

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

Programa de Educação Médica Continuada

Interpretação dos autoanticorpos em hepatologia

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA



RAIMUNDO PARANÁ
Presidente

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 a realização 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: Interpretação dos autoanticorpos em hepatologia.

Editores Científicos



AÉCIO FLÁVIO MEIRELLES DE SOUZA

Professor Adjunto de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da UFJF; Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Coordenador do Centro de Hepatites do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Coordenador Clínico do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Professor Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Universidade de São Paulo (USP)



REALIZAÇÃO:

**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:

**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**



Interpretação dos autoanticorpos em hepatologia



Eduardo Luiz Rachid Cançado

Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Chefe do Grupo de Fígado do Serviço de Gastroenterologia, Divisão de Clínica Médica II do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução

Os autoanticorpos são marcadores diagnósticos de diversas doenças autoimunes; no entanto, a reatividade de determinado anticorpo não é patognomônico nem tampouco sua negatividade exclui o diagnóstico de nenhuma doença hepática específica. Assim, a presença desses marcadores deve ser interpretada de forma correta para não incorrerem em diagnósticos equivocados. Nesta atualização serão avaliados os autoanticorpos de maior expressão diagnóstica em hepatologia.

Anticorpo antimúsculo liso (AML)

Diante da positividade desse marcador deve-se avaliar em primeira instância o substrato em que foi realizado o teste. Conceitualmente é pesquisado em cortes de estômago de rato(a), onde se observa reatividade em *muscularis mucosae*, fibras interglandulares da mucosa, vasos da submucosa e camadas musculares. De preferência, o AML deveria ser pesquisado em cortes de rim de rato(a), pois a positividade em vasos, glomérulos e fibrilas intracelulares das células epiteliais dos túbulos renais (padrão VGT) dá a informação de que o antígeno alvo desse marcador está

presente em fibras musculares e células em geral (figura 1). O AML presente na hepatite autoimune tipo 1 (HAI-1) tem reação contra componentes dos microfilamentos (a actina filamentosa, actina F). Os títulos do anticorpo anti-músculo liso também são importantes para valorizar sua reatividade. Se o padrão em cortes renais não estiver disponível, quanto maiores os títulos do AML maior a associação com doenças autoimunes hepáticas. Títulos baixos de 1/40 e 1/80, sem padrão renal especificado, devem ser interpretados como tendo pouca especificidade para doenças hepáticas autoimunes. Por outro lado, títulos de 1/160 e 1/320, com reação apenas em vasos, não sugerem especificidade para actina. AML com padrão VGT é encontrado quase exclusivamente em doenças autoimunes hepáticas, em especial na HAI-1. Quando presente em pacientes com colangite esclerosante primária (CBP) e hepatite C, pode sugerir que haja superposição de doenças. Nesse sentido, a interpretação conjunta com os dados da biópsia hepática, com os níveis de gamaglobulinas e de aminotransferases é de fundamental importância para se definir a conduta a ser tomada. A única forma de pesquisar esse marcador é por meio de imunofluorescência indireta.

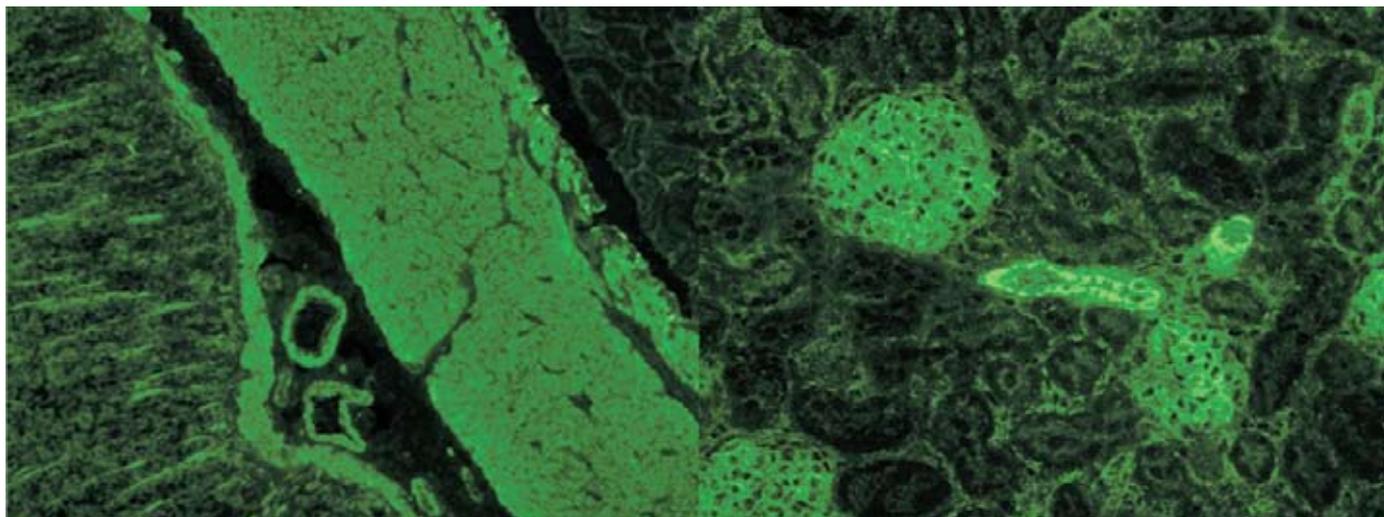


Figura 1. Antimúsculo liso: – à esquerda, reatividade em estômago (fibrilas interglandulares na mucosa, *muscularis mucosae*, vasos da submucosa e camada muscular) e à direita, padrão VGT, em rim.

Anticorpos microfilamentos

A forma mais correta de caracterizar o AML se faz em cultura de células (fibroblastos e células HEp2). Como são os microfilamentos identificados na fluorescência, prefere-se a nomenclatura de anticorpo antimicrofilamentos (figura 2). A denominação de antiactina estaria correta se a pesquisa de anticorpos fosse realizada com antígenos específicos, o que é possível ao se utilizar testes comerciais de ELISA para pesquisa do antiactina F. Contudo, não há *kits* comerciais confiáveis para a determinação do antiactina F. Embora haja grande reatividade nos pacientes com HAI com AML VGT com esses ensaios, ela é também observada em outras doenças hepáticas com a presença ou não do AML. Assim, o que se recomenda é a pesquisa de anticorpos antimicrofilamentos na HAI. A classe de imunoglobulinas é importante ser determinada, pois a totalidade de antimicrofilamentos na HAI é da classe IgG, ocorrendo anticorpos IgA excepcionalmente. Na doença celíaca pode ser observada reatividade desses anticorpos, principalmente da classe IgA (60% dos pacientes), mas em cerca de 25% há reatividade para a classe IgG. Pacientes com HAI e com anticorpos antimicrofilamentos apresentam, na vasta maioria, associação com o HLA DR13 e com doença mais agressiva nos pacientes brasileiros com HAI-1.

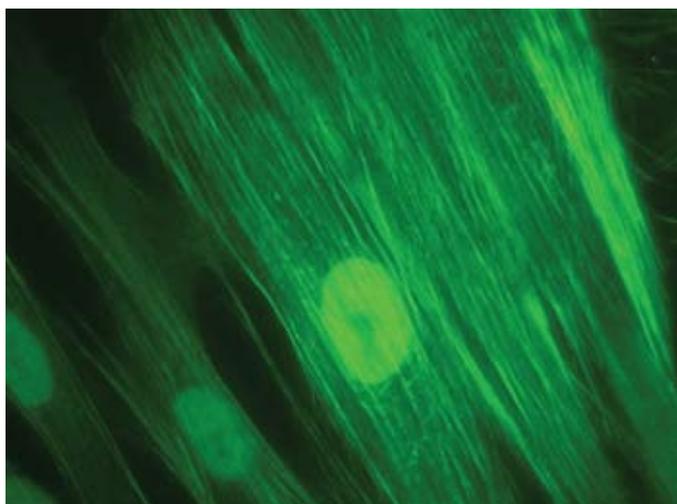


Figura 2. Anticorpo antimicrofilamentos em cultura de fibroblastos; presença concomitante de anticorpo antinúcleo, padrão homogêneo.

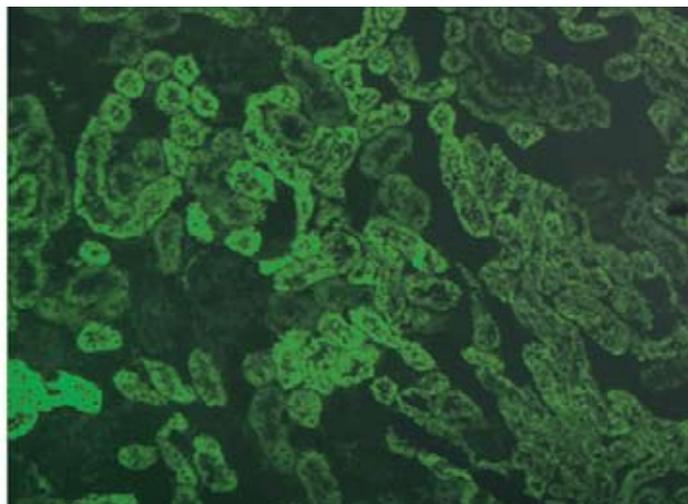
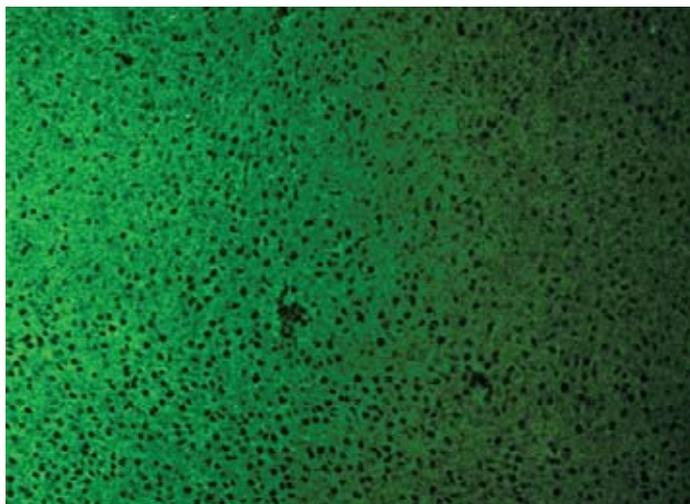


Figura 3. Antimicrosoma de fígado e rim tipo 1: à esquerda, reação difusa em hepatócitos e à direita reação em túbulos renais proximais na cortical renal.

Anticorpos antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1)

Marcam a HAI tipo 2 (HAI-2). Para que se evitem equívocos de interpretação é conveniente avaliar a reatividade desse marcador em cortes de rim e fígado de rato(a). No rim, onde o padrão é mais típico, a reação ocorre em túbulos proximais, localizados apenas no córtex renal. Observam-se glomérulos e túbulos distais sem imunofluorescência. No fígado, a reação é difusa em todos os hepatócitos (figura 3). Títulos baixos ($< 1/80$) em fígado são difíceis de serem caracterizados. Nessa situação, o padrão em cortes renais é fundamental para se ter confiança na interpretação. Em geral, na HAI-2 não tratada, os títulos são bem elevados. Diferentemente, na HAI-2 em tratamento de longa duração e na hepatite C os títulos são habitualmente mais baixos. Na prática, esse marcador é encontrado apenas nessas duas enfermidades. Portanto, na presença de anti-LKM1 e na ausência de marcadores para a hepatite C, o diagnóstico de HAI-2 é praticamente certo. É marcador de 90% dos pacientes com HAI-2 e ocorre em cerca de 2-5% dos pacientes com hepatite C sem que haja características clínicas especiais na hepatite viral. Sua presença está relacionada à reatividade do HLA de classe II DR7.

É possível pesquisá-lo por meio de antígenos específicos, uma vez que se conhece o antígeno alvo, que é um citocromo da família CYP2D6. Isso é factível extraindo-se antígenos de fígado de rato por ultracentrifugação a 105.000g e realizando-se a pesquisa de anticorpos por meio de *western blotting* (bandas 50kDa principalmente, 56kDa e 66kDa). Há ainda *kits* comerciais com antígenos recombinantes. A facilidade em se utilizar a imunofluorescência indireta se deve ao fato de, ao mesmo tempo, se pesquisar outros autoanticorpos importantes nas doenças hepáticas autoimunes. Independentemente da forma pesquisada, o autoanticorpo é sempre chamado de anti-LKM1.

Anticorpo anticitosol hepático tipo I

Marcador menos importante da HAI-2. Tem reatividade apenas em fígado, semelhante à do anti-LKM1, porém poupando os hepatócitos ao redor da veia centrolobular. É detectado em 25-40% dos pacientes com HAI-2 e em cerca de 10% é o único marcador. Quando presente em concomitância com o anti-LKM1 não é possível ser identificado por imunofluores-

cência indireta, havendo necessidade de ser pesquisado por técnica, utilizando antígenos presentes na fração citosólica de ultracentrifugado de fígado humano ou de rato. Pelo *western blotting* observa-se reatividade de banda de 62kDa ao se utilizar fígado humano ou de 58kDa em caso de fígado de rato. O antígeno alvo é a enzima formiminotransferase ciclodeaminase e encontram-se *kits* comerciais testados utilizando a enzima alvo. Sua positividade está associada aos marcadores genéticos de suscetibilidade do MHC de classe II, HLA DR3.

Anticorpo antimitocôndria (AAM)

Diante de sua reatividade deve-se pensar, em princípio, no diagnóstico de cirrose biliar primária (CBP). Assim, na presença de colestase clínica e bioquímica, sua reatividade praticamente fecha o diagnóstico de CBP. Nessa situação a realização da biópsia hepática é desnecessária, a não ser que se cogite de formas de sobreposição com a HAI. Se, ao contrário, os níveis de aminotransferases são bem elevados (maior que 10 vezes o limite superior da normalidade), os níveis de gamaglobulinas também são elevados, e há predominância de elevação de IgG ao invés de IgM, a biópsia hepática deve ser realizada e a presença dos achados histológicos clássicos da HAI não devem levar ao diagnóstico de forma de sobreposição de CBP/HAI e sim de forma variante da HAI clássica. A reatividade do AAM, em geral, está relacionada ao diagnóstico de CBP em 85% dos casos em que é detectado. Em cerca de 10% está relacionada à HAI e no restante está presente em indivíduos com exames normais (investigação de familiares de portadores de CBP ou de indivíduos com reatividade para o padrão citoplasmático pontilhado reticular observado em células HEP2). Excepcionalmente pode também ser observado em portadores de vírus C. Qualquer titulação do AAM deve ser considerada, se o padrão estiver bem definido em cortes de rim de rato(a), que é a reatividade de túbulos proximais (na cortical renal) e distais (cortical e medular renais). A reatividade em mucosa gástrica (anticorpo anticélula parietal) é constante quando da presença do AAM e não deve ser considerada como positividade para outro autoanticorpo (figura 4).

A pesquisa de anticorpos contra antígenos mitocondriais específicos por *immunoblotting* ou ELISA é extremamente eficaz na prática laboratorial. Esse anticorpo é chamado de anti-M2, resquício de classificação de diferentes padrões do antimito-

côndria (anti-M1 a anti-M9) que não teve confirmação em estudo multicêntrico, permanecendo apenas o anti-M2. Pelo *immunoblotting*, exame considerado padrão ouro, identificam-se as principais bandas: 70kDa, subunidade E2 da enzima piruvato desidrogenase; 52kDa, subunidade E2 da alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada; 48kDa, subunidade E2 da alfacetoglutarato desidrogenase. O antígeno imunodominante do anti-M2, as subunidades E2 desse complexo multienzimático têm uma molécula de ácido lipoico ligada ao domínio para o qual os anticorpos estão dirigidos, sem que isso tenha, até o presente momento, significado patogênico. Outras bandas menos importantes também podem ser identificadas.

Anticorpo antinúcleo (FAN)

É o marcador que traz maiores dificuldades para análise, por estar presente em inúmeras enfermidades autoimunes e não autoimunes. Não há padrão específico para a HAI. Os padrões, pontilhado e homogêneo, mais comuns na HAI são, também, encontrados em outras doenças. Como na grande maioria das vezes os pacientes têm outro marcador mais específico, principalmente o AML VGT, sua presença se torna redundante em caracterizar a HAI-1. Raramente pode ser encontrado em concomitância com o anti-LKM1. Isoladamente, está presente em menos de 20% dos casos de HAI e esses pacientes são os que mais frequentemente evoluem com doenças autoimunes reumatológicas. Por essa razão é questionável se o FAN está marcando a doença hepática ou outra doença extra-hepática autoimune presente ou que, ainda, está por se manifestar. No diagnóstico diferencial, quando de sua presença, é importante ressaltar que cerca de 30% dos pacientes com esteatohepatite não alcoólica e a mesma proporção de doentes com hepatite crônica pelo vírus C têm esse autoanticorpo, o que dificulta a interpretação e frequentemente induz falsos diagnósticos de HAI ou de formas de sobreposição entre o vírus C e a HAI.

Em relação à CBP a interpretação é diferente, pois há dois padrões mais específicos: o pontilhado de pontos isolados (*nuclear dots*) e o periférico contra proteínas do envelope nuclear (proteína do poro nuclear, gp210). A presença desses marcadores, geralmente se dá concomitantemente com o AAM, porém, pode ocorrer em casos de colestase sem o AAM. Nessa circunstância, esses padrões seriam marcadores de

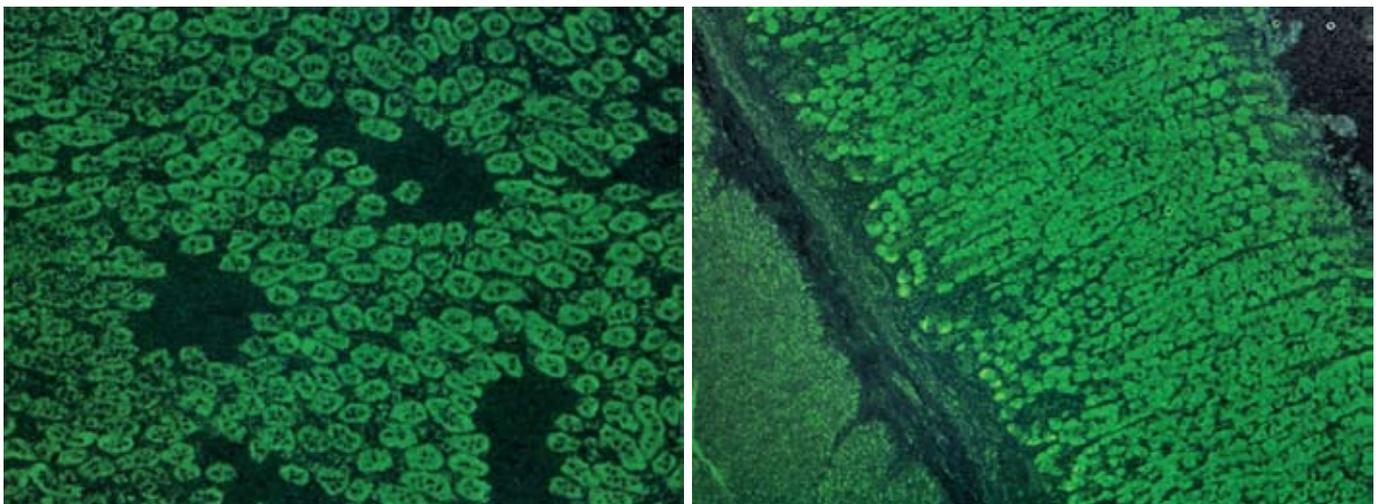


Figura 4. À esquerda, reatividade em túbulos distais na medular renal e em mucosa gástrica à direita.

formas de CBP AAM negativo, o que ocorre em cerca de 5% dos pacientes com essa enfermidade. Esses casos são, também, denominados de colangite autoimune. O padrão de pontos nucleares está relacionado à reatividade contra duas proteínas de pesos moleculares que variam de 78-92kDa e 95-100kDa. A frequência desses marcadores em doentes com CBP varia de 10-45%, e depende do método empregado em sua detecção. Tem sido sugerido que a reatividade do FAN com reatividade contra proteína do poro nuclear esteja relacionada com casos clínicos mais graves de CBP.

Outro fator que interfere na interpretação do FAN nas doenças autoimunes hepáticas é o substrato, pois a sensibilidade de pesquisa desse marcador em células HEp2 é muito elevada, o que diminui a especificidade. Por esse motivo, a triagem do FAN nesse substrato é iniciada a partir da diluição de 1/80, o que prejudica a pontuação pelo escore internacional diagnóstico da HAI que o valoriza a partir de 1/20 em crianças e 1/40 em adultos. Nesse sentido, há quem considere a pesquisa desse autoanticorpo em *imprint* de hepatócitos ou em cortes de tecido hepático, o que na prática, atualmente, é quase inviável, em razão da difusão da técnica utilizando células HEp2 e da definição dos padrões que é de fundamental importância na interpretação desse autoanticorpo.

A pesquisa de especificidades antigênicas (anti-histonas, anti-Ro, anti-La e anti-RNP) não tem significado patogênico nem diagnóstico nas doenças autoimunes do fígado e não está recomendada na rotina. O valor de sua determinação está na caracterização da concomitância de doenças reumatológicas eventualmente presentes.

Antígeno hepático solúvel/antifígado e pâncreas – anti-SLA/LP

Dos marcadores diagnósticos da HAI é o único que não é pesquisado por imunofluorescência indireta. O antígeno alvo está presente na fração solúvel do ultracentrifugado a 150.000g, o que torna sua extração e purificação trabalhosas. É pesquisado por técnicas utilizando antígeno específico de células procariontas e eucariotas. Os trabalhos iniciais empregando células procariontas informavam que o anti-SLA/LP estava presente quase exclusivamente em pacientes com HAI sem outros marcadores ou com AML e/ou com o FAN. Como os pacientes com o anti-SLA/LP apresentavam marcadores da HAI-1 e as manifestações clínicas eram semelhantes às desse subtipo, acreditou-se que fosse mais um marcador da HAI-1 e não marcador de um terceiro tipo de HAI, como chegou a ser considerado. Todavia, a realização da sua pesquisa utilizando células eucariotas sugere que esteja presente em cerca de 50% dos pacientes com HAI-1 ou HAI-2.

REFERÊNCIAS

1. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, Palacios SA, Chiarella JM, Abrantes-Lemos CP, Baggio VL, Laudanna AA, Kalli J. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1906-3.
2. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, Doniach D, Groeschel-Stewart U. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1976;29:403-10.
3. Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, Vilas-Boas LS, Novo NF, Carrilho FJ, Laudanna AA. Thermolabile and calcium-dependent serum factor interferes with polymerized actin, and impairs anti-actin antibody detection. *J Autoimmun*. 2001;17:223-8.
4. Costa M, Rodriguez Sanchez JL, Czaja AJ, Gelpi C. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP(Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2000;121:364-74.
5. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857-64.
6. Farias AQ, Gonçalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, Nakhle MC, Carrilho FJ, Cancado EL. Applicability of the IAHG scoring system to the diagnosis of antimicrochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:887-93.
7. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, Poupon R, Darnis F, Lévy VG, Gripon P, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology*. 1987 Nov-Dec;7(6):1333-9.
8. Marceau G, Lapiere P, Béland K, Soudeyns H, Alvarez F. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection: a case of molecular mimicry? *Hepatology* 2005;42:675-82.
9. 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;12:261-76.
10. Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36:40-51.
11. Terrabou DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo 2008;196p.
12. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, Penner E; International Autoimmune Hepatitis Group. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41:677-83.
13. Worman HJ, Courvalin JC. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2003;2:211-7.

Em comum, com a maioria dos estudos sobre esse marcador está o fato da presença, quase exclusivamente, em pacientes com doença hepática autoimune; de marcar formas mais graves da doença, pacientes que recidivam com mais frequência e de ter associação com antígenos HLA DR3. Mesmo quando presente na hepatite C, os pacientes têm características mais evidentes de autoimunidade.

O antígeno alvo é proteína de 50kDa, uma ribonucleoproteína, que parece estar envolvida no metabolismo da serina selenocisteína, associada ao supressor UGA do RNA transportador (tRNP^{ser/sec}). Há kits comerciais de ELISA para a pesquisa desse marcador, mas não uma unanimidade de qual seria o mais indicado para pesquisa na HAI. Foi recentemente renomeado para SEPSECS [Sep (O-phosphoserine) tRNA:Sec (selenocysteine) tRNA synthase].

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Têm importância relativa no diagnóstico das doenças autoimunes hepáticas, pois são altamente prevalentes na colangite esclerosante primária e HAI-1 (acima de 70%). O único padrão que deve ser valorizado nas doenças hepatogastroenterológicas é o perinuclear atípico (p-ANCA atípico). Diferentemente do c-ANCA e do p-ANCA clássico, cujos antígenos alvos estão definidos como a proteinase 3 e a mieloperoxidase respectivamente, o do p-ANCA atípico não está completamente esclarecido. A isoforma 5 da betatubulina foi recentemente caracterizada como possível fonte antigênica, que poderia ser reconhecida via mimetismo molecular com a proteína FTsZ (precursor evolutivo da betatubulina) envolvida na divisão celular bacteriana.

Do ponto de vista prático, na presença de colestase, a reatividade do p-ANCA atípico sugere o diagnóstico de colangite esclerosante primária, mas não ajuda no diagnóstico diferencial com a HAI, pois pode estar presente nas duas entidades. Esse mesmo marcador, também é encontrado na doença inflamatória intestinal, em especial na retocolite ulcerativa. A positividade não parece ser meramente concomitância de doenças, pois pode estar presente na colangite esclerosante primária associada ou não à doença inflamatória intestinal. Limitação encontrada na detecção do p-ANCA atípico na rotina dos laboratórios é a não especificação adequada da técnica de pesquisa. A fixação dos neutrófilos em etanol permite a identificação dos padrões c-ANCA e p-ANCA. Ao se fixarem os neutrófilos com formaldeído, o padrão p-ANCA clássico transforma-se em citoplasmático, enquanto o atípico não se modifica. Uma forma de caracterizá-lo indiretamente é pesquisar sempre a especificidade contra a proteinase 3 e a mieloperoxidase e definir que o ANCA encontrado é negativo para ambos antígenos conhecidos.

Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo

Joaquín Palma¹, Humberto Reyes^{1,2}, José Ribalta¹, Ismael Hernández², Lorena Sandoval¹, Ramón Almuna³, Juris Liepins³, Fernando Lira³, Manuel Sedano³, Octavio Silva⁴, Dolores Tohá⁵ and Juan Jorge Silva
Departments of ¹Medicine, ²Experimental Medicine, ³Obstetrics and ⁴Neonatology (Eastern Campus) and ⁵Clinical Epidemiology Center, University of Chile School of Medicine, Hospital del Salvador, Santiago, Chile



Prof Dr Mário Kondo

*Prof Adjunto de Gastroenterologia da UNIFESP
Diretor Médico dos Programas de Transplante de Fígado do Hospital AC
Camargo e do Hospital Sírio Libanês*

Colestase da gravidez é entidade rara que acomete 0,5% das gestações. Tem distribuição universal embora haja alguns lugares com incidência maior, como em nossos vizinhos Chile e Bolívia.

Está ligada a um defeito do transporte de sais biliares possivelmente mediado por estrogênios e deve estar também vinculada à mutações do gene regulador da MDR3 (tal como em outras doenças colestáticas).

O quadro clínico típico é de prurido que se inicia em geral após a 30ª semana de gravidez seguido ou não por icterícia (só 15% dos casos). Do ponto de vista materno, embora o prurido possa ser incapacitante, não há dano permanente à saúde e o sintoma desaparece, na quase totalidade dos casos, em até 48 horas após o parto.

Já para o feto as consequências podem ser mais graves. Por causa de insuficiência placentária crônica há todo tipo de complicação: de parto prematuro a óbito fetal. Quanto mais cedo incide a colestase maior o risco fetal, com a 33ª semana sendo o divisor de gravidade. O diagnóstico é clínico mas pode ser subsidiado pela história pregressa de prurido com uso de anticoncepcionais orais, casos na família ou o encontro de sais biliares em dosagem plasmática de jejum superior a 10µmol/l.

O tratamento não está definido. A antecipação do parto, de acordo com a maturidade fetal, deve ser sempre avaliada. O problema fica maior quando o prurido de grande intensidade incide muitas semanas antes de se poder pensar em maturidade fetal.

É neste contexto que Palma *et al.* conduziram este estudo prospectivo randomizado e duplo-cego usando o ácido

ursodesoxicólico na dose de 1g/dia controlado com placebo. O critério de seleção não poderia ser melhor, pois escolheram testar o tratamento no grupo de maior risco, ou seja, as gestantes com prurido intenso antes da 33ª semana de gestação. Entre os objetivos, o desfecho do tempo de gestação e da saúde fetal também são os mais relevantes.

Os autores selecionaram 24 mulheres para o estudo, o que é casuística bastante expressiva para a doença, mas tiveram perda de nove mulheres durante o estudo, terminando a observação com oito tratadas com ácido ursodesoxicólico e sete no grupo placebo.

Do ponto de vista materno houve melhora do prurido e de parâmetros bioquímicos e a droga foi bem tolerada por todas. Já pelo lado dos fetos, os autores observaram período adicional médio de gestação de quatro semanas no grupo tratado, o que se traduziu em maior peso médio dos fetos ao nascer (embora não houvesse diferença estatística entre as médias de peso). Houve um óbito fetal entre as pacientes do grupo placebo.

O número de gestantes acompanhadas e a grande proporção de perdas fazem com que estes resultados sejam tomados com cautela, já que é evidente a probabilidade de erro do tipo II, mas tendo em perspectiva a gravidade da situação e a raridade da doença, os autores demonstraram que a intervenção terapêutica com o ácido ursodesoxicólico, no mínimo, parece segura e, quem sabe, pode ser benéfica, aliviando o prurido materno e garantindo maior tempo de gestação com a consequente maturidade fetal podendo ser alcançada com maior frequência.

Ursacol

ácido ursodesoxicólico

O uso prolongado diminui a progressão da CBP e a necessidade de transplante hepático¹

Estimula a secreção biliar²

Diminui a evolução para o óbito e melhora os sintomas de prurido e fadiga



Referências bibliográficas: 1. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis; The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med. 1994;330:1342-7. 2. Bula do produto. Ursacol®.

Ursacol®, ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contra-indicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calculosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *Ictericia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais, que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precauções e advertências: - *Gerais: Os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento. - Gravidez e/ou lactação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: Com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: *Diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. Posologia e administração:* A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

SAC Zambon: 0800-0177011 - www.zambon.com.br

figadosaudavel.com

Zambon