

Programa de Educação Médica Continuada



Fibrose hepática e marcadores indiretos de fibrose

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: Fibrose hepática e marcadores indiretos de fibrose.

*Angelo Alves de Mattos
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Fibrose hepática e marcadores indiretos de fibrose



Edison Roberto Parise

Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina



Ana Cláudia Oliveira

Professora Adjunta da Universidade Federal de São Carlos, Pesquisadora do Grupo de Doenças Hepáticas da Universidade Federal de São Paulo

A Fibrose Hepática

A fibrose hepática pode ser definida como um acúmulo relativo ou absoluto dos componentes da matriz extracelular, o qual determina um aumento na relação estroma-células no órgão acometido. Esse acúmulo de tecido conjuntivo no fígado, decorrente de uma maior síntese e/ou menor degradação do componente fibrótico, irá determinar distorções da arquitetura do parênquima resultando em perda da função do órgão e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo.

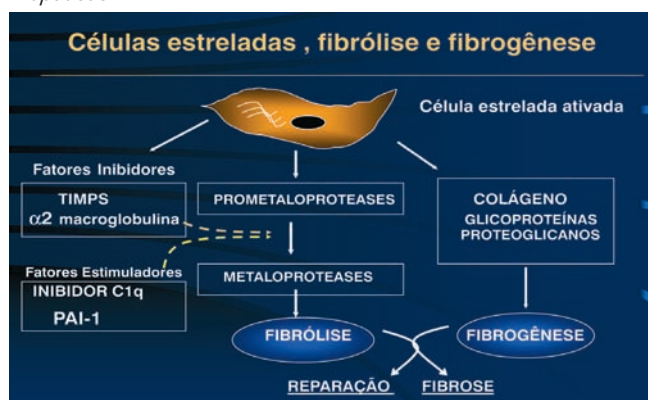
Os mecanismos que regulam a deposição do tecido fibroso no fígado têm sido elucidados nos últimos anos graças à evolução nos conceitos do binômio inflamação-fibrogênese. Sabe-se que a lesão hepática pode desencadear necrose e inflamação local, com a presença de infiltrados de células mononucleares. Esses linfócitos e monócitos/macrófagos, através da liberação de fatores solúveis, as citocinas, podem estimular ou inibir a proliferação, a síntese protéica e a movimentação das células responsáveis pela síntese do tecido fibroso (células efectoras da fibrogênese), quer estimulando a síntese do tecido conjuntivo, quer induzindo a sua degradação (fibrólise). Entre os fatores citados encontram-se o, TGF β 1 (transforming growth factor), o TNF (tumor necrosis factor), as interleucinas, a fibronectina, o fator de crescimento plaquetário, sendo que desses o TGF β 1, parece o principal envolvido na fibrogênese. A principal célula efectora sobre a qual as citocinas irão atuar é a célula estrelada, ou célula armazenadora de gordura. Ao lado de sua participação no metabolismo da vitamina A, as células estreladas têm sido encaradas como fibroblastos em repouso que, com o estímulo fibrogênico, perdem suas reservas de vitamina A e transformam-se em células transicionais e posteriormente em miofibroblastos, capazes de sintetizar dez vezes mais colágeno que os hepatócitos. Apesar de as células estreladas representarem as principais células efectoras do processo fibrogênico, nos últimos anos outras diferentes populações fibrogênicas têm sido identificadas, como os fibroblastos portais e as células derivadas da medula óssea. Células advindas desses precursores celulares apresentam diferente distribuição no lóbulo hepático e, possivelmente, distintos mecanismos de ativação e diferenciação.

Além de sintetizar as proteínas da matriz extracelular, as células estreladas também estão diretamente associadas à degradação da matriz, ou seja, à fibrólise. A degradação do tecido fibroso estará na dependência da ativação das enzimas metaloproteases, como as collagenases. A atividade dessas enzimas é regulada por um sistema no qual a ação das substâncias ativadoras das prometaloproteases (como o inibidor da C1-estearase e o PAI-1, inibidor da ativação do plasminogênio) é contrabalanceada pela ação de substâncias que poderiam inibir sua liberação ou bloquear diretamente sua atividade (como o TIMP, ou inibidor tecidual das metaloproteases, e a macroglobulina α 2). Metaloproteases e TIMPs

seriam produzidos pelas células estreladas sob a regulação de citocinas inflamatórias.

Dessa forma, a célula estrelada possui um papel central no processo fibrogênico, tanto estimulando a fibrogênese quanto a fibrólise (Figura 1). Assim, diante de uma lesão hepática crônica, a progressão para a fibrose ou para a reparação do tecido irá depender do tipo de estímulo desencadeado pela lesão e da genética do paciente. Sabemos que apenas parte dos indivíduos que fazem uso abusivo de álcool ou se infectam pelo vírus da hepatite C, por exemplo, evoluirá para a fibrose hepática e progressão da doença. Por outro lado, elevada secreção de TGF- β tende a estimular a produção de tecido fibroso e reduzir a produção das metaloproteases. Essa citocina apresenta fator fundamental de regulação molecular do processo fibrogênico.

Figura 1- Mecanismos envolvidos na fibrogênese e na fibrólise hepáticas.



Outros mecanismos fibrogênicos também podem ocorrer. Em alguns casos, é possível que a lesão hepática ou o próprio agente etiológico da lesão, como metabólitos do álcool ou antígenos do granuloma esquistossomótico, atue diretamente sobre as células estreladas, e não através da liberação de citocinas. Em outros casos, sabe-se que determinados agentes podem levar à formação de espécies reativas de oxigênio que ligam-se a lipídeos da membrana, causando a peroxidação lipídica. Os produtos dessa lipoperoxidação, especialmente malonaldeído e 4-hidroxinonal e F2-isoprostano, apresentam elevado potencial fibrogênico, através da estimulação direta das células estreladas, determinando sua proliferação e o aumento da síntese de matriz extracelular. A formação dessas espécies reativas no fígado depende do estado do sistema antioxidante, representado principalmente pelo sistema da glutatona, além de licopenos, β -carotenos, vitaminas E e C, que atuariam como aceptores dos radicais livres, impedindo a lipope-

roxidação. A participação dos radicais livres e da lipoperoxidação lipídica tem sido amplamente documentada na esteatoepatite alcoólica e não-alcoólica, nas hepatites virais e na hemocromatose primária, entre outras doenças.

Por outro lado, as alterações da matriz extracelular determinadas pela fibrose acabam por provocar importantes mudanças fenotípicas das células e auxiliam na perpetuação do processo fibrótico.

A Biópsia Hepática – Riscos e Limitações de seu emprego

O diagnóstico da fibrose hepática é, antes de tudo, morfológico e estabelecido pela análise histológica da biópsia do fígado. Por isso, a biópsia hepática é o método considerado padrão-ouro no estudo desses pacientes. Apesar de associar-se a baixa morbidade e baixa mortalidade, a biópsia não isenta de riscos os pacientes expostos ao procedimento. Assim, calcula-se que o risco de hospitalização prolongada esteja em torno de 1% a 5% e o de óbito ao redor de 1/10.000 biópsias. Mas é preciso avaliar com cautela a reprodutibilidade do diagnóstico histológico. Em primeiro lugar, deve-se ter em conta que, apesar de as doenças crônicas apresentarem acometimento global do fígado, nem sempre as áreas estarão no mesmo estágio de lesão. Biópsias obtidas através de laparoscopia dos lobos direito e esquerdo mostram diferenças em pelo menos um grau de fibrose em até 33% dos casos. Por outro lado, além de as diversas classificações utilizadas para avaliar o grau de fibrose (Metavir, Ishak, Knodell, SBH e SBP) apresentarem importantes diferenças na caracterização da doença, também temos a variabilidade inter e intra-observados. Para pacientes HCV+ com fibrose intermediária (F1-F3) a concordância diagnóstica entre três diferentes patologistas que aplicaram a classificação de Metavir foi inferior a 50%.

Assim, um fator essencial para uma boa padronização e reprodutibilidade da análise histológica é o tamanho do fragmento obtido. O acerto diagnóstico (medido pela área sob a curva) foi de apenas 0,75 para biópsia com 5 mm de extensão, 0,82 para aquelas com 15 mm e 0,89 para aquelas com 25 mm. Dessa forma, 1,5 cm seria a extensão mínima da biópsia para uma boa reprodutibilidade, enquanto a ideal (índice de concordância > 85%) seria de biópsias com 25 mm ou mais, o que representou apenas 16% das 1.773 biópsias analisadas. Levando em conta essas limitações e os riscos do procedimento, nos últimos anos tem-se buscado testes não-invasivos alternativos à biópsia hepática, por exemplo alguns biomarcadores específicos e exames de imagem.

Marcadores não-invasivos de fibrose hepática

O marcador ideal de fibrose deveria ser específico do órgão, de fácil execução, barato e reprodutível, acurado o suficiente para discriminar diferentes graus de fibrose e capaz de prever evolução clínica, o que inclui insuficiência hepática e mortalidade. Atualmente, são definidos dois tipos de marcador, que podem ser analisados isoladamente ou em conjunto, na forma de painel:

1) Biomarcadores Séricos de Classe I ou Diretos: marcadores séricos e urinários envolvidos no *turnover* da MEC. Nessa classe estão os colágenos tipos I e IV e o procolágeno tipo III (PIIINP) as glicoproteínas laminina e fibronectina, os glicosaminoglicanos, representados principalmente pelo ácido hialurônico, e marcadores de fibrólise como os TIMPs e as metaloproteínas.

2) Biomarcadores de Classe II ou Indiretos: incluem dosagens bioquímicas séricas das enzimas hepáticas (AST, ALT, relação AST/ALT, GGT), bilirrubinas, níveis de albumina, protrombina, contagem de plaquetas, colesterol, triglicérides, índice de resistência insulínica, IMC, entre outros.

Entre os marcadores de classe I, o PIIIP é possivelmente o mais estudado, apresentando sensibilidade de 76% a 78% e especifici-

dade da ordem de 71% a 81% na identificação da fibrose. Hoje é considerado um bom marcador de fibrose em progressão, pois depende de um *turnover* contínuo do colágeno, o que explica sua relação com a atividade inflamatória no tecido, como na hepatite alcoólica e na hepatite viral com grande atividade lobular. Uma boa aplicação do PIIINP tem sido no acompanhamento da lesão hepática pelo metotrexato, no qual tem sido proposta sua determinação seriada, em lugar da realização da biópsia do fígado. O colágeno tipo IV é encontrado ao longo dos sinusóides, no interstício periportal e nas membranas basais. Em decorrência dessa distribuição, teria especial interesse o seu estudo em doenças em que a fibrose acomete a região central do lóbulo hepático, como a esteatoepatite não-alcoólica e a alcoólica, e também em doenças como a hemocromatose.

A laminina é uma das principais glicoproteínas da membrana basal e participa de uma série de fenômenos biológicos, como adesão, migração, diferenciação celular e manutenção do citoesqueleto, ligando-se a vários componentes da matriz extracelular, como colágeno tipo IV, sulfato de haptirana e entacina. Graças à sua deposição aumentada no espaço de Disse durante a cirrose hepática (capilarização dos sinusóides), seus níveis séricos se correlacionam com os níveis de hipertensão portal na cirrose. Como marcador de fibrose não se mostrou superior à determinação de outros marcadores, mas, pela sua deposição pericelular e perisinusoidal, pode ter valor na fibrose da esteatoepatite.

A determinação do TIMP e das metaloproteínas no sangue tem mostrado boa sensibilidade na detecção da fibrose hepática, mas, tomados isoladamente, esses fatores parecem ter menor correlação com o grau de fibrose que outros marcadores de classe I. A determinação sérica do ácido hialurônico (AH) é considerada o melhor marcador isolado de fibrose hepática, especialmente na hepatite C crônica. Sendo sintetizado pelas células estreladas e degradado preferencialmente pelas células endoteliais dos sinusóides, apresenta importante especificidade hepática. A deficiência em sua degradação pelas células endoteliais explica seus níveis elevados na cirrose hepática de várias etiologias, como a biliar, a alcoólica e a viral. De fato, em indivíduos com infecção crônica pelo vírus C, sem estigmas de hepatopatia crônica, acompanhados em nosso serviço, obtivemos sensibilidade de 91% e especificidade de 81,5% para o diagnóstico de cirrose.

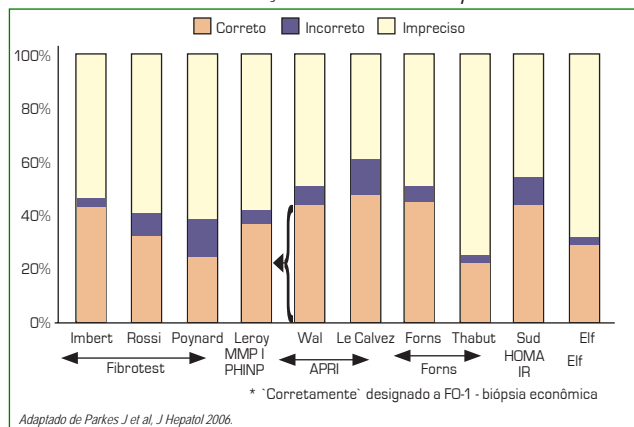
Entre os marcadores de classe II, a relação AST/ALT > 1 é um dos mais antigos e conhecidos preditores de fibrose avançada e cirrose nas hepatites virais e, mais recentemente, na DHGNA. Apesar de boa especificidade, essa relação apresenta baixa sensibilidade, com alto índice de falso negativo.

Um marcador simples, de fácil execução e com bom desempenho é o índice APRI [APRI = AST (valor/limite superior de normalidade X 100) / contagem de plaquetas / 1.000]. Esse índice tem a vantagem de incluir somente dois testes laboratoriais de fácil acesso e empregados rotineiramente na clínica. Tem sido estudado principalmente na hepatite crônica C, na qual, para a identificação de fibrose significativa (> F2), o APRI = 0,5 tem um valor preditivo negativo de 86% e o APRI > 1,5 um valor preditivo positivo de 88%. Em revisão sistemática da literatura, foi observado que um APRI ≤ 0,5 apresenta acurácia de 76% para excluir fibrose significante, sendo que um terço das biópsias poderia ser evitado se esse teste fosse usado. Uma segunda observação mostrou que o APRI apresenta boa especificidade na identificação de cirrose, principalmente para valores > 2,0.

O marcador mais conhecido e que tem seu uso difundido em muitos países europeus como procedimento de primeira linha na identificação de fibrose é o Fibrotest (FT). Trata-se de biomarcador não-invasivo validado, inicialmente, para hepatite C e mais recentemente para outras doenças hepáticas. É patenteado por um grupo francês que detém a tecnologia de combinar cinco parâmetros séricos: haptoglobina, bilirrubinas, GGT, macroglobulina α2 e apo-

lipoproteína. Para o cálculo da atividade da doença, acrescenta os valores da ALT. Sua sensibilidade diagnóstica de fibrose oscila de 71% a 91% e em recente metanálise demonstrou-se que o valor diagnóstico do FT foi semelhante em HCV, HBV, NASH e ASH. Como a biópsia hepática, o FT apresenta baixo valor diagnóstico para discriminar estágios intermediários e adjacentes de fibrose (Figura 2).

Figura 2 – Diferenciação de F0-F1 de F2-F4, com distintos métodos indiretos de avaliação da fibrose na hepatite C crônica.



Outros testes publicados (e a respectiva forma de cálculo) são:

- Índice de Fornis = $7,811 - (3,131 \times \text{plaqueta} + 0,781 \times \text{GGT} + 3,467 \times \text{idade} - 0,014 \times \text{colesterol})$
- Fibrometer: $0,007 \times \text{plaquetas} + 0,049 \times \text{tempo de protrombina (\%)} + 0,012 \times \text{AST} + 0,005 \times \text{macroglobulina } \alpha 2 + 0,021 \times \text{ácido hialurônico} + 0,270 \times \text{uréia} + 0,027 \times \text{idade} + 3,718$
 $MP3 = 0,5903 \times \log \text{PIIINP} - 0,1749 \times \log \text{MMP1}$
- Hepascore: $y / (1 + y) = \exp [-4,185818 - (0,0249 \times \text{idade}) + (0,7464 \times 1 \text{ se masc., } 0 \text{ se fem.}) + (1,0039 \times \text{macroglobulina } \alpha 2) + (0,0302 \times \text{ácido hialurônico}) + (0,0691 \times \text{bilirrubinas}) - (0,0012 \times \text{GGT})]$

Na DHGNA, outros métodos têm sido utilizados na identificação da fibrose, e o que mostrou melhor acurácia foi o escore de fibrose descrito por Angulo et al.

Escore: $-1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IG/diabetes (sim = 1; não = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (X10}^9\text{L)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$. Para um valor de corte $< -1,455$, o escore exclui a presença de fibrose significativa com 93% de certeza; quando o *cut-off* $> 0,676$, confirma em 90% dos casos a presença de fibrose avançada.

Atualmente trabalhamos em escore semelhante, que leva em conta os níveis de AST, IMC e intolerância à glicose.

Elastograma

O elastograma por meio de FibroScan® (Echosens, Paris, França) é um novo método não-invasivo para avaliação de fibrose hepática

através da medida da elasticidade do tecido. Consiste na realização de ultra-sonografia com um probe especial, que emite ondas de leve amplitude e baixa frequência [50 Hz] em uma velocidade diretamente relacionada à elasticidade hepática. Na hepatite C, as medidas da elastografia hepática se correlacionam significativamente com o escore de fibrose Metavir. A ASC variou de 0,79 a 0,83 no diagnóstico de fibrose significativa ($F \geq 2$). Na hepatite B, o elastograma mostrou performance semelhante à que ocorre com a hepatite C, com VPP de 85% e VPN de 65% para um *cut-off* de 7 kPa. Resultados similares foram observados na identificação da fibrose avançada na doença hepática gordurosa não-alcoólica, no entanto, o elastograma tem apresentado resultados controversos em separar esteatose pura da esteatoepatite. Sua especial aplicação seria na detecção precoce da fibrose avançada e da cirrose, com ASC ao redor de 0,90 na fibrose ≥ 3 e 0,97 para fibrose ≥ 4 . O valor de *cut-off* de 12,5 kPa apresentou VPP = 77% e VPN = 95%. Quando comparado com testes-padrão e escores não-invasivos, o elastograma teve a melhor performance no diagnóstico precoce de cirrose em pacientes HCV positivos, evitando-se a biópsia hepática em 90% dos casos, contra 80% com o Fibrotest e 70% com o APRI.

Alguns fatores parecem influenciar a precisão da elastografia, como o grau de atividade inflamatória, a esteatose e o pâncreo adiposo.

Na atualidade, observamos uma tendência de utilização combinada e escalonada dos marcadores não-invasivos na avaliação da fibrose hepática, especialmente com a combinação de elastograma e Fibrotest ou APRI. A associação de FibroScan e Fibrotest apresenta valores concordantes em mais de 80% dos casos. Se a biópsia fosse, então, reservada apenas para os pacientes em que os dois métodos fossem discordantes, ela seria evitada em 77% dos casos.

Conclusões e futuras direções

A análise crítica dos métodos disponíveis para o diagnóstico da fibrose indica que muito se evoluiu no diagnóstico não-invasivo das doenças crônicas do fígado, especialmente nos casos em que temos ausência de fibrose e na fibrose avançada. A tendência é que a biópsia fique reservada para os graus intermediários da fibrose e, nesses casos, especial cuidado deve ser tomado para a obtenção de fragmentos que efetivamente sejam demonstrativos da lesão hepática. Por outro lado, é importante lembrar que a fibrose não é a única informação a ser obtida com a biópsia, mas seus benefícios devem ser cuidadosamente avaliados à luz de sua morbidade e mortalidade.

Alguns métodos poderão ser incorporados em futuro próximo, auxiliando no diagnóstico da fibrose hepática, como análise de alguns polimorfismos genéticos que identificariam pacientes com maior potencial fibrogênico e alguns métodos de imagem que poderiam apresentar melhor capacidade diagnóstica, como o FibroCT e a elastografia por ressonância magnética.

Bibliografia

1. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 134:1655-69.
2. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006; 10: 76-99.
3. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv. Pharmacol*. 1997; 38: 601-628.
4. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatients liver biopsy. How safe is it? *Ann Int. Med* 1993; 118: 150-153.
5. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12:3682-94.
6. Poynard T. Is liver biopsy still useful? *Rev Med Interne* 2007; 28: 67-70.
7. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2614-8.
8. Parise ER, Oliveira AC, Figueredo-Mendes C, et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection *Liver International* 2006;26:1095-1099.
9. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2007 7:40;1-11
10. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1214-1220.
11. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
12. Rosa H, Parise ER. Is there a place for serum laminin determination in patients with liver disease and cancer? *World J Gastroenterol* 2008, 21; 14(23): 3628-3632
13. Angulo et al, *Hepatology*, 2007



Estudo Comentado

Fábio Marinho do Rêgo Barros

Hepatologista do Hospital das Clínicas da UFPE e do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco - Fellow em hepatologia e transplante hepático da Washington University in Saint Louis, EUA

Impacto da Doença Inflamatória Intestinal e da Terapia com Ácido Ursodesoxicólico na Colangite Esclerosante Primária de Pequenos Ductos

Charatcharoenwitthaya P, Angulo P, Enders F e Lindor K. *Hepatology* 2008;47:133-142

A entidade conhecida como colangite esclerosante primária (CEP) de pequenos ductos foi inicialmente descrita em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) que apresentavam características histológicas compatíveis com CEP mas careciam de alterações colangiográficas. Com etiologia desconhecida, a CEP de pequenos ductos apresenta inflamação com destruição dos ductos biliares interlobulares e septais. Estudos anteriores mostraram-se conflitantes quanto à influência da presença de DII em associação com essa CEP. Este estudo de *coorte* longitudinal realizado pela Clínica Mayo determinou a apresentação clínica de pacientes com CEP de pequenos ductos que ocorre com ou sem associação com DII, definiu a influência desta na história natural desse tipo de CEP, além de avaliar a influência da terapia com ácido ursodesoxicólico (UDCA) nesta doença.

Um total de 42 pacientes foi avaliado, sendo 28 homens, e todos com biópsia comprobatória de CEP de pequenos ductos. De todos os pacientes, 22 (52%) apresentavam DII sintomática, e 73% deles colite ulcerativa crônica. A maior parte dos pacientes com DII concomitante já apresentava conhecimento deste diagnóstico cerca de 4,6 anos antes de estabelecida a CEP de pequenos ductos. À época do diagnóstico de CEP, do total de pacientes, 10 apresentavam DII quiescente e o restante doença leve ou moderada. Dos 42, 20 pacientes foram classificados como não-portadores de DII. Destes, 12 realizaram colonoscopia com biópsia, em que se demonstrou mucosa normal. Os oito restantes foram classificados como não-portadores de DII com base em informações clínicas e laboratoriais com tempo de seguimento de 4,2 anos.

Não houve diferença entre os grupos com e sem DII com relação a idade, sexo e sintomas relacionados ao fígado. A prevalência de CEP-DII foi maior na raça branca. A proporção de pacientes com sinais de doença hepática (hipertensão portal, hepatoesplenomegalia, icterícia, ascite e varizes gastroesofágicas) foi maior em pacientes sem DII, bem como o diagnóstico histológico mais avançado.

No seguimento dos pacientes observou-se que o tempo livre de eventos relacionados ao fígado foi significativamente maior nos que tinham CEP-DII. Em nenhum paciente foi observado o surgimento de colangiocarcinoma.

No sentido inverso de observação, DII associada a CEP de pequenos ductos caracterizou-se por menor prevalência de pancolite, quando comparada a CEP de grandes ductos. Não houve diferença com relação a gravidade da doença hepáti-

ca, duração da DII, relação temporal entre DII e CEP e número de colonoscopias de *follow-up*. O número de colectomias entre pacientes com DII-CEP de pequenos ductos e DII-CEP de grandes ductos foi semelhante, bem como o risco de desenvolvimento de displasia colônica.

Na avaliação do uso do ácido ursodesoxicólico em CEP de pequenos ductos, cinco pacientes foram excluídos por terem sido transplantados em menos de um ano de seguimento. Dos 37 restantes, 30 utilizaram o UDCA na dose de 13-15 mg/kg/dia por haver atividade de fosfatase alcalina (FA). Nestes pacientes observou-se redução de 50% nos níveis basais de FA após o tratamento, em metade dos casos depois de dois anos de uso da terapia. Redução de AST em mais de 50% ocorreu em 29% dos pacientes. Um paciente obteve completa remissão bioquímica com o tratamento. Dez por cento dos tratados com UDCA apresentaram evolução da doença, quando comparados a 43% do grupo não tratado. Progressão para grandes ductos foi observada em dois pacientes tratados e em um não tratado. A terapia com UDCA não apresentou efeito no tempo de progressão da doença nesta amostra pequena de pacientes (RR: 0,95; IC de 95%: 0,38-2,36; $p=0,9$).

Neste estudo inovador realizado por autores especialistas em doenças colestáticas do fígado, percebe-se a raridade da CEP de pequenos ductos (CEP-PD); apenas 42 pacientes foram avaliados em uma clínica de referência, a Mayo. São muitas as lições aprendidas, como o fato de que o reconhecimento dessa entidade é precoce quando ela é associada a DII e o de que há discreta menor gravidade da pancolite na CEP-PD quando comparada à clássica CEP. A taxa de associação entre CEP-PD e DII nesta série foi menor (52%) que a normalmente observada. Esta série demonstra ainda que há progressão para grandes ductos quando a DII coexiste, embora a sobrevida aparente nesta população seja maior. Em toda a população de CEP-PD não houve surgimento de colangiocarcinoma.

O ácido ursodesoxicólico apresentou-se capaz nesta série de promover uma favorável resposta bioquímica na maioria dos pacientes, embora este fato não se tenha traduzido em melhora da progressão da doença, da mesma forma que na CEP de grandes ductos.

Dessa maneira compreende-se um pouco mais sobre CEP-PD, sua associação com DII e a resposta à terapia com UDCA com este estudo.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

