

# Há evidências para o uso do ácido ursodesoxicólico (AUDC) na colestase por hepatotoxicidade?

FERNANDO WENDHAUSEN PORTELLA<sup>1</sup>

O AUDC é um ácido biliar terciário que existe em pequena concentração na bile humana. Quando administrado por via oral em doses terapêuticas, passa a constituir mais de 50% do *pool* de ácidos biliares presentes na bile. Ao enriquecer a bile humana, substituindo os ácidos biliares primários e secundários, considerados tóxicos na colestase, o AUDC exerce seus efeitos benéficos através de vários mecanismos: aumento da colerese, anti-apoptose, anti-inflamação, imunomodulação, mudanças na sinalização celular e citoproteção<sup>1,2</sup>. Tem sido utilizado com êxito nas seguintes condições:

**1 – Doenças colestáticas do adulto:** cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, colestase intra-hepática da gravidez, colestase intra-hepática recorrente benigna e ductopenia idiopática do adulto.

**2 – Doenças colestáticas pediátricas:** fibrose cística, colestase intra-hepática familiar progressiva e síndromes de hipoplasia dos ductos biliares.

**2 – Outras hepatopatias:** doença enxerto-hospedeiro, rejeição de transplante hepático e colestases medicamentosas<sup>1</sup>.

As colestases medicamentosas representam cerca de 30% das hepatopatias medicamentosas<sup>3</sup> e podem ser classificadas de acordo com a lesão predominante na árvore biliar intra-hepática:

- **Hepatocaniculares**, subdivididas em *colestases simples* (esteroides anabolizantes, ciclosporina, infliximab) e *hepatites colestáticas* (clorpromazina, terbinafina, azatioprina); *ductulares* (trimetoprim-sulfametoxazol, alopurinol, terfenadina);
- **Ductais** (ductopenias: amoxicilina-clavulanato, tiabendazol, tetraciclina);
- **Septais** (floxuridina, agentes escolícidas)<sup>4</sup>.

Revisão recente da literatura permitiu o levantamento de casuística em que o AUDC foi utilizado no tratamento de diversas formas de colestase medicamentosa, incluindo, desde colestases simples e hepatites colestáticas, até colestases prolongadas e quadros de ductopenia, alguns evoluindo com sequelas de fibrose e cirrose biliar terminal, com indicação de transplante. Nos quadros a seguir é apresentada síntese dessa revisão em que, ao lado do medicamento implicado, se encontram o diagnóstico do tipo de colestase, muitas vezes confirmado por biópsia hepática, os níveis máximos de bilirrubina atingidos, as doses de AUDC utilizadas e a resposta ao tratamento.

Os diversos relatos apresentados nos quadros a seguir parecem confirmar a eficácia do AUDC nas diferentes formas de colestase medicamentosa, seja promovendo a recuperação do paciente, seja apressando a cura após a retirada do agente causal, seja modificando o curso de colestases crônicas complicadas pelo advento de ductopenia, fibrose ou cirrose biliar.

Algumas perguntas importantes devem ser respondidas:

- 1** – Quando o AUDC deve ser usado, qual o momento de iniciar o tratamento, qual a dose ideal e qual o tempo de administração?
- 2** – Quando não usá-lo ou usá-lo em associação com imunossuppressores?

Alguns autores, analisando estudos abertos com pequenas coortes, concluem que “a substancial eficácia do AUDC reflete-se no alívio dos sintomas e em grande melhora nos testes hepáticos, o que ocorreria em dois terços dos casos”<sup>5</sup>. Considerando que o “AUDC tem um perfil relativamente benigno de efeitos colaterais e que a colestase prolongada, independentemente da causa, pode levar à morte por falência hepática”, outros autores julgam razoável considerar o tratamento da colestase prolongada de origem medicamentosa com o AUDC na dose de 13 a 15 mg/kg<sup>6</sup>.

1. Hepatologista do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro

## Revisão da Literatura (1)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Amoxicilina - Clavulanato Katsinelos P et al. - Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:365-8. Hepatite Colestática - 2 pacientes (BH) BT: 22 e 18,6	750 mg/d	Melhora rápida (4 semanas)
Amoxicilina - Clavulanato Smith L A et al. - J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:469-73. Ductopenia (BH) BT: 26,5	15 → 30 → 45 mg/kg/d	Melhora gradual (semanas) Fibrose residual
Amoxicilina - Clavulanato Barrio J et al. - Rev Esp Enferm Dig 1998; 90:523-6. Hepatic Colestática - 2 pacientes (1 BH) BT: 22,4 e 7,7	600 mg/d (1 paciente)	Melhora mais rápida em paciente com AUDC
Anabolizante (Metandienona + Estanozolol) (Abstract) Habscheid W et al. - Dtch Med Wochenschr 1999; 124:1029-32. Colestase Intensa BT: 77,9(Cr: 4,2)	NR	Melhora rápida (semanas)
Andrógeno (17 - alfa - metiltestosterona) (Abstract) Mörk H et al. - Z Gastroenterol 1997; 35:1087-91. Icterícia Prolongada	NR	Melhora rápida

44

GED

## Revisão da Literatura (2)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Azitromicina Danica J et al. - Clin Pharmacol Toxicol 2009; 106:62-5. Ductopenia (BH) (+ Stevens - Johnson) BT: 13 LSN	15 mg/kg/d (+ metil-prednisolona)	Sem melhora → transplante
Ciclosporina Kallinowski B et al. - Transplantation 1991;51:1128-9. Colestase simples - 4 pacientes BT: 1,9	10 mg/kg/d	Melhora rápida, com recidiva após retirada do AUDC
Clorpromazina (Abstract) Chlumská A et al. - Cesk Patol 2001; 37:118-22. Ductopenia em grávida (BH) Colestase Prolongada (10 meses)	NR	Melhora lenta (> 2 anos) Fibrose residual
Clorpromazina Moradpour D et al. - Hepatology 1994; 20:1437-41. Ductopenia / Cirrose Biliar (BH) BT: 32,7	900 mg/d (início após 1 ano de colestase)	Melhora clínica gradual Cirrose biliar secund (4 anos)

**Revisão da Literatura (3)**

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Etil Estradiol no rato Jacquemin E et al - Eur J Clin Invest 1993; 23:794-802. Colestase Experimental	25 mg/kg/d 10 dias	Resposta favorável
Etil Estradiol no rato Hilstrom J et al - Proc Soc Exp Biol Med 1992; 200:122-6. Colestase Experimental	200 mg/d 4 dias	Má resposta
Etil Estradiol no rato (Abstract) Azer S A et al - J Gastroenterol Hepatol 1995; 10:261-9. Colestase Experimental	AUDC x Tauro UDC (via intraperitoneal)	Tauro UDC superior

45

GED

**Revisão da Literatura (4)**

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Fenofibrato (Abstract) Hadju D et al. - J Clin Pharm Ther 2009; 34:599-602. Hepatite Colestática BT: 27	750 mg/d	Melhora rápida
Flucloxacina Pietrowicz A et al. - J Hepatol 1995; 22:119-21. Hepatite Colestática - 2 pacientes (BH) BT: 16,4 e 11,5	750 mg/d	Melhora rápida
Flutamida Cicognani L et al. - Dig Dis Sci 1996; 41:2219-21. Hepatite Colestática BT: 24,5	12 mg/kg/d	Melhora rápida (6 semanas)
Proclorperazina O'Brien C B et al. - Am J Gastroenterol 1996; 91:1456-7. Ductopenia (BH) BT: 11,8	600 mg/d → 300 mg/d continuamente	Melhora rápida Sequela crônica Dependência do AUDC (6 anos)
Terbinafina (Abstract) Ajit et al. - Am J Med Sci 2003; 325:292-5. Hepatite Colestática	AUDC + Corticosteroide	Melhora parcial completada com corticosteroide
Terbinafina Agca et al. - Am Pharmacol 2004; 38:1088-9. Hepatite Colestática (BH) BT: 60,2	15 mg/kg/d	Melhora rápida (7 semanas)

## Revisão da Literatura (5)

Agente	Dose de AUDC	Resposta
Tetraciclina Hunt CM et al. - Gastroenterology 1994; 107:1844-7. Ductopenia - 2 pacientes (BH) BT: 30 e 11,8	NR	Melhora parcial
Tiabendazol Caso pessoal Hepatite Colestática + Ductopenia (BH) BT: 44,76	12 mg/kg/d + Prednisona	Melhora lenta ("normalização" em 2 anos) Sequela?
Ticlopidina Wengrower D - Am Fam Physician 2000; 62:1258-1262. Hepatite Colestática BT: 8,5	NR	Melhora (lenta) (10 meses)
Vitamina A (Abstract) Becker P et al. - Z Gastroenterol 2007; 45:1063-6. Colestase Intensa Hepatite Colestática	NR	Melhora rápida (3 sem)

46

GED

## REFERÊNCIAS

1. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxicholic acid "mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders". J Hepatol 2001;35:134-146.
2. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy of Ursodeoxicholic Acid in Cholestatic Liver Disease. Clin Liver Dis 2004;8:67-81.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.
4. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug and Chemical-Induced Cholestasis. Clin Liver Dis 1999;3:433-464.
5. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Expert Opin Drug Saf. 2003;2:287-304.
6. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug Hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2006;10:207-217.



## Discutidor da Evidência Científica

### HÁ EVIDÊNCIAS PARA USO DE ÁCIDO URSO DESOXICÓLICO (AUDC) NA COLESTASE POR HEPATOTOXICIDADE?

FRANCISCO SOUTO<sup>1</sup>

Foram usados mais de 30 artigos nessa revisão, mas nenhuma revisão sistemática foi encontrada. Em verdade, a maioria das publicações é sobre casos isolados, o que

mostra a aridez de informação a respeito deste tema mesmo nos países líderes em pesquisa clínica.

Uma *Guideline* recente, da Associação Europeia para o Estudo do Fígado, ressaltou a falta de dados sobre esse assunto e classificou as evidências como insuficientes e o grau de recomendação baixo. Deste modo, apesar das experiências pessoais anedóticas e das opiniões de especialistas, o uso do AUDC nesta situação não pode ser considerado baseado em evidências. Consequentemente, sua recomendação não apresenta respaldo científico.

**Nível de Evidência 2c. Grau de recomendação: C**

1. Hepatologista e Professor de Metodologia Científica da Universidade Federal de Mato Grosso