

**FABIANO BRAGA FURLAN**

**COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA REFRACTÁRIA A ÁCIDO URSODESOXICÓLICO –  
REVISÃO DE LITERATURA**

**VITÓRIA**

**2018**  
**FABIANO BRAGA FURLAN**

**COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA REFROTÁRIA A ÁCIDO URSODESOXICÓLICO –  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Hepatologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Luciana Lofego Gonçalves.

**VITÓRIA  
2018**

***“Não tenha pena dos mortos. Tenha pena dos vivos.  
Principalmente daqueles que vivem sem amor”  
(Alvo Dumbledore)***

## RESUMO

A Colangite Biliar Primária, anteriormente chamada de Cirrose Biliar Primária, é uma doença de provável etiologia autoimune que afeta as vias biliares intrahepáticas, o que é reforçado pela positividade de autoanticorpos, destacando o anticorpo anti-mitocôndria, e a sua associação com outras doenças autoimunes, como a síndrome de Sjogren. A alteração da terminologia deve-se a própria evolução da doença, visto que apenas uma parcela de doentes evolui para cirrose hepática. Sua ocorrência é maior no sexo feminino, com um número maior de diagnósticos precoces devido acesso a exames laboratoriais. A manifestação clínica é tipicamente colestática, sendo o prurido e a fadiga os sintomas mais relevantes, porém mais da metade dos pacientes são assintomáticos, recebendo o diagnóstico em exames bioquímicos de rotina. Atualmente o tratamento de primeira linha liberado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) é o Ácido Ursodesoxicólico, porém em uma parcela significativa de paciente não ocorre uma resposta satisfatória com uso da medicação, sendo necessário lançar mão de alternativas complementares. Em destaque, o Ácido Obeticólico e os fibratos atuam com terapia combinada ao AUCD nos pacientes refratários ao tratamento convencional.

**Palavras-chave:** Ácido ursodesoxicólico, Colangite Biliar Primária, Tratamento.

## ABSTRACT

Primary Biliary Cholangitis, previously called Primary Biliary Cirrhosis, is a disease of probable autoimmune etiology that affects the intrahepatic bile ducts, which is reinforced by the autoantibody positivity, highlighting the anti-mitochondrial antibody, and its association with other autoimmune diseases, such as Sjogren's syndrome. The change in terminology is due to the disease's own evolution, since only a fraction of patients develop into cirrhosis of the liver. Its occurrence is greater in females, with a greater number of early diagnoses due to access to laboratory tests. The clinical manifestation is typically cholestatic, with pruritus and fatigue being the most relevant symptoms, but more than half of the patients are asymptomatic and receive the diagnosis in routine biochemical exams. Currently the first-line treatment released by the FDA is Ursodeoxycholic Acid, however in a significant portion of patients there is no satisfactory response with medication use, and it is necessary to use complementary alternatives. In focus, Obeticolic Acid and fibrates work with combination therapy with the AUDC in patients refractory to conventional treatment.

### **Keywords:**

Ursodeoxycholic Acid, Primary Biliary Cholangitis, treatment

## LISTA DE SIGLAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

Anti-pg210 – Anti-glicoproteína 210

AMA – Anticorpos Antimitocondria

ANA – Anticorpo Antinuclear

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AUDC – Ácido Ursodesoxicólico/*Ursodeoxycholic Acid*

CBP – Colangite Biliar Primária

EASL – *European Association for the Study of the Liver/Associação Europeia para Estudo do Fígado*

FXR – Receptor X Farnesóide-X

FDA – Food and Drugs Administration

IgAs – Imunoglobulinas de Classe A

OCA – *Obeticholic Acid/Ácido Obeticólico*

PDC-E2 – Complexo Piruvato Desidrogenase E2

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3 CBP: TRATAMENTO CONVENCIONAL.....</b>	<b>17</b>
<b>4 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- TABELA 1:** Dados da apresentação clínica e laboratorial de 246 pacientes com CBP acompanhados no HC-FMUSP ..... **Página 10**
- FIGURA 1:** Algoritmo de avaliação diagnóstica do paciente com alteração de enzimas canaliculares e historia clinica sugestiva de CBP ..... **Página 12**
- TABELA 2:** Escore de pontuação para estadiamento histológico da CBP ..... **Página 13**
- FIGURA 2:** Critérios de resposta bioquímica ao AUDC ..... **Página 17**



## 1 INTRODUÇÃO

A Colangite Biliar Primária (CBP) é uma doença hepática colestática crônica de etiologia autoimune que se caracteriza por fibrose e inflamação de ductos biliares intrahepáticos que pode levar a colestase e, eventualmente, a cirrose hepática (BOWLUS, 2016; LIEO et al., 2017; SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017).

A CBP foi descrita pela primeira vez por Addison Thomas e Gull William Withey em 1851, e Hanot V., em 1876. Em 1976 MacMahon e Thannhauser propuseram o termo denominação 'Cirrose Biliar Xantomatosa', que teve como base a típica formação de xantomas em volta dos olhos, que se correlaciona com a destruição inflamatória dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos. (SHIMODA; TANAKA, 2016; BEUERS et al., 2015).

Desde 2014, após uma conferência monotemática em Milão na Itália, o *European Association for the Study of the Liver* (EASL) adotou a nomenclatura 'Colangite Biliar Primária' ao invés de 'Cirrose Biliar Primária' como habitualmente utilizado. De acordo com os autores, o termo 'Cirrose' pode gerar certa confusão entre médicos e pacientes visto que a maioria dos pacientes não encontram-se nesse estágio da doença no momento do diagnóstico e não necessariamente desenvolveram tal condição ao longo da vida. (SHIMODA; TANAKA, 2016). Dois em cada três doentes com diagnóstico de CBP têm uma sobrevida que não difere da população geral e apenas uma minoria desenvolverá cirrose (BEUERS et al., 2015).

A incidência da CBP varia de 1,6 a 3,2 para cada 100.000 pessoas, e a prevalência de 5 a 38 para cada 100.000 pessoas, sem distinção de raças (BOONSTRA; BEUERS; PONSIOEN, 2012). Observa-se uma tendência de crescimento na incidência e prevalência da doença em países europeus e nos Estados Unidos. Ainda não está totalmente esclarecido se isso é uma elevação real na taxa de desenvolvimento da doença ou se é uma consequência da maior conscientização da doença entre os médicos e da fácil disponibilidade de ferramentas sorológicas de diagnóstico. A doença é substancialmente menos comum em países africanos e asiáticos. (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017; BMJ BEST PRACTICE, 2017).

Existe a predominância no sexo feminino, constituído por mulheres com idade acima dos 50 anos, com uma proporção média de 92% dos casos a ocorrem em mulheres, com idade entre 40 a 60 anos. (FLOREANI; MANGINI, 2018; SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017; AHMAD; LINDOR, 2016; ALI et al., 2016; BOWLUS, 2016; ZHU et al., 2015). Ainda é desconhecida o motivo pelo qual as mulheres são mais prevalentes.

Quanto à etiologia, evidências contundentes apontam a origem autoimune, provavelmente devido a uma complexa interação entre o meio ambiente e a genética, além das infecções e fatores de estilo de vida (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017). Sendo que a patogênese exata da doença ainda é desconhecida (JHAVERI; KOWDLEY, 2017; ALI et al., 2016; ZHANG et al., 2015). A associação frequente com outras doenças autoimunes como a Síndrome de Sjogren, a esclerodermia e a doença celíaca, corroboram com a provável etiologia auto imune da CBP.

Há uma incidência elevada de autoanticorpos, em sua maioria direcionada contra os antígenos mitocondriais. A positividade com títulos séricos elevados de Anticorpos Antimitocondria (AMA) é específica da doença e altamente sugestiva de CBP, podendo estar presente em mais de 95% dos pacientes. Esses anticorpos são direcionados principalmente contra a subunidade E2 do Complexo Piruvato Desidrogenase (PDC-E2), apesar de ser também observada uma reatividade em menor grau contra outros componentes do complexo piruvato desidrogenase e de subunidades E2 de complexos enzimáticos relacionados (BMJ BEST PRACTICE, 2017). É incerto o seu papel na patogênese da doença, uma vez que não há correlação entre os níveis de anticorpo antimitocôndria e os estágios clínicos da CBP (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017).

Outros achados sorológicos, como o Anticorpo Antinuclear (ANA) específicos para glicoproteínas dos poros da membrana nuclear (gp210 e p62) podem ser encontrados em cerca de 30% dos pacientes AMA negativos e com correlação com a gravidade e a progressão da CBP (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017).

Em geral, a CBP é assintomática em até 70% dos doentes, podendo ser detectada em exames de rotina. Cerca de 89% dos pacientes desenvolvem sintomas num período médio de 17.8 anos após o diagnóstico (SHIMODA; TANAKA,

2016). A Tabela 1 ilustra os achados clínicos da doença, assim como os principais achados diagnósticos usados no diagnóstico e as doenças associadas encontradas pelo grupo de estudo de doenças hepáticas auto-imunes do HC-FMUSP, liderados pelo Dr Eduardo Cançado. (ZHANG et al., 2015).

Tabela 1. Dados da apresentação clínica e laboratorial de 246 pacientes com CBP acompanhados no HC-FMUSP\*.

<b>Características</b>	<b>Frequência (%)</b>
<b>Apresentação clínica inicial</b>	
Assintomático	101 (41)
Prurido	83 (34)
Fadiga	52 (21)
Hipertensão Arterial	29 (12)
<b>Exames Sorológicos</b>	
AAM	233 (95)
AAN isolado	13 (5)
Anticorpo anti-gp210**	46 (29)
Anticorpo-sp100**	44 (28)
Anticorpo anticentromérico**	39 (25)
IgM ( $\geq 2x$ o valor normal)	122 (50)
<b>Doenças autoimunes associadas</b>	
Síndrome sicca	40 (16)
Hipotireoidismo	29 (12)
Esclerodermia	21 (9)
Fenômeno de Raynaud	20 (8)
Psoríase	7 (3)
Hepatite autoimune	6 (2)
Doença celíaca	5 (2)
Púrpura trombocitopênica idiopática	4 (1,6)
Vitiligo	3 (1,2)
Polimiosite	3 (1,2)
Doença mista do tecido conjuntivo	2 (0,8)

\* Dados não publicados

\*\* 159 pacientes testados, AAM: Anticorpo Antimitocôndria; AAN: Anticorpo Antinúcleo.

Fonte: HARRIZ; OLIVEIRA (2015).

O prurido cutâneo e a fadiga, seguidos de icterícia, são as manifestações clínicas incipientes que aparecem em aproximadamente 20% dos casos, e podem reduzir de modo significativo a qualidade de vida, mesmo em pacientes com uma progressão muito lenta da doença (LIEO et al., 2017; SANTOS et al., 2017). O prurido cutâneo é o sintoma mais característico da CBP, encontra-se presente em cerca de 50% dos pacientes; geralmente, ele precede em meses ou até anos a

icterícia e pode apresentar melhoras com a progressão da doença (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017).

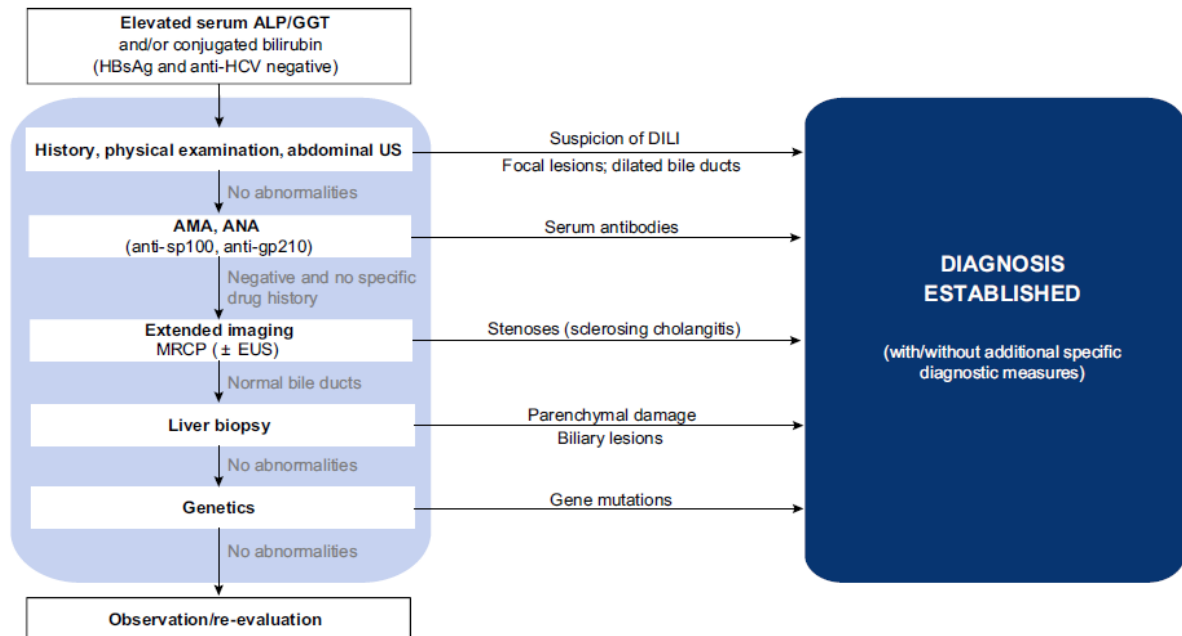
A fadiga é a manifestação clínica mais frequente, cerca de 80% dos pacientes apresentam. Não há correlação com a idade, duração e gravidade da doença. Sintomas como tonturas, hipotensão postural e insônia foram identificados em pacientes com CBP. Cerca de 10% dos pacientes apresentam dor vaga ou desconforto no quadrante superior direito (ALI; LINDOR, 2016).

O diagnóstico precoce é imprescindível para dar início ao tratamento, aproximadamente 85 a 90% dos pacientes apresentam o AMA, ele age como o marcador da doença e, associado aos dados clínicos e com a presença de elevação de enzimas canaliculares (Fosfatase Alcalina e Gama-GT) confirma o diagnóstico de CBP. Os anticorpos anti-glicoproteína 210 (anti-pg210) e o anti-centrômero, permitem que seja avaliado a progressão da CBP, voltado para o prognóstico da insuficiência hepática ou hipertensão portal (ZHANG et al., 2015).

Os métodos de imagem não são necessários para confirmação de diagnóstico da doença para os pacientes que já tenha sido detectada a presença de AMA. Sendo que em alguns casos, onde a pesquisa de anticorpos for negativa e o quadro clínico é sugestivo de CBP, é imprescindível estudar as vias biliares através da colangiopancreatografia por endoscopia ou Colangioressonância . Esses exames são importantes também para excluir a Colangite Esclerosante Primária. Após a instalação da cirrose e suas complicações, os métodos de imagem terão menos contribuição para o diagnóstico da CBP (SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017).

A quantidade de diagnósticos de CBP aumentou significativamente nos últimos anos, pode-se justificar pelo crescimento no acesso da população a testes bioquímicos de rotina. Esses testes podem evidenciar anormalidades das enzimas colestática, permitindo o diagnóstico da doença, na maioria das vezes, ainda em fase assintomática (LEVY, 2016). Nessa avaliação inicial, propõe-se o algoritmo ilustrado pela Figura 1.

Figura 1. Algoritmo de avaliação diagnóstica do paciente com alteração de enzimas canaliculares e historia clinica sugestiva de CBP



Fonte: EASL 2017

É importante mencionar que o aspecto radiológico de CBP não é característico e que causas secundárias de colangite esclerosante devem ser descartadas para o paciente sob suspeita da doença. A dosagem de IgG4 deve ser realizada para diagnóstico diferencial com a colangite associada a IgG4 que pode simular a CBP (HUANG, 2016).

A típica alteração histopatológica da CBP é a colangite crônica não supurativa e destrutiva, que envolve os ductos biliares interlobulares de 40-80µm de diâmetro associada à presença de infiltrado inflamatório portal com redução de ductos biliares (BOWLYS, 2016; HUANG, 2016). A progressiva destruição pode levar a insuficiência hepática, e conseqüente necessidade de transplante hepático (JHAVERI; KOWDLEY, 2017). Em alguns casos pode evoluir para carcinoma hepatocelular (EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 2017; SILVEIRA; LINDOR, 2017; LIEO et al., 2017; SAFFIOTI; GURUSAMY, 2017; SHIMODA; TANAKA, 2016; ALI; TABIBIAN; LINDOR, 2016; BOWLYS, 2016; HUANG, 2016; MOUSA et al., 2016; CORPECHOT et al., 2008).

Os estágios histológicos que caracterizam a CBP são: a inflamação restrita às tríades portais; a inflamação que se estende além dos tratos portais para o parênquima intralobular, com redução numérica dos ductos biliares normais; septos fibrosos ligando tratos portais adjacentes; e cirrose (TEIXEIRA, 2011).

O estadiamento da CBP se baseia na atividade histológica observada da colangite crônica e hepatite. Essa abordagem identifica quatro estádios diferentes atribuindo uma pontuação de 0 a 3 a três componentes histológicos: fibrose, perda de ductos biliares e deposição de grânulos ocreína-positivos (Tabela 2). A pontuação total de 0 identifica o estágio 1, que caracteriza lesão mínima ou ausente, 1-3 o estágio 2, progressão leve, 4-6 o estágio 3, progressão moderada e de 7-9, que representa o estágio 4, a progressão avançada. Essa proposta de estadiamento previu com precisão maior o prognóstico em 10 anos, particularmente o desenvolvimento da cirrose e suas complicações (EASL, 2017).

Tabela 2 – Escore de pontuação para estadiamento histológico da Colangite Biliar Primária. Fonte: Traduzido a partir do EASL 2017

<b>Escore</b>	<b>Critério</b>
<b>A. Fibrose</b>	
0	Ausência de fibrose portal ou fibrose limitada ao trato portal
1	Fibrose portal com fibrose periportal ou fibrose septal incompleta
2	Presença de pontes de fibrose com variável desarranjo lobular
3	Cirrose com nódulos de regeneração e extensa fibrose
<b>B. Vias Biliares</b>	
0	Ausência de perda dos ductos biliares
1	Perda dos ductos biliares em menos de um terço do trato portal
2	Perda dos ductos biliares em um a dois terços do trato portal
3	Perda dos ductos portais em mais de dois terços do trato portal
<b>C. Deposição de grânulos ocreína-positivos</b>	
0	Ausência de deposição de grânulos
1	Deposição de grânulos na zona 1 de poucos hepatócitos e em menos de um terço dos tratos portais.
2	Deposição de grânulos na zona 1 de vários hepatócitos e em um a dois terços dos tratos portais
3	Deposição de grânulos na zona 1 de muitos hepatócitos e em mais de dois terços dos tratos portais.

O tratamento usual da CBP é o suporte clínico, ou seja, objetiva controlar os sintomas e prevenir as consequências a longo prazo da colestase crônica como o

prurido, fadiga, osteoporose e a deficiência das vitaminas hidrossolúveis, melhorar a bioquímica do fígado (JHAVERI; KOWDLEY, 2017; BITTENCOURT et al., 2015).

O Acido Ursodesoxicólico (AUDC) é um epímero 7-b do ácido quenodesoxicólico, é um ácido biliar hidrofílico de ocorrência natural, com ações coleréticas, citoprotetoras e imunomoduladoras e foi o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da CBP (JHAVERI; KOWDLEY, 2017; BOWLUS, 2016; BOWLUS et al., 2016; TABIBIAN; LINDOR, 2015; ZHANG et al., 2015).

O efeito do AUDC na CBP estaria relacionado às suas propriedades citoprotetoras, coleréticas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias (SANTOS et al., 2017; SAFFIOTI et al., 2017). Nesse sentido, a presente revisão tem como objetivo identificar os benefícios do UDCA no tratamento da CBP e mostrar as alternativas terapêuticas para os casos não responsivos ao tratamento inicial.

Pacientes com resposta bioquímica à terapia com AUDC têm uma taxa de sobrevida similar à população em geral; contudo, 40% têm um risco aumentado de morte relacionada ao fígado e transplante hepático, representando a necessidade de novas terapias para o tratamento (MOUSA et al., 2016; FLOREANI et al., 2014).

Um dos principais sintomas das doenças colestáticas, o prurido pode ser tratado com anti-histamínicos ou com sequestrantes de ácidos biliares como a colestiramina. Como terapêutica de segunda linha utiliza-se a rifampicina ou naltrexona (FLOREANI; MANGINI, 2018). Na prática médica, a medicação mais utilizada é a Sertralina. Infelizmente esta medicação é selecionada como a última escolha no tratamento do prurido, porém visto a dificuldade de acesso e/ou o alto custo das primeiras opções, essa se mantém como medicamento de escolha. Para os pacientes em estágio final, o transplante hepático tem sido considerado a modalidade terapêutica mais benéfica (LIEO et al., 2017; HUANG, 2016) embora a apresentação clínica e a história natural da doença dos pacientes com CBP tenham apresentado melhora progressiva ao longo dos anos com o reconhecimento do AUDC utilizado no tratamento primário da doença (LIEO et al., 2017; HUANG, 2016; SHIMODA; TANAKA, 2016; ZHANG et al., 2015; FLOREANI et al., 2015; ZHU et al., 2015).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada em quatro etapas: identificação do problema, busca de literatura, avaliação e análise de dados, síntese e revisão bibliográfica. A bibliografia utilizada no presente estudo teve como base artigos de investigação e de revisão bibliográfica, pesquisados com recurso provenientes de bases de dados eletrônicas, nomeadamente PubMed, Medline, Googlescholar, recorrendo às palavras-chave desta revisão na língua inglesa. O UpToDate também foi consultado durante a pesquisa.

Os critérios para inclusão dos estudos foram: terem sido publicados entre os anos de 2013 a 2018; estarem escritos nas línguas inglesa ou portuguesa; e por relatarem pesquisa científica, caso e revisão da literatura. Os descritores utilizados foram: Ácido ursodesoxicólico (*Ursodeoxycholic Acid*), Colangite Biliar Primária (*Primary Biliary Cholangitis*), Tratamento (*Treatment*). Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram encontradas 32 referências, compostas por artigos, sendo que 26 se encontravam em conformidade com o objetivo do estudo e com os critérios de inclusão.



### 3 COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA: TRATAMENTO CONVENCIONAL

O AUCD é recomendado pelas sociedades de hepatologia internacionais americana, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e europeia, a *European Association for the Study of the Liver/Associação Europeia para o Estudo do Fígado* (EASL) como tratamento inicial para pacientes com diagnóstico de CBP e elevação de enzimas canaliculares (principalmente a fosfatase alcalina), independentemente do estágio histológico da doença (SANTOS et al., 2017; SHIMODA; TANAKA, 2016; ZHU et al., 2015).

A dose recomendada do AUCD se baseia em vários estudos placebo-controles, em análises combinadas e estudos caso-controle de longo prazo. Recomenda-se a dose ótima e segura de 13 a 15mg/kg/dia, administrado em dose única ou em dose dividida em até quatro vezes, de modo contínuo (EASL, 2017; ALI; LINDOR, 2016; BOWLUS et al., 2016).

As doses do UDCA devem ser administradas corretamente, o que levará a estimulação da secreção hepatobiliar que irá diminuir a colestase e os efeitos hepatotóxicos do acúmulo de bile que, em conjunto com a ação anti-apoptótica, podem vir a ser o caminho para o esclarecimento de mecanismos que ainda se encontram em discussão (ALI; LINDOR, 2016).

O UDCA é considerado categoria B durante a gestação, ou seja, o uso pode ser aceitável. Os estudos em animais não apresentam risco, mas estudos em humanos não estão disponíveis ou estudos em animais mostraram riscos menores e estudos em humanos e não mostraram risco. Seu risco durante a lactação é desconhecido. Entre as contraindicações, destaca-se: hipersensibilidade a droga, complicações de cálculos biliares que requerem cirurgias, cálculos biliares calcificados, doença inflamatória intestinal, fístula gastrointestinal biliar e pacientes que necessitam de colecistectomia.

O estudo de coorte prospectivo desenvolvido por Borg e cols citado por Jhaveri e Kowdley (2017), envolveu 297 pacientes com diagnóstico de CBP, e mostraram que a administração de AUCD nos pacientes que apresentavam

alterações histológicas iniciais obtiveram melhoras significativa na sobrevida, sem necessidade de transplante.

Silveira e Lindor (2017) abordaram sobre um estudo clínico randomizado inicial que empregou dose de 13-15 mg/kg/dia do UDCA em 105 pacientes com CBP seguidos por dois anos. Após o período de tratamento, observou-se melhoras bioquímicas nos pacientes tratados, sem alteração nos sintomas da doença ou na sua sobrevida. Estudos subsequentes administraram doses maiores de UDCA, 20-30 mg/kg/dia, e foi observado melhora bioquímica e histológica, e impacto na sobrevida projetada empregando o modelo prognóstico da *Mayo Clinic*. Contudo, os dois estudos clínicos randomizados não revelaram o mesmo tipo de benefício.

O modelo clínico validado para avaliação da sobrevida livre de transplante hepático nos pacientes com CPB é o *Mayo Clinic*, em que foi aplicado em um coorte de pacientes com a doença que receberam 13-15mg/kg/dia de UDCA num período médio de oito anos, com intervalo de 1 a 22 anos (BOWLUS, 2016).

Este modelo clínico utiliza dados bioquímicos do paciente, como idade, albumina, bilirrubina, tempo de protrombina, associado a identificação de edema periférico ao exame físico e se o paciente está em diurécoterapia. De acordo com esses dados, é gerada uma pontuação de estimativa de sobrevida a curto prazo do paciente com CBP. Vale salientar que a validação do escore necessita de observações repetidas durante o acompanhamento clínico do paciente. O escore pode ser acessado através do site <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-updated-natural-history-model-for-primary-biliary-cirrhosis/itt-20434724>

No Japão, um estudo apresentou evidências clínicas na melhoria dos resultados a longo prazo em uma população com respostas sub-ótimas à AUCD, nesse sentido, um tratamento de segunda linha vem sendo testado em pacientes intolerantes ao medicamento, não tendo ainda comprovação científica (SHIMODA; TANAKA, 2016).

O ideal é que o tratamento da CBP com UDCA seja adaptado ao estágio da CBP, com isso, devem ser exploradas as diversas abordagens terapêuticas, levando em consideração o estágio em que a doença se encontra (SANTOS et al., 2017).

O melhor critério para selecionar os pacientes com o pior prognóstico após o início do tratamento com UDCA ainda é controverso. O tema em debate está na resposta bioquímica, com vários critérios propostos na literatura, como ilustra a Figura 2.

Figura 2. Critérios de resposta bioquímica ao AUCD

Critérios	Definição
Paris I	FA < 3X VN, AST < 2X VN e BT < 1 mg/dL após 1 ano de AUCD
Barcelona	FA queda > 40% ou normalização da FA após 1 ano de tratamento
Roterdã	Normalização da bilirrubina e albumina após 1 ano de tratamento quando os dois parâmetros estavam alterados antes do tratamento ou normalização da bilirrubina ou albumina quando os dois parâmetros estavam alterados antes do tratamento.
Paris II	FA e AST $\leq$ 1,5 X VN e BT normal após 1 ano de tratamento
Toronto	FA < 1,67 X VR após 2 anos de tratamento com AUCD

\* ALP, alkaline phospharase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.  
 FONTE: Sociedade Brasileira de Hepatologia

Mesmo que não exista um consenso em relação à definição exata, é evidente que a normalização da fosfatase alcalina é um marcador de prognóstico considerado favorável.

O *Global PBC Study Group*, composto por quinze centros norte-americanos e europeus, avaliou 2924 pacientes com CBP que iniciaram o tratamento com AUCD com acompanhamento médio de sete anos. Concluiu-se que os critérios de Roterdã e Paris I são mais condizentes no que tange à relação com a sobrevivência do paciente em dez anos livre de transplante hepático. Contudo, outros critérios, como Barcelona

e Toronto, se revelaram também com valor prognóstico independentes dos critérios de Roterdã e Paris I (EASL, 2017).

O mesmo grupo, o *Global PBC Study Group*, ao avaliar 4845 pacientes, identificou que a fosfatase alcalina e a bilirrubina apresentaram valor prognóstico; por exemplo, FA > 2 x limite superior da normalidade após um ano de tratamento com AUCD se correlacionou com maior frequência de descompensação clínica, óbito ou transplante, com RR 2,49 (EASL, 2017).

. Com relevância, o estudo revelou que a fosfatase alcalina e a bilirrubina podem ser administradas como fatores prognósticos independentemente das características do paciente, estágio da doença e tratamento com AUCD, tratados e não tratados. A bilirrubina, diferentemente da fosfatase alcalina, aumenta tardiamente, quando a doença já avançou para um estágio em que a função hepática já se encontra comprometida (LEVY, 2015).

Os citados critérios são úteis para identificar pacientes com pior prognóstico e que possam se beneficiar de terapias adjuvantes; mesmo que os pacientes que não respondam ao tratamento com o AUCD possam demonstrar pior sobrevida em longo prazo ao serem comparados aos pacientes que responderam com normalização ou queda da fosfatase alcalina acima de 40%, os primeiros ainda apresentam sobrevida melhor do que a prevista por índices prognósticos, como *Mayo Risk Score*. Mas deve manter o uso do AUCD na dose recomendada (LEVY, 2015).

Zhang et al. (2015) explicam que a terapia combinada com AUCD e fenofibrato proporciona resultados clínicos satisfatórios, podendo ser uma alternativa promissora para o tratamento de pacientes com CBP. Contudo, pontuam os autores que se faz necessário realizar novas pesquisas com animais envolvendo a patogênese de doenças hepáticas autoimunes, para o desenvolvimento de parâmetros imunológicos específicos para melhores respostas ao tratamento da CBP.

Por fim, Huang et al. (2016) mostra que a literatura evidência que a apresentação clínica e história natural dos pacientes acometidos pela CBP tenham apresentado melhoras significativas e progressivas a longo prazo com o uso do

AUDC. Cerca de 1/3 dos pacientes com CBP apresentam respostas bioquímicas satisfatórias com o AUDC, mas o prognóstico ruim. O transplante hepático é considerado a modalidade terapêutica mais benéfica para os pacientes com CBP no estágio final.

#### 4 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

O UDCA é único tratamento aprovado para a CBP, capaz de melhorar a bioquímica hepática e postergar a indicação de transplante hepático. No entanto, um nível anormalmente elevado de fosfatase alcalina persiste em muitos pacientes, e a mortalidade é significativamente maior entre esses pacientes. Nesse sentido, houve necessidade de buscar por opções terapêuticas adicionais para pacientes com CBP.

O *Obeticholic Acid*/Ácido Obeticólico (OCA) é um agonista natural e seletivo do Receptor X Farnesóide-X (FXR) derivado do ácido quenóide-ácido biliar primário ácido humano que foi modificado quimicamente para o tornar 100 vezes mais potente que o ácido quenodesoxicólico (JHAVERI; KOWDLEY, 2017). O OCA foi aprovado em maio de 2016 pela FDA para os casos em que houve resposta parcial com uso de UADC, sempre em terapia combinada.(FLOREANI; MANGINI, 2018; SAFFIOTI et al., 2017; EASL, 2017).

O OCA é um fármaco oral desenvolvido para o tratamento de várias doenças hepáticas (MARKHAM; KEAM, 2016). O OCA e o AUCD apresentam estruturas semelhantes, mas propriedades farmacológicas, que mesmo sendo complementares, se distinguem. O OCA age pro mecanismos transcricionais mediados pelo FXR, e o AUCD age por mecanismos pós-transcricionais (ICER, 2016).

O OCA aumenta o fluxo biliar em condições colestática, com isso, protege os hepatócitos do acúmulo de ácidos biliares citotóxicos. Além disso, vários estudos pré-clínicos descobriram que o OCA também possui propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias; e demonstrou melhora nos marcadores bioquímicos da função hepática em vários ensaios clínicos (JHAVERI; KOWDLEY, 2017).

Floreani e Mangini (2018) citam um estudo randomizado, de fase III de OCA em comparação com placebo, revelaram que aproximadamente 50% dos pacientes obtiveram uma redução significativa na fosfatase alcalina sérica, um marcador preditivo de progressão da CBP, transplante hepático ou morte.

Um estudo envolvendo pacientes diagnosticados de CBP e com resposta incompleta ao UDCA foram randomizados para receber o OCA ou placebo em

combinação com UDCA. O grupo que recebeu o OCA demonstrou queda significativa de FA sérica em comparação ao grupo que recebeu placebo. O efeito colateral importante foi o prurido, principalmente nos pacientes que receberam doses elevadas de OCA (LEVY, 2016).

Uma pesquisa realizada por Floreani et al. (2017) evidenciaram que 30% dos pacientes tratados com AUDC apresentaram respostas incompletas, acredita-se que o OCA e os medicamentos em desenvolvimento, possam responder melhor no tratamento da CBP e com resultados mais evidentes. O estudo de Silveira e Lindor (2017) revelou que 40% dos pacientes com CBP apresentaram resposta inadequadas ao UDCA e alto risco de complicações relacionadas ao fígado. O OCA é administrado para pacientes com intolerância ao UDCA, sendo que informações se houve melhora a longo prazo ainda não foi revelado.

Asseguram os autores que são necessárias outras opções alternativas para o tratamento da CBP (FLOREANI et al., 2017). Por sua vez, esclarecem Wong, Hegade e Jones (2017) que o OCA pode não ser adequado no tratamento de pacientes com CBP com prurido, pois pode piorar o sintoma, outros novos agentes em desenvolvimento clínico podem ter um melhor perfil de efeitos colaterais.

Citam Jhaveri e Kowdley (2017) que os efeitos colaterais relacionados à OCA foram geralmente leves a moderados e relacionados ao prurido. O prurido é o efeito principal da OCA no CBP, embora esse sintoma possa ser controlado na maioria dos pacientes pelo uso de sequestrantes de ácidos biliares, anti-histamínicos, redução da dose ou tratamento sintomático. Outros efeitos colaterais comuns são observados nos grupos de tratamento foram: cefaleia, erupção cutânea e sintomas gastrointestinais, como desconforto abdominal, náuseas e vômitos.

O tratamento com OCA tem sido associado ao aumento do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e à diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e dos triglicerídeos. O significado clínico da redução do HDL-C em pacientes com CBP ainda não está esclarecido, uma vez que os pacientes apresentam níveis relativamente altos de HDL-C no início do estudo. Acrescenta-se ainda, que as diferenças absolutas são relativamente pequenas. Outros resultado

adversos comumente relatados foram: fadiga, dor de cabeça e efeitos colaterais gastrointestinais (JHAVERI; KOWDLEY, 2017).

A dose inicial preconizada é de 5mg/dia podendo ser titulada para 10mg/dia de acordo com a resposta clínica. O tratamento com OCA está associado a uma exacerbação dependente da dose no prurido, levando a descontinuação do tratamento em 1-10% dos pacientes. Os dados atuais são limitados para informar os riscos de liberação do uso do OCA durante a gestação e lactação. A contraindicação está relacionada nos casos de obstrução biliar completa.

Infelizmente esta medicação ainda não foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e, portanto, não está disponível no Brasil.

O estudo de Suraweera et al. (2017) revelou que o uso em conjunto de OCA com UDCA demonstraram melhoras bioquímicas hepáticas. Também foi identificadas evidências positivas com o uso de fibratos (agonistas do receptor nuclear PPAR- $\alpha$ , com propriedades anti-inflamatórias e coleréticas), incluindo bezafibrato e fenofibrato, mas precisam de pesquisas para confirmar os resultados observacionais encontrados. Nem OCA e nem os fibratos apresentaram aumento na sobrevivência sem a realização do transplante.

Vários estudos não controlados revelaram melhoras significativas da FA sérica e diminuição do nível de IgM em pacientes com CBP e resposta incompleta a AUDC ao administrar fibratos. Nesses estudos, a dose de fenofibrato variou entre 100 mg e 200 mg/dia, e a dose de bezafibrato foi 400 mg/dia. Uma meta-análise realizada no Japão concluiu que faltam evidências científicas para confirmar ou refutar um efeito benéfico de bezafibrato em pacientes com CBP. Todos os estudos foram caracterizados com alto risco de viés (LEVY, 2016).

É relevante explicar que o estudo realizado no Japão buscou identificar os fatores associados com respostas bioquímicas aos fibratos, e concluiu que a presença de atividade inflamatória acentuada, fibrose estágio IV e ductopenia importante estavam associadas a ausência de resposta. Portanto, fibratos também parecem ser mais eficazes em pacientes em estágio inicial da doença (I e II). Os



efeitos colaterais atribuídos aos fibratos incluem: refluxo esofágico, náusea, mialgia e até hepatite (LEVY, 2016).

Uma terceira alternativa é a Budesonida, um corticoesteróide sintético com efeito de primeira passagem hepático, com menos efeitos colaterais em comparação com a Prednisona. Em pacientes com CBP em estágio 2 e 3 à histologia, a budesonida mostra-se eficaz na melhora histológica e na bioquímica hepática em associação com AUDC. Em um estudo randomizado e não cego subsequente de 3 anos realizado em pacientes não cirróticos com PBC (n = 77), budesonide 6 mg / dia + UDCA (n = 46) foi associado a uma regressão de 25% na fibrose hepática. (EASL 2017).

## 6 CONCLUSÃO

A literatura revela que não há tratamento específico e satisfatório para a CBP. O tratamento convencional é direcionado para o controle dos sintomas e complicações da colestase, como o prurido, osteoporose, fadiga e deficiência de vitaminas hidrossolúveis.

Na atualidade, o UDCA é a única monoterapia aprovada pela FDA para o tratamento da CBP, e é um ácido biliar colerético e hidrofílico de uso clínico há décadas, tem demonstrado eficácia nos pacientes com CBP, sendo que alguns pacientes não respondem ao tratamento; estudos clínicos obtiveram resultados conflitantes, e alguns ensaios randomizados confirmam que o UDCA é um tratamento médico efetivo para a doença. As alternativas medicamentosas incluem o Ácido obeticólico e os fibratos (no Brasil, fenobibrato), usadas sempre em combinação com o UDCA.

A não resposta ao UDCA está associada ao risco aumentado de morte ou necessidade de transplante hepático. O transplante embora seja um tratamento efetivo, gera um custo significativo e um risco de recorrência de CBP, entre outras complicações. Os pacientes que não respondem ao tratamento com UDCA ou apresentam doença sintomática, necessitam receber novas abordagens terapêuticas, seguras e efetivas.

## REFERÊNCIAS

Ali AH, Lindor KD. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(13):1809-1815.

Ali AH, Tabibian JH, Carey EJ, Lindor KD. Emerging drugs for the treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016;21:39-56.

BMJ Best Practice. Colangite biliar primária. [Internet] 2017. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/344/pdf/344.pdf>. Acesso em: 3 de mai., 2018.

Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, Ma X et al. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015 Nov; 110(11):1536-1538.

Bittencourt PL, Cançado LR, Couto CA et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2016;15(10):15-46.

Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *Journal of Hepatology*, 2012 May; 56(5):1181-8.

Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary Biliary Cholangitis: Medical and Specialty Pharmacy Management Update. Supplement to *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. *JMCP*. 2016 Oct; 22(10):S3-S15.

Bowlus CL. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: clinical utility and patient selection. *Hepat Medicine*, 2016;8:89-95.

Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T et al.. Biochemical response to ursodexoycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008;48:871-877.

EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. European Association for the Study of the Liver. 2017 July; 67(1):145-172.

Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: old and novel therapy. European Journal of Internal Medicine, 2018;47:1-5.

Floreani A, Tanaka A, Bowlus C, Gerschwi ME. Geoeidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis. Journal of Gastroenterology, 2017 Jun;52(6): 655–662.

Floreani A, Franceschet I, Perini I, Cazzagon N, Gershwin MR, Bowlus CL. New Therapies for Primary Biliary Cirrhosis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2015 Jun;48(2):263-272.

Harris M, Oliveira PMC. Formas de apresentação, quadro clínico e critérios diagnósticos. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das doenças colestáticas e hepatite autoimune – Parte II. 2016:4-6.

Huang YQ. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. World Journal of Hepatology, 2016 Nov 28; 8(33): 1419–1441.

Jhaveri MA, Kowdley K. New developments in the treatment of primary biliary cholangitis – role of obeticholic acid. Ther Clinical Risk Management, 2017 Aug; 13: 1053-1060.

ICER – Institute for Clinical and Economic Review. Obeticholic Acid for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. [Internet] 2016. Disponível em: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/03/Draft-Scope-Obeticholic-Acid-for-PBC-032316.pdf>. Acesso em: 26 de mai., 2018.

Levy C. Tratamento do paciente sem resposta ao ácido ursodesoxicólico. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das doenças colestáticas e hepatite autoimune – Parte II. 2016:8-9.

Lieo NA, Marzorati S, Anaya JM, Gershwin ME. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatology International*. 2017 Nov.; 11(6):485-499.

Markham A, Keam SJ. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(120):1221-6.

Mousa S, Carbone M, Malinverno F, Ronca V, PietrolInvernizzi EG. Novel therapeutics for primary biliary cholangitis: Toward a disease-stage-based approach. *Autoimmunity Reviews*. 2016 Sept;15(9):870-76.

Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3:4-263.

Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2017 Mar;28(3):CD011343.

Santos ER, Fagundes EDT, Ferreira AR, Queiroz FCN et al.. Doenças hepáticas autoimunes em crianças e adolescentes. *Revista de Medicina de Minas Gerais*, 2017;27(Supl.3):S44-S50.

Shimoda S, Tanaka A. It is time to change primary biliary cirrhosis (PBC): New nomenclature from “cirrhosis” to “cholangitis”, and upcoming treatment based on unveiling pathology. *Hepatology Research*. 2016 Apr.;46(5):407-415.

Silviera MG, Lindor KD. Investigational drugs in phase II clinical trials for primary biliary cholangitis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2017;26(10):1115-1121.

Suraweera D, Rahal H, Jimenez M, Viramontes M, Choi G, Saab S. Treatment of primary biliary cholangitis ursodeoxycholic acid non-responders: A systematic review. *Liver Int*. 2017;37:1877-1886.

Tabibian J, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis: safety and benefits of established and emerging therapies. *Journal Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(9):1435-1444.

Wong LL, Hegade VS, Jones DEJ. What Comes after Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis? *Digestive Disease. Autoimmune Liver Disease. Autoimmune Liver Disease.* 2017 May;35(4):359-366.

Zhang Y, Sainan L, He L, Wang F, Chen K et al.. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy. Review.* 2015;9: 2757–2766.

Zhu GQ, Huang S, Huang GQ, Wang LR, Lin YQ, Wu YM et al.. Optimal drug regimens for primary biliary cirrhosis: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget.* 2015 Sept;6(27): 24533–24549.

Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR et al.. Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Efficacy and Safety of UDCA-Based Therapies in Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine.* 2015 Mar;94(11):e609.