



Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune

Parte II

Apoio





Diretoria Biênio SBH

Presidente: Edison Roberto Parise

1º Vice Presidente: Cláudio G. Figueiredo Mendes

2º Vice-presidente: Deborah Maia Cresso

3º Vice-presidente: Helma Pinchemel Cotrim

Secretário Geral: Edna Strauss

Secretário Adjunto: Hugo Cheinquer

1º Tesoureiro: Isaac Altikes

2º Tesoureiro: Rodrigo Sebba Aires

Representante Junto á AMB: Edna Strauss

Comissão Título de Especialista

Francisco José Dutra Souto

André Castro Lyra

Leonardo de Lucca Schiavon

Comissão de Admissão

Fernando Wendhausen Portella

Cristiane Alves Villela Nogueira

João Luiz Pereira

Recomendações para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune - Parte II

Comissão Organizadora

Antonio Eduardo Benedito Silva (SP), Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP), Gilda Porta (SP), Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

MÓDULO III: CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

Coordenadora: Cynthia Levy (EUA)

- Tópico I. Formas de apresentação, quadro clínico e critérios diagnósticos** 4
Michelle Harriz (SP) - Hepatologista do Serviço de transplante de fígado do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
Patrícia Marinho Costa de Oliveira (SP) - Doutora em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP.
- Tópico II. Tratamento com o ácido ursodesoxicólico** 7
Cláudia Alves Couto (MG) - Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.
- Tópico III. Tratamento do paciente sem resposta ao ácido ursodesoxicólico** 8
Cynthia Levy (EUA) - Hepatologista, University of Miami Health System.

MÓDULO IV. SOBREPOSIÇÃO DE HEPATITE AUTOIMUNE, CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA E COLÂNGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Coordenadora: Cláudia Alves Couto (MG)

- Tópico I. Diagnóstico** 10
Paulo Lisboa Bittencourt (BA) - Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador, Bahia.
- Tópico II. Tratamento** 12
Alberto Queiroz Farias (SP) - Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do HC da USP.

MÓDULO V. COMPLICAÇÕES DA COLESTASE

Coordenador: Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

- Tópico I. Prurido** 13
Liana Machado de Codes Foulon (BA) - Médica Preceptora da Residência de Gastroenterologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.
- Tópico II. Fadiga e hipercolesterolemia** 14
Edmundo Lopes (PE) - Coordenador da Disciplina de Gastroenterologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.
- Tópico III. Osteoporose e osteopenia** 15
Luciana Lofêgo Gonçalves (ES) - Médica Gastroenterologista da Secretaria Estadual.

MÓDULO VI. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Coordenadora: Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP)

- Tópico I. Colangite de repetição** 17
Janaina Luz Narciso Schiavon (SC) - Professora Adjunta de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC.
- Tópico II. Rastreamento e abordagem do colangiocarcinoma** 19
Tiago Sevá Pereira (SP) - Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia e da Unidade de Transplante hepático da Universidade Estadual de Campinas da Unicamp.
- Tópico III. Transplante em hepatite autoimune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária** 20
Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP) - Médica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.
Mario Kondo - Professor Adjunto da UNIFESP.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune - Parte II

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) promoveu na cidade de São Paulo a I Reunião sobre Doenças Colestáticas e Autoimunes do Fígado com o intuito de promover uma ampla discussão sobre os principais avanços recentes no diagnóstico e no tratamento dessas enfermidades, visando elaborar um documento com diretrizes que possam nortear o manejo dos pacientes com hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária. Em função do sistema adotado, foi escolhido pela atual diretoria da SBH um comitê organizador que elencou os principais temas a serem debatidos em seis módulos; 1) Hepatite Autoimune; 2) Colangite Esclerosante Primária; 3) Cirrose Biliar Primária; 4) Síndromes de Sobreposição; 5) Manifestações da Colestase; 6) Situações Especiais. Nessa publicação trazemos os módulos III, IV, V e VI. Agradecemos a Zambon que participou dessa iniciativa com o comprometimento de levar à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

MÓDULO III: CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

Coordenadora: Cynthia Levy (EUA)

Tópico I. Formas de apresentação, quadro clínico e critérios diagnósticos

Michelle Harriz (SP)

Patrícia Marinho Costa de Oliveira (SP)

Atualmente, mais da metade dos pacientes com cirrose biliar primária (CBP) apresenta-se assintomática ao diagnóstico. Na vigência de sintomas, fadiga e prurido são os mais descritos, presentes em até 70% dos casos. A etiologia da fadiga é desconhecida, mas acredita-se que esteja relacionada à disfunção autonômica. Os pacientes apresentam sonolência diurna e não melhoram com o tratamento da doença. Na avaliação de pacientes com fadiga é preciso excluir hipotireoidismo, insuficiência adrenal, anemia, distúrbios do sono e transtorno do humor depressivo. O prurido é o sintoma mais específico da CBP. Ele pode ser localizado ou difuso, mais grave durante a noite, e muitas vezes incapacitante, interferindo na qualidade de vida. Pode ocorrer meses ou anos antes da icterícia e geralmente apresenta melhora com a progressão da doença. Algumas vezes, o prurido inicia-se na gestação e persiste após o parto, diferentemente da colestase intra-hepática da gravidez, doença em que o prurido desaparece caracteristicamente após o parto. A patogênese do prurido parece ser multifatorial, incluindo alterações na produção e na excreção de sais biliares, alterações nos metabólitos da progesterona e histamina, e aumento na concentração de

opioides endógenos. Recentemente, pesquisas indicaram que os níveis de ácido lisofosfatídico e da autotaxina lisofosfolipase, enzima produtora daquele ácido, estão elevadas e parecem contribuir significativamente na patogênese do prurido.

A presença de sintomas se correlaciona com sobrevida média sem transplante de cinco a oito anos, além do maior risco de desenvolvimento da hipertensão portal. Aproximadamente 25% dos pacientes sintomáticos vão progredir para insuficiência hepática em dez anos.¹

Ao diagnóstico, de 42% a 66% dos pacientes assintomáticos apresentam doença em estágio histológico inicial (I e II) enquanto 82% dos sintomáticos apresentam-na em estágio avançado (III e IV). Os pacientes sintomáticos parecem progredir mais frequentemente para cirrose e suas complicações, além de demonstrarem menor resposta ao tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC).²

Entre as manifestações extra-hepáticas mais comuns, observamos osteoporose, hipercolesterolemia e a hiperpigmentação cutânea. Portadores de CBP em estágio avançado apresentam risco cinco vezes maior para desenvolvimento de osteoporose quando comparados a pacientes em estágio precoce.

Pacientes com CBP AAM negativo não exibem qualquer diferença quanto à apresentação clínica ou progressão da doença quando comparados aos casos AAM positivos. Os anticorpos antinucleares (AAN) estão presentes em 30% a 50% dos casos, e podem apresentar padrões específicos para CBP. Anticorpos anti-gp210 e anti-p62, que à imunofluorescência exibem padrão de envelope nuclear, são considerados marcadores de pior prognóstico, pois associam-se à hepatite de interface e inflamação lobular mais gra-

ve e à presença de ductopenia, o que resultaria em progressão mais frequente para insuficiência hepática.³ Em contrapartida, o anticorpo anticentrômero, frequentemente encontrado na esclerodermia, quando presente na CBP (o que ocorre em até 30% dos casos) pode ser marcador de desenvolvimento de esclerodermia associada à CBP no futuro.⁴ Estudos recentes vêm discutindo a presença do anticorpo anticentromérico como marcador prognóstico, aparentemente relacionado com maior risco de desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações.³

A frequente associação da CBP com outras doenças autoimunes hepáticas ou extra-hepáticas tem sido considerada uma das justificativas para classificar a CBP como doença autoimune. Ocorrência de sobreposição com hepatite autoimune (CPB/HAI) tem sido descrita na literatura em aproximadamente de 2% a 20% dos casos de CBP.⁵ A síndrome de sobreposição está discutida em detalhes no tópico correspondente.

A síndrome *sicca* é a doença autoimune mais comum, presente em aproximadamente de 60% a 80% dos casos, e deve ser pesquisada com os testes de Schirmer e Rosa Bengala após queixa de xeroftalmia. A tireoidite de Hashimoto está presente em até 20% dos pacientes. A esclerodermia e o fenômeno de Raynaud também é frequentemente associada à CBP, com prevalência que pode variar de 3% a 50% em trabalhos mais antigos.

Publicações de estudos epidemiológicos mais recentes mostram que 8% dos pacientes portadores de CBP apresentavam esclerodermia concomitantemente. Em contrapartida, os portadores de esclerodermia apresentaram positividade para o AAM em 25% dos casos. Há risco aumentado de fenômeno de Raynaud em até quatro vezes em relação à população geral, independentemente da associação com esclerodermia. A prevalência da artrite reumatoide (AR) é de 1,8% a 5,6%, enquanto a prevalência do AAM na AR é de 18%. A associação com polimialgia reumática tem sido descrita em alguns relatos de caso e lúpus eritematoso sistêmico ocorre em 2,7% a 7,5% dos casos de CBP. Quadros autoimunes endocrinológicos, com exceção de tireoidite de Hashimoto, como o diabetes *mellitus* e a doença de Addison são pouco comuns. Entre as doenças gastroenterológicas, encontramos a doença celíaca, prevalente em 6% dos portadores de CBP, enquanto aproximadamente 3% dos pacientes celíacos têm CBP. O rastreio da doença celíaca apenas é recomendado em caso de suspeita clínica.⁶

A alta concordância em gêmeos monozigóticos (63%), a maior prevalência de AAM em familiares de primeiro grau de pacientes com CBP, bem como a frequente associação com outras doenças autoimunes no paciente e em familiares de primeiro grau são sugestivos da participação do componente genético na fisiopatologia da CBP.⁷⁻⁹ Apesar do benefício do rastreamento ainda não ter sido demonstrado, recomenda-se checar a fosfatase alcalina sérica nos parentes de primeiro grau maiores que 18 anos, e se houver alteração, investigar a presença de AAM.

A casuística do grupo de doenças autoimunes e colestáticas do HC-FMUSP é composta de 246 pacientes diagnosticados com CBP no período de 1995 a 2013. Para ilustrar a apresentação da doença na população brasileira, apresentamos um resumo dos dados clínicos e laboratoriais relevantes na tabela 1.

O número de diagnósticos de CBP tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, provavelmente em consequência do maior acesso populacional a testes bioquímicos de rotina em que se evidenciam anormalidades das enzimas colestáticas, permitindo o diag-

nóstico da doença, muitas vezes em fase ainda assintomática. Nessa avaliação inicial, propõe-se o algoritmo descrito na figura 1.

Os critérios diagnósticos propostos classicamente pela AASLD são de fácil aplicação na prática clínica e devem ser adotados na avaliação inicial dos pacientes em que haja suspeita de CBP. A presença de dois dos três critérios abaixo são suficientes para o diagnóstico,¹⁰ incluindo evidências bioquímicas de colestase, com elevação predominante de fosfatase alcalina (FA); presença de anticorpos antimitocôndria (AAM) e análise histológica que revele a presença de colangite destrutiva não supurativa.

A pesquisa de AAM deve ser feita inicialmente por IFI em tecidos de roedores por ser método facilmente disponível e padronizado em nosso país.¹¹ Este marcador está presente em cerca de 90% a 95% dos pacientes. A detecção do AAM em pacientes sem manifestação clínica ou alteração laboratorial é considerada forte marcador do desenvolvimento de CBP, o que ocorre em até 76% dos casos após até dez anos da detecção.

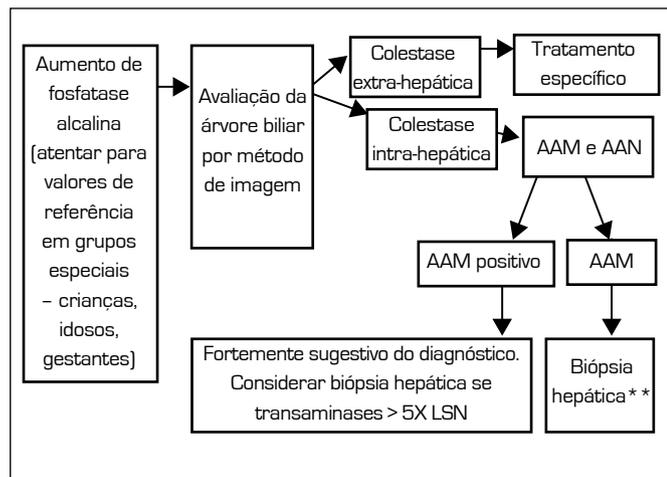
Títulos de AAM inferiores a 1:80 podem estar presentes em indivíduos normais (<1% da população geral), e, portanto, devem ser interpretados com cautela.^{11,12} Os AAM podem estar presentes em outras condições (geralmente em baixos títulos) como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, anemias hemolíticas autoimunes, doença hepática alcoólica e hepatite C.¹³ Sempre que necessária, a confirmação por ELISA ou por *immunoblotting* deve ser feita, para detectar a presença de anticorpos contra enzimas do complexo 2-oxoácido desidrogenase, considerados específicas para CBP, embora sua presença tenha sido descrita em outras situações, como hepatite C e he-

Tabela 1 – Dados da apresentação clínica e laboratorial de 246 pacientes com CBP acompanhados no Hospital das Clínicas – FMUSP (dados não publicados).

Características	Frequência (%)
Apresentação clínica inicial	
Assintomático	101 (41)
Prurido	83 (34)
Fadiga	52 (21)
Hipertensão portal	29 (12)
Exames sorológicos	
AAM	233 (95)
AAN isolado	13 (5)
Anticorpo anti-gp210*	46 (29)
Anticorpo-sp100*	44 (28)
Anticorpo anticentromérico*	39 (25)
IgM (≥ 2x o valor normal)	122 (50)
Doenças autoimunes associadas	
Síndrome <i>sicca</i>	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)

* 159 pacientes testados. AAM: anticorpo antimitocôndria; AAN: anticorpo antinúcleo.

Figura 1 – Algoritmo sugerido para avaliação paciente com evidência bioquímica de colestase.



* * Biópsia não é necessária nos casos AAM negativos mas com anticorpos antinucleares positivos para padrão "nuclear dots" ou "rim-like".

patite autoimune.^{14,15} A pesquisa desses anticorpos é particularmente útil em casos de CBP AAM negativo. A pesquisa por ELISA ou *immunoblotting* dos marcadores anti-gp210 e anti-sp100 também é útil neste contexto, mas deve ser feita em laboratórios especializados em centros terciários, considerando custo e estrutura necessária para sua realização.

Além do AAM, deve-se pesquisar anticorpos antinucleares (AAN), detectados em até metade dos pacientes. Os padrões nucleares tipo membrana nuclear (*rim-like membranous pattern*), direcionado aos antígenos gp210 e p62, e nuclear pontilhado com pontos isolados (*multiple nuclear dots*), direcionado a várias proteínas, incluindo sp-100 e proteína promielocítica, são exemplos de AAN considerados específicos para CBP. Outro padrão que, embora não específico, pode ser encontrado na CBP é o centromérico.¹⁶ Esse padrão com frequência, mas nem sempre, está presente em portadores das enfermidades esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren ou com fenômeno de Raynaud isolado. Portanto, a pesquisa dos padrões do AAN pode ser útil para diagnóstico de CBP AAM negativo. Além disso, a reatividade de anticorpos anti-gp210 e anticentrômero pode estar associada com progressão mais rápida para falência hepática e hipertensão portal, portanto fornecendo informação prognóstica.^{12,17}

A colangite destrutiva não supurativa que envolve os ductos biliares interlobulares é típica, e um dos critérios diagnósticos de CBP. O infiltrado inflamatório é composto por linfócitos, plasmócitos, macrófagos, eosinófilos e algumas vezes por granuloma epitelióide. Quando essa lesão biliar é bastante exuberante, chamamos de lesão biliar florida (*florid duct lesion*). Embora seja útil para avaliar prognóstico e tratamento, a biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico. A biópsia está indicada nos casos em que a pesquisa de AAM é negativa ou com achados atípicos de CBP, como por exemplo na suspeita de síndromes de sobreposição, ou ainda quando outras possibilidades diagnósticas precisam ser descartadas (por exemplo: lesão hepática por drogas, presença concomitante de esteato-hepatite não alcoólica, entre outros).

A avaliação histológica classifica a CBP em quatro estádios: estágio I, caracterizado por infiltrado inflamatório restrito ao espaço portal, com ou sem a colangite destrutiva não supurativa descri-

ta acima; estágio II, que se caracteriza pela presença de hepatite de interface; já no estágio III há distorção da arquitetura hepática e presença de septos de fibrose; finalmente, no estágio IV observa-se cirrose, com nódulos de regeneração. Contudo, o estadiamento da CBP não requer obrigatoriamente a análise histológica e pode ser feito de forma não invasiva, quando estiver indicado.

Métodos não invasivos são promissores na avaliação e no estadiamento de pacientes com CBP, embora os estudos ainda sejam preliminares. Estudo recente buscou identificar variáveis com valor prognóstico em 386 pacientes com CBP.¹⁸ Nesse estudo, o índice APRI (AST/*platelet ratio index*) maior que 0,54 no momento da avaliação inicial relacionou-se com maior risco de óbito ou transplante hepático (RR 2,4), independentemente da resposta ao tratamento com AUCD. A elastografia (FibroScan™) está entre os melhores métodos não invasivos para diagnóstico de estádios mais avançados de fibrose na CBP, especialmente cirrose, com *cut-off* de 16,9 kPa.¹⁹ Em estudo comparativo, sua performance foi melhor que a dos testes bioquímicos, e o aumento da rigidez hepática em exames seriados se relacionou a maior frequência de descompensação clínica, morte ou transplante hepático. Em outro estudo que incluiu 61 pacientes, a elastografia por ARFI (*acoustic radiation force impulse*), apresentou áreas sob a curva ROC (AUROC) de 0,83, 0,93 e 0,9 para os estádios ≥ II, ≥ III, e IV respectivamente.²⁰ Os valores de *cut-off* ideais para as ondas de cisalhamento (*shear wave velocity*) foram 1,51 m/s, 1,79 m/s e 2,01 m/s para estádios ≥ II, III, e IV respectivamente. Considerando a ocorrência por vezes precoce de varizes esofágicas na CBP, o índice de Newcastle é outro meio não invasivo utilizado para prever o risco de varizes (AUROC 0,86), evitando endoscopias desnecessárias.²¹ O cálculo é simples, levando em consideração valores de albumina, da fosfatase alcalina e das plaquetas e pode ser feito pelo link <http://www.uk-pbc.com/media/sites/researchwebsites/uk-pbc/pbc130328.html>. Alternativamente, podemos utilizar o índice prognóstico da Clínica Mayo (*Mayo Risk Score*), em que com valores ≥ 4,5 indicam maior risco de varizes e a necessidade de proceder exame endoscópico.²²

RECOMENDAÇÕES

- 1) Deve-se utilizar os critérios preconizados pela AASLD para avaliação inicial do paciente com CBP (classe I). Pacientes com dois dos três critérios abaixo preenchem critério para diagnóstico de CBP.
 - Elevação crônica da fosfatase alcalina.
 - Presença de anticorpos antimitocôndria.
 - Biópsia hepática que mostre colangite destrutiva não supurativa.
- 2) Quanto à avaliação sorológica: títulos de AAM ≥ 1:80 são considerados significativos (classe I). Anticorpos contra enzimas do complexo 2-oxoácido desidrogenase devem ser solicitados se o AAM não for reagente ou quando os títulos forem < 1:80 ou se o padrão não for típico (classe I).
- 3) Pesquisa e caracterização dos padrões de AAN por IFI em células HEp-2 ou, alternativamente, por *immunoblotting* ou ELISA para AAN específicos para CBP devem ser solicitadas em pacientes soronegativos (classe II a).
- 4) Quanto à biópsia hepática, é recomendada em pacientes AAM negativos e/ou quando houver suspeita de doenças hepáticas associadas (classe I).
- 5) Métodos não invasivos para estadiamento de CBP estão em estudo e ainda não podem ser recomendados rotineiramente (classe II b).

Tópico II. Tratamento com o ácido ursodesoxicólico

Cláudia Alves Couto (MG)

Ácido ursodesoxicólico (AUCDC), o epímero 7-b do ácido quenodesoxicólico, é um ácido biliar hidrofílico natural com menos propriedades hepatotóxicas, que tem sido utilizado há mais de duas décadas para tratamento de pacientes com CBP. Seu efeito na CBP estaria relacionado às suas propriedades citoprotetoras, coleréticas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Atualmente, o AUCDC é recomendado pelas sociedades de hepatologia internacionais americana (AASLD) e europeia (EASL) como tratamento inicial para pacientes com diagnóstico de CBP e elevação de enzimas canaliculares (principalmente a FA), independentemente do estágio histológico da doença. A recomendação baseia-se em vários estudos placebo-controlados, análises combinadas e estudos caso-controle de longo prazo.^{10,23} Recomenda-se de 13 mg a 15 mg/kg/dia de AUCDC, administrado em dose única ou em dose dividida em até quatro vezes, continuamente, para tratamento da CBP. Efeitos colaterais são mínimos e infrequentes, havendo relatos de pequeno ganho de peso no primeiro ano de tratamento e efeitos gastrointestinais menos importantes.

Estudos anteriores ao tratamento com AUCDC mostraram sobrevida média livre de transplante entre 10 e 15 anos em pacientes com CBP sem tratamento. Essa sobrevida era mais baixa em relação à população geral pareada por sexo e idade. O tratamento com AUCDC reduz os níveis séricos de bilirrubinas, FA, GGT, colesterol total e IgM.^{24,25} Verificou-se ainda retardo na progressão histológica da doença e retardo na evolução para hipertensão portal com o uso de AUCDC,²⁶⁻²⁸ embora não tenha sido observado efeito no tratamento de prurido e fadiga. Análise combinada de três estudos controlados que incluíram pacientes acompanhados por até quatro anos observou redução do número de óbitos e aumento na sobrevida livre de transplante no grupo em tratamento.²⁶ Esse benefício foi observado apenas em pacientes com fase avançada da doença, caracterizada por BT maior que 1,4 mg/dL. No entanto, devido à conhecida evolução lenta da doença em fase inicial (5-10 anos), seria necessário um maior tempo de acompanhamento para comprovar o benefício do tratamento na sobrevida de pacientes em fase inicial. Vários estudos observacionais de longo prazo realizados por diferentes grupos demonstram que o uso de AUCDC, especialmente em pacientes com doença em fases histológicas iniciais e em pacientes com resposta bioquímica, está associado com excelente sobrevida livre de transplante hepático.^{24,29-32} Sugere-se também como evidência adicional do benefício do uso do AUCDC na CBP os números de pacientes transplantados por CBP. Observa-se queda do número de indicações de transplante hepático por CBP nos EUA e na Europa após a utilização de AUCDC em grande escala para tratamento da CBP nas duas últimas décadas.^{33,34}

Metanálises de estudos randomizados da biblioteca Cochrane têm questionado o efeito do AUCDC na sobrevida de pacientes com CBP. Na revisão de 2012, os estudos avaliados permitem concluir que o AUCDC parece melhorar os exames bioquímicos hepáticos, a concentração sérica de bilirrubina e a histologia hepática. Benefícios relacionados ao tratamento com AUCDC na sobrevida geral ou na sobrevida livre de transplante hepático não foram encontrados.³⁵ Reitera-se que a grande maioria dos estudos incluídos^{15,16} apresen-

ta alto risco de *bias*. Outras limitações da metanálise são o relativo pequeno número de pacientes nos estudos incluídos, a heterogeneidade dos estudos que incluíram diferentes doses de AUCDC (incluindo doses subterapêuticas) e o tempo de estudo médio de 24 (3-90) meses insuficiente para a avaliação de sobrevida de uma doença, com sobrevida média de 10 a 15 anos.

A resposta terapêutica ao AUCDC deve ser avaliada principalmente por meio da monitoração das enzimas canaliculares (FA).^{10,23,26} Cerca de 60% dos pacientes apresenta resposta completa. Entre os pacientes que respondem ao tratamento, a melhora bioquímica usualmente pode ser observada entre um e seis meses após o início do tratamento, ocorrendo na maioria dos casos nos primeiros três meses. A resposta típica caracteriza-se por queda inicial rápida da FA, seguida por queda adicional mais lenta e progressiva. Vários critérios para avaliação de resposta ao AUCDC têm sido propostos e validados em diferentes populações. Os principais critérios empregados na literatura estão descritos na tabela 2.³⁶ Ademais, metanálise recém-publicada que incluiu 15 estudos de coorte de longo prazo, realizada pelo *Global PBC Study Group* com 4.845 pacientes, 1.118 com desfecho final, verificou boa correlação entre FA e bilirrubina sérica e sobrevida livre de transplante.³⁷ Quanto maior a redução dos níveis de FA após um ano de tratamento, maior a sobrevida. Os autores consideram que a FA e a bilirrubina total se comportam como bons marcadores de desfecho final e podem ser utilizadas na prática clínica.

Independentemente do critério de resposta empregado, cerca de 40% dos pacientes apresentam resposta insatisfatória ao AUCDC. Pacientes que mantêm as alterações bioquímicas persistentes a despeito do tratamento com AUCDC e os que apresentam piora histológica caracterizam o grupo de não respondedores. Estudos mostram que a ausência de resposta caracteriza um grupo de pior prognóstico.²⁸⁻³⁰ Ductopenia, estágio histológico III-IV e hepatite de interface moderada a grave, bilirrubina >1 mg/dL, níveis séricos baixos de albumina, gradiente de hipertensão portal e *Mayo Risk Score* são fatores pré-tratamento associados ao prognóstico durante o tratamento com o AUCDC.^{27-30,32,36}

Por ser caracteristicamente uma doença que acomete mulheres acima dos 40 anos, a gravidez não é comum em pacientes após o diagnóstico de CBP. As séries de casos de pacientes gestan-

Tabela 2. Diversos critérios de resposta ao tratamento com AUCDC em pacientes com CBP³⁶.

Critérios	Definição
Paris I ²⁴	FA < 3X VN, AST < 2X VN e BT < 1 mg/dL após 1 ano de AUCDC
Barcelona ²⁹	FA queda > 40% ou normalização da FA após 1 ano de tratamento
Roterdã ³¹	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 ³⁰	FA e AST ≤ 1,5 X VN e BT normal após 1 ano de tratamento
Toronto ³²	FA < 1,67 X VR após 2 anos de tratamento com AUCDC

tes com CBP mostram que na maioria dos casos a doença se manteve estável durante a gravidez, sendo comum a exacerbação bioquímica após o parto.³⁸ O prurido pode ser um sintoma de difícil manejo durante a gravidez. O tratamento com AUCD parece ser seguro na gravidez (categoria B, pelo FDA) e durante a amamentação. As séries de caso sugerem que uma gravidez bem-sucedida pode ser uma expectativa em pacientes com CBP. Como durante o uso do AUCD há aumento dos níveis de ácido litocólico, sabidamente com embriotoxicidade, deve ser considerado a sua não utilização durante o primeiro trimestre de gravidez.

Além do AUCD, outras drogas foram testadas para tratamento inicial da CBP e existem vários estudos em andamento. No momento, porém, não existe evidência suficiente na literatura para se recomendar o uso de outras drogas isoladamente ou associadas ao AUCD para o tratamento inicial da CBP. Aumentar a dose de AUCD não se mostrou uma alternativa e não deve ser tentado.

RECOMENDAÇÕES

1) Todos os pacientes com cirrose biliar primária e exames bioquímicos alterados, incluindo os assintomáticos, devem receber tratamento inicial com ácido ursodesoxicólico na dose de 13 mg a 15 mg/dia, uso contínuo (classe I).

2) A resposta ao tratamento deve ser avaliada após um ano, considerando-se FA e bilirrubina (classe II a).

Tópico III. Tratamento do paciente sem resposta ao ácido ursodesoxicólico

Cynthia Levy (EUA)

Ao avaliar o paciente sem resposta ao AUCD é importante certificar-se de que ele esteja seguindo a prescrição corretamente, e excluir a possibilidade de associação com outras enfermidades, como doença celíaca, esteato-hepatite ou síndrome de sobreposição com hepatite autoimune. Para tanto, pode ser necessária uma avaliação serológica adicional e/ou biópsia hepática, a critério do hepatologista. O diagnóstico e o tratamento de síndrome de sobreposição com hepatite autoimune serão discutidos no tópico correspondente.

A resposta bioquímica ao AUCD e ainda alguns métodos não invasivos para estadiamento são utilizados para acompanhamento clínico dos pacientes com resposta insatisfatória ao AUCD. Vários critérios, descritos acima, já foram propostos para identificar pacientes com maior chance de progressão ao óbito ou transplante. Qual seria o melhor critério entre os vários existentes para selecionar os pacientes com pior prognóstico após início do tratamento com AUCD? Em estudo recente, o *Global PBC Study Group*, composto de 15 centros norte-americanos e europeus, avaliou 2.924 pacientes com CBP tratados com AUCD e acompanhados por um tempo médio de sete anos, e concluiu que os critérios de Roterdã e Paris I são os mais robustos no que se refere à relação com sobrevida em dez anos livre de transplante.³⁹ No entanto, outros critérios, como Barcelona e Toronto, também mostraram valor prognóstico independentemente dos critérios de Roterdã e Paris I. O mesmo grupo – *Global PBC Study Group* –, ao analisar um total de 4.845 pacientes, mostrou ainda que tanto a FA quanto a bilirrubina apresentam valor prognóstico.³⁶ Por exemplo, FA > 2x limite superior da normalidade após um ano de tratamento com AUCD se correlacionou com maior frequência de descompensação clínica, óbito ou

transplante hepático, com RR 2,49. A bilirrubina sérica acima de 1 mg/dL também se correlacionou com pior sobrevida em 5, 10 ou 15 anos. De enorme importância, o estudo mostrou que a FA e bilirrubina podem ser usados como fatores prognósticos independentemente das características do paciente (sexo e idade maior ou menor do que 45 anos), estágio histológico da doença (inicial ou avançado) e tratamento com AUCD (tratados e não tratados). Diferentemente da FA, a bilirrubina aumenta tardiamente, quando a doença já progrediu para um estágio em que a função hepática está comprometida. Esses critérios, portanto, são úteis para identificar pacientes com pior prognóstico e que possam se beneficiar de terapias adjuvantes. Apesar dos pacientes com resposta incompleta ao AUCD demonstrarem pior sobrevida em longo prazo quando comparados aos que responderam com normalização ou queda da FA maior do que 40%,²⁹ os primeiros ainda apresentam sobrevida melhor do que a prevista por índices prognósticos, como *Mayo Risk Score*. Portanto, deve-se continuar com o uso de AUCD na dose recomendada de 13 mg a 15 mg/kg/dia. O uso de penicilamina, azatioprina, talidomida, silimarina, colchicina e metotrexato não encontra respaldo na literatura disponível. No entanto, o uso de corticosteroides, como a budesonida, é controverso e será discutido a seguir.

A budesonida é um glicocorticoide não halogenado, absorvido no intestino delgado. Em indivíduos saudáveis, 90% da dose administrada oralmente é metabolizada em sua primeira passagem pelo fígado. Comparada à prednisolona, a budesonida é de 15 a 20 vezes mais potente. Dois estudos randomizados, placebo-controlados, incluíram juntos um total de 116 pacientes e compararam os efeitos da combinação AUCD/budesonida com AUCD/placebo.^{40,41} Os resultados sugerem que a adição de 6 mg a 9 mg/dia de budesonida leva a melhora histológica, tanto da inflamação quanto da fibrose, além de melhora dos parâmetros bioquímicos, comparado a pacientes que recebem AUCD/placebo. No entanto, esse benefício parece se restringir a pacientes em estágio inicial de CBP (estádios III); o uso de budesonida em pacientes com estágio IV CBP foi associado ao desenvolvimento de trombose de veia porta, e deve ser evitado. Além disso, o uso prolongado de budesonida também causa efeitos colaterais típicos dos corticosteroides, incluindo um decréscimo na massa óssea. Outros agentes em investigação incluem os fibratos e os agonistas do receptor nuclear farnesoide X (FXR).

Os fibratos são agonistas do receptor nuclear PPAR-alpha, com propriedades anti-inflamatórias e coleréticas. Vários estudos não controlados vêm mostrando melhora significativa na FA sérica e diminuição do nível de IgM em pacientes com CBP e resposta incompleta a AUCD ao se administrar fibratos.⁴²⁻⁵¹ Nesses estudos, a dose de fenofibrato varia entre 100 mg e 200 mg/dia, e a dose de bezafibrato foi 400 mg/dia. Uma meta-análise incluindo seis estudos randomizados, todos conduzidos no Japão, concluiu que não há evidências nesse momento para confirmar ou refutar um efeito benéfico de bezafibrato em pacientes com CBP.⁵² Todos os estudos foram considerados com alto risco de viés. Portanto, ainda não há estudo randomizado, placebo-controlado, e de boa qualidade para corroborar o uso de fibratos na prática clínica. É importante notar que estudo recente no Japão buscou identificar fatores associados com resposta bioquímica aos fibratos, e concluiu que a presença de atividade inflamatória acentuada, fibrose estágio IV e ductopenia importante estavam associados a falta de resposta.⁵³ Portanto, fibratos também parecem ser mais eficazes em pacientes em estágio inicial de CBP (estádios I e II). Efeitos colaterais atribuídos aos fibratos incluem refluxo esofágico, náusea, mialgia e até hepatite.

O ácido obeticólico é derivado sintético, e cem vezes mais potente, do quenodenoicólico, agonista natural do receptor nuclear farnesoide X (FXR). Quando ativado, esse receptor é responsável direto pela modulação da síntese, metabolismo e excreção dos ácidos biliares. Em estudos de fase 2, pacientes com CBP e resposta incompleta ao AUDC foram randomizados para receber ácido obeticólico ou placebo em combinação com o AUDC.^{54,55} O grupo que recebeu ácido obeticólico demonstrou queda significativa da FA sérica em comparação ao grupo que recebeu placebo. O prurido foi efeito colateral importante, especialmente nos pacientes que receberam doses mais altas de ácido obeticólico.

RECOMENDAÇÕES

- 1) Deve-se avaliar a resposta bioquímica após um ano de tratamento com AUDC, a fim de melhor determinar o prognóstico do paciente [classe II a].
- 2) Não há consenso quanto ao melhor conjunto de critérios de resposta ao AUDC. Sugerimos usar uma combinação de bilirrubina ≤ 1 mg/dL e/ou FA $\leq 2x$ limite superior da normalidade [classe II a].
- 3) Não há consenso quanto ao tratamento dos pacientes com resposta incompleta ao AUDC. Recomenda-se reavaliar a aderência ao tratamento e considerar a possibilidade de diagnósticos alternativos. O uso de budesonida pode ser considerado em pacientes com CBP estágio II e resposta incompleta ao AUDC [classe II b].
- 4) Ainda não há evidência suficiente para recomendar o uso rotineiro de fibratos ou agonistas FXR em pacientes com resposta incompleta ao AUDC [classe II b].

REFERÊNCIAS

1. Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* 2012;4:61-71.
2. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35(2):636-41.
3. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45(1):118-27.
4. Hirschfield GM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: one disease with many faces. *Isr Med Assoc J* 2011;13(1):55-9.
5. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27(7):417-23.
6. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis* 2014;34(3):352-60.
7. Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, et al. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(8):873-8.
8. Mantaka A, Koulentaki M, Chlouverakis G, et al. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates. *BMC gastroenterol* 2012;12:110.
9. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of anti-mitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):785-92.
10. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(1):291-308.
11. Francescantonio PL, Cruvinel W de M, Dellavance A, et al. IV Brazilian guidelines for autoantibodies on HEp-2 cells. *Rev Bras Reumatol* 2014;54(1):44-50.
12. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34(3):334-40.
13. Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Sefik-Bukilica M, Petrovic R. Clinical and serological follow-up of 71 patients with anti-mitochondrial type 5 antibodies. *Lupus* 2007;16(10):788-93.
14. Chantran Y, Ballot E, Johanet C. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: antimitochondrial autoantibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(4):431-3.
15. Miyakawa H, Tanaka A, Selmi C, et al. Serum reactivity against bacterial pyruvate dehydrogenase: increasing the specificity of anti-mitochondrial antibodies for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Clin Dev Immunol* 2006;13(2-4):289-94.
16. Granito A, Muratori P, Quarneri C, Pappas G, Cicola R, Muratori L. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12(1):65-74.
17. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52(5):745-58.
18. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014;60(6):1.249-58.
19. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56(1):198-208.
20. Zhang DK, Chen M, Liu Y, Wang RF, Liu LP, Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clin radiol* 2014;69(8):836-40.
21. Patanwala I, McMeekin P, Walters R, et al. A validated clinical tool for the prediction of varices in PBC: the Newcastle Varices in PBC Score. *J Hepatol* 2013;59(2):327-35.
22. Levy C, Zein CO, Gomez J, et al. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):803-8.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
24. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48(3):871-7.
25. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD000551.
26. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(3):884-90.
27. Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72(12):1.137-40.
28. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128(2):297-303.
29. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130(3):715-20.
30. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55(6):1.361-7.
31. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136(4):1281-7.
32. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2186-94.
33. Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, et al. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC gastroenterol* 2010;10:144.
34. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(11):1.313-5.

35. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000551.
36. Czul F, Peyton A, Levy C. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. *Clin Liver Dis*. 2013;17(2):229-42.
37. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate endpoints of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147(6):1338-49.
38. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Ward S, Cheung A, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(7):1179-85.
39. Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Hirschfield GM, Janssen HL, Kumagi T, et al. Defining optimal laboratory response criteria in UDCA treated primary biliary cirrhosis. Results of an international multicenter long term follow-up study. *Hepatology* 2013;58(4):249A.
40. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117(4):918-25.
41. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41(4):747-52.
42. Iwasaki S, Akisawa N, Saibara T, Onishi S. Fibrate for treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007;37 Suppl 3:S515-7.
43. Levy C, Peter JA, Nelson DR, et al. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):235-42.
44. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013;57(5):1.931-41.
45. Dohmen K, Mizuta T, Nakamuta M, Shimohashi N, Ishibashi H, Yamamoto K. Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10(6):894-8.
46. Ohira H, Sato Y, Ueno T, Sata M. Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2.147-9.
47. Nakamuta M, Enjoji M, Kotoh K, Shimohashi N, Tanabe Y. Long-term fibrate treatment for PBC. *J Gastroenterol* 2005;40(5):546-7.
48. Han XF, Wang QX, Liu Y, et al. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy. *J Dig Dis* 2012;13(4):219-24.
49. Walker LJ, Newton J, Jones DE, Bassendine MF. Comment on biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;49(1):337-8; author reply 338.
50. Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38(6):557-64.
51. Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *J Gastroenterol*. 2014.
52. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:CD009145.
53. Komori A, Nakamura M, Aiba Y, Kugiyama-Yasunaga Y, Bekki S, Sasaki R, et al. Who may have treatment benefits with fibrates in primary biliary cirrhosis: a single center retrospective observational cohort analysis. *J Hepatol*. 2013;58:S387.
54. Mason A, Luketic V, Lindor K, Hirschfield G, Gordon S, Mayo M, et al. 2 farnesoid-x receptor agonists: a new class of drugs for the treatment of pbc? an international study evaluating the addition of int-747 to ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2010;52:S1-S2.
55. Kowdley KV, Hirschfield GM, Chapman R, Vincent C, Jones D, Pares A, et al. Long term treatment of primary biliary cirrhosis with FXR agonist obeticholic acid shows durable efficacy. *J Hepatol* 2014;60(1):S192-S3.

MÓDULO IV. SOBREPOSIÇÃO DE HEPATITE AUTOIMUNE, CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA E COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Coordenadora: Cláudia Alves Couto (MG)

Tópico I. Diagnóstico

Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

As síndromes de sobreposição (SS) foram inicialmente descritas pelo achado em um mesmo paciente de características típicas de mais de uma doença hepática autoimune (DHAI). Estas SS podem se manifestar conjuntamente ao diagnóstico de DHAI ou surgir sequencialmente durante sua evolução. A maioria dos casos de SS descritos em adultos ocorre entre cirrose biliar primária (CBP) e hepatite autoimune (HAI) [HAI/CBP], enquanto a SS de colangite esclerosante primária (CEP) e HAI [HAI/CEP] é mais comumente encontrada em crianças. A sobreposição de CBP e CEP é raramente relatada.^{1,2} As SS podem ser consideradas como: 1) apresentação sequencial de duas doenças distintas; 2) presença concomitante de duas DHAI bem definidas; 3) espectro contínuo e flutuante de alterações clínicas, laboratoriais e histológicas comuns a mais de uma DHAI; 4) entidade bem definida e bem caracterizada de sobreposição entre duas DHAI; ou 5) presença de uma DHAI bem definida com características peculiares a outras DHAI.^{1,3} A dificuldade na caracterização das SS é decorrente da ausência de critérios diagnósticos uniformes que facilitem sua identificação; presença de várias designações arbitrárias e imprecisas, tais como formas mistas e variantes, síndromes de imbricamento, síndromes marginais e de sobreposição, incluindo ainda colangite autoimune e colangite esclerosante autoimune (CEA), proposições recentes para denominar, respectivamente, HAI/CBP e HAI/CEP.^{1,2} O termo colangite autoimune foi criado para caracterizar pacientes com critérios clínicos, laboratoriais e histológicos de CBP sem AAM (anticorpo antimitocôndria) que apresentassem AAN (anticorpo antinúcleo) e resposta a imunossupressão (IS). Ele não é mais empregado por se reconhecer atualmente que estes pacientes são apenas portadores de uma variante sorológica da CBP. A adoção do termo CEA é controversa, sendo mais empregada para descrever HAI/CEP em crianças.⁴ Já as manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas das SS são muito variadas, sendo importante ressaltar que muitas das características típicas de uma DHAI podem ser observadas em outra DHAI sem caracterizar obrigatoriamente presença de SS (tabela 3). Não existe agente etiológico ou mecanismo patogênico peculiar nas SS, muito embora a predisposição genética ligada ao HLA seja compartilhada na HAI e CEP.^{5,6} O impacto da presença dessas manifestações de SS de mais de uma DHAI na história natural da doença também não é bem conhecido, mas tem sido descritos maior frequência de falência terapêutica com IS, maior risco de progressão para cirrose hepática (CH), descompensação da CH, óbito e indicação de transplante na HAI/CEP quando comparada a HAI.^{1,4,7} O prognóstico da HAI/CEP é melhor do que aquele relacionado a CEP e pior do que aquele relacionado a HAI.² Ademais, alguns estudos demonstraram menor resposta ao AUDC, maior progressão da CH e maior risco de descompensação da CH na HAI/CBP quando comparada a CBP clássica.⁸ Mais de 350 casos de SS foram relatados na literatura médica, incluindo:^{1,4,7}

Tabela 3: Caracterização clínica, histopatológica e imunológica em hepatite autoimune [HAI], cirrose biliar primária [CBP] e colangite esclerosante primária [CEP].

	HAI	CBP	CEP
Sexo feminino	60%-75%	>90%	30-35%
Idade	Variável	30-65 anos	30-50 anos
ALT/AST	3-10x VN, pode ser normal	Normal ou pouco elevada	Normal ou pouco elevada
Fosfatase alcalina	Pode estar elevada 0-2x VN	Elevada > 3xVN	>3x VN pode ser normal
Biópsia hepática	Importante para o diagnóstico	Não necessária	Não necessária
Hepatite de interface	Típica	Alguns casos	Alguns casos
Inflamação portal	Infiltrado linfoplasmocitário portal moderado a intenso	Infiltrado linfocitário portal	Infiltrado linfocitário portal
Alteração biliar	Em até 24% dos casos	Típica: lesão ductal florida	Típica: colangite fibro-obliterativa
Granulomas	Raros	Típico	Raros, podem ser encontrados
Imunoglobulinas (Ig)	Hipergamaglobulina, IgG 1.2-3x VN	IgM	IgG, IgM
AAN	70-80%	>30% (anti-gp210 anti-Sp100)	8%-77%
AAML	70%-80%	Ocasional	0%-83%
AAA	70%	Raro	Raro
Anti-SLA	10%-30%	Ocasional	Pode ser positivo
pANCA	50%-96% atípico frequente	Frequente	26%-94%
AAM	Raro Anti-PDC E2 raro	90-95%, Anti-PDC E2 específico	Ocasional
Alterações biliares à CPRM ou RE	Discretas em até ¼ dos casos Anti-PDC E2 raro	?	Típicas em 90%-100% dos casos

Adaptado^{2,7,8,10} VN: valor normal; AAN: anticorpo antinúcleo; AAML: anticorpo antimúsculo liso; AAA: anticorpo antiactina; Anti-SLA: anticorpo antiantígeno hepático solúvel; p-ANCA: Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear; AAM: anticorpo antimitocôndria; CRE: colangiografia endoscópica retrógrada; CPRM: colangiografia por ressonância magnética

Pacientes com critérios de HAI que apresentavam: a) perfil bioquímico colestático ou misto; b) elevação de IgM; c) lesão biliar ou granulomas; d) ausência de marcadores sorológicos e/ou presença de AAM ou anti-M2; e) ausência de resposta ao tratamento imunossupressor; f) associação com doença inflamatória intestinal (DII) achados colangiográficos compatíveis ou sugestivos de CEP.

Pacientes com critérios de CBP que exibiam: a) elevação desproporcional de aminotransferases acima de 5 vezes o valor normal; b) elevação de IgG; c) ausência de AAM e/ou anti-M2; d) presença de AAN e/ou AAML; e) atividade histológica portal e lobular proeminentes ou achados típicos de HAI; f) ausência de resposta ao AUDC; e g) resposta ao tratamento com IS.

Pacientes com critérios de CEP ou colangite esclerosante de pequenos ductos que tinham: a) elevação desproporcional de aminotransferases; b) presença de AAN e/ou AAML; c) atividade histológica portal e lobular proeminentes ou achados típicos de HAI; d) granulomas; e) resposta a IS.

Vários estudos tentaram caracterizar a presença de HAI/CBP usando critérios descritivos, incluindo os critérios de Paris (tabela 4)⁷ e os critérios originais, revisados e simplificados do *International Autoimmune Hepatitis Study Group* (IAIHG).² Nesses relatos, HAI/CBP foi identificada em 1%-11%, 7%, 3%-25% e 6% dos pacientes com diagnóstico inicial de HAI ou CBP, empregando, respectivamente, os critérios de Paris e os critérios originais, revisados e simplificados do IAIHG.⁷ Empregando os critérios revisados do IAIHG, foi reconhecida a presença de HAI/CEP em 7,4% a 14% dos pacientes com CEP.² Além disso, achados colangiográficos de CEP foram encontrados em 49% das crianças com HAI e em apenas de 1,7% a 10% dos adultos com a doença.^{4,9,10} Devido à dificuldade de estabelecer critérios diagnósticos padronizados na literatura, a maioria dos autores prefere não considerar a SS como uma entidade nosológica distinta. Recentemente, o IAIHG recomendou que o diagnóstico de SS não seja baseado no emprego dos critérios propostos para diagnóstico de HAI e que sempre seja enfatizando a DHAI preponderante no paciente, adicionando-se ao diagnóstico principal de HAI, CBP, CEP ou colangite esclerosante de pequenos ductos a presença e características da doença secundária que esteja em sobreposição com a principal.² Por um lado, aspectos histológicos e colangiográficos são importantes para a descrição da HAI com características de CEP e vice-versa. Por outro, a elevação desproporcional de aminotransferases maior que cinco vezes o valor normal e a presença de hepatite de interface são importantes para descrever a CBP com

Tabela 4: Critérios de Paris para diagnóstico de síndrome de sobreposição CBP-HAI.

HAI (dois ou mais critérios)
ALT > 5 x VN
AAML ou IgG > 2 x VN
Histologia hepática com hepatite de interface (moderada/acentuada)
CBP (dois ou mais critérios)
FA > 2 x VN ou GGT > 5 x VN
AAM
Histologia hepática com colangite crônica granulomatosa

Adaptado⁷. VN: valor normal; AAM: anticorpo antimitocôndria; AAML: anticorpo antimúsculo liso; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamilttransferase; ALT: alanino aminotransferase

características de HAI. Os critérios de Paris (tabela 4) foram considerados pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) como de alta acurácia para diagnóstico de SS de HAI e CBP, sendo recomendado sempre considerar a evidência histológica de hepatite de interface para descrever a HAI com características de CBP ou vice-versa.³

RECOMENDAÇÕES

- 1) Doenças autoimunes do fígado devem ser categorizadas de acordo com suas características predominantes como HAI, CBP, CEP e colangite esclerosante de pequenos ductos. Síndromes de sobreposição não devem ser consideradas entidades diagnósticas distintas, uma vez que as manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas das SS são muito variadas e muitas das características típicas de uma DHAI podem ser observadas em outra DHAI sem caracterizar obrigatoriamente presença de SS (classe II b).
- 2) Na presença, em um mesmo indivíduo, de características clínicas, laboratoriais, histológicas e colangiográficas relevantes de mais de uma doença autoimune, deve-se acrescentar ao diagnóstico da doença autoimune preponderante a presença das características de outra doença (classe II b).
- 3) Critérios de pontuação do IAIHG não devem ser empregados para categorizar subgrupos de pacientes com HAI/CEP e HAI/CBP (classe II a).
- 4) O manejo dos pacientes com HAI com características de CEP e vice-versa, e HAI com características de CBP e vice-versa, deve ser conduzido preferencialmente em centros de referência com expertise para diagnóstico e tratamento dessas síndromes (classe II b).
- 5) Os critérios de Paris podem ser úteis para a caracterização de HAI/CBP, mas não estão suficientemente validados para aplicação diagnóstica rotineira (classe II b).

Tópico II. Tratamento

Alberto Queiroz Farias (SP)

Imunossupressão com corticosteroides (prednisona ou budesonida) isoladamente ou preferencialmente associado à azatioprina é o tratamento-padrão para a HAI. Já o AUCD é recomendado para a CBP, visando a reduzir a progressão da doença, tendo impacto na sobrevida livre de transplante de fígado. O uso de AUCD para a CEP é controverso, mas foi associado a melhora bioquímica da doença em doses convencionais (13 mg a 15 mg/kg/dia) e elevadas (17 mg a 23 mg/kg/dia) e a efeitos adversos com maior risco de descompensação da doença e menor sobrevida no uso de doses ainda mais elevadas (28 mg a 30 mg/kg/dia).^{7,11} Não existem estudos randomizados bem conduzidos na literatura que tenham incluído um número significativo de pacientes bem caracterizados com HAI/CBP e HAI/CEP. É importante também ressaltar que os critérios diagnósticos para definição de SS e os parâmetros referentes a resposta terapêutica nesses estudos não foram padronizados. Alguns estudos retrospectivos e relatos de caso avaliaram tratamento da HAI/CBP e HAI/CEP com AUCD, imunossupressão (IS) ou AUCD associado a IS (AUCD+IS). A maioria relatou melhora bioquímica com uso de AUCD+IS.^{2,7} Estudos de Alemanha, Japão e Reino Unido,^{7,12,13} incluindo 58 pacientes com HAI/CBP que foram tratados com AUCD+IS, descreveram resposta bioquímica na maioria dos pacientes tratados. Estudo francês que avaliou 17 pacientes com HAI/CBP tratados

com AUCD (n=11) ou AUCD+IS (n=6) por 7,3 anos descreveu melhora bioquímica mais frequente e redução significativa de progressão da fibrose no grupo que recebeu AUCD+IS. Resultados diferentes foram relatados em outro estudo¹⁵ que não observou diferença na resposta ao AUCD nos pacientes com HAI/CBP e CBP. Meta-análise recente envolvendo sete estudos relatou maior resposta bioquímica e histológica no grupo de pacientes tratados com AUCD+IS quando comparados com aqueles tratados apenas com AUCD.¹⁶ O IAIHG recomenda individualizar o tratamento dos pacientes com CBP com características de HAI ou vice-versa.² O uso de AUCD pode ser associado ao emprego de corticoides com ou sem azatioprina para o tratamento destes pacientes. Alternativamente, pode-se iniciar tratamento com AUCD, considerando a adição da IS nos casos de resposta não satisfatória.^{2,8} Relatos de caso de resposta bioquímica com uso de ciclosporina ou micofenolato de mofetil, em substituição a azatioprina, já foram descritos para pacientes refratários a IS convencional.^{2,8}

O tratamento da HAI/CEP com IS ou AUCD+IS foi associado a melhora bioquímica em vários casuísticas e relatos de casos,^{2,11} com maior frequência de resposta observada em pacientes pediátricos.⁴ Pequenas casuísticas da Holanda (n=9) e Itália (n=7) relataram melhora bioquímica nos pacientes com HAI/CEP tratados com IS ou AUCD+IS.^{17,18} Estudos subsequentes de Reino Unido e Suécia descreveram resposta bioquímica, respectivamente, em 14/16 e 16/24 pacientes tratados com IS.^{7,19} Estudo alemão subsequente²⁰ também demonstrou melhora bioquímica com IS associada ou não ao AUCD na maioria dos pacientes com HAI/CEP, mas progressão da doença para cirrose hepática, a despeito da resposta, foi documentada em 75% dos casos no intervalo médio de 12 anos. Em crianças, a resposta ao tratamento com AUCD+IS foi melhor do que aquela relatada para adultos com resposta bioquímica observada em 23/27 pacientes tratados.⁴

O IAIHG recomenda individualizar o tratamento dos pacientes com HAI com características de CEP ou vice-versa.² O uso de corticoides com ou sem azatioprina deve ser considerado para o tratamento desses pacientes. O consenso da EASL recomenda associação de tratamento com AUCD,³ diferentemente do consenso americano, que não indica uso do AUCD para CEP ou HAI/CEP.^{2,11}

RECOMENDAÇÕES

- 1) Pacientes com CEP e CBP com características de HAI devem ser considerados para tratamento imunossupressor (classe II b).
- 2) Pacientes com HAI com características de CBP podem se beneficiar do uso combinado de AUCD e de tratamento imunossupressor (classe II b).
- 3) A adição de AUCD, em doses convencionais, a IS em pacientes com HAI com características de CEP pode ser aventada, mas os dados são ainda mais escassos quando comparados com aqueles disponíveis para a HAI com características de CBP.

REFERÊNCIAS

1. Couto CA, Bittencourt PL. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da Hepatite Autoimune. In: Paulo Roberto Savassi Rocha; Luiz Gonzaga Vaz Coelho; Marcelo Sanches (Org.). Tópicos em Gastroenterologia XIII. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004.
2. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54(2):374-385.

3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. Aug 2009;51(2):237-267.
4. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33(3):544-553.
5. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado EL, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(7):1906-13.
6. Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Goldberg AC. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis in Brazil is associated with HLA-DRB1*13 but not with tumor necrosis factor alpha-308 promoter polymorphism. *Gut* 2002;51(4):609-10.
7. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(2):209-20.
8. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis* 2014;34(3):352-60.
9. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50(2):528-37.
10. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008;47(3):949-57.
11. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1.273-91.
12. Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29(4):1.078-84
13. Yoshioka Y, Taniai M, Hashimoto E, Haruta I, Shiratori K. Clinical profile of primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: Importance of corticosteroid therapy. *Hepatol Res* 2014;44(9):947-55.
14. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44(2):400-6.
15. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35(2):409-13.
16. Zhang Y, Lu J, Dai W, et al. Combination therapy of ursodeoxycholic Acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:490731.
17. Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33(4):543-8.
18. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1.516-22.
19. Olsson R1, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med* 2009;20(2):190-6.
20. Lüth S, Kanzler S, Frenzel C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(1):75-80.

MÓDULO V. COMPLICAÇÕES DA COLESTASE

Coordenador: Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

Tópico I. Prurido

Liana Machado de Codes Foulon (BA)

O prurido é uma manifestação sensorial que pode ocorrer em diversas enfermidades de causas endócrina, metabólica, hepatobiliar, neoplásica e infecciosa. Nas doenças hepatobiliares, o prurido é particularmente associado a doenças colestáticas. Na colestase, ocorre uma redução na formação ou no fluxo da bile que pode ocorrer no hepatócito (colestase hepatocelular), nos ductos biliares interlobulares (colestase colangiocelular) e nos ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos (colestase obstrutiva)

A prevalência do prurido nas diversas doenças hepáticas colestáticas varia consideravelmente. O prurido é o principal sintoma da colestase intra-hepática da gravidez (CIHG), ocorre em cerca de 70% a 80% dos pacientes com CBP e CEP, diminuindo de frequência com a progressão da doença, e em 16% a 45% das colestases obstrutivas por cálculo ou tumor.¹ O prurido pode ser leve e tolerável, mas pode também reduzir de forma dramática a qualidade de vida do paciente, gerando privação do sono, fadiga, sintomas depressivos e até ideação suicida. O prurido na colestase exibe um ritmo circadiano, com maior intensidade no período vespertino e noturno. Ele habitualmente é generalizado, mas pode ter distribuição específica nos membros, palmas e plantas. A pele não apresenta lesões primárias, mas escoriações e *prurigo nodularis* podem ser vistos. A dor desencadeada pelo ato de coçar de forma vigorosa se associa ao alívio do prurido. Nas mulheres, o prurido se exacerba na fase pré-menstrual e no final da gravidez.

O mecanismo fisiopatogênico do prurido colestático ainda não é bem definido. Estudos recentes mostraram que o prurido e a dor são transmitidos por vias aferentes distintas. Substâncias prurítogênicas se ligam a vários receptores nas terminações nervosas na pele. Receptores das famílias da histamina, PAR2, IL-31, TRP, Mrg, bem como o ácido lisofosfatídico (ALP) estão envolvidos na patogênese do prurido. Descobertas recentes indicam que o ALP, um potente ativador neuronal, bem como a autotaxina (ATX), enzima que forma o ALP, são elementos-chave na patogênese do prurido na colestase. Sais biliares, histamina, μ -opioides e serotonina têm sido também implicados na patogênese do prurido colestático, sem nenhuma correlação definida entre seus níveis séricos e a intensidade do prurido. Já a atividade sérica da ATX se correlaciona com a intensidade do prurido e com a resposta ao tratamento em pacientes com prurido colestático, mas não com outras formas de prurido.¹⁻³

Opções terapêuticas para o prurido na colestase são limitadas a poucos estudos baseados em evidências.^{3,4} Intervenções devem primariamente focar no tratamento da doença de base, o que muitas vezes leva a melhora do prurido. Então, o racional terapêutico baseia-se nos seguintes passos:

1) Remover o prurítogênio da circulação entero-hepática com resinas de troca não absorvíveis, como a colestiramina ou o colestipol, na dose de 4 g para a colestiramina, de uma a quatro vezes ao dia. Resinas devem ser dadas com intervalos de até quatro horas de

quaisquer outras medicações e, durante seu uso, níveis séricos de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorados.

2) Modificar o metabolismo dos possíveis pruritogênicos no fígado ou intestino com indutores enzimáticos como rifampicina. Essa droga, considerada como tratamento de segunda linha, pode ser iniciada na dose de 150 mg/dia, com dose máxima de 600 mg/dia. Enzimas hepáticas devem ser monitoradas pelo risco de hepatotoxicidade, que é observado em até 12% dos casos.

3) Modificar a percepção da dor e/ou prurido com antagonistas opioides e inibidores seletivos de recaptção da serotonina como o naltrexone e a sertralina. O naltrexone deve ser considerado como terapia de terceira linha, iniciando-se com posologia de 12,5 mg/dia até a dose máxima de 50 mg/dia, sendo habitualmente indicado após documentação da falta de eficácia ou intolerância às doses máximas de colestiramina e rifampicina. A sertralina pode ser usada em pacientes resistentes aos tratamentos mencionados acima, na dose máxima de 100 mg/dia.

4) Remover os possíveis pruritogênicos da circulação através de métodos invasivos como drenagem nasobiliar ou biliar externa, plasmaférese ou diálise com albumina. As abordagens invasivas devem ser consideradas em pacientes não responsivos ou com colestases familiares. Não há evidência que suporte o uso de AUDC para alívio do prurido nas doenças colestáticas, com exceção da CIHG, em que a droga se torna o agente de escolha para tratamento inicial. O uso de AUDC também pode ser considerado para tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) 1, 2 e 3. Derivação biliar externa, antes da indicação de transplante de fígado, deve ser aventada para o tratamento de casos refratários de PFIC 1 e 2. Transplante de fígado deve ser considerado na PFIC 3 na ausência de resposta a AUDC. O prurido na colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC) pode ser revertido com uso de rifampicina associada ou não a colestiramina.⁴

O uso dos anti-histamínicos para prurido não é recomendado pela falta de eficácia estabelecida.

A utilização de escala visual análoga (EVA) pode ser útil na quantificação do prurido e na avaliação da resposta terapêutica: 0 a 3 – prurido leve; 4 a 8 – prurido moderado; 9 a 10 – prurido intenso.⁵

A escala 5-D pruritus também é um instrumento confiável para quantificar o prurido crônico, tendo forte correlação com a EVA, podendo ser empregada para avaliação do prurido na colestase.⁶

A colestiramina, rifampicina, naltrexone e sertralina são drogas recomendadas pelos *guidelines* europeus⁴ e norte-americanos⁷ e devem ser prescritas de forma escalonada para o controle do prurido colestático. Pacientes não responsivos a essas medidas devem ser considerados como refratários ao tratamento. Eles podem ser submetidos a terapias experimentais, caso disponíveis, incluindo: ondansetrona (de 4 mg a 24 mg/dia), fenobarbital (de 2 mg a 5 mg/kg/dia), propofol (de 10 mg a 15 mg IV em bólus, 1 mg/kg/hora), lidocaína (100 mg/dia), fototerapia UVB, diálise com albumina extracorpórea, plasmaférese e drenagem nasobiliar. O transplante de fígado é considerado como última opção terapêutica, quando outras intervenções possíveis forem ineficazes ou indisponíveis.^{2,7,8,9}

A opção do transplante de fígado suscita discussões em relação à escassez de órgãos e prioridades para alocação do fígado. Casos refratários de prurido devem ser submetidos, de acordo com a legislação brasileira, à Câmara Técnica Nacional para avaliação de situação especial, a exemplo do que ocorre para carcinoma hepatocelular, ascite refratária e casos selecionados de colangite de repetição e encefalopatia.

RECOMENDAÇÕES

1) Prurido é frequentemente observado nas doenças colestáticas do fígado, tendendo a diminuir ou desaparecer com a progressão da doença para cirrose hepática (classe I).

2) O tratamento do prurido deve ser escalonado com medicamentos de primeira linha: colestiramina (de 4 mg a 16 g/dia); segunda linha: rifampicina (de 150 mg a 600 mg/dia); terceira linha naltrexone (de 12,5 mg a 50 mg/dia); e quarta linha: sertralina (de 50 mg a 100 mg/dia) (classe I - II a).

3) O prurido refratário deve ser considerado na ausência de resposta objetiva com as doses máximas de colestiramina, rifampicina, naltrexone e sertralina (classe I).

4) O uso de anti-histamínicos e AUDC não pode ser recomendado para tratamento de prurido de forma geral, mas o AUDC pode ser benéfico para a CIHG e casos selecionados de PFIC (classe I).

5) O transplante de fígado deve ser considerado em casos de prurido refratário associado a redução importante de qualidade de vida, na indisponibilidade ou ausência de resposta ao tratamento com outros agentes farmacológicos ou intervenções experimentais (classe II b).

Tópico II. Fadiga e hipercolesterolemia

Edmundo Lopes (PE)

Fadiga é sintoma comum na prática clínica, sobretudo em pacientes com colestase, particularmente nos portadores de CBP. Estima-se que de 40% a 80% dos pacientes com CBP tenham fadiga, sendo que metade deles acredita que a fadiga seja o principal sintoma da doença.⁹⁻¹¹ Atualmente, alguns autores consideram a CBP uma doença sistêmica, pois os mecanismos fisiopatológicos da fadiga incluem alterações degenerativas do sistema nervoso central que regulam o sono e as funções autonômicas, além da disfunção mitocondrial muscular, que aumenta o metabolismo anaeróbico. A intensidade da fadiga não guarda correlação com a gravidade da doença hepática. Sua avaliação e tratamento em pacientes com colestase são complexos. Inicialmente, faz-se necessário afastar outras causas de fadiga, tais como: depressão, anemia, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, uso de medicamentos antidepressivos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos e betabloqueadores.^{4,6} Cerca de 40% dos pacientes com CBP ou CEP apresentam sintomas de depressão, embora não apresentem síndrome depressiva de acordo com os questionários psiquiátricos. Muitas vezes, a fadiga não melhora com o tratamento da depressão.¹² Outras vezes, a fadiga está associada à sonolência, podendo ser manifestação do hipotireoidismo, encontrado em 20% dos pacientes com CBP.¹³ O tratamento da fadiga associada à colestase é desafiador, pois não foi demonstrada melhora dos escores de fadiga com o uso do AUDC, antidepressivos e ondansetrona. Algumas séries de casos têm demonstrado melhora efetiva dos escores de fadiga com o uso de modafinil, droga utilizada no tratamento da narcolepsia. O uso do modafinil (de 100 mg a 200 mg/dia) em 42 pacientes com CBP e fadiga grave revelou a melhora dos sintomas em 74% deles nos primeiros três dias de tratamento.¹⁴ Estudos randomizados são necessários antes da recomendação rotineira do seu uso. Medidas de suporte que incluem intervalos frequentes de repouso, adequação dos períodos de sono com tratamento adequado do prurido e abstinência de cafeína no período vespertino, além de suporte psicológico ou psicoterápico, podem melhorar a qualidade de vida

do paciente. O transplante de fígado pode ser indicado para tratamento da fadiga incapacitante, apesar de não se associar de maneira inequívoca com a resolução pós-operatória da fadiga. Estudo recente incluindo 49 portadores de CBP com fadiga, submetidos a transplante hepático, demonstrou redução global dos escores de fadiga nos pacientes transplantados. No entanto, metade dos pacientes persistiram com grau moderado a grave de fadiga após dois anos de evolução pós-operatória.¹⁵

Os níveis séricos de colesterol total (CT) estão elevados na maioria dos pacientes com doenças colestáticas, particularmente CBP, incluindo os níveis de LDL e HDL-colesterol, com redução subsequente do CT e do LDL-colesterol com a progressão da doença para cirrose.¹⁶ O mecanismo da hiperlipidemia nas doenças colestáticas é diferente daquele observado em outras dislipidemias, uma vez que na colestase ocorre acúmulo de lipoproteína X.^{17,18} As principais manifestações clínicas da hiperlipidemia na colestase são os xantelasmas e xantomias. Na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, não está confirmado maior risco de aterosclerose e doença cardiovascular cerebral ou coronariana nos pacientes com doenças colestáticas e hiperlipidemia.^{6,16,17}

Embora as estatinas tenham potencial para hepatotoxicidade, seu emprego é considerado seguro para tratamento da hipercolesterolemia em pacientes com doenças do fígado e colestase. Estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplo-cego (RCT) avaliou uso de pravastatina em pacientes com NASH, hepatite C e indivíduos sem doenças hepáticas. Não foram observadas diferenças nos níveis das aminotransferases entre os grupos, revelando segurança no uso da droga mesmo nos pacientes com alterações prévias dos níveis enzimáticos.¹⁸ Mais recentemente, outro RCT¹⁹ avaliou o uso de sinvastatina *versus* placebo em pacientes com CBP. Os autores observaram redução dos níveis séricos de colesterol total e de LDL naqueles que receberam a sinvastatina e não identificaram evidências de hepatotoxicidade relacionada à droga. A questão que se levanta para o uso das estatinas em pacientes com colestase e hipercolesterolemia é que ainda não está estabelecido se os riscos de complicações cardiovasculares estão realmente aumentados nestes pacientes.⁶ No entanto, pacientes com colestase com outros fatores de risco para doenças cardiovasculares podem se beneficiar com o uso de agentes hipolipemiantes, incluindo estatinas.

RECOMENDAÇÕES

- 1) Fadiga frequentemente se manifesta em pacientes com doenças colestáticas crônicas, particularmente CBP (classe I).
- 2) Diagnóstico diferencial com depressão, anemia, hipotireoidismo e uso de drogas indutoras de fadiga, tais como anti-histamínicos, anti-hipertensivos, antidepressivos e betabloqueadores, deve ser excluído em todo paciente com suspeita de fadiga associada à colestase (classe II a).
- 3) Não existe tratamento aprovado para fadiga. Transplante de fígado pode ser considerado nos casos graves e incapacitantes, principalmente nos portadores de CBP (II b).
- 4) Intervalos frequentes para repouso frequente, adequação dos períodos de sono evitando uso de cafeína no período vespertino e suporte psicológico são medidas importantes no manejo da fadiga (classe II a).
- 5) Hiperlipidemia com elevação do colesterol total (CT) e LDL-colesterol são frequentes em portadores de doenças colestáticas, principalmente CBP (classe I).

6) Não existem dados que demonstrem maior risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares em pacientes com colestase crônica e hiperlipidemia (classe II b).

7) Não existem dados para recomendar tratamento desses pacientes com drogas hipolipemiantes para redução de risco cardiovascular na ausência de outros fatores de risco para aterosclerose (classe II b).

8) Caso o tratamento seja necessário, o uso de drogas hipolipemiantes, incluindo estatinas, é seguro e eficaz para redução dos níveis de CT e LDL-colesterol (classe I).

Tópico III. Osteoporose e osteopenia

Luciana Lofêgo Gonçalves (ES)

A prevalência de osteoporose e fraturas na CBP é maior que a observada em outras doenças hepáticas, variando de 20% a 37% e de 13% a 22%, respectivamente. A prevalência de osteoporose e fraturas é menos estudada na CEP, sendo estimada em torno de 15% e 6%, respectivamente.²⁰

Já o risco de osteopenia e fraturas aumenta ainda mais após o transplante de fígado. A maior parte dos pacientes apresenta uma rápida perda óssea nos primeiros três a seis meses após o transplante, com recuperação dos valores pré-transplante após dois anos.²¹ Uma pequena redução na densidade mineral óssea (DMO) após o transplante é suficiente para aumentar o risco de fratura, que tem uma incidência de 25% a 35% no primeiro ano após o transplante.²² A perda óssea observada nos primeiros meses após o transplante é decorrente principalmente das altas doses de corticosteroides e também de outros imunossupressores, tais como tacrolimo e ciclosporina.

A densitometria óssea é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia. Deve ser realizada nos pacientes com história prévia de fraturas espontâneas, no período pré e pós-operatório do transplante de fígado e nos pacientes com HAI que fazem uso crônico de corticosteroides em doses maiores que 5 mg/dia de prednisona. Além dessas indicações, a densitometria deve ser realizada em todos os pacientes com CBP e CEP, assim como nos pacientes com cirrose hepática e colestase crônica, independentemente da etiologia, que apresentem um fator de risco adicional para osteoporose, tais como tabagismo, etilismo, hipogonadismo, amenorreia secundária ou baixo índice de massa corpórea.^{20,24} Uma nova densitometria óssea deve ser realizada a cada dois ou três anos se o exame inicial for normal. Reavaliação anual é necessária nos pacientes com cirrose hepática avançada, no pós-transplante e naqueles que iniciaram recentemente o uso de corticosteroides em mais doses elevadas.^{20,23}

O paciente com osteopenia ou osteoporose deve ser orientado a suspender o consumo de álcool e/ou tabaco e evitar uso excessivo de café. A prática de exercício físico regular deve ser incentivada e a dose de corticosteroides deve ser reduzida, sempre que possível. Uma dieta balanceada rica em cálcio e vitamina D é recomendada. Todos os pacientes com doença hepática crônica e risco para doença óssea devem receber suplementação de cálcio (de 1.000 mg a 1.500 mg/dia) e vitamina D (de 400 a 800 IU/dia), independentemente dos resultados da DMO. Na presença de deficiência de vitamina D, os níveis devem ser corrigidos pela administração de doses maiores de vitamina D (50.000 UI por semana, por oito semanas) e mantidos acima

de 25 ng a 30 ng/mL. Especial atenção deve ser dada a pacientes que utilizam colestiramina, pois sua administração reduz a absorção intestinal de vitamina D.²³

O tratamento específico da osteoporose com uso de bifosfonatos está indicado nos pacientes com osteoporose, nos pacientes com evidência de fraturas espontâneas ou naqueles que fazem uso prolongado de corticosteroides. Pacientes com colestase crônica que apresentem osteopenia com *T score* ≤1,5 também devem receber terapia específica. Os bifosfonatos também estão indicados para prevenção da perda óssea pós transplante, devendo ser iniciados antes ou imediatamente após o procedimento.²³ Os trabalhos que avaliaram o uso de bifosfonatos em pacientes com CBP mostraram benefício desses agentes em aumentar a massa óssea, mas não demonstraram redução na incidência de fraturas. Alendronato e ibandronato apresentam resultados semelhantes na melhora da DMO e no perfil de segurança, porém um estudo recente²⁴ mostrou melhor adesão ao tratamento com o uso de ibandronato na dose de 150 mg/mês.

O uso de pamidronato, administrado por via endovenosa, no pós-transplante hepático mostra resultados contraditórios em relação à prevenção de perda óssea e redução do risco de fraturas. Já o alendronato mostrou benefício em prevenir a perda óssea pós-transplante, porém não houve impacto na redução das fraturas.²⁰ A administração de ácido zoledrônico^{25,26} na dose de 4 mg, por via endovenosa, a cada três meses foi eficaz em prevenir a perda óssea no primeiro ano após transplante e em reduzir a incidência de fraturas. Recentemente o uso do ibandronato,^{27,28} por via oral ou endovenosa, foi avaliado no pós-transplante com resultados favoráveis na melhora da DMO e na redução do risco de fraturas.

RECOMENDAÇÕES

1) A densitometria óssea é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia e deve ser realizada nos pacientes com história prévia de fraturas espontâneas, uso crônico de corticosteroides, com diagnóstico de CBP ou CEP, em avaliação para transplante de fígado e no pós-operatório do transplante, e com cirrose hepática ou colestase crônica, independentemente da etiologia, na presença de um fator de risco adicional para osteoporose, tais como tabagismo, etilismo, hipogonadismo, amenorreia secundária ou baixo IMC [classe I].

2) A densitometria óssea deve ser repetida a cada dois ou três anos se o exame inicial for normal. Reavaliações anuais são necessárias nos pacientes com cirrose hepática avançada, no pós-operatório do transplante de fígado e naqueles pacientes que iniciaram recentemente o uso de corticosteroides em doses elevadas [classe I].

3) A abordagem da osteopenia ou osteoporose deve incluir modificação do estilo de vida, com abstinência do consumo de álcool e tabaco e do uso excessivo de café, além de atividade física regular e dieta balanceada rica em cálcio e vitamina D.

4) Suplementação de cálcio (de 1.000 mg a 1.500 mg/dia) e vitamina D (de 400 a 800 IU/dia) deve ser considerada, independentemente da densidade mineral óssea (DMO) [classe IIa].

5) O uso de bifosfonatos deve ser considerado na presença de osteoporose (*T score* ≤2,5), fraturas espontâneas, uso prolongado de corticosteroides, colestase crônica com *T score* ≤1,5 e no pré e pós-operatório do transplante hepático [classe II a].

REFERÊNCIAS

1. Kremer AE, Elferink RPJO, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(2):89-97.
2. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60(1):399-407.
3. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, Elferink RPJO. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis* 2014;32(5):637-45.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
5. Welter E, Bonfa R, Petry V, Moreira LL, Weber MB. Relationship between pruritus and quality of life in patients on hemodialysis. *An Bras Dermatol* 2008;83(2):137-40.
6. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol* 2010;162(3):587-93.
7. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(1):291-308.
8. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;59(3):571-82.
9. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52(5):745-58.
10. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002;122(5):1.235-41.
11. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R, Chwalow J. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;40(2):489-94.
12. Jones DE, Bala N, Burt J, Goldblatt BJ, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis cohort. *Gut* 2006;55(4):536-46.
13. Van Os E, van den Broek WW, Mulcer PGH, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2007;46(6):1.099-103.
14. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983;28(11):971-5.
15. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2009;54(10):2.242-6.
16. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59(3):490-4.
17. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51(2):265-9.
18. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46(5):1.453-63.
19. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013;33(8):1.166-74.
20. Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(6-7):438-55.
21. Guichelaar M, Kendall R, Malinchoc M, Hey HE. Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006;12(9):1.390-402.
22. Guichelaar M, Schmol J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: Long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46(4):1.198-207.

23. Leslie WD, Bernstein C, Leboff MS; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA Technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125(3):941-66.
24. Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí A, Gifre L, Peris P, Parés A. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58(6):2070-8.
25. Crawford B, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144(4):239-48.
26. Misof B, Bodingbauer M, Roschger P, et al. Short term effects of high dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2008;83(3):167-75.
27. Wagner D, Amrein K, Dimai H, et al. Ibandronate and calcitriol reduces fracture risk, reverses bone loss, and normalizes bone turnover after ITX. *Transplantation* 2012;93(3):331-6.
28. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, Wolf G, Hommann M, Settmacher U. Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(5):1362-7.

MÓDULO VI. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Coordenadora: Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP)

Tópico I. Colangite de repetição

Janaina Luz Narciso Schiavon (SC)

Os pacientes com doença biliar estrutural devido a CEP, síndrome de Caroli e doença biliar isquêmica, entre outras causas, têm um elevado risco de colangite bacteriana recorrente.¹ A presença de obstrução biliar resulta em estase biliar com colonização bacteriana e possível evolução para colangite. A colangite de repetição é caracterizada clinicamente por episódios recorrentes de febre, calafrios, icterícia e dor abdominal.² No entanto, a clássica tríade de Charcot nem sempre ocorre, e os pacientes podem apresentar quadros inespecíficos ou assintomáticos com piora da bioquímica hepática,³ ou ainda bacteremias sem sítio primário estabelecido, que devem ser comprovadas por hemocultura.¹ Os episódios de colangite podem ocorrer espontânea ou secundariamente a procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos da árvore biliar, tais como colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou drenagem transparieto-hepática.⁴ Apesar do uso de antibióticos, as recidivas são frequentes, podendo evoluir para choque séptico. A vigência de infecção biliar nesses pacientes não contraindica a realização do transplante. Em 2006, uma conferência de especialistas promovida pela Rede de Aquisição e Transplante de Órgãos nos Estados Unidos (OPTN)¹ definiu a necessidade de pontuação adicional para pacientes com maior risco de mortalidade e de remoção durante a espera em fila de transplante. As recomendações para pontuação adicional na colangite de repetição foram: dois ou mais episódios de bacteremia comprovada por hemocultura num período de seis meses ou complicações sépticas de colangite bacteriana (abscesso hepático ou biliar, meningite bacteriana, endocardite bacteriana, osteomielite bacteriana, fungemia). A bacteremia não pode ser iatrogênica [relacionada a procedimento recente de CPRE ou colangiografia transparieto-hepática], deve ocorrer em paciente sem *stent*/prótese biliar, com documentação da necessidade de

antibioticoterapia, que não conseguiu suprimir o episódio séptico. Para a pontuação especial é necessário o diagnóstico estrutural preciso da doença biliar, hemocultura do episódio de bacteremia, evidências do uso de antibióticos durante o período da colangite e impossibilidade de correção de possível lesão estrutural que justifique a sua ocorrência [estenose dominante tratável].

Em 2008, a Associação Francesa para Estudo das Doenças do Fígado e a Associação de Transplante e Cirurgia Hepatobiliar produziram algumas regras para definir as condições que seriam exceções ao MELD (*Model for end-stage liver disease*) e qual a prioridade nesses casos.⁵ A proposta foi priorizar automaticamente para transplante de acordo com os critérios abaixo:

Acesso ao transplante dentro de seis meses nos casos de doença biliar refratária a tratamento com dois ou mais episódios de colangite bacteriana nos últimos seis meses ou ao menos um episódio grave de infecção, incluindo abscesso hepático ou sepse a distância.

Acesso ao transplante dentro de três meses em pacientes que apresentaram choque séptico, infecção por organismos multirresistentes ou sejam candidatos a retransplante por complicações biliares intratáveis.

A colangite bacteriana pode ser sintoma inicial da CEP em até 6,1% dos casos, e mais que 10% dos pacientes desenvolvem episódios de repetição.⁶ Apesar de não haver evidências científicas de maior mortalidade em fila de transplante ou de maior risco de exclusão da fila decorrentes das colangites de repetição em CEP, esses episódios favorecem a progressão da doença e acarretam morbidade importante aos pacientes.⁷ Além disso, embora a morte por colangite bacteriana seja rara,¹ as complicações sépticas a distância podem afetar significativamente a morbidade e a mortalidade global.^{1,8} Um estudo⁷ que avaliou 171 indivíduos com CEP na lista de transplante hepático concluiu que aqueles com colangite bacteriana não apresentam risco aumentado de mortalidade na lista de espera, entretanto dados de 2012 da OPTN revelam que 36,4% dos pacientes têm tempo de espera em lista de transplante menor que um ano, e o MELD médio para transplante foi 22 (dados disponíveis *on-line*), o que é diferente da realidade nacional. Nesse estudo, 17,5% foram excluídos de fila de transplante por óbito (10,7%) ou deterioração clínica (9,3%), e 46,7% desenvolveram colangiocarcinoma. Complicações como resistência antimicrobiana também poderiam orientar a seleção dos casos especiais.⁸

Colangite e sepse podem ocorrer após CPRE em 3% a 23% dos casos.^{2,9} A obstrução do ducto biliar e a drenagem inadequada das vias biliares são os principais fatores de risco.⁹ O uso de antibióticos profiláticos na CPRE é controverso. Vários estudos demonstraram redução nas complicações infecciosas da CPRE quando é feita antibioticoprofilaxia,¹⁰ especialmente quando há obstrução do ducto biliar.^{2,11} As complicações são menores quando a drenagem da via biliar é eficaz, e isso independe do uso de antibiótico.^{11,12} A Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal e a Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomendam antibioticoprofilaxia nos pacientes submetidos à CPRE, sobretudo quando há obstrução biliar,^{13,14} habitualmente ciprofloxacino.¹⁵ Quando há estenose dominante, o uso de antibióticos por curto período não se mostrou eficaz em erradicar bactérias dos ductos biliares.¹⁵ Há vários estudos que avaliaram antibióticos em longo prazo no tratamento da CEP, como o metronidazol e a vancomicina.^{10,16-18} Na colangite de repetição

foi sugerido o uso de antimicrobianos em longo prazo¹⁹ ou em rotatividade (amoxicilina-clavulanato, ciprofloxacino, cefalexina), mas há pouca evidência para recomendar essa prática, que se associa a risco de induzir resistência aos antimicrobianos³. O consenso da Sociedade Americana para Estudo das Doenças do Fígado recomenda seu uso com baixo grau de evidência científica, já outros serviços não utilizam esse recurso.⁵ Cerca de 10% a 20% dos pacientes com CEP têm estenose dominante,²⁰ ou seja, estenose do ducto biliar comum $\leq 1,5$ mm de diâmetro ou ≤ 1 mm no ducto hepático,¹⁹ e até 40% dos pacientes apresentam colangite bacteriana recorrente. Pacientes com estenoses dominantes têm sobrevida significativamente pior quando comparados àqueles sem estenoses dominantes,²¹ e, embora a maioria seja benigna, a estenose pode ser maligna em 25% dos casos.³ A sobrevida pode aumentar se for realizada dilatação das estenoses dominantes antes da piora da função hepática, no pré-transplante.²²⁻²⁴ A dilatação por balão com ou sem *stent* é eficaz, mas a melhor conduta ainda é incerta.^{19,25,26} Os procedimentos eletivos têm menor risco de complicação que os procedimentos realizados na emergência.²⁷ A seleção dos pacientes é importante porque, se houver doença intra-hepática generalizada, a dilatação da estenose extra-hepática pode precipitar colangite intratável.³ A abordagem percutânea está associada com o aumento da morbidade, mas apresenta eficácia semelhante à CPRE, sendo reservada para pacientes com estenoses proximais dominantes (inacessíveis por CPRE) ou quando houver falha na abordagem endoscópica.^{25,28} Entre as abordagens cirúrgicas, que não o transplante hepático, o *by-pass* biliar por colangiostomia não é indicado^{19,29} e a ressecção da estenose biliar extra-hepática com hepaticojejunostomia em Y de Roux é controversa.^{28,30} Em pacientes com CEP, selecionados, não cirróticos, é descrita sobrevida de 83% em cinco anos e uma taxa de 57% de ausência de colangite em três anos.³¹

RECOMENDAÇÕES

1) Para concessão de pontuação especial por colangite de repetição são necessários dois ou mais episódios de colangite num período de seis meses ou complicações sépticas de colangite bacteriana (abscesso hepático ou biliar, meningite bacteriana, endocardite bacteriana, osteomielite bacteriana, fungemia). A bacteremia não pode ser iatrogênica (relacionada a procedimento recente de CPRE ou colangiografia transparieto-hepática) [classe I]. A documentação de infecção de foco biliar (não colonização) por bactérias multirresistentes também deve ser considerada na pontuação especial por colangites de repetição [classe II a]. É necessário o diagnóstico estrutural preciso da doença biliar, hemocultura do episódio de bacteremia, evidência do uso de antibióticos durante o período da colangite e evidências da impossibilidade de correção de possível lesão estrutural que justifique a sua ocorrência (estenose dominante tratável). A hemocultura pode ser dispensável se estiver presente a tríade clássica de Charcot ou se for comprovada que a sepse é de foco biliar [classe II a].

2) Para prevenção de colangite, deve ser realizada antibioticoprofilaxia naqueles pacientes com obstrução biliar submetidos à CPRE antes e após do procedimento, especialmente quando a drenagem da via biliar for incompleta [classe II a].

REFERÊNCIAS

- Gores GJ, Gish RG, Shrestha R, Wiesner RH. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for bacterial cholangitis. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S91-2.
- Lam SK, Wong KP, Chan PK, Ngan H, Ong GB. Recurrent pyogenic cholangitis: a study by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1978;74(6):1.196-203.
- Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382(9.904):1.587-99.
- Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int* 1997;10(3):241-4.
- Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Valle JC, Duvoux C, Lerut J, Le Treut YP, Moureau R, Mandot A, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the french model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011;17(10):1.137-51.
- Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79(2):200-206.
- Goldberg DS, Camp A, Martinez-Camacho A, Forman L, Fortune B, Reddy KR. Risk of waitlist mortality in patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Liver Transpl* 2013;19(3):250-258.
- Freeman RB, Jr., Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESAAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S128-36.
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976;70(3):314-20.
- Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):604-12.
- Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc* 2008;67(3):471-5.
- Asge Standards of Practice Committee; Banerjee S, Shen B, Baron TH, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67(6):791-8.
- Mani V, Cartwright K, Dooley J, Swarbrick E, Fairclough P, Oakley C. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy: a report by a Working Party for the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. *Endoscopy* 1997;29(2):114-9.
- Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):630-5.
- Pohl J, Ring A, Stremmel W, Stiehl A. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(1):69-74.
- Tabibian JH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: a review and update on therapeutic developments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(2):103-14.
- Elfaki DA, Lindor KD. Antibiotics for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Ther* 2011;18(3):261-5.
- Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004;40(6):1.379-86.
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660-78.

20. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)* 2011;13(2):79-90.
21. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1.051-58.
22. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36(2):151-6.
23. Rudolph G, Gotthardt D, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Rost D, Stiehl A. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;51(1):149-55.
24. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53(3):308-12.
25. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1.059-66.
26. Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):527-34.
27. Etzel JP, Eng SC, Ko CW, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67(4):643-8.
28. Ahrendt SA, Pitt HA, Kallou AN, et al. Primary sclerosing cholangitis: resect, dilate, or transplant? *Ann Surg* 1998;227(3):412-23.
29. Myburgh JA. Surgical biliary drainage in primary sclerosing cholangitis. The role of the Hepp-Couinaud approach. *Arch Surg* 1994;129(10):1.057-62.
30. Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, et al. Resection of hepatic duct bifurcation and transhepatic stenting for sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988;207(5):614-22.
31. Pawlik TM, Olbrecht VA, Pitt HA, et al. Primary sclerosing cholangitis: role of extrahepatic biliary resection. *J Am Coll Surg* 2008;206(5):822-30; discussion 830-2.

Tópico II. Rastreamento e abordagem do colangiocarcinoma

Tiago Sevá Pereira (SP)

Pacientes com diagnóstico de colangite esclerosante primária (CEP) têm risco aumentado, até cem vezes maior que a população normal, de desenvolvimento de neoplasias de vias biliares, chegando a frequências de 5% a 15%.^{1,6} A neoplasia mais comum é o colangiocarcinoma (CC), sendo que até metade dos casos são detectados no primeiro ano do diagnóstico da CEP,^{2,4} e pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) associadas parecem ter taxas de prevalência ainda maiores.^{1,2} Alguns fatores foram associados a maior risco, como idade avançada, consumo de álcool, tabagismo, doença inflamatória de maior duração (diagnóstico anterior ao da CEP) e histórico de neoplasia colorretal. Até o momento, não foram identificadas variáveis de prognóstico clinicamente úteis. Pode ser difícil diferenciar os sintomas do colangiocarcinoma daqueles próprios da CEP, entretanto deve-se suspeitar de sua ocorrência em casos de rápida deterioração clínica.^{1,5} O colangiocarcinoma pode ocorrer também nas doenças císticas das vias biliares, como doença de

Caroli, porém outras doenças colestáticas intra-hepáticas aparentemente não estão associadas a maior risco de neoplasias de vias biliares.⁵

A neoplasia de vesícula biliar também é mais frequente em portadores de CEP, com prevalência de até 2% ao longo da vida,^{1,4} bem como a neoplasia de pâncreas (risco 14 vezes maior que a população geral).

Não existem diretrizes bem estabelecidas ou de consenso para o rastreamento de neoplasias de vias biliares em pacientes com CEP, pois, apesar de esta ser uma população de risco bem definida, não há estudos prospectivos e bem conduzidos que definam um método de rastreamento com boa sensibilidade e acurácia diagnóstica, com benefícios claros na indicação de tratamento ou na melhora da sobrevida para esses pacientes.

Mesmo na ausência de diretrizes baseadas em evidências, vários autores sugerem como estratégia racional e prática a realização periódica de um método de imagem para avaliação do parênquima hepático e das vias biliares, associado a marcadores tumorais para CC.^{4,7} Entre os exames de imagem, ressonância nuclear magnética (RNM) com colangiopressonância é a modalidade com melhor sensibilidade e especificidade, porém ultrassom abdominal e tomografia computadorizada também podem ser usados. Infelizmente, a acurácia diagnóstica de cada um desses testes é relativamente baixa, com valor preditivo positivo que varia de 23% a 48% para o diagnóstico de CC na CEP.^{7,8}

O biomarcador mais estudado para o CC é o CA19-9, que tem valores habitualmente maiores em pacientes com CEP e colangiocarcinoma em comparação com pacientes sem a neoplasia. Não há, no entanto, valores de corte bem estabelecidos desse marcador para definição diagnóstica, já que pacientes com CEP sem neoplasia também podem apresentar CA19-9 elevados e há interposição importante dos valores entre pacientes com e sem CC. Valores de CA19-9 ≥ 20 U/mL podem aumentar a sensibilidade da colangiopressonância para até 100%, porém com baixa especificidade (<40%), enquanto valores ≥ 129 U/mL aumentam a especificidade, porém com diminuição da sensibilidade.^{7,8} Além disso, valores maiores do marcador estão frequentemente associados a lesões mais avançadas, com prognóstico reservado.^{4,8,9}

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com citologia por escova é um método bastante usado para confirmação diagnóstica de colangiocarcinoma. Entretanto, por ser um método invasivo e com complicações potencialmente graves, não é considerada uma boa opção para o rastreamento. Mais frequentemente é indicada em casos de suspeita clínica, seja por piora da colestase, seja por exame de imagem com achado de estreitamento dominante de vias biliares ou elevação do CA19-9, na tentativa de confirmação diagnóstica.^{4,7,10} O achado de polissomia por hibridação in situ de fluorescência (FISH) do material obtido por citologia do escovado biliar aumenta a acurácia diagnóstica para CC.¹¹

As diretrizes internacionais mais recentes, elaboradas pelas associações americana (AASLD)¹¹ e europeia (EASL)¹⁰ de hepatologia, não propõem estratégia definida para rastreamento de CC, indicando apenas CPRE com citologia em pacientes com indicação clínica. Para rastreamento de lesões de vesícula biliar, sugere-se ultrassonografia anual, com indicação de colecistectomia em achado de qualquer lesão sólida de vesícula biliar, já que estas podem corresponder a adenocarcinomas em até 50% dos casos, independentemente do tamanho.¹²

RECOMENDAÇÕES

- 1) Pacientes com diagnóstico de colangite esclerosante primária têm risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias de vias biliares [classe I]. A neoplasia mais comum é o colangiocarcinoma, sendo que até metade dos casos são detectados no primeiro ano do diagnóstico da CEP. A taxa de prevalência é aumentada nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais associadas [classe I].
- 2) A neoplasia de vesícula biliar também é mais frequente em portadores de CEP, bem como a neoplasia de pâncreas [classe I].
- 3) Na ausência de evidências científicas precisas, uma abordagem racional seria realizar ultrassonografia abdominal anualmente (para rastreamento tanto de lesões de vesícula biliar como de colangiocarcinoma) e dosagem de CA19-9 [classe II b]. A ressonância magnética com colangiopressonância seria uma alternativa à ultrassonografia, porém, considerando-se o maior custo e a menor disponibilidade no cenário nacional, seria como primeira opção apenas em casos de suspeita clínica ou alteração em achados laboratoriais e/ou de imagem [classe II b].
- 4) Para rastreamento da neoplasia de vesícula biliar é recomendado ultrassonografia abdominal anual [classe II b], devendo-se indicar colecistectomia quando houver pólipos, mesmo aqueles menores que 10 mm [classe II a].
- 5) Pacientes com CEP e cirrose hepática devem realizar rastreamento para carcinoma hepatocelular semestralmente, conforme diretrizes para cirrose em geral [classe I].

REFERÊNCIAS

1. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50(1):158-64.
2. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(10):1.205-11.
3. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36(3):321-7.
4. Wiencke K, Boberg KM. Current consensus on the management of primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(12):786-91.
5. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383(9.935):2.168-79.
6. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(3):523-6.
7. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54(5):1.842-52.
8. Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48(4):1.106-17.
9. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50(9):1.734-40.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660-78.
12. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48(4):598-605.

Tópico III. Transplante em hepatite autoimune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária

Débora Raquel Benedita Terrabuio (SP)
Mario Kondo (SP)

A HAI, CBP e CEP são as três principais formas de doenças autoimunes hepáticas, que apesar de diferirem em relação ao foco de lesão autoimune, padrão de inflamação e fenótipo clínico, apresentam curso progressivo com risco de evolução para falência hepática e transplante de fígado.

As proporções de transplante hepático por HAI e CEP em adultos permanecem mundialmente estáveis, de 4% a 6% e 4%, respectivamente. Em locais de baixa prevalência de doença hepática alcoólica e hepatite C crônica, como nos países escandinavos, a CEP pode corresponder a cerca de 16% das indicações de transplante hepático. Em relação a CBP, embora tenha sido descrito aumento da prevalência da doença, a taxa de transplante hepático na Europa apresentou queda de 8% nos anos 1988 a 2001 para 4% entre 2000 e 2009. As razões para esse declínio podem estar relacionadas ao melhor conhecimento dessa patologia com diagnóstico realizado em fase mais precoce, com administração de ácido ursodesoxicólico em estágios da doença que permitam aumento da sobrevida.¹ O transplante hepático nas doenças autoimunes está indicado quando houver evolução para falência hepática, com ocorrência de complicações semelhantes àquelas ocorridas na insuficiência hepática por outras etiologias (ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea), carcinoma hepatocelular, MELD maior ou igual a 15 ou classificação de Child-Turcotte-Pugh modificada B ou C. A incidência de carcinoma hepatocelular é de aproximadamente 1,9% ao ano na HAI, de 4% a 12,3% em 10 anos na CBP e 2% ao ano na CEP e sua priorização em fila de transplante deve ser feita conforme indicado para as outras doenças hepáticas crônicas.¹⁻⁴

O prurido incapacitante e resistente ao tratamento que pode ocorrer nas doenças coleostáticas, com mais frequência na CBP, não guarda correlação com MELD ou qualquer outro escore prognóstico doença-específico e deve ser também indicação de transplante, conforme comentado em outro item dessa diretriz.¹⁻⁴ Em relação à fadiga, sintoma debilitante comum na CBP e não relacionado ao MELD, não há respaldo em literatura para justificar sua inclusão entre as indicações para transplante hepático na ausência de disfunção hepática significativa, já que embora ocorra diminuição da porcentagem de fadiga no pós-transplante, quase metade dos pacientes ainda apresentam fadiga moderada a grave dois anos após o procedimento, taxas acima do esperado para a população geral.^{1-4,5}

Na CEP, a ocorrência de colangites de repetição relacionadas a avaliação para transplante hepático, conforme já discutido em outra seção dessa diretriz.¹⁻⁴

O consenso da sociedade europeia para estudo das doenças hepáticas orienta que pacientes portadores de CBP sejam avaliados para transplante quando apresentarem BT ≥ 6 , escore de risco da Mayo Clinic (escore que considera a probabilidade de sobrevida a curto prazo na CBP, considerando as variáveis idade, bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, edema periférico/ascite) $\geq 7,8$ e MELD > 12 .² Em relação a CEP, a recomendação

é de considerar o transplante na doença hepática avançada, bem como na evidência de displasia do epitélio biliar e ocorrência de episódios graves de colangites de repetição.²

Já o consenso americano sugere indicação de transplante para os casos de doença hepática avançada com as complicações decorrentes da hipertensão portal, bem como, prurido intratável, colangites de repetição e colangiocarcinoma (dentro de critérios de seleção bem estabelecidos e com uso de tratamento neoadjuvante).⁴

Na maioria dos centros de transplante, o critério para alocação dos pacientes em fila de transplante é o MELD. O MELD apresenta várias “falhas”, entre elas a variabilidade de resultados de exames entre diferentes laboratórios em relação a creatinina e RNI, má correlação entre a creatinina e disfunção renal, a não contemplação de situações de risco com maior mortalidade (encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, ascite refratária e peritonite bacteriana espontânea), a necessidade de pontuação adicional para os casos de carcinoma hepatocelular, baixo poder preditivo de mortalidade a curto prazo em algumas doenças (entre elas as doenças biliares) e fraca predição da mortalidade pós transplante por excluir os fatores relacionados ao doador.⁶⁻⁹ Os estudos que avaliaram o uso de escores prognósticos em CBP, no entanto, evidenciaram que a estratificação pelo MELD foi adequada para estimar a mortalidade em fila de transplante e a sobrevida em curto prazo. Os escores de risco doença-específicos, como o escore de risco da *Mayo Clinic*, apresentam maior poder preditivo de complicações que o MELD e o Child, boa aplicabilidade clínica, tendendo a superestimar o risco de óbito no período pré-tratamento. Estudo recente com avaliação desses escores no período pós-tratamento, revelou que o escore de risco da *Mayo Clinic* apresenta alta sensibilidade (100%) e especificidade (89%), com valor preditivo negativo de 100% e baixo valor preditivo positivo, de 38%.¹⁰ Esse escore, quando comparado ao modelo europeu (variáveis analisadas – bilirrubina, ascite, albumina, idade e hemorragia digestiva alta) e o modelo de Yale (variáveis analisadas – hepatomegalia, bilirrubina ≥ 5 ou $< 1,5$, fibrose portal, idade) apresentou o melhor poder preditivo de complicações/mortalidade relacionadas a doença hepática, mas com risco de classificar como de alto risco um paciente com bom prognóstico.¹⁰ Nesse estudo, o MELD ≥ 8 se correlacionou com maior risco de transplante ou óbito relacionado a doença hepática. Até o momento, não há estudos em literatura recomendando o uso desses escores como critério para alocação dos pacientes com CBP em fila de transplante.¹⁰

Em relação a CEP, o uso de escores prognósticos doença-específicos não é recomendado.²⁻⁴

O Serviço Nacional de Transplantes do Brasil (SNT) admite a inclusão de prurido intratável como situação especial desde que adequadamente tratado (uso de medicamentos tópicos e sistêmicos até sua exaustão) e sem resposta clínica razoável (comprovação fotográfica das lesões cutâneas de xerose e escoriação). Na CEP, o SNT prevê a possibilidade de pontuação especial para os casos de colangites de repetição.

Episódios de descompensação relacionados a fatores desencadeantes como infecções, embora traduzam a baixa reserva funcional do fígado, podem, quando tratados adequadamente, trazer o paciente de volta a uma situação de estabilidade clínica duradoura e não necessariamente devem desencadear o processo do transplante.

Particularidade da HAI são os episódios de reativação da doença, seja por alterações nas doses dos imunossupressores em uso, má adesão ao tratamento ou agudização espontânea. Nessas condições, o fígado crônico pode sofrer uma injúria aguda com consequente perda de função que, num cenário de reserva limítrofe, resulta no desenvolvimento de complicações da cirrose hepática e necessidade de transplante hepático. Nesses casos deve-se ajustar a imunossupressão (avaliando o risco de complicações infecciosas), tratar os fatores desencadeantes e caso o déficit funcional seja permanente o transplante hepático está indicado. A ausência de resposta terapêutica, na ausência de disfunção hepática não deve ser critério para indicação de transplante. Nos pacientes com CBP e CEP, a manutenção do ácido ursodesoxicólico após a inclusão em fila de transplante hepático é discutível, pelo alto custo da medicação e pela ausência de benefícios em sobrevida, entretanto tal fato não é abordado nos estudos em literatura. Na HAI, quando o transplante for iminente (na dependência do tamanho da lista de espera regional e da gravidade do paciente) é lícito pensar em diminuir ou interromper a imunossupressão, uma vez que esta atitude minimiza o risco de infecção em fila de transplante e no transoperatório.

Outra particularidade da HAI se refere à apresentação fulminante, que pode ocorrer de 8,7% a 19,8% dos casos.^{11,12} O manejo de pacientes com esse tipo de apresentação ainda é desafiador, uma vez que os dados disponíveis são escassos e baseados em pequenos estudos retrospectivos e séries de casos. O grande desafio é fazer o diagnóstico correto, o mais precocemente, e diferenciar essa condição de outras causas de doença hepática aguda. Os critérios do Grupo Internacional de HAI e os simplificados estão mais bem estabelecidos em casos de doença mais branda e parecem apresentar limitações nos casos de doença aguda grave. Os marcadores clássicos de HAI, como hipergamaglobulinemia e positividade de autoanticorpos, podem estar ausentes numa fase inicial da apresentação aguda, o que não necessariamente exclui o diagnóstico. Nos Estados Unidos, até 20% dos casos de insuficiência hepática aguda grave são de causa indeterminada e até 50% dos casos criptogênicos podem apresentar diagnóstico provável de HAI.^{11,12} Quanto mais precoce o diagnóstico, mais rapidamente é introduzido o tratamento e maior a chance de diminuir a evolução para transplante hepático, tratamento necessário para a maioria dos casos. A biópsia hepática pode ser útil, mas nem sempre apresenta os achados mais característicos da HAI de apresentação crônica, particularmente nos casos hiperagudos. Ainda não está bem estabelecido em literatura qual o tipo mais adequado de corticoide, a dosagem, a forma de administração (via oral ou endovenosa) e a duração do tratamento. A maioria dos estudos utiliza prednisolona, preferencialmente por meio endovenoso, na dose de 20 mg a 100 mg/dia (na maioria dos casos, 40 mg/dia) e na infância de 1 mg/kg/dia.¹¹⁻¹³

Aproximadamente um terço dos pacientes respondem ao tratamento com corticoide, e alguns fatores se correlacionam com maior chance de resposta ao tratamento: MELD ≤ 28 na admissão, ausência de necrose maciça na histologia, melhora ou estabilização dos níveis de bilirrubina e RNI nos primeiros quatro dias de tratamento. A falha de resposta com sete dias de tratamento deve ser critério para suspensão de corticoide e indicação de transplante. A manutenção do corticoide nos pacientes que não melhoram não altera a evolução da doença e pode resultar em

sérios efeitos colaterais com aumento do risco de infecção/sepsse. Deve-se indicar transplante precocemente a despeito do uso do corticoide, suspendendo sua indicação na eventual melhora do paciente. Mesmo em centros de experiência, a mortalidade pode chegar a até 30%.¹¹⁻¹³

O transplante nas doenças autoimunes apresenta bons resultados, com taxas de sobrevida de acima de 90% em um ano e de 80% a 85% em cinco anos na CBP, 90% em um ano e 80% em dez anos na CEP² e de 80% a 90% em cinco anos na HAI.¹

Pode haver recidiva da doença após transplante, em cerca de 30% a 35% dos casos de CBP, 30% dos casos de CEP e de 12% a 46% na HAI (variabilidade da frequência de recidiva por ausência de uniformização nos critérios diagnósticos e realização ou não de biópsia protocolar no pós-transplante).^{1,14,15} Os fatores de risco para recidiva no pós-transplante ainda não estão bem estabelecidos para CEP e a ciclosporina parece ser protetora nos transplantados por CBP.^{1,15} Na HAI a atividade necroinflamatória do explante e níveis aumentados de imunoglobulina G parecem acarretar maior risco de recidiva da doença no pós-transplante e pacientes transplantados por HAI tipo 2 parecem recidivar menos que na HAI tipo 1.^{1,14} A manutenção do corticoide por toda a vida no transplante hepático por HAI ainda é controversa, e alguns estudos não encontraram sua suspensão como fator de risco para recidiva da doença, mas, definitivamente, esses pacientes necessitam de maior imunossupressão no pós-transplante, habitualmente com duas ou três drogas, para diminuir o risco de recidiva da doença e evolução para disfunção do enxerto.

RECOMENDAÇÕES

- 1) A indicação de transplante em HAI, CEP e CBP segue as mesmas indicações que os transplantes por outras etiologias (classe I).
- 2) Algumas indicações são específicas de cada doença e devem ser consideradas como situação especial para pontuação adicional ao MELD, incluindo colangite de repetição na CEP e prurido cutâneo intratável na CBP e na CEP (classe I).
- 3) Na HAI, a refratariedade ao tratamento, na ausência de disfunção hepática, não deve ser critério para indicação de transplante (classe II a).
- 4) Na reativação da HAI por alterações nas doses dos imunossuppressores em uso, má adesão ao tratamento ou agudização espontânea, pode haver injúria aguda em fígado crônico com perda de função, descompensação clínica e necessidade de transplante hepático. Nesses casos deve-se ajustar a imunossupressão (avaliando o risco de complicações infecciosas), tratar os fatores desencadeantes e caso o déficit funcional seja permanente o transplante hepático pode estar indicado (classe II a).
- 5) O uso de escores prognósticos doença-específicos para alocação dos pacientes em fila de transplante ainda precisa ser mais bem estabelecido. Até o momento o MELD parece ser o melhor critério (classe II a).
- 6) Com relação ao manejo pré-transplante, deve-se considerar na HAI a interrupção dos imunossuppressores, quando o transplante for iminente (classe II b).
- 7) Na hepatite aguda grave, uma vez afastadas outras causas, ainda que não sejam encontrados os marcadores mais patognomônicos de HAI, deve-se considerar o tratamento com corticoide, especialmente se o diagnóstico for provável para HAI, de acordo com os critérios do Grupo Internacional de HAI (classe I). A preferência

é pelo uso de prednisolona via oral ou endovenosa, mas a dosagem ainda precisa ser mais bem estabelecida (classe II a). O tratamento deve ser reavaliado em cinco a sete dias e o corticoide deve ser suspenso na ausência de melhora clínica e laboratorial. O transplante deve ser indicado precocemente (classe II b).

8) Pacientes transplantados por HAI devem receber imunossupressão mais alta no pós-transplante, dupla ou triplíce. Não há consenso sobre a necessidade de manutenção dos corticoides por tempo indefinido (classe II a).

9) A realização de biópsia protocolar pode aumentar o diagnóstico da recidiva de HAI no pós-transplante, numa fase assintomática da doença, quando os benefícios do tratamento ainda não estão bem estabelecidos (classe II b). Não há consenso sobre o papel da biópsia protocolar na CBP e CEP (classe II b).

REFERÊNCIAS

1. Neuberger JM, Carbone M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60(1):210-23.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
3. Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(3):282-301.
4. Chapman R, Fevery J, Kaloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2010;51(2):660-78.
5. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59(3):490-4.
6. Invernizzi P, Mackay IR. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3388-95.
7. Genda T, Ichida T, Shotaro S, et al. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol* 2014;49(2):324-31.
8. Lammers WJ, Kowdley KV, Buuren HR. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol* 2014;13(4):316-26.
9. Gitto S, Lorenzini S, Biselli M, Conti F, Andreoni P, Bernardi M. Allocation priority in non-urgent liver transplantation: An overview of proposed scoring systems. *Dig Liver Dis* 2009;41(10):700-6.
10. Weinmann A, Sattler T, Unold HP, et al. Predictive scores in primary biliary cirrhosis: a retrospective single center analysis of 204 patients. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(5):438-47.
11. Czaja, AJ. Acute and acute severe [fulminant] autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(4):897-914.
12. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol*, 2014;61(4):876-82.
13. Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: Many open questions. Editorial. *J Hepatol* 2014;61(4):727-29.
14. Liberal R, Longhi MS, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):346-53.
15. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2013;145(3):521-36.

Apoio

