

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

CAMILA POLTRONIERI DE OLIVEIRA
EMANUELLA VIEIRA DE SIQUEIRA BOTELHO

**COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
DESCRITIVA DA LITERATURA**

VITÓRIA
2013

CAMILA POLTRONIERI DE OLIVEIRA
EMANUELLA VIEIRA DE SIQUEIRA BOTELHO

**COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
DESCRITIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.
Orientadora: Luciana Lofêgo Gonçalves.

VITÓRIA
2013

CAMILA POLTRONIERI DE OLIVEIRA
EMANUELLA VIEIRA DE SIQUEIRA BOTELHO

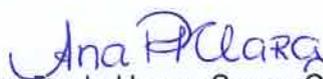
COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DESCRITIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 28 de Novembro de 2013

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof.^a Luciana Lofêgo Gonçalves
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora


Prof.^a Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof.^a Livia Zardo Trindade
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, irmãos e família que nos apoiaram durante esta jornada.

Agradecemos primeiramente a Deus que nos permitiu chegar até aqui, à nossa família pelo apoio e à professora Dra. Luciana pela paciência, tempo e atenção dedicado a nós durante a elaboração deste trabalho.

“Quando recebemos um ensinamento devemos receber como um valioso presente,
e não como uma tarefa. Eis aqui a diferença que transcende”.

Albert Einstein

RESUMO

A Colangite Esclerosante Primária é uma doença hepática crônica, caracterizada por colestase, inflamação difusa e fibrose, que leva a destruição dos ductos biliares intra e extra-hepáticos e pode progredir para cirrose hepática. A doença é relativamente rara no Brasil, acomete principalmente adultos jovens do sexo masculino e está associada, na maioria dos casos, à doença inflamatória intestinal, e ao maior risco de desenvolvimento de câncer de cólon e câncer hepatobiliar. Desta forma, será realizado um estudo descritivo, do tipo revisão de literatura através da busca de artigos completos, referentes aos dez últimos anos, com o objetivo de analisar os aspectos gerais sobre colangite esclerosante primária e ampliar o conhecimento sobre a doença. A etiopatogênese da colangite esclerosante primária ainda não está bem definida. Os pacientes são geralmente assintomáticos no momento do diagnóstico, mas podem apresentar sintomas como icterícia, fadiga, prurido, dentre outros. Até o momento, não há nenhuma terapia comprovada que possa alterar a história natural da colangite esclerosante primária e o transplante de fígado têm sido o único tratamento para a doença em estágio avançado. Portanto, conclui-se que, a colangite esclerosante primária continua sendo um grande desafio e novos estudos são necessários para elucidar questões referentes à patogênese, métodos de diagnóstico precoce e tratamento eficaz capaz de mudar a história natural da doença.

Palavras-chave: Colangite Esclerosante Primária; Fisiopatologia; Diagnóstico; Terapia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases

AUDC - Ácido ursodesoxicólico

CCA - Colangiocarcinoma

CEP - Colangite Esclerosante Primária

CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPRM - Colangiorressonância magnética

DII - Doença inflamatória intestinal

EASL - Associação Européia para Estudo do Fígado

FA - Fosfatase alcalina

INR - Índice internacional de normalidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 OBJETIVOS.....	11
1.1.1 Objetivo geral.....	11
1.1.2 Objetivos específicos.....	11
1.2 JUSTIFICATIVA.....	12
2 METODOLOGIA.....	13
3 ETIOPATOGENIA.....	14
3.1 FATORES GENÉTICOS.....	14
3.2 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS.....	14
3.3 AGENTES INFECCIOSOS/TÓXICOS.....	15
3.4 BIOLOGIA DO ÁCIDO BILIAR.....	15
3.5 ALTERAÇÕES VASCULARES.....	15
4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO.....	16
5 TRATAMENTO.....	19
6 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A Colangite Esclerosante Primária (CEP) é uma doença hepática crônica, caracterizada por colestase, inflamação difusa e fibrose, que leva a destruição progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos. A doença cursa com estenoses multifocais das vias biliares, que podem progredir para doença hepática avançada, como cirrose, hipertensão portal e insuficiência hepática^{1, 2, 3}.

Estudos epidemiológicos recentes sobre a CEP demonstraram aumento na taxa de incidência, que varia de 0,07 a 1,3 por 100.000 habitantes por ano, com grande variedade entre regiões. A taxa de prevalência pode variar de 0,22 a 16,2 por 100.000 habitantes^{2, 4}.

A CEP é mais comum em não-fumantes, afeta ambos os sexos e todas as faixas etárias, porém, cerca de 60% dos pacientes são homens e a idade média no momento do diagnóstico é de 41 anos. Além disso, está associada em 60-80% dos casos com doença inflamatória intestinal (DII) em populações do norte da Europa. Em outras regiões da Europa e populações asiáticas do sul esta associação é de 30-50% dos casos^{2, 4, 5}. A doença também pode ocorrer isoladamente e em 25% dos pacientes, apresentam pelo menos uma doença autoimune extra-hepática, sendo que as mais comuns são Diabetes mellitus do tipo 1, doença celíaca, doença da tireoide, artrite reumatóide e psoríase^{6, 7}.

Os pacientes com CEP também apresentam um maior risco de desenvolver câncer de cólon e hepatobiliar, especialmente colangiocarcinoma, câncer de vesícula biliar, carcinoma hepatocelular e câncer colorretal^{3, 8}. O colangiocarcinoma apresenta uma incidência na faixa de 10-15%⁴ e até 50% destas neoplasias são diagnosticadas no primeiro ano após o diagnóstico de CEP⁹. A sobrevida do colangiocarcinoma associado a CEP é de aproximadamente 2 anos e, mesmo para pacientes tratados cirurgicamente, a taxa de sobrevida em 3 anos é menor que 20%⁹.

Mais de 50% dos doentes necessitam de transplante de fígado dentro de 10-15 anos do início dos sintomas, como resultado da redução da qualidade e expectativa de vida, que está relacionada às consequências do desenvolvimento da CEP, decorrentes da obstrução biliar, da colangite, da cirrose biliar secundária, de doença maligna hepatobiliar⁴.

Entretanto, até o momento, não há nenhuma terapia comprovada que possa alterar a história natural da CEP e o transplante de fígado é o único tratamento para a doença em estágio avançado³.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar por meio de uma revisão bibliográfica aspectos gerais sobre Colangite Esclerosante Primária.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Ampliar conhecimentos referentes à Colangite Esclerosante Primária;
- b) Realizar revisão bibliográfica atualizada sobre Colangite Esclerosante Primária para obter dados recentes sobre definição, aspectos epidemiológicos, patológicos, características clínicas, métodos diagnósticos e manejo terapêutico.

1.2 JUSTIFICATIVA

A Colangite Esclerosante Primária é uma doença hepática crônica que pode progredir para formas avançadas, como cirrose, hipertensão portal e insuficiência hepática na maioria dos casos, além de ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon e câncer hepatobiliar^{1, 2, 3}.

Desta forma, faz-se necessário uma revisão bibliográfica recente para ampliar conhecimentos sobre a doença e, assim, realizar um diagnóstico precoce para instituir tratamento adequado, evitando a progressão e maiores sequelas.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, do tipo revisão bibliográfica através da busca de artigos de revisão descritivas e sistemáticas e artigos originais nas bases de dados: PubMed, LILACS, MEDLINE, SciELO utilizando como palavras-chave, para essas bases de dados, os descritores de saúde “Colangite Esclerosante Primária”, “Fisiopatologia”, “Diagnóstico”, “Terapia”. A busca foi referente aos últimos dez anos e teve como limites textos completos em português ou inglês.

3 ETIOPATOGENIA

A etiologia da Colangite Esclerosante Primária permanece desconhecida e não existe uma hipótese universalmente aceita quanto à patogênese. No entanto, uma série de propostas vem sendo desenvolvidas na tentativa de explicar as possíveis causas que levam ao desenvolvimento da doença. Estas incluem alterações genéticas, lesão causada por mecanismos mediados pelo sistema imune, gatilhos infecciosos, relacionadas à fisiologia dos ácidos biliares, e danos vasculares. Além disso, a possibilidade de que a população de pacientes com CEP seja heterogênea, e que um único mecanismo patogênico não possa explicar todos os casos, também deve ser considerada^{1, 4, 10}.

3.1 FATORES GENÉTICOS

Pacientes que têm um parente de primeiro grau com CEP tem um risco cerca de 9 a 39 vezes maior de desenvolver a doença¹¹, o que reforça a proposta de uma predisposição genética. Estudos vêm demonstrando variações genéticas associadas ao desenvolvimento da CEP (genes de susceptibilidade) e ao comportamento da doença (genes modificadores), incluindo os genes associados ao reconhecimento pelo sistema imunitário (HLA) e os seus mecanismos que medeiam a inflamação⁴. Além disso, estudos recentes identificaram também locus de genoma não-HLA com associações significativas. No entanto, a imagem da predisposição genética para a CEP não está completa e estudos genéticos estão em andamento para identificar as variantes associadas a CEP e para melhor determinar a sua associação com as doenças inflamatórias intestinais⁵.

3.2 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

A hipótese da CEP como uma doença auto-imune é sustentada pela alta frequência de doença inflamatória intestinal em pacientes com CEP, pelo aumento da incidência de outras doenças auto-ímmunes coexistentes tais como Diabetes do tipo 1, doença celíaca, artrite reumatoide e psoríase, e pela presença de múltiplos auto-anticorpos. No entanto, devido à sua predominância masculina, a sua não-resposta ao tratamento imunossupressor e a falta de um auto-antígeno específico para CEP, esta hipótese deve ser considerada com cautela¹².

3.3 AGENTES INFECCIOSOS/TÓXICOS

Outros autores sugerem que a CEP seja causada por uma reação inflamatória imuno-mediada, conhecida como a "hipótese do intestino permeável"¹³. Agentes infecciosos ou tóxicos penetrariam através de um cólon permeável devido à inflamação da DII, para o sistema porta e, como um gatilho, induziria uma reação imunológica que levaria a CEP. No entanto, os estudos são contraditórios, e sugerem que os agentes infecciosos, provavelmente, não causam diretamente a CEP, mas poderia ativar uma reação imunológica de linfócitos ou acelerar a progressão da doença quando leva a uma infecção das vias biliares^{4, 12}.

3.4 BIOLOGIA DO ÁCIDO BILIAR

A alteração da composição da bile no desenvolvimento da CEP é outra hipótese que se tem observado em estudos, nos quais a composição biliar foi induzida quimicamente em ratos. Foram analisados alterações de genes que codificam as estruturas dos colangiócitos, que possuem a função de secretar os ácidos biliares. Quando ocorre essa modificação a forma não-micelar da bile, forma tóxica, é secretada em maior quantidade e causa dano ao epitélio biliar. Os ácidos biliares podem se tornar tóxicos também de acordo com a alimentação, que irá posteriormente compor a bile. Por exemplo, a alimentação rica em ácido litocólico resultou no desenvolvimento de enfartes biliares, colangite destrutiva, edema e fibrose periductal em ratos, características que são observadas na fase inicial CEP¹³. Outra alteração biliar descrita é a possibilidade de deficiência de bicarbonato. Este mecanismo provoca a perda da alcalinização da membrana apical do colangiócito, fator que culmina no aumento da permeabilidade desta célula, tornando-a hidrofóbica. Dessa forma, esta alteração da membrana faz com que os ácidos biliares sejam protonados e estes passam a causar danos à via biliar¹⁰.

3.5 ALTERAÇÕES VASCULARES

Isquemia pode ser outro mecanismo envolvido na patogênese da CEP. A fibrose periductal progressiva prejudica a troca de oxigênio e nutrientes entre o plexo capilar peribiliar e o epitélio biliar, resultando em lesão isquêmica⁴.

4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica na Colangite Esclerosante Primária é bastante variável, sendo que, cerca de 50% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico que é feito de forma ocasional quando testes de função hepática se mostram persistentemente alterados. Os pacientes sintomáticos podem apresentar manifestações clínicas específicas do fígado como dor em hipocôndrio direito, icterícia, colúria, hepatomegalia e prurido, ou não específicas, como fadiga e perda de peso. O quadro típico de colangite com febre e calafrios é menos frequente^{4, 14, 15}.

Os exames laboratoriais revelam um padrão bioquímico colestático com elevação do nível sérico de fosfatase alcalina (FA), que é a anormalidade bioquímica mais comum encontrada em pacientes com CEP sendo, em alguns casos, a única alteração bioquímica observada. No entanto, o nível de FA pode variar durante o curso da doença, podendo ser até normal. As transaminases também estão aumentadas cerca de 2 a 3 vezes o valor normal. Os níveis séricos de bilirrubina total são normais na maioria dos pacientes, aumentando apenas entre os que apresentam obstrução biliar significativa. Os níveis séricos de albumina, do índice internacional de normalidade (INR), e de plaquetas são tipicamente normais, a menos que, cirrose e a hipertensão portal já tenham se desenvolvido^{5, 7, 14}.

A hipergamaglobulinemia pode ser observada em pouco mais da metade dos pacientes, às custas do aumento de IgG. Além disso, uma variedade de autoanticorpos foi detectada na CEP, particularmente os anticorpos antinucleares e antimúsculo liso. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos com padrão perinuclear de padrão atípico (p-ANCA atípico), além de estar presente na CEP, também pode ser encontrado em outras doenças autoimunes do fígado e na doença inflamatória intestinal, tendo, portanto, uma baixa especificidade no diagnóstico. Títulos positivos de anticorpos antinucleares e anti-músculo liso também são inespecíficos e a triagem de auto-anticorpos não é necessário de rotina para estabelecer o diagnóstico^{5, 7, 14}.

Os sintomas clínicos descritos e os testes laboratoriais na CEP não são específicos, sendo necessário, portanto, outros métodos para o diagnóstico, tais como colangiografia, ressonância magnética ou biópsia do fígado¹².

A Colangiopancreatografia retrograda endoscópica (CPRE) pode demonstrar as alterações características da doença nas vias biliares, tais como presença de irregularidades murais e/ou múltiplas estenoses na árvore biliar intra e / ou extra-hepáticas, alternadas por segmentos normais ou levemente dilatados. Normalmente o envolvimento é difuso, mas em até 25% dos pacientes é apenas intra-hepático. No entanto, por ser não invasivo, ter melhores imagens, e estar menos associado a complicações, como pancreatite e sepse, a colangiressonância magnética (CPRM) vem substituindo a CPRE, tornando-se o método de escolha, ao lado da ultrassonografia para excluir causas secundárias e avaliar a vesícula biliar. Entretanto, casos com alterações leves da CEP, sem dilatação do ducto biliar pode não ser visualizado na CPRM. Portanto, nos pacientes sob suspeita de CEP não confirmada por CPRM, a CPRE deve ser realizada para estabelecimento do diagnóstico ou exclusão da doença^{4, 5, 14}.

Os critérios de diagnóstico geralmente aceitos para CEP são fibrose generalizada e estenose do sistema biliar em colangiografia, ausência de coledocolitíase (ou história de cirurgia das vias biliares) e exclusão de câncer de ducto biliar, geralmente por acompanhamento prolongado¹.

É importante ressaltar que o aspecto radiológico de CEP também não é específico e que, por isso, o diagnóstico definitivo só poderá ser confirmado após a exclusão de outras causas secundárias de colangite¹⁶. Além disso, a dosagem de IgG4 também deve ser realizada para diagnóstico diferencial com colangite associada a IgG4, que pode simular a CEP. Pequenos aumentos de IgG4 são notados em mais de 10% dos pacientes com CEP, e na ausência de evidência clara de pancreatite auto-imune, representam um suposto subgrupo com fenótipo de doença progressiva⁴.

Normalmente, a biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico da CEP, sendo realizada para o estadiamento ou para confirmar/ excluir um diagnóstico de CEP, como em caso de suspeita de colangite esclerosante de pequenos ductos ou síndrome de sobreposição com hepatite autoimune. As características histológicas da CEP são muitas vezes inespecíficas e podem apresentar uma variação considerável devido ao envolvimento heterogêneo da árvore biliar, encontrando-se desde graus variáveis de hepatite periportal, associada a fibrose ductular, a ductopenia, até cirrose de padrão biliar. As alterações histológicas podem ser muito

sutis, e uma biópsia do fígado pode até parecer normal por causa da variabilidade de amostragem em um fígado que não está envolvido de maneira uniforme. A descrição clássica de fibrose ductal concêntrica, envolvendo os ductos biliares dentro das áreas do trato portal, não é encontrada com frequência na prática e pode estar associada a outras condições^{5, 14}.

Os pacientes com as características clínicas, bioquímicas e histológicas, como descritas acima, compatíveis com CEP, mas que apresentam uma colangiografia normal, são classificados como portadores de colangite esclerosante de pequenos ductos. Nestes casos, o prognóstico é relativamente melhor, entretanto, cerca de 20% dos pacientes evoluem para CEP acometendo grandes ductos^{5,14}.

O diagnóstico precoce do colangiocarcinoma (CCA) em paciente com CEP é difícil e não existe um método adequado para o seu rastreamento. Marcadores tumorais, modalidades de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia endoscópica) e citologia biliar (incluindo testes de citogenética quando disponível), podem ser solicitados, mas geralmente não garantem o diagnóstico precoce. No entanto, na presença de piora clínica rápida, com piora da icterícia, perda de peso e dor abdominal, colangiografia com estenose biliar dominante e/ou níveis elevados de CEA e CA 19-9 em pacientes com CEP, o diagnóstico de CCA deve ser considerado. O aumento das concentrações do antígeno CA 19-9 também pode resultar de colangite, e a sua medição de rotina não tem nenhum benefício comprovado^{4,9}.

A CEP também pode evoluir com carcinoma hepatocelular e carcinoma de vesícula biliar, portanto é necessário o rastreamento com ultrassonografia abdominal, que deve ser realizado anualmente⁴. Devido ao risco de carcinoma colorretal em pacientes com CEP e DII, está indicada realização de colonoscopia total, com biópsia. Segundo a Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL) a colonoscopia deve ser repetida a cada 1-2 anos em pacientes a partir do momento do diagnóstico da CEP, mesmo sem a presença do diagnóstico de DII¹⁴.

5 TRATAMENTO

O acompanhamento do paciente com CEP é de extrema importância, devido ao alto risco de se desenvolver cirrose ou colangiocarcinoma¹⁰. A falta de conhecimento sobre a patogênese torna difícil o desenvolvimento de um tratamento específico⁷. Além disso, não existe ainda terapia específica que tenha resultados comprovados em desfechos clínicos. Entretanto, os tratamentos atuais têm como objetivos parar ou atenuar a inflamação, evitar que estenoses por fibrose sejam formadas, manter um fluxo biliar normal e reduzir o risco de malignidade⁵.

Devido à falta de um tratamento eficaz para CEP, o tratamento de suporte dos sintomas presentes e das complicações da colestase é fundamental. Prurido, fadiga, osteoporose e deficiências das vitaminas hidrossolúveis podem estar presentes¹⁷.

O prurido pode ser uma complicação incapacitante causada pela colestase, no entanto, não se sabe o mecanismo exato do seu aparecimento. Clinicamente, pode haver uma discrepância entre a proporção do comprometimento da doença e a presença de sintomas. Há pacientes que apresentam colestase importante, mas não apresentam prurido, enquanto outros pacientes tem prurido intenso, mesmo quando a colestase é moderada. O tratamento é difícil e em casos refratários a plasmaférese e a diálise com albumina podem ser eficazes. Entretanto, o prurido pode até representar uma indicação de transplante hepático¹⁰.

Pacientes com colestase apresentam maior risco para doença óssea metabólica e por isso a densitometria óssea é recomendada no diagnóstico para avaliar a presença de osteopenia ou osteoporose. O acompanhamento posterior deve ser regular, dependendo do grau de colestase e da presença de fatores de risco individuais. A suplementação da dieta com cálcio e vitamina D e uso de bisfosfonados em caso de osteoporose devem ser considerados em paciente com CEP com padrão colestatóico, apesar desta informação ainda não ser baseada em evidências¹⁰.

Além do tratamento geral dos sintomas da CEP, existem as abordagens terapêuticas específicas e adequadas para CEP e que atuam conforme a fase da doença, uma vez que a mesma tem caráter progressivo. O ácido ursodesoxicólico foi o tratamento mais investigado para CEP e se tornou terapia padrão para a maioria dos pacientes,

devido aos efeitos benéficos, com melhora dos parâmetros de colestase, apesar das controvérsias de seu uso na literatura atual¹⁸. As outras opções de tratamento, especialmente terapias imuno-moduladoras, podem, teoricamente, ter algum benefício em estágios iniciais da doença. No entanto, nesta fase, a maioria dos pacientes são assintomáticos e geralmente a CEP ainda não foi diagnosticada. Na fase em que a doença apresenta-se com estenose biliar, a terapia endoscópica é tratamento mais adequado e a antibioticoterapia é necessária em casos de colangite. O transplante de fígado é o tratamento de escolha na fase final da doença¹⁸.

O ácido ursodesoxicólico (AUDC), uma droga com ações coleréticas, citoprotetoras e imunomoduladoras, foi avaliado em vários estudos e ainda existem algumas discordâncias quanto ao seu uso. Segundo a EASL, ainda existem limitações nos dados disponíveis que não permitem uma recomendação específica para o uso geral do AUDC na CEP. Porém, a mesma diretriz tem orientado o uso de dose moderada de AUDC (15-20 mg / dia) em situações especiais, o qual incluem indivíduos com história familiar de câncer colorretal, neoplasia colorretal anterior ou colite extensa de longa duração, com intuito de evitar a evolução para malignidade. A diretriz da Associação Americana para o Estudo do Fígado (AASLD), em contrapartida, não recomenda o uso de AUDC em pacientes adultos com CEP¹⁸.

O nível de fosfatase alcalina (FA) é um fator de risco estabelecido para a progressão da CEP, entretanto, não se pode afirmar que a sua normalização com o uso de AUDC representa a eficácia do medicamento¹⁸.

Subgrupos de pacientes que apresentam doenças auto-imunes e CEP associados, como na síndrome de sobreposição de hepatite auto-imune, parecem ser beneficiados com o uso de agentes imunossupressores, sendo portanto, recomendado pela EASL e pela diretriz da AASLD, nestes casos. Além disso, esta terapia também é indicada em pacientes com colangite IgG4 ou pancreatite auto-imune⁷.

Existem uma variedade de imunossupressores (corticóides, budesonida, tacrolimus, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil), antifibróticos (penicilamina, colchicina, pirfenidone) e antagonistas do TNF α (pentoxifilina,

etanercept, infliximab) porém, estes medicamentos não demonstraram benefícios clínicos para pacientes com CEP clássica, não atuando na progressão ou prognóstico da doença^{5, 7}.

Entre as abordagens atuais para CEP, existe a terapia antimicrobiana. A distinção entre os antibióticos não absorvíveis (que preferem a microbiota intestinal) e os absorvíveis (efeito antimicrobiano no sistema porta) é considerável. O primeiro tem como exemplo a vancomicina, e atuam na função do sistema imune. Enquanto o segundo, absorvíveis, tem como integrantes o metronidazol, a azitromicina e minociclina, que atuam melhorando a bioquímica hepática¹⁰.

Na CEP com estenose dominante, usa-se como tratamento de escolha a terapia endoscópica, que promove a expansão dessas áreas pela simples dilatação local ou dilatação associada à colocação de stent, para proporcionar uma melhor drenagem biliar a longo prazo e reduzir os sintomas. O intervalo mais seguro para utilização do stent é de 6 a 8 semanas e, para que não ocorram complicações, como colangite, por exemplo, é necessária a troca regular do mesmo durante 6 a 12 meses⁵. No entanto, a dilatação com stent apresentou mais complicações do que a dilatação de forma isolada⁵.

A opção terapêutica mais eficaz até o momento para CEP permanece sendo o transplante hepático. Este tratamento é recomendado em pacientes com doença avançada por ambas as diretrizes EASL e AASLD. A sobrevida dos pacientes transplantados é considerável, sendo que aproximadamente 85% dos pacientes sobrevivem em 5 anos. No entanto, pode haver recorrência da CEP em aproximadamente 20-25% dos casos, e a sobrevida desses casos ainda não foi determinada. As indicações para o transplante hepático, além das que existem para doenças crônicas do fígado, envolvem: colangites agudas graves, prurido refratário e icterícia com evolução progressiva. As diretrizes ainda orientam considerar pacientes com displasia biliar e colangiocarcinoma com doença bem delimitada⁷.

6 CONCLUSÃO

A colangite esclerosante primária continua sendo um grande desafio e novos estudos são necessários para elucidar a etiopatogênese, uma vez que, sua definição pode orientar o diagnóstico precoce da CEP e do colangiocarcinoma, determinar novos marcadores de progressão e atividade da doença e, ainda, definir as modalidades de tratamento que podem influenciar significativamente o resultado e o curso clínico da doença.

O diagnóstico precoce é fundamental para evitar a progressão e maiores sequelas, visto que, a terapia e prognóstico da doença dependem da fase em que esta se encontra. No entanto, apesar dos vários tratamentos disponíveis, até o momento não há nenhuma terapia comprovada que possa alterar a história natural da CEP e o transplante hepático continua sendo a terapêutica mais eficaz. Portanto, um melhor conhecimento da CEP é determinante para melhoria dos cuidados e da qualidade de vida do paciente com CEP.

REFERÊNCIAS

1. Chapman RW. **Primary sclerosing cholangitis**. *Medicine*; 2011; p.588-91.
2. Tanaka A, Takikawa H. **Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review**. *J Autoimmun*. 2013; 46:35-40.
3. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. **Improvement of serum alkaline phosphatase to <1,5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis**. *J Hepatol*. 2013; 58: 329–34.
4. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. **Primary sclerosing cholangitis**. *Lancet*. 2013 Jun 28; 382: 1587-99.
5. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. **Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management**. *Gastroenterology*. 2013 Sept; 145(3): 521-36.
6. T Folseraas, et al. **Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci**. *J Hepatol*. 2012; 57: 366-75.
7. Wiencke K, Boberg KM. **Current consensus on the management of primary sclerosing cholangitis**. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35: 786-91.
8. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. **Cancer Surveillance in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis**. *J Hepatol*. 2011; 54: 1842-52.
9. Boberg KM, Lind GE. **Primary sclerosing cholangitis and malignancy**. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25: 753–64.
10. Karlsen TH, Boberg KM. **Update on primary sclerosing cholangitis**. *J Hepatol*. 2013; 59: 571–82.
11. Bergquist A, et al. **Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives**. *J Hepatol*. 2005; 42: 252–6.

12. Weismüller TJ, et al. **The challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy.** J Hepatol. 2008; 48:38-57.
13. Pollheimer M J, et al. **Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis.** Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011; 25: 727–39.
14. European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.** Hepatology. 2009; 51: 237–67.
15. Chapman R, et al. **Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis.** Hepatology. 2010; 51: 660–78.
16. 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: 79-90.
17. Bittencourt PL. **Colangite Esclerosante Primária.** Soc Bras Hepatol, 2010. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/17.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2013.
18. Weismüller TJ, et al. **Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis.** Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011; 25: 741–52.