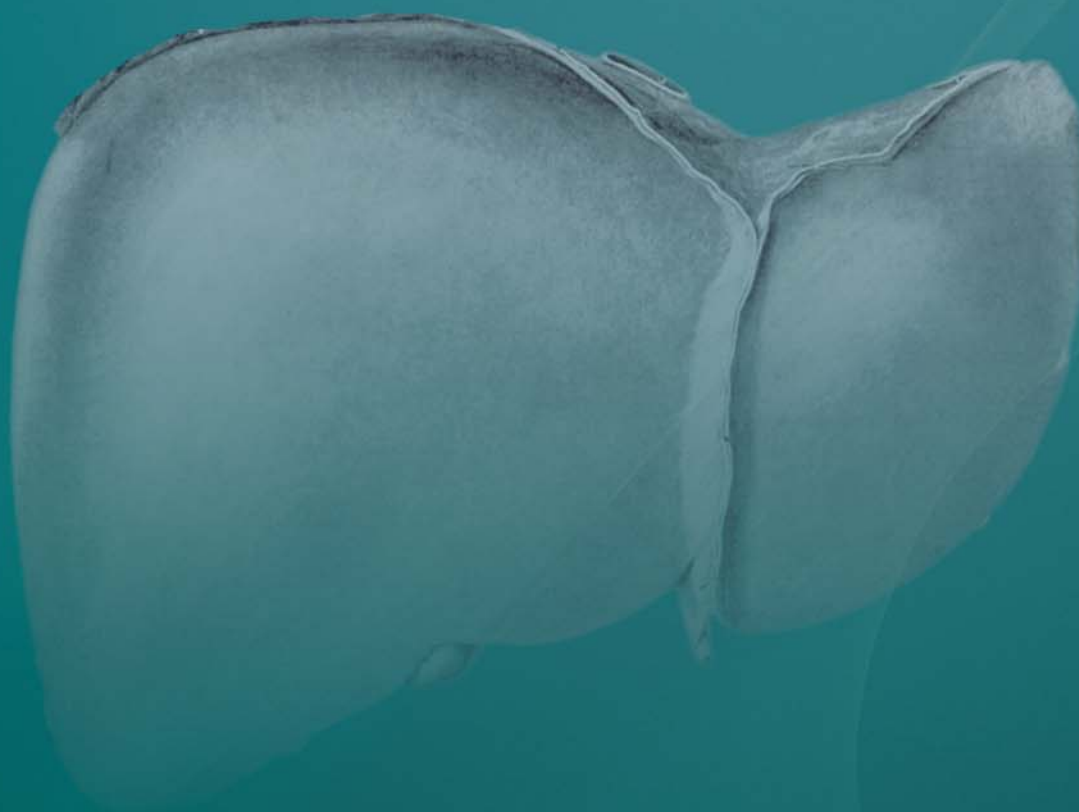


Programa de Educação Médica Continuada



COLESTASE

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Editorial

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

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

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

João Galizzi Filho
Presidente

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Atha Comunicação e Editora – e-mail: 1atha@uol.com.br

Criação e Coordenação editorial



Fernando Wendhausen Portella

Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia (1997-1999)

Fundador e Primeiro Presidente do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro

Ex-Diretor dos cursos anuais de Gastroenterologia e Hepatologia do Serviço de Hepatologia da Santa Casa do Rio de Janeiro

Ex-Research Fellow do Royal Free Hospital de Londres (Dame Professor Sheila Sherlock)

Conceito e Classificação

O termo colestase foi introduzido por Popper e Schaffner e significa “estagnação de bile” no fígado. Pode ser definida como a síndrome resultante do deficiente fluxo de bile para o duodeno e classicamente é dividida em extra-hepática e intra-hepática. A colestase extra-hepática resulta da obstrução dos principais ductos biliares localizados fora do fígado ou ao nível de seu hilo. Também é chamada de “icterícia obstrutiva”, pelo fato de haver nítida “obstrução mecânica” ao fluxo de bile. Na colestase intra-hepática a obstrução do fluxo de bile pode ser demonstrada quando são comprometidos os ramos de maior calibre da árvore biliar intra-hepática, ou seja, o sistema biliar de grandes ductos, com diâmetros entre 150µm e 1,5mm, representado pelos ductos segmentares e os ductos septais de maior calibre. É o que ocorre na litíase intra-hepática e nos tumores compressivos. Na maioria dos casos de colestase intra-hepática é comprometido o sistema biliar de pequenos ductos, representados pelos colangiólolos ou canais de Hering, ductos interlobulares (cerca de 20µm de diâmetro) e ductos septais de menor calibre, ou seja, de 1ª e 2ª geração (entre 40 e 100 µm), raramente os de 3ª geração. Geralmente, esse tipo de colestase está associado a doenças alo ou auto-imunes ou a idiosincrasia a drogas, não havendo superposição com as condições que afetam os grandes ductos. Exceções são constituídas pela colangite esclerosante primária, que geralmente

atinge grandes ductos da árvore biliar extra-hepática ou intra-hepática, mas que pode atingir somente pequenos ductos (“pericolangite”), e a colangite isquêmica que lesa os ductos biliares no pós-transplante. Na Figura 1 os componentes do sistema biliar intra-hepático são mostrados esquematicamente.

Etiopatogenia

A colestase intra-hepática é classificada em hepatocanalicular (intra-lobular), ductular e ductal (interlobular). As diferentes etiologias são apresentadas na Figura 2.

A colestase hepatocanalicular resulta de defeito secretor em organelas intracelulares do hepatócito ou lesão ao nível do canaliculo biliar. As principais causas estão na Figura 3. A colestase hepatocanalicular por drogas pode ser de 2 tipos: colestase simples ou pura, que tem como protótipos os esteróides sexuais e anabolizantes e hepatite colestática, o tipo mais comum de colestase por drogas. Além da clorpromazina, classicamente descrita, azatioprina, carbamazepina, ciclosporina, metimazol, terbinafina, troglitazona, amoxicilina/ clavulanato, sulfa-trimetoprim, nitrofurantoina e a azitromicina têm sido relacionados como agentes causais.

Na colestase ductular são afetados pequenos ductos (colangiólolos ou canais de Hering) que comunicam o canaliculo biliar com os ductos interlobulares. O agente responsável é geralmente uma droga e a colestase está relacionada

preferencialmente a um metabolito. Geralmente transitória, a colestase pode ser mais persistente, com o surgimento de progressiva ductopenia. A clorpromazina é o protótipo desse grupo, produzindo um quadro geralmente benigno. Entre as drogas incriminadas citam-se alopurinol, carbamazepina, barbitúricos, terfenadina,



Figura 1 - Esquema da árvore biliar intra-hepática (Adaptado de J. W. Ludwig, 1996)

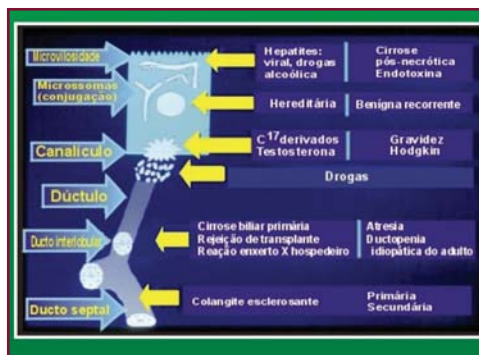


Figura 2 - Classificação da colestase intra-hepática de acordo com os prováveis locais de comprometimento da árvore biliar (Adaptado de S. Skerlock, 1991)

clindamicina, clorpropamida, captopril, fenitoína, trimeto-prim-sulfametoxazol, itroconazol e flucloxacilina, ocasionalmente evoluindo para lesões irreversíveis, que tornam necessário o transplante.

As doenças que produzem colestase ductal caracterizam-se pela progressiva destruição e redução dos ductos interlobulares, com diâmetro inferior a 100µm. É o grupo das doenças ductopênicas, apresentadas no Figura 4.

Nos defeitos de desenvolvimento da placa ductal, as lesões resultam de destruição dos ductos durante o desenvolvimento embrionário, muitas vezes provocada por agentes externos, sobretudo infecciosos. Constituem um conjunto de doenças que apresentam amplo espectro de destruição ductal, desde a completa ausência [atresia] até redução numérica importante [hipoplasia] (Figura 5).

Na síndrome de Alagille, forma sindrômica de hipoplasia de ductos biliares, associam-se face triangular característica, defeitos vertebrais (“vértebras em borboleta”), anormalidades cardiovasculares (estenose de artéria pulmonar/sopros), embriotoxon posterior, xantomatose, retardo mental, hepatoesplenomegalia e prurido, entre outras alterações que compõem um quadro de evolução surpreendentemente boa, atingindo com certa frequência a 3ª década de vida.

A hipoplasia de ductos biliares não sindrômica do adulto, também denominada ductopenia idiopática do adulto, tem sido progressivamente mais observada, apresentando espectro clínico variável. Por vezes assintomática, com bilirrubinas normais, em outras ocasiões apresenta-se como doença benigna, com evolução favorável e resposta satisfatória ao ácido ursodesoxicólico, apesar da icterícia e prurido. Mais raramente pode apresentar-se como doença progressiva, com casos fatais e indicação de transplante.

A fibrose cística, a deficiência de alfa-1 anti-tripsina e a síndrome de Zellweger (doença peroxisomal) podem também resultar em hipoplasia dos ductos interlobulares.

As ductopenias de origem imunológica constituem um importante grupo de doenças co-

lestáticas crônicas. Cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, colangite auto-imune, sarcoidose colestática, doença enxerto-hospedeiro e rejeição crônica de fígado transplantado são as principais representantes desse grupo.

Um grande número de medicamentos pode provocar ductopenia, por mecanismo idiossincrásico (Figura 6).

Clínica das Colestases

Nas colestases intra-hepáticas crônicas um relativo bem estar é frequente, embora, por vezes, a astenia e o prurido predominem, mesmo na ausência de icterícia. Outros aspectos clínicos relevantes são apresentados no Figura 7. Na colestase extra-hepática sintomas mais agudos, como dor e febre podem estar associados à icterícia, configurando a tríade de Charcot, enquanto o achado de vesícula palpável e cística denuncia a presença de obstrução neoplásica do colédoco terminal (lei de Courvoisier).

Laboratório na Colestase

Alterações bioquímicas no sangue, urina e fezes estão relacionadas no Figura 8.

O diagnóstico etiológico requer em muitos casos a utilização de marcadores virais, tumorais e imunológicos. Entre estes últimos, ressalta a importância do anticorpo anti-mitocôndria (AMA) para o diagnóstico da cirrose biliar primária, embora outros marcadores possam ter utilidade (Figura 9).

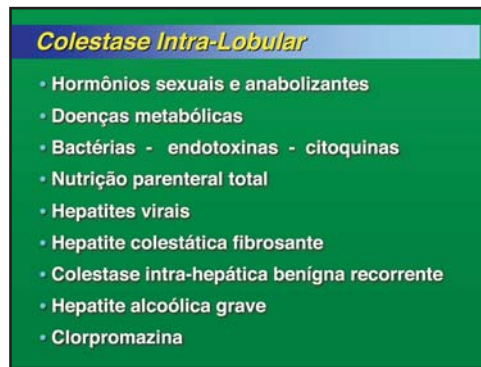


Figura 3 - Etiologia da colestase hepatocanalicular ou intra-lobular



Figura 4 - Etiologia da colestase ductal (Doenças ductopênicas)

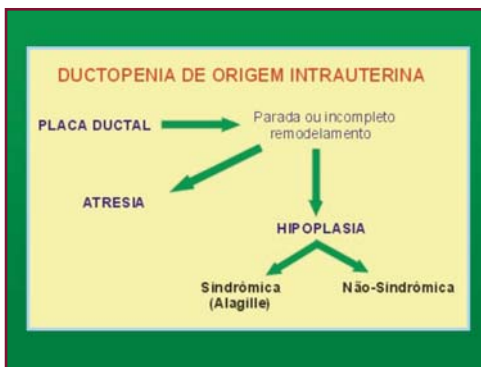


Figura 5 - Classificação das ductopenias que ocorrem por distúrbios no desenvolvimento intrauterino



Figura 6 - Ductopenia por drogas (Adaptado de Levi C e Lindor K D, 2003)

Diagnóstico por Imagem

Entre os diversos recursos utilizados para o esclarecimento de um quadro de colestase, destacam-se a ultrasonografia, a tomografia computadorizada, as colangiografias, em especial a CPRE, a CPT, a colangiopancreatografia por ressonância magnética e a colangiografia per ou pós-operatória. A cintilografia hepatobiliar pode ser eventualmente utilizada nas colecistites agudas. O PET-SCAN adquire importância crescente nas patologias neoplásicas, enquanto a eco-endoscopia tem papel relevante no diagnóstico diferencial das patologias obstrutivas associadas à litíase ou a doença pancreática.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico das colestases pode ser conduzido de acordo com o algoritmo apresentado na Figura 10. Nele podemos observar o papel fundamental desempenhado pelo ultra-som, após a realização da anamnese, exame físico e exames laboratoriais de rotina. Pela demonstração ou não dos ductos biliares dilatados, o ultra-som nos dirige para os diagnósticos prováveis de colestase extra ou intra-hepática, respectivamente. O passo propedêutico seguinte dependerá da suspeita clínica, obtida a partir da rotina inicial. No caso dos ductos dilatados, a presença de febre e dor, com ou sem icterícia, sugere litíase coledociana. A eco-endoscopia, quando disponível, define melhor o diagnóstico e permite de imediato a papilotomia terapêutica, através da CPRE. Quando dor do tipo

pancreática se associa a icterícia progressiva, prurido e vesícula de Courvoisier, a TC é o melhor exame para confirmar neoplasia da cabeça do pâncreas e, ao mesmo tempo, estagiar a lesão. Em outras situações clínicas em que o colédoco se encontra dilatado, mas o diagnóstico é menos evidente, provavelmente a melhor abordagem é a que se inicia pela CPRM, complementada, se necessário, ou substituída, quando não disponível, pelas CPRE e CPT. No caso de ductos não dilatados à ultra-sonografia, o passo seguinte poderá ser CPRM e/ou CPRE com ou sem eco-endoscopia (se disponível) quando existem sintomas de litíase ou doença biliar (febre, calafrios, dor, icterícia flutuante, etc...), ou biópsia hepática, quando os sintomas predominantes são prurido e icterícia progressiva e existem marcadores (virais ou imunológicos) de doença intra-hepática.

Tratamento

O tratamento das colestases compreende medidas gerais, voltadas para a prevenção e controle das complicações da colestase crônica, e específicas, visando a etiologia. O tratamento específico pode ser clínico, cirúrgico, endoscópico ou, em alguns casos através da radiologia intervencionista. As medidas gerais utilizadas nas colestases, cirúrgicas ou clínicas, estão delineadas no Figura 11. O tratamento do prurido, muitas vezes prioritário, é realizado através de diferentes esquemas medicamentosos. (Figura 12) A prevenção e controle das doenças ósseas,

em particular a osteoporoze, tem assumido importância crescente nas colestases crônicas, especialmente quando há indicação de transplante hepático e no pós-transplante. (Figura 13)

Imunossupressores No tratamento específico das colestases de natureza imunológica diversos imunossupressores têm sido utilizados. Corticosteróides, azatioprina, metotrexate e clorambucil apresentaram por vezes resultados favoráveis. Mais recentemente, ciclosporina, tacrolimus e micofenolato mofetil vieram trazer novas possibilidades no controle dessas patologias.

Colestase Intra-Hepática	
Aspectos Clínicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Relativo bem-estar • Astenia • Prurido • Icterícia • Hiperpigmentação cutânea • Xantomas • Osteopenia • Esteatorréia • Deficiência de vitaminas (A, D, E, K) 	

Figura 7 - Aspectos clínicos da colestase intra-hepática

Colestase - Alterações laboratoriais	
Sangue	
Elevação	<ul style="list-style-type: none"> Ácidos biliares Fosfatase alcalina Gama-GT Bilirrubina conjugada Colesterol Lipoproteínas
Redução	<ul style="list-style-type: none"> Atividade protrombínica Vitaminas lipossolúveis
Urina	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento da bilirrubina Redução do urobilinogênio 	
Fozes	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento da gordura Redução do urobilinogênio 	

Figura 8 - Alterações laboratoriais na colestase

Hepatopatias Crônicas	
Marcadores Imunológicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose Biliar Primária <ul style="list-style-type: none"> AMA: Anticorpo antimitocondrial (M2) • Colangite Esclerosante Primária <ul style="list-style-type: none"> pANCA: Anticorpo citoplasmático antineutrofílico (perinuclear) • Colangite Autoimune <ul style="list-style-type: none"> Anti-CA II: Anticorpo anti-Anidrase Carbônica II ANA: Anticorpo antinuclear ASMA: Anticorpo anti-músculo liso • Hepatite Auto-Imune <ul style="list-style-type: none"> ANA, ASMA, pANCA 	

Figura 9 - Marcadores imunológicos nas hepatopatias crônicas

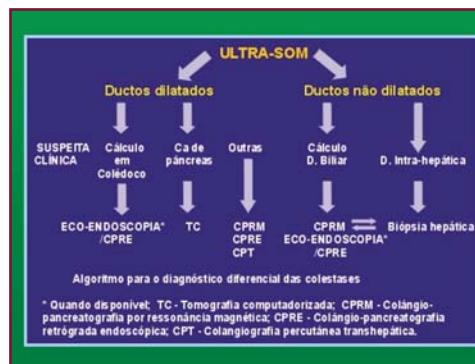


Figura 10 - Algoritmo para o diagnóstico diferencial das colestases

Ácido ursodesoxicólico (UDCA)

Entre os agentes específicos utilizados nas colestatas crônicas, destaca-se o ácido ursodesoxicólico. (UDCA) (Figura 4) O UDCA é um estereo-isômero do ácido quenodesoxicólico (CDCA), que tem a propriedade de ser muito mais hidrofílico do que os ácidos biliares normalmente secretados pelo fígado. Quando administrado em doses terapêuticas, ele passa a constituir cerca de 40% do "pool" total de ácidos biliares presentes na bile, tornando-a menos detergente e menos tóxica. O seu efeito benéfico na dissolução de cálculos vesiculares de colesterol já fora comprovado na década de 70 (juntamente com o seu estereo-isômero, o CDCA, mais tóxico do que ele). Mais recentemente, entretanto,

foi comprovada a sua ação favorável em diversas doenças colestatas, como a cirrose biliar primária, colestatase intra-hepática da gravidez, algumas colestatas medicamentosas, e pediátricas (fibrose cística, Allagille, Byler). Tem sido usado empiricamente em diversos outros tipos de colestatas crônicas, como colestatas pós-transplante, colestatase benigna recorrente e colestatase pós-hiperalimentação parenteral, com resultados variáveis. Na CBP, em doses de 13 a 15 mg/kg/dia,

promove nítida melhora bioquímica, refletida na queda de gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, transaminases e, inclusive, colesterol sérico. Efeitos sobre a fadiga, prurido, osteoporose e desenvolvimento de hipertensão porta são menos previsíveis. Após 2 anos de tratamento são observadas melhoras histológicas e retardo na progressão à cirrose, com uma maior sobrevida livre de transplante. Quatro grandes estudos randomizados confirmam esses efeitos favoráveis, mas um deles levanta dúvidas se o tratamento com UDCA seria tão bem sucedido em pacientes com níveis iniciais de bilirrubina acima de 2mg/dl.

Medidas Gerais nas Colestatas

Colestatas cirúrgicas

- Vitamina K
- Antibióticos
- Disfunção renal
- Anemia
- Hiperbilirrubinemia

Colestatas Intra-Hepáticas

- Prurido
- Mabsorção
- Deficiência vitamínica
- Doença óssea

Figura 11 - Medidas gerais no tratamento da colestatase

Colestatas

Tratamento da doença óssea

- Evitar fatores de risco
- Cálcio
- Vitamina D
- Fisioterapia
- Estrogênio
- Calcitonina
- Bifosfonados
- Fluoreto de sódio
- Vitamina K

Figura 13 - Tratamento da doença óssea na colestatase

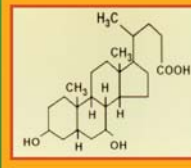
Tratamento do prurido da colestatase

Tratamento padrão	Colestiramina
Freqüentemente eficazes	Rifampicina Ácido ursodesoxicólico
Benefícios demonstrados em estudos	Naloxona Naltrexona Propofol Fototerapia com luz brilhante
Podem ser eficazes, mas têm efeitos colaterais	Anti-histamínicos Estanazolol Corticosteróides Fenobarbital
Eficazes mas invasivos	Plasmaferese Drenagem biliar externa Dilata extra-corpórea Exclusão ileal Transplante
Pouco ou nenhum efeito	Ondansetron S-adenosilmetionina Óleo de primula Luz solar e UV

(Modificado de Neuberger J, 1997).

Figura 12 - Linhas de tratamento no prurido da colestatase (Adaptado de J. Neuberger, 1997)

Ácido ursodesoxicólico



Ações

- Citoprotetora
- Colerética
- Anti-apoptótica
- Imunomoduladora

Figura 14 - Ácido ursodesoxicólico e seus mecanismos de ação

Bibliografia

- 1- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J. Pediatr. 1987; 110:195-200
- 2- Bergasa N V. An Approach to the Management of the Pruritus of Cholestasis. Clin Liver Dis 2004; 8:55-66.
- 3- Jacquemin E, Hermans D, Myara A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intra-hepatic cholestasis. Hepatology 1997; 25:519-523
- 4- Kim, WR, Ludwig J, Lindor K D. Variant Forms of Cholestatic Diseases Involving Small Bile ducts in Adults. Am. J. Gastroenter. 2000/ 95:1130-1138
- 5- Levy C, Lindor K D. Drug-induced cholestasis. Clin Liver Dis 2003; 7:311-330
- 6- Neuberger J. Primary Biliary Cirrhosis. Lancet 1997; 350:875-879
- 7- Paumgartner G and Beuers U. Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease. Clin Liver Dis 2004; 8:67-81
- 8- Portella F W. Colestatas em Adulto. Em: Lopes A C (Editor) Tratado de Clínica Médica, Editora Roca, São Paulo, 2006; Vol 1, 1410-1420
- 9- Poupon, R E, Lindor K D, Cauch-Dudek K et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113:884-890
- 10- Puhl T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. World J Gastroenterol 2006 June 14; 12(22): 3487-3495
- 11- Sherlock S. Cholestasis: definition and classification of the major clinical forms. In: Gentilini P et al Cholestasis, Amsterdam: Elsevier Science B. V. 1994: 3-18
- 12- Thien V, Cheung A, Giralan L. Osteopenia and osteoporosis in primary biliary cirrhosis (PBC): its prevalence and response to therapy. Hepatology 2000; 32 (No 4, Pt2): 173A
- 13- Woolf G M, Vierling JM. Disappearing Intrahepatic Bile Ducts: The Syndromes and their Mechanisms Sem. Liver Disease 1993; 13:261-275

Estudo comentado

Prof. Dr. Claudio Augusto Marroni

Professor Associado do Departamento de Medicina Interna-Disciplina de Gastroenterologia- Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático de adultos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre / FFFCMPA

Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes

Thomas Puhl, Ulrich Beuers

World Journal of Gastroenterology 2006 June 14; 12(22) 3487-3495

Colestase: diminuição do fluxo biliar e falência em secretar compostos co-lefílicos na bile; associada com icterícia e prurido, elevação das bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama-glutamiltanspeptidase; dano hepático crônico atribuído a acúmulo e retenção de ácidos biliares potencialmente tóxicos nos hepatócitos.

Inúmeras doenças hepáticas apresentam a síndrome do desaparecimento dos ductos biliares (SDDB), que origina a colestase crônica. Essa síndrome é caracterizada pela progressiva perda dos pequenos ductos intra-hepáticos e têm implicadas na sua fisiopatogenia mecanismos imunopatogênicos que envolvem respostas imunes, inatas ou adaptativas, que contribuem para a ductopenia. O prognóstico a longo prazo é a falência hepática ou o transplante hepático.

O ácido ursodeoxicólico (AUCD) é um ácido biliar fisiológico, presente no pool de ácidos biliares humanos, na concentração de 3%. O AUCD dissolve cálculos biliares. Alguns dos pacientes com cálculos biliares também tinham hepatite crônica. Nesses pacientes, com hepatite crônica, o AUCD melhorava as chamadas provas de função hepática.

O AUCD tem aumentada a sua absorção intestinal com as refeições e diminui a absorção com a colestase.

Segue rota metabólica do pólo sinusoidal para o canalicular, é reabsorvido no íleo distal e entra na circulação entero-hepática.

Como tratamento oral continuado, em doses farmacológicas de 13-15 mg/kg/dia, o AUCD se torna o ácido biliar predominante no fígado e na circulação sistêmica, perfazendo 40% a 60% do total dos ácidos biliares. Os mecanismos de ação do AUCD nas colestases são diversos; compreendem a modificação da composição do pool de ácidos biliares, o efeito protetor da membrana do hepatócito, o efeito imunomodulador, a hipercolesterolemia rica em bicarbonato, o agente sinalizador intra-hepático que induz a estimulação da secreção hepática comprometida, o efeito antiapoptótico e a mediação na ação protetora dos colangiócitos. Os mecanismos de ação podem variar de acordo com o estágio da doença e o seu mecanismo fisiopatogênico.

A Cirrose Biliar Primária (CBP) é uma doença hepática colestática crônica caracterizada pela ruptura dos ductos intra-hepáticos, com consequente inflamação crônica, que determina progressiva ductopenia com fibrose e cirrose biliar. A maioria dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico e a doença é detectada pelo perfil laboratorial. A icterícia ocorre tardiamente, com a progressão da doença. O AUCD é a terapêutica fundamental para CBP; inúmeros trabalhos revelam o benefício do tratamento com a droga, que melhora o perfil bioquímico e diminui a progressão da fibrose nos estádios iniciais, em comparação com placebo. Quando usado precocemente diminui as lesões necroinflamatórias periportais, melhora a proliferação ductular e torna mais lenta a progressão dos estádios histológicos. Em doença avançada pode melhorar a inflamação e a proliferação ductular, mas não reverte a fibrose.

O fato mais debatido é o efeito a longo prazo na sobrevida. A análise combinada de três grandes estudos randomizados, com ou sem a medicação, sugere que em quatro anos a sobrevida livre de transplante hepático é significativamente maior entre os pacientes que receberam AUCD – principalmente aqueles com doença moderada ou grave. Nos que apresentavam doença mínima não houve diferença, provavelmente pelo pouco tempo da observação (quatro anos). Metanálises mais recentes, com grande número de pacientes e evolução muito longa (>10 anos), não demonstraram efeito favorável do uso de AUCD sobre a incidência de morte e de transplante hepático, ou mesmo sobre as complicações da cirrose.

A Colangite Esclerosante Primária (CEP) é uma doença rara que acomete os ductos biliares intra e extra-hepáticos; progressiva, tem evolução cirrótica e tempo médio de vida do diagnóstico à morte ou ao transplante hepático de 12 anos. Em 70% a 80% dos casos há associação com doença inflamatória intestinal. O risco de desenvolver colangiocarcinoma é muito

elevado, de 1,5% ao ano. Os pacientes com CEP e retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) têm o mais alto risco de desenvolver carcinoma do cólon. Os estudos iniciais, observacionais e com pequeno número de pacientes demonstraram segurança no uso da droga e melhora laboratorial e histológica. Um estudo com maior número de pacientes, randomizado e placebo-controlado, no qual se utilizaram doses de 13-15 mg/kg/dia durante 2,2 anos, não mostrou benefício clínico. Metanálise que configurou o uso do AUCD com relação a placebo não evidenciou diferença quanto a mortalidade, falha de tratamento, piora histológica e da via biliar. Entretanto, nessa metanálise havia poucos pacientes com doença avançada, que foram observados por tempo curto para uma doença crônica com história natural de décadas.

O AUCD não influencia as estenoses da via biliar, razão pela qual foram analisados trabalhos em que seu uso foi associado a instrumentalização da via biliar (observação de oito anos) e a sobrevida foi significativamente melhor do que sem esse tratamento. Doses maiores de AUCD (20-30 mg/kg/dia), em comparação a placebo ou a doses habituais, por períodos de 1,2 e cinco anos, mostraram melhora em exames laboratoriais, aparentemente redução na progressão da doença, e boa evolução. O maior estudo (de 2005), randomizado contra placebo, com seguimento de cinco anos, não evidenciou benefício significativo quanto à mortalidade sem transplante hepático ou à prevenção do colangiocarcinoma. Demonstrou uma tendência de melhora da sobrevida no grupo tratado com AUCD, sem grande poder estatístico.

Uma ação terapêutica colateral do AUCD foi o efeito quimiopreventivo contra o câncer de cólon demonstrado em dois estudos clínicos com pacientes com RCUI e CEP, acompanhados por colonoscopia para detecção de displasias colônicas. Esses estudos – um sobre o uso de AUCD e o outro duplo-cego com placebo – demonstraram acentuada diminuição do risco relativo de displasias ou câncer intestinal, sugerindo um efeito significativo do AUCD de quimioprevenção nesses pacientes.

A Colestase Intra-hepática da Gestação (CIG) é a mais comum desordem hepática da gestação e se expressa como prurido, alteração moderada das chamadas provas de função hepática, durante o segundo ou terceiro trimestre, desaparece com o parto e pode ser relacionada a parto prematuro ou morte intra-uterina. O uso do AUCD (8-10 mg/kg/dia), comparado com o da colestiramina (8 g/dia), mostrou-se mais eficaz na CIG, com melhor tolerabilidade e sem efeitos adversos para a mãe ou o recém-nascido. Houve melhora do prurido, das provas de função hepática e o parto foi mais próximo do termo.

A doença hepática do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) é uma complicação frequente após transplante de medula, associada com colestase, elevação das bilirrubinas e da fosfatase alcalina, por dano nos pequenos ductos biliares. O uso do AUCD na dose de 10-15 mg/kg/dia por seis semanas na GVHD proporcionou melhora nos exames laboratoriais; a descontinuidade do tratamento resultou em piora. O AUCD mostrou-se eficaz na profilaxia da doença venoclusiva do fígado após transplante alogênico da medula, em comparação a placebo, em estudo descritivo com número limitado de pacientes.

A Fibrose Cística (FC) é uma desordem autossômica recessiva causada por mutação no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que determina a secreção de bile viscosa e ocasiona rolhas biliares nos pequenos ductos biliares, obstrução biliar, fibrose focal a multilobular e cirrose biliar. As complicações da FC aumentam com a idade; 7% das crianças ou adultos jovens têm cirrose. O uso do AUCD é preconizado na dose de 15-20 mg/kg/dia, por períodos longos de tempo, e parece proporcionar benefícios clínicos, bioquímicos, nutricionais e mesmo histológicos. Não há certeza sobre a modificação da história natural da FC, principalmente no que se relaciona à fibrose e a hipertensão portal decorrentes e à necessidade de transplante hepático.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

 **Zambon**

Ursacol
ácido ursodesoxicólico