

Programa de Educação Médica Continuada



Cirrose biliar primária

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Editorial

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Cirrose biliar primária.

*Angelo Alves de Mattos
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Cirrose biliar primária



Rosângela Teixeira

Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre e Doutora em Medicina Tropical. Pós-doutora em Hepatologia pelo Royal Free Hospital School of Medicine (Londres) e Mount Sinai Hospital (Nova York).

Introdução

A primeira descrição da cirrose biliar primária (CBP) como doença coleostática crônica, lentamente progressiva, de etiologia autoimune, foi feita em 1951 por ADDISON e de pacientes não apresentará a cirrose como evento final.

Epidemiologia

São escassos, na literatura, os estudos de prevalência de base populacional da CBP em razão da relativa baixa prevalência dessa doença. Assim, as publicações apresentam fatores limitantes importantes que impedem compará-los, como a descrição da prevalência de casos em regiões específicas, a heterogeneidade metodológica e, principalmente, a falta de padronização dos critérios diagnósticos. Até o final da década de 80, reportava-se incidência de CBP entre 0,6 a 13,7 e prevalência entre 23 e 128 por milhão de habitantes. A partir da década de 90, taxas maiores foram observadas, como a incidência anual de 11 a 32 casos por milhão de habitantes, no Reino Unido, e de mais de 200 casos por milhão de habitantes, em toda Europa.³

A tendência ao diagnóstico mais precoce da CBP nos últimos anos, atribuída à difusão do conhecimento médico, e à maior disponibilidade de testes diagnósticos, são prováveis explicações para o aumento relativo da incidência dessa doença. Contudo, pode-se supor que há, de fato, aumento absoluto de incidência, uma vez que não há variação significativa na média de idade dos pacientes ao diagnóstico.³ É fato irrefutável a expressiva maior prevalência de CBP em mulheres, na proporção de nove para cada homem, com acometimento principal na quinta década de vida. Pouco se conhece a respeito da influência da raça ou etnia na epidemiologia dessa doença.³

Etiopatogenia

Há evidências contundentes da participação de fatores genéticos e ambientais na etiopatogenia dessa doença.⁴ A influência de infecções bacterianas na gênese da CBP é, ainda, controversa. Mais recentemente, o isolamento de um retrovírus humano de portadores de CBP, capaz de desencadear um fenótipo específico da CBP com expressão

aberrante do componente E2 do complexo piruvato desidrogenase E2 (PDC-E2),⁵ sugere fortemente a participação de um vírus na patogenia da CBP.

Os colangiócitos também foram implicados na patogenia da CBP por meio da expressão de moléculas de adesão em sua superfície e por sua atuação como moléculas apresentadoras de antígenos.⁶ Além disso, células apoptóticas são fagocitadas pelos colangiócitos e podem tornar-se fonte de autoantígenos. As imunoglobulinas de classe A (IgAs) apresentam especificidade para o complexo mitocondrial PDC-E2 e são denominadas anticorpo antimitocondrial (AMA). Essas IgAs-AMA são altamente específicas para CBP, sendo detectadas nos fluidos corporais em quase 100% dos pacientes.⁷ Seu papel na patogênese da CBP é incerto, uma vez que não há correlação entre os níveis dessas imunoglobulinas e os diversos estágios clínicos da doença.

O anticorpo antinuclear (ANA) com especificidade para glicoproteínas dos poros da membrana nuclear (gp210 e p62) e para o receptor B da laminina pode ser detectado em cerca de 30% dos pacientes AMA negativos e tem correlação com a gravidade e a progressão da doença.⁷

Linfócitos T CD4+ e CD8+ também estão envolvidos na patogênese da CBP, considerando que a infiltração autorreativa de células T no fígado e nos espaços periductulares constitui uma das principais características da doença.⁴

Diagnóstico laboratorial

A tríade diagnóstica clássica é composta pela presença dos autoanticorpos AMA e ANA, das lesões dos ductos biliares e de testes bioquímicos, como a elevação de fosfatase alcalina (FA) e de gama-glutamiltanspeptidase (GGT).² O diagnóstico é provável quando estão presentes pelo menos dois desses critérios.^{2,3} Em cerca de 10% dos casos, em que o AMA é negativo, a correlação com a histologia hepática e com os métodos de imagem, como a colangiografia, auxiliam no diagnóstico. Há discreta elevação das aminotransferases (ALT e AST).²

O padrão da imunofluorescência do ANA, especificamente o antinuclear pontilhado contra a fração microsomal de fígado/rim e os anticorpos contra as prote-

ínas do envelope nuclear, reforçam o diagnóstico de CBP, particularmente na ausência de AMA. Trombocitopenia, leucopenia e anemia podem ser observadas nos pacientes com hipertensão portal e hiperesplenismo. O colesterol sérico eleva-se em pelo menos 50% dos pacientes, podendo alcançar níveis de 1000 mg/dL em pacientes com xantelasma.

Histologia hepática

A alteração histopatológica típica 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 biliares² (Figura 1).

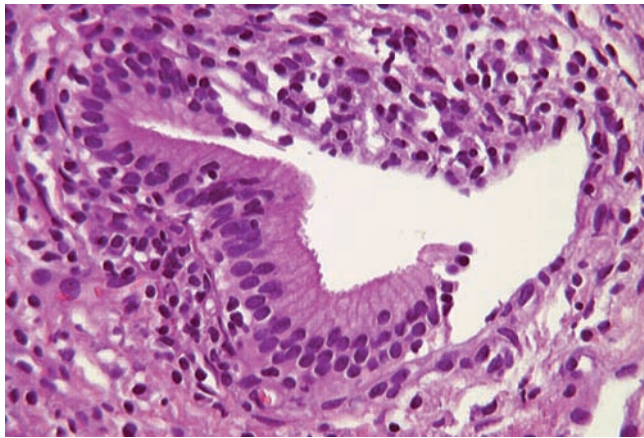


Figura 1 - Cirrose Biliar Primária: ducto biliar interlobular circunmarginado e permeado por infiltrado inflamatório de mononucleares, com destruição parcial do epitélio (H&E, x100). Acervo dos Profs. Lúcia P. Fonseca e Nivaldo H. Toppa – Faculdade de Medicina da UFMG.

São quatro estágios histológicos que caracterizam a CBP:² (1) inflamação restrita às tríades portais; (2) inflamação que se estende além dos tratos portais para o parênquima intralobular, com redução numérica dos ductos biliares normais; (3) septos fibrosos ligando tratos portais adjacentes; e (4) cirrose.

Métodos de imagem

Os métodos de imagem não são necessários para confirmar o diagnóstico de CBP nos pacientes em que se detecta a presença de AMA. No entanto, nos casos em que a pesquisa dos anticorpos é negativa e o quadro clínico é sugestivo de CBP, é imprescindível o estudo das vias biliares através da colangiopancreatografia por ressonância magnética ou por via endoscópica.² Esses exames são importantes, ainda, para excluir a colangite esclerosante primária. A linfadenomegalia, embora inespecífica, pode ser observada em cerca de 80% dos pacientes com CBP. Depois de instalada a cirrose e suas complicações, os métodos de imagem têm pouca contribuição para o diagnóstico de CBP.

O algoritmo empregado para o diagnóstico da CBP, adaptado de KUMAGI e HEATHCOTE (2008),² é apresentado na Figura 2.

Manifestações clínicas

Doença assintomática

Em geral, os pacientes são assintomáticos por anos ou mesmo décadas e não são conhecidos os indicativos do aparecimento dos sintomas. Não há correlação entre sintomas e gravidade da doença hepática.² Na prática, os

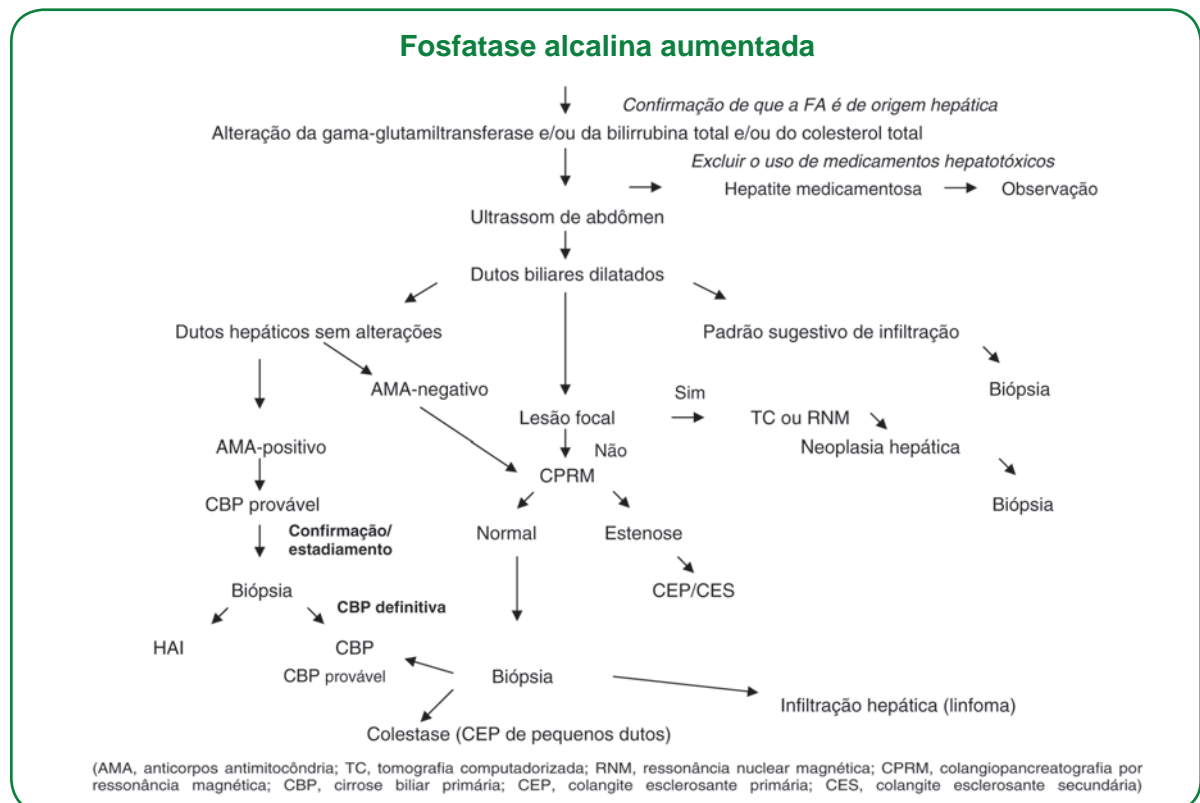


Figura 2 - Algoritmo empregado para o diagnóstico da CBP. Adaptado de Kumagi T e Heathcote J. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 23: 1.

pacientes assintomáticos são diagnosticados quando se detectam, em exames de rotina, elevações de FA ou GGT⁹ ou em investigações clínicas de causas de hepatomegalia ou esplenomegalia. É também frequente o diagnóstico de CBP nos familiares de portadores de CBP.

Doença sintomática

O sintoma mais característico da CBP é o prurido cutâneo, presente em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico.⁸ Em geral, ele precede em meses ou até em anos a icterícia e pode melhorar com a progressão da doença. Acomete toda a superfície corpórea, especialmente as palmas das mãos e plantas dos pés. Costuma ser menos grave no verão e piorar ao anoitecer.^{2,8} A icterícia ocorre nos estágios mais avançados da doença.¹² Atualmente, a icterícia está presente em menos de 5% dos pacientes no momento do diagnóstico.⁸

A fadiga é um sintoma muito frequente na CBP, em cerca de 80% dos pacientes. Não se correlaciona com idade, duração e gravidade da hepatopatia.⁸ Recentemente, sintomas de disfunção autonômica, como tonturas, hipotensão postural e insônia, foram observados em pacientes com CBP. Cerca de 10% dos pacientes queixam-se de dor vaga ou desconforto no quadrante superior direito.⁸

Outras manifestações típicas da CBP incluem hiperpigmentação cutânea, xantelasmas e xantomias em consequência das alterações metabólicas do colesterol. Lesões cutâneas próprias do ato de coçar e a hiperpigmentação secundária a depósitos de melanina são comuns nas fases avançadas da doença.

Com a progressão da CBP, surgem perda de peso, desnutrição, esteatorreia e osteoporose, associadas à má absorção de vitaminas lipossolúveis.⁹ Complicações graves, como a cegueira, são, atualmente, excepcionais.

A ascite e varizes esofagogástricas foram relatadas em 5% a 7% dos pacientes.⁹ O mecanismo de carcinogênese hepática na CBP não é completamente esclarecido e especula-se que a maior frequência do CHC na CBP pode ter relação com a maior sobrevivência atual desses pacientes.³

Doenças associadas

Diversas doenças autoimunes podem associar-se à CBP em cerca de 70% dos pacientes.⁹ Entre elas, destacam-se a esclerodermia, a síndrome de Sjögren e a síndrome de CREST [calcinose, fenômeno de Raynaud, distotilidade esofagiana, esclerodactilia, telangectasia].

Tratamento dos sintomas e complicações

A fadiga é um sintoma inespecífico. Na prática, é avaliado por métodos quantitativos indiretos e nenhum medicamento tem sido eficaz em aliviá-lo.⁹

A manifestação clínica do prurido é bastante variável, sugerindo a influência de fatores subjetivos de difícil quantificação na prática clínica.¹⁰ A heterogeneidade das drogas utilizadas para aliviá-lo pode refletir as dificuldades do tratamento desse sintoma. Estudos clínicos controlados não demonstram a melhora do prurido com o uso do ácido ursodesoxicólico (UDCA).

Contudo, a menor frequência da doença sintomática nas últimas duas décadas, período em que o UDCA tem sido mais amplamente utilizado, pode sugerir possível benefício do UDCA no seu alívio.¹⁰

A colestiramina, uma resina de troca iônica de uso oral, tem sido a base do tratamento do prurido na colestase. A dose inicial é de 4 gramas/dia, podendo ser aumentada até 16 gramas/dia, e deve ser administrada antes das refeições.¹¹ Age poucos dias após o início do tratamento, mas é ineficaz em cerca de 10% a 20% dos pacientes. Seus efeitos colaterais são principalmente dispépticos, diarreia ou constipação, podendo diminuir a aderência ao tratamento.⁹

A rifampicina é amplamente conhecida por aliviar o prurido na colestase. Seu mecanismo de ação sobre o prurido permanece desconhecido, porém, acredita-se que altere a composição do ácido biliar e estimule o sistema de transporte hepatobiliar.¹² A combinação de rifampicina e UDCA é potencialmente benéfica, mas não há estudos conclusivos a este respeito.

Alguns autores sugerem o emprego dos antagonistas opioides, por via intravenosa ou oral, para aliviar o prurido. Três drogas tem sido utilizadas: a naloxona, a naltrexona e o nalmefeno. Estas substâncias, de comprovada ação anti-pruriginosa, podem causar sintomas de abstinência após a suspensão, o que pode limitar o seu uso.¹¹

A participação do sistema serotoninérgico na mediação da nocicepção parece ser o ideal no uso de drogas que atuam neste sistema. Assim, a sertralina, um inibidor da recaptção de serotonina, pode aliviar o prurido.¹³ Da mesma forma, observações não controladas sugerem possíveis efeitos benéficos do dronabinol, um canabinoide receptor B1, no alívio do prurido, pela sua atuação no sistema canabodérgico que também tem papel mediador na nocicepção.¹¹

Em alguns pacientes, o prurido compromete seriamente a qualidade de vida, a despeito de tentativas de alívio farmacológico, podendo levar a distúrbios do sono e depressão grave e justificar o transplante hepático.²

A osteomalácia pode ser corrigida pela suplementação parenteral de vitamina D [vitamina D3, 100.000 UI mensalmente, por via intramuscular]. A suplementação com carbonato de cálcio [1g/dia] tem sido amplamente recomendada com base nas considerações fisiopatológicas e em informações indiretas oriundas da experiência com a osteoporose pós-menopausa. Os benefícios da terapia de reposição hormonal são controversos. Alguns autores são favoráveis, embora os resultados satisfatórios sejam contestados por outros.^{14,15} Há evidências das vantagens do emprego do alendronato para este fim,¹⁷ enquanto a calcitonina isolada não tem eficácia garantida e o UDCA não apresenta efeito específico no tratamento da perda óssea.

O tratamento da hiperlipidemia associada à CBP é questionável, já que a maior concentração de colesterol que ocorre na colestase não aumenta o risco de aterosclerose. Assim, o tratamento está indicado quando há concomitante hiperlipidemia familiar ou de origem nutricional. Estudos

pilotos demonstraram as vantagens da sinvastatina e da atorvastatina na redução do colesterol sérico em pacientes com CBP.^{18,19}

A má absorção de lípidos, com conseqüente esteatorreia e perda de peso, ocorre nos casos de CBP avançada com colestase grave. Nessas situações, está indicada a redução de 40 mg da gordura da dieta e reposição lipídica através da administração de triglicerídeos de cadeia média.

A suplementação preventiva de vitamina D é aconselhável nos casos em que há alterações significativas nos marcadores bioquímicos de colestase. A reposição de vitamina K por via parenteral está indicada se houver aumento do tempo de protrombina.⁹

Tratamento específico

Ácido ursodesoxicólico

O UDCA é um ácido biliar hidrofílico natural com propriedades menos hepatotóxicas do que os ácidos biliares endógenos que tem sido amplamente utilizado, na atualidade, no tratamento da CBP. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas sabe-se que tem diversas funções relacionadas, como a expansão do total de ácidos biliares hidrofílicos, ações colerética direta e anti-inflamatória, além de efeitos antiapoptóticos sobre o epitélio hepático.²⁰

Após a administração oral, o UDCA pode reduzir a absorção ileal de ácidos biliares endógenos através de inibição competitiva no nível do íleo terminal.²⁰ A dose ótima segura e de maior relação custo/efetividade é a de 13 a 15 mg/kg por dia, em uma ou duas tomadas diárias. Há melhora da função hepática com o uso prolongado, incluindo a diminuição de bilirrubinas e outros marcadores de colestase.²⁰

O UDCA é uma droga segura e apresenta poucos efeitos colaterais. Cerca de 30% dos pacientes têm resposta completa ao tratamento, com normalização bioquímica e melhora ou estabilização das lesões histológicas.²⁰ Pacientes

com resposta bioquímica têm maior sobrevida em geral e livre de transplante.^{2,20} A sua interrupção reverte a melhora bioquímica, advertindo que o seu uso poderá ser duradouro e indefinido.

O tratamento combinado com Sulindac, uma droga não esteróide anti-inflamatória, parece beneficiar pacientes com resposta incompleta ao UDCA,¹¹ mas são necessários estudos adicionais para confirmar os resultados preliminares.

O ácido norurdeoxicólico (norUDCA), um homólogo C23 (C24-nor) do UDCA, é uma nova droga promissora atualmente investigada em estudos experimentais e em voluntários humanos.²⁰

Agentes imunossupressores e biológicos

Os imunossupressores e agentes biológicos não oferecem benefícios no tratamento da CBP somado às limitações de seus efeitos colaterais e toxicidade.²⁰ Alguns estudos sugerem que o tratamento combinado de imunossupressor mais UDCA é superior ao UDCA em monoterapia, contudo, as informações disponíveis são insuficientes para garantir os benefícios dessa combinação.

Novas possibilidades terapêuticas: o futuro do tratamento da cirrose biliar primária

A identificação de um beta-retrovírus associado ao desenvolvimento da CBP⁵ despertou grande interesse de cientistas dedicados à investigação de novos tratamentos dessa doença. Diversos estudos randomizados foram conduzidos com a lamivudina isolada²¹ ou combinada com a zidovudina.²² A reversão da doença biliar com o tratamento combinado de antirretrovirais obtida nos resultados preliminares garante a continuidade das investigações. Esta nova modalidade de tratamento pode ser uma esperança, em um futuro próximo, para modificar o limitado cenário terapêutico atual da CBP.

Referências Bibliográficas

1. Addison T, Gull W: On a certain affection of the skin-vitiligoidea- ϕ -plana @-tuberosa. *Guys Hosp Rept* 1851; 7: G265-277.
2. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 1.
3. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 795-819.
4. Lleo A, Invernizzi P, Mackay IR, Prince H, Zhong RQ, Gershwin ME. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3328-3337.
5. Xu K, Shen Z, Guo L, et al. Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc Natl Sci USA* 2003; 100: 8454-59.
6. Ayres RC, Neuberger JM, Shaw J, Joplin R, Adams DH. Intercellular adhesion molecule-1 and MHC antigens on human intrahepatic bile duct cells: effect of proinflammatory cytokines. *Gut* 1993; 34: 1245-1249.
7. Muratori L, Granito A, Muratori P, Pappas G, Bianchi FB. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 261-276.
8. Kumagi T, Onji M. Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st. century. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 243-259.
9. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61.
10. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 385-406.
11. Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3313-3327.
12. Marshall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 476-485.
13. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666-674.
14. Guanabens N, Pares A, Monegal A, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997; 113: 219-224.
15. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997; 26: 325-330.
16. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000; 33: 878-882.
17. Guanabens N, Pares A, Ros I et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2268-2274.
18. Ritzel U, Leonhardt U, Nuther M, Schufer G, Armstrong VW, Ramadori G. Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers. *J Hepatol* 2002; 36: 454-458.
19. Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007; 46: 776-784.
20. Silveira MG, Lindor KD. Treatment of primary biliary cirrhosis: therapy with choleretic and immunosuppressive agents. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 425-443.
21. Mason AL, Wasilenko ST. Other potential medical therapies: the use of antiviral agents to investigate and treat primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 445-460.
22. Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2348-2355.



Estudo comentado

João Luiz Pereira

Chefe do Setor de Gastroenterologia e Hepatologia

Hospital Geral de Bonsucesso – Ministério da Saúde – RJ

Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis.

Christophe Corpechot, Ludovico Abenavoli, Nabila Rabahi, Yves Chrétien, Tony Andréani, Catherine Johanet, Olivier Chazouillères e Raoul Poupon. *Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology* 2008; 48:871-877.

A Cirrose Biliar Primária (CBP) é uma doença colestatática crônica caracterizada pela destruição granulomatosa dos dutos biliares interlobulares por provável mecanismo autoimune. A lesão progride com fibrose, inicialmente periportal, posteriormente fibrose septal e finalmente segue para o estágio de cirrose, com formação de nódulos regenerativos circundados por fibrose e ductopenia.

O ácido ursodesoxicólico (AUCDC) é atualmente o único medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da cirrose biliar primária. Com o tratamento de longo prazo (dose 13-15 mg/kg/dia), observa-se melhora tanto dos parâmetros bioquímicos quanto dos imunológicos, não obstante seja de maneira variável. Da mesma forma, o AUCDC induz melhoras histológicas e retarda a progressão da doença, particularmente se a terapêutica é instituída nos estágios iniciais da CBP, sendo controversa sua eficácia na doença avançada.

Tem sido demonstrada a correlação entre a resposta bioquímica ao tratamento com AUCDC e a evolução da doença. Neste sentido, um estudo recente de Barcelona (*Gastroenterology* 2006; 130: 715-20) verificou que a sobrevida dos pacientes após um ano de tratamento com AUCDC, nos quais a fosfatase alcalina diminuiu 40% ou mais dos níveis basais, foi semelhante ao da população-controle.

No presente trabalho, os autores se propuseram a: 1- determinar o melhor critério bioquímico de resposta ao AUCDC que permitisse prever a sobrevida dos pacientes com CBP; 2- avaliar o critério de Barcelona como índice prognóstico; 3- determinar se a necessidade de avaliação histológica poder ser reduzida, com a utilização de critérios bioquímicos de resposta ao AUCDC.

Foram incluídos 292 pacientes, com CBP comprovada por critérios sorológicos e histológicos. Destes, 125 (43%) apresentavam estágio histológico III ou IV e 145 (49%) com hepatite de interface. O AUCDC foi utilizado na dose de 13 a 15 mg/kg/dia, e parâmetros bioquímicos comparados com os do início e após um ano de tratamento. Os pacientes foram tratados por um período médio de $6,1 \pm 4,3$ anos (mediana 5,3 anos; limites, 1,0-21,5 anos). No total 53 pacientes faleceram (n=28) ou foram submetidos a transplante hepático (n=25). A sobrevida global foi de 94% aos 5 anos e 85% aos 10 anos. A sobrevida sem transplante foi significativamente inferior ao da população-controle, mas superior à prevista pelo modelo da Clínica Mayo (o modelo estima a probabilidade de sobrevida em pacientes com CBP sem tratamento, e o cálculo automático pode ser acessado em: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>), indicando o efeito benéfico do tratamento com AUCDC.

Após um ano de tratamento, os autores avaliaram a eficácia de várias combinações dos níveis da bilirrubina total (BT), fosfatase alcalina (FA) e aspartato aminotransferase (AST) que pudessem prever o prognóstico dos pacientes com CBP e a resposta ao tratamento.

A com melhor acurácia discriminatória para identificar os pacientes, de acordo com risco de óbito ou transplante, foi obtida com os seguintes resultados: $FA < 3$ vezes o limite superior de normalidade (LSN), $AST < 2$ LSN e $BT \leq 1$ mg/dL.

Um total de 179 pacientes (61%) respondeu ao tratamento, de acordo com esta definição. Os pacientes que alcançaram este conjunto de resultados (respondedores) tiveram uma sobrevida de 10 anos livre de transplante de 90%, comparada com 51% daqueles que não obtiveram estes resultados (não respondedores). O risco de óbito ou transplante foi reduzido em 60% nos respondedores, quando comparados com os não respondedores. A sobrevida livre de transplante dos respondedores foi semelhante ao da população-controle. A sobrevida dos não respondedores não foi diferente daquela prevista pelo modelo da Clínica Mayo.

Utilizando-se o critério de Barcelona, 189 pacientes (65%) responderam ao tratamento. A sobrevida livre de transplante aos 10 anos foi de 79% nos respondedores e de 63% nos não respondedores, com redução de 30% no risco de óbito ou transplante nos respondedores. A sobrevida livre de transplante nos respondedores, por este critério, foi significativamente inferior ao da população-controle, e a dos não respondedores não foi diferente da esperada pelo modelo da Clínica Mayo. Podendo-se inferir, por este estudo, que o critério de resposta proposto se mostrou superior ao critério de Barcelona, como índice prognóstico dos doentes com CBP.

Numa análise multivariada, quatro variáveis permaneceram como fatores preditivos independentes de óbito ou transplante: $BT > 1$ mg/dL (RR 1,7), estágio histológico III ou IV (RR 1,5), hepatite de interface (RR 1,9), no momento da inclusão, e não resposta bioquímica ao AUCDC (RR 2,3).

Os pacientes com pior resposta bioquímica foram aqueles com alterações bioquímicas ou histológicas mais intensas ao início do tratamento. No entanto, os autores enfatizam que a resposta bioquímica foi obtida em aproximadamente 40% dos pacientes com estádios avançados da doença e que 15% dos não respondedores apresentavam estádios iniciais da doença.

Em conclusão, o modelo apresentado pelos autores franceses, que podemos chamar de critérios de Paris, identificou os pacientes com CBP que se beneficiam do tratamento com AUCDC e que passam a apresentar excelente prognóstico. Os pacientes respondedores, definidos pelos valores de três variáveis laboratoriais ao final de um ano de tratamento: $FA < 3 \times$ LSN, $AST < 2 \times$ LSN e $BT \leq 1$ mg/dL, apresentaram sobrevida sem transplante semelhante ao da população-controle. A sobrevida dos não respondedores, com qualquer estágio de doença, foi idêntica à esperada dos não tratados (utilizando-se o modelo da Clínica Mayo), indicando a ineficácia do tratamento com AUCDC neste grupo de pacientes e a necessidade de novas alternativas terapêuticas.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

