicólico" OR "Quenodiol" OR "Quenodesoxicolato" OR "Chenodeoxycholic Acid" OR "Chenic Acid" OR "Chenique Acid" OR "Chenodiol" OR "Gallodesoxycholic Acid"	6

	OR "Henohol" OR "Sodium Chenodeoxycholate" OR "Chenodeoxycholate" OR "Chenix" OR "Chenofalk" OR "Chenophalk" OR "Quenobilan" OR "Quenocol" OR "Ctexli" OR "CDCA" OR "Chenodal" OR "Leadiant" OR MH:D04.210.500.105.225.272.150\$ OR MH:D04.210.500.221.430.342.300\$ #3 #1 AND #2 Coleção Completa BVS – Resultados SEM MEDLINE LILACS = 6	
<i>MEDLINE via PubMed</i>	#1 "Xanthomatosis, Cerebrotendinous"[Mesh] OR (Cerebrotendinous Xanthomatosis) OR (Cerebrotendinous Xanthomatoses) OR (Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease) OR (Van Bogaert Scherer Epstein Disease) OR (Cerebral Cholesterinosis) OR (Cerebral Cholesterinoses) OR (Cholestanolosis) #2 "Chenodeoxycholic Acid"[Mesh] OR (Chenodeoxycholic Acid) OR (Chenic Acid) OR (Chenique Acid) OR (Chenodiol) OR (Gallodesoxycholic Acid) OR (Henohol) OR (Sodium Chenodeoxycholate) OR (Chenodeoxycholate) OR (Chenix) OR (Chenofalk) OR (Chenophalk) OR (Quenobilan) OR (Quenocol) OR (Ctexli) OR "CDCA" OR (Chenodal) OR (Leadiant) #3 #1 AND #2	304
<i>ClinicalTrials.gov</i>	Condition: "Cerebrotendinous Xanthomatosis" OR "Cerebrotendinous Xanthomatoses" OR "Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease" OR "Van Bogaert Scherer Epstein Disease" OR "Cerebral Cholesterinosis" OR "Cerebral Cholesterinoses" OR "Cholestanolosis" Intervention: "Chenodeoxycholic Acid" OR "Chenic Acid" OR "Chenique Acid" OR "Chenodiol" OR "Gallodesoxycholic Acid" OR "Henohol" OR "Sodium Chenodeoxycholate" OR "Chenodeoxycholate" OR "Chenix" OR "Chenofalk" OR "Chenophalk" OR "Quenobilan" OR "Quenocol" OR "Ctexli" OR "CDCA" OR "Chenodal" OR "Leadiant"	6
<i>ICTRP-WHO</i>	Condition: "Cerebrotendinous Xanthomatosis" OR "Cerebrotendinous Xanthomatoses" OR "Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease" OR "Van Bogaert Scherer Epstein Disease" OR "Cerebral Cholesterinosis" OR "Cerebral Cholesterinoses" OR "Cholestanolosis" Intervention: "Chenodeoxycholic Acid" OR "Chenic Acid" OR "Chenique Acid" OR "Chenodiol" OR "Gallodesoxycholic Acid" OR "Henohol" OR "Sodium Chenodeoxycholate" OR "Chenodeoxycholate" OR "Chenix" OR "Chenofalk" OR "Chenophalk" OR "Quenobilan" OR "Quenocol" OR "Ctexli" OR "CDCA" OR "Chenodal" OR "Leadiant" Recruitment status: ALL	6
<i>DANS</i>	("Cerebrotendinous Xanthomatosis" OR "Cerebrotendinous Xanthomatoses" OR "Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease" OR "Van	0

	Bogaert Scherer Epstein Disease" OR "Cerebral Cholesterinosis" OR "Cerebral Cholesterinoses" OR "Cholestanolosis") AND ("Chenodeoxycholic Acid" OR "Chenic Acid" OR "Chenique Acid" OR "Chenodiol" OR "Gallodesoxycholic Acid" OR "Henohol" OR "Sodium Chenodeoxycholate" OR "Chenodeoxycholate" OR "Chenix" OR "Chenofalk" OR "Chenophalk" OR "Quenobilan" OR "Quenocol" OR "Ctexli" OR "CDCA" OR "Chenodal" OR "Leadiant")	
--	--	--

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=6)

Delineamento
<i>ECR encerrado por falta de viabilidade (Withdrawn, Lack of feasibility) antes de iniciar recrutamento</i>
NCT06260748. A Study of Chenodeoxycholic Acid (CDCA) in Newly Diagnosed Participants With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260748
<i>Não randomizado</i>
NCT00018694. Cholesterol in Humans. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00018694
NCT00004346. Effects of Diet and Medication in Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004346
Batta, A. K., Salen, G., & Tint, G. S. (2004). Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. <i>Metabolism: clinical and experimental</i> , 53(5), 556–562. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.12.003
<i>Sem grupo comparador</i>
jRCT2080225062. An open-label study of FPF1011 in patients with cerebrotendinous xanthomatosis (phase 3). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225062
<i>População sem a doença, comparação entre doses ou formulações diferentes de ácido quenodesoxicólico</i>
NL-OMON49918. Pharmacokinetic cross-over study of compounded chenodeoxycholic acid. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL%E2%80%90OMON49918

Anexo IV. Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0 (n=1)

Kisanuki, 2025 (RESTORE)		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Justificativa: Embora o método utilizado para gerar a sequência aleatória não tenha sido claramente descrito, assumiu-se como muito provável o uso de software, dada a complexidade do sistema eletrônico descrito para manutenção do sigilo de alocação.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: <i>“The randomization schedule for treatment allocation will be securely maintained and will not be disclosed until after database lock.”; “For emergency unblinding only, randomization codes and corresponding treatment assignments will be made available to the Investigator through the interactive response technology (IRT) system. [...] Access to randomization codes and corresponding treatment assignments will also be made available through the IRT system to the appropriate, named individual(s) responsible for unblinding suspected, unexpected serious adverse reactions (SUSARs) for reporting to regulatory authorities.”</i> Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado
Mascaramento (participantes e equipe)	Incapacidade	Desfecho não avaliado.
	Função cognitiva	Desfecho não avaliado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: <i>“The patient’s treatment allocation will remain blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.”</i> No protocolo (NCT04270682): <i>“Control: Placebo study medication is provided in the same form as blinded CDCA, as white film-coated 250-mg tablets with no CDCA.”</i> Justificativa: Embora possa ocorrer quebra parcial do mascaramento devido ao uso de resgate em regime aberto, essa situação foi previamente descrita e restringiu-se a circunstâncias clínicas específicas. Considerando que os eventos adversos graves são desfechos objetivos, definidos por critérios padronizados e previstos em protocolo, é improvável que a ausência de mascaramento decorrente do resgate influencie de maneira relevante sua mensuração.
	Níveis séricos de colestanol	BAIXO RISCO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: <i>“The patient’s treatment allocation will remain</i>

		<i>blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.”; “Blinded CDCA will be assigned through the Interactive Voice/Web Response System (IxRS) at the next scheduled in-clinic visit. The Investigator and patient will remain blinded to biomarker data, treatment assignment, and if blinded rescue medication criteria are met.”</i> Justificativa: O método utilizado para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.
	Níveis urinários de álcoois biliares	BAIXO RISCO Justificativa: idem “níveis séricos de colestanol”.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Ataxia	Desfecho não avaliado.
	Sintomas psiquiátricos	Desfecho não avaliado.
	Diarreia	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Citação: <i>“The patient’s treatment allocation will remain blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.”</i> Justificativa: Embora o estudo tenha sido conduzido de forma mascarada, a possibilidade de quebra do mascaramento devido ao uso de resgate em regime aberto pode influenciar o relato e a avaliação de eventos adversos, especialmente os de natureza subjetiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Incapacidade	Desfecho não avaliado.
	Função cognitiva	Desfecho não avaliado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: <i>“The patient’s treatment allocation will remain blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.”</i> No protocolo (NCT04270682): <i>“Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)”</i> Justificativa: Embora possa ocorrer quebra parcial do mascaramento devido ao uso de resgate em regime aberto, essa situação foi previamente descrita e restringiu-se a circunstâncias clínicas específicas. Considerando que os eventos adversos graves são

		desfechos objetivos, definidos por critérios padronizados e previstos em protocolo, é improvável que a ausência de mascaramento decorrente do resgate influencie de maneira relevante sua mensuração.
	Níveis séricos de colestanol	BAIXO RISCO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: “<i>The patient’s treatment allocation will remain blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.</i>”; “<i>Blinded CDCA will be assigned through the Interactive Voice/Web Response System (IxRS) at the next scheduled in-clinic visit. The Investigator and patient will remain blinded to biomarker data, treatment assignment, and if blinded rescue medication criteria are met.</i>” Justificativa: O método utilizado para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.
	Níveis urinários de álcoois biliares	BAIXO RISCO Justificativa: idem “níveis séricos de colestanol”.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Ataxia	Desfecho não avaliado.
	Sintomas psiquiátricos	Desfecho não avaliado.
	Diarreia	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Conforme descrito em documento do protocolo anexado ao registro no Clinicaltrials.gov: “<i>The patient’s treatment allocation will remain blinded to all parties involved with the study throughout its course, with the exception of the Data Monitoring Committee (DMC) (see Section 17.1), study medication supply, the SAE reporting contact, Unblinded Study Monitor, and the independent statistical team(s) supporting the DMC.</i>” Justificativa: Embora o estudo tenha sido conduzido de forma mascarada, a possibilidade de quebra do mascaramento devido ao uso de resgate em regime aberto pode influenciar o relato e a avaliação de eventos adversos, especialmente os de natureza subjetiva.
Dados incompletos dos desfechos	Incapacidade	Desfecho não avaliado.
	Função cognitiva	Desfecho não avaliado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Citação: “<i>Fourteen participants were enrolled in RESTORE, 13 participants completed the study visits, and 12 completed study medication. One participant withdrew before randomization, and 1 withdrew during DB2 (Figure 1).</i>”

		Justificativa: Embora tenha ocorrido uma descontinuação durante o estudo, sua magnitude é pequena (1/13, 7%) e não é suficiente para comprometer a validade dos resultados.
	Níveis séricos de colestanol	ALTO RISCO Conforme descrito no suplemento: “ <i>Results for cholestanol (panel A) do not include treatment-naïve participants.</i> ” Justificativa: Para este desfecho, foram excluídos os participantes sem tratamento prévio com AQDC, o que representou uma perda de 6/13 (46,15%).
	Níveis urinários de álcoois biliares	BAIXO RISCO Justificativa: idem “eventos adversos graves”.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Ataxia	Desfecho não avaliado.
	Sintomas psiquiátricos	Desfecho não avaliado.
	Diarreia	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: idem “eventos adversos graves”.
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Justificativa: detalhamento dos desfechos foram adicionados ao protocolo em 2022, enquanto o estudo teve início em 2020. Na primeira versão do protocolo (2020), publicada no ClinicalTrials.gov (NCT04270682), está presente apenas o desfecho primário, descrito como “mudança em álcoois biliares urinários”. Ademais, o estudo relatou um desfecho exploratório (variação nos níveis séricos de 25-tetrol glucuronídeo biliar) que não foi previamente especificado no registro do estudo.
Outros vieses		RISCO INCERTO Justificativa: O estudo permitiu resgate terapêutico para participantes que atingissem critérios clínicos ou bioquímicos pré-definidos; 61,5% (8/13) do grupo placebo receberam resgate, sendo 7 dos 8 por atingir o limiar bioquímico de 23S-pentol urinário. Os valores obtidos após o início da medicação de resgate foram excluídos e imputados sob a suposição de dados faltantes ao acaso, de modo que as estimativas finais dependem dessa suposição. A relação entre o marcador 23S-pentol e desfechos clínicos relevantes não está estabelecida, gerando incertezas sobre a adequação do critério de resgate e seu impacto na validade interna dos resultados.

Anexo V. Resultados do ECR incluído para os desfechos considerados nesta revisão

Desfecho	RESTORE (Kisanuki, 2025)
<i>Incapacidade</i>	Não avaliado.
<i>Função cognitiva</i>	Não avaliado.
<i>Eventos adversos graves</i>	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave. • AQDC: 0/13* (0%) • Placebo: 1/13* (7,69%) • RR 0,33 (IC 95% 0,01 a 7,50) *Dados reportados no Clinicaltrials.gov (NCT04270682).
<i>Níveis séricos de colestanol</i>	Avaliado por meio da concentração (µg/mL) plasmática média transformada em logaritmo de colestanol. N=7. • Diferença média: -1,02 (IC 95% -1,64, -0,39) • Razão entre as médias geométricas em comparação com o placebo*: 0,36 (IC 95% 0,19 a 0,67). Isso representa um aumento de 2,8 (IC 95% 1,5 a 5,2) vezes nos níveis séricos de colestanol no grupo placebo em comparação com o grupo tratado com AQDC. • Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo: -63,9 (IC 95% -80,61 a -32,92) *A razão entre as médias geométricas em comparação com o placebo representa a divisão da média geométrica do grupo tratamento pela média geométrica do grupo placebo, indicando quantas vezes maior (ou menor) foi o resultado no tratamento em relação ao placebo.
<i>Níveis urinários de álcoois biliares</i>	Avaliado por meio da concentração (ng/mL) urinária média transformada em logaritmo de 23S-pentol. • Diferença média: -3,06 (-3,794 a -2,331)

	• Razão de médias geométricas em comparação com o placebo*: 0,05 (IC 95% 0,023 a 0,097). Isso representa um aumento de 20 (IC 95% 10,3 a 43,5) nos níveis urinários de 23S-pentol no grupo placebo em comparação com o grupo tratado com AQDC. • Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo: -95,3 (IC 95% -97,75 a -90,28) *A razão entre as médias geométricas em comparação com o placebo representa a divisão da média geométrica do grupo tratamento pela média geométrica do grupo placebo, indicando quantas vezes maior (ou menor) foi o resultado no tratamento em relação ao placebo.
<i>Qualidade de vida</i>	Não avaliado.
<i>Ataxia</i>	Não avaliado.
<i>Sintomas psiquiátricos</i>	Não avaliado.
<i>Diarreia</i>	Não avaliado.
<i>Quaisquer eventos adversos</i>	Avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso. • AQDC: 13/13* (100%) • Placebo: 13/13* (100%) • RR 1 (IC 95% 0,87 a 1,15) *Dados reportados no Clinicaltrials.gov (NCT04270682).

AQDC: ácido quenodesoxicólico; IC: intervalo de confiança, N: número e RR: risco relativo

Anexo VI. Resultados do ECR incluído para outros desfechos além dos considerados nesta revisão

Desfecho	RESTORE (Kisanuki, 2025)
<i>Níveis séricos de 7αC4</i>	Avaliados por meio da concentração (ng/mL) plasmática média transformada em logaritmo de 7αC4. N=13. • Diferença média: -3,70 (IC 95% -4,193 a -3,207) • Razão de médias geométricas em comparação com o placebo*: 0,02 (IC 95% 0,015 a 0,040). Isso representa um aumento de 50 (IC 95% 25,0 a 66,7) vezes nos níveis séricos de 7αC4 no grupo placebo em comparação com o grupo tratado com AQDC. • Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo: -97,5 (IC 95% -98,49, -95,95) *A razão entre as médias geométricas em comparação com o placebo representa a divisão da média geométrica do grupo tratamento pela média geométrica do grupo placebo, indicando quantas vezes maior (ou menor) foi o resultado no tratamento em relação ao placebo.
<i>Níveis séricos de 7α12αC4</i>	Avaliados por meio da concentração (ng/mL) plasmática média transformada em logaritmo de 7α12αC4. N=13. • Diferença média: -2,62 (IC 95% -3,241 a -2,005) • Razão de médias geométricas em comparação com o placebo: 0,07 (IC 95% 0,039 a 0,135). Isso representa um aumento de 14,3 (IC 95% 7,4 a 25,6) vezes nos níveis séricos de 7α12αC4 no grupo placebo em comparação com o grupo tratado com AQDC. • Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo: -92,7 (IC 95% -96,09 a -86,53)
<i>Níveis séricos de 25-tetrol glucuronídeo biliar</i>	Avaliados por meio da concentração (ng/mL) plasmática média transformada em logaritmo de 25-tetrol glucuronídeo biliar. N=13. • Diferença média: -2,47 (-2,933 a -2,012) • Razão de médias geométricas em comparação com o placebo: 0,08 (IC 95% 0,053 a 0,134). Isso representa um aumento de 12,5 (IC 95% 7,5 a 18,9) vezes nos níveis séricos de 25-tetrol glucuronídeo biliar no grupo placebo em comparação com o grupo tratado com AQDC. • Variação percentual em relação ao valor basal em comparação com o placebo: -91,6 (IC 95% -94,68 a -86,63)

<i>Frequência de participantes que necessitaram de resgate com AQDC durante os períodos mascarados</i>	• AQDC: 1/13 • Placebo: 8/13 (61.5%; IC 95% 31,6 - 86,1) • RR: 0,13 (IC 95% 0,02 a 0,86)
<i>Variação percentual em relação à linha de base na razão colestanol/colesterol plasmático durante os períodos mascarados</i>	Valores não reportados.
<i>Frequência de participantes com variação líquida negativa (melhora) nos sintomas e manifestações registrados em um diário de autorrelato durante os períodos mascarados</i>	• Manifestações clínicas: 6/11 (54,54%) • Função intestinal: 2/4 (50%)

AQDC: ácido quenodesoxicólico; IC: intervalo de confiança, N: número e RR: risco relativo