

# BMJ Best Practice

## Colangite biliar primária

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 22, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Recomendações	31
Complicações	32
Prognóstico	32
<b>Diretrizes</b>	<b>34</b>
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
<b>Recursos online</b>	<b>35</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>36</b>
<b>Referências</b>	<b>37</b>
<b>Imagens</b>	<b>43</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>47</b>

## Resumo

- ◇ A prevalência da colangite biliar primária é até 35/100,000 em populações dos EUA, com uma distribuição que apresenta um acentuado desvio em direção às mulheres (distribuição de 10:1 mulheres-homens) e para aqueles com idade superior a 45 anos.
- ◇ A colangite biliar primária (CBP) é progressiva na maioria dos pacientes, embora em muitas pessoas a taxa de progressão possa ser tão lenta a ponto de não ser clinicamente relevante. A cirrose e suas complicações típicas surgem no estágio terminal.
- ◇ Os sintomas (tipicamente o prurido e a fadiga) podem reduzir de modo significativo a qualidade de vida, mesmo em pacientes com uma progressão muito lenta da doença. Esses sintomas justificam o tratamento por si só por meio de esquemas específicos.
- ◇ A progressão da doença pode ser retardada pela terapia com ácido ursodesoxicólico.
- ◇ O transplante é um tratamento eficaz para os pacientes com colangite biliar primária que desenvolvem doença hepática em estágio terminal.
- ◇ O ácido obeticólico deve ser usado em pacientes que apresentam resposta inadequada a ácido ursodesoxicólico.

## Definição

A colangite biliar primária é uma doença crônica dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos que é caracterizada por dano progressivo (e eventual perda) do ducto biliar, ocorrendo no contexto de inflamação crônica do trato portal. A fibrose se desenvolve como uma consequência do insulto original e dos efeitos secundários dos ácidos biliares tóxicos retidos no fígado, resultando, por fim, em cirrose. A presença quase universal de autoanticorpos em pacientes com colangite biliar primária (classicamente anticorpos antimitocondriais) conduziu à visão amplamente sustentada de que a doença tem um componente autoimune à sua etiologia.[1]

## Epidemiologia

A prevalência da colangite biliar primária (CBP) é cerca de 35 por 100,000 na população geral, com uma incidência de aproximadamente 5 por 100,000 por ano.[2] Ela é significativamente mais comum em mulheres que em homens (chegando a uma diferença de 10 vezes).[2] [3] [4] Parece não haver diferenças na expressão clínica da CBP entre pacientes do sexo masculino e feminino.[5] A idade de pico para o diagnóstico de colangite biliar primária é entre 55 e 65 anos, embora pacientes possam apresentá-la a partir dos 20 anos e pacientes mais jovens possam ter uma doença mais agressiva e menos responsiva ao tratamento. Existem relatos apenas anedóticos da doença em crianças. Dados sobre variações étnicas são limitados, mas o risco de CBP parece ser amplamente similar (embora não idêntico) em grupos étnicos distintos dentro do mesmo ambiente geográfico (uma observação coerente com o fator ambiental envolvido na patogênese da doença). A possibilidade da doença deve ser considerada em todos os grupos étnicos. A incidência e a prevalência da CBP em países europeus são similares às observadas nos EUA.[3] A doença é substancialmente menos comum (embora não bem estudada) em países africanos e asiáticos. Tanto na Europa quanto nos EUA, a incidência e a prevalência da CBP estão aumentando.[2] [3] Não está claro se isso é um aumento real na taxa de desenvolvimento da doença ou se é uma consequência da maior conscientização da doença entre os médicos e da fácil disponibilidade de ferramentas sorológicas de diagnóstico. O maior grupo de risco para a colangite biliar primária é constituído por mulheres europeias e norte-americanas com idade superior a 50 anos, e neste grupo a prevalência pode ser tão alta quanto 1 em 750.[3]

## Etiologia

Por convenção, acredita-se que a colangite biliar primária seja uma doença autoimune.[1] Há uma incidência muito alta de autoanticorpos, sendo a maioria direcionada contra antígenos mitocondriais (anticorpos antimitocondriais). Esses anticorpos, que estão presentes em mais de 95% dos pacientes, são direcionados principalmente contra a subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), embora também seja observada uma reatividade em menor grau contra outros componentes do complexo piruvato desidrogenase e de subunidades E2 de complexos enzimáticos relacionados.[6] Os pacientes com colangite biliar primária (CBP) também apresentam uma incidência mais baixa de autoanticorpos direcionados contra antígenos nucleares específicos da doença (fator antinuclear [FAN]).[7] Outras características que apontam para uma etiologia autoimune na CBP incluem uma alta incidência pessoal e familiar de outros processos autoimunes, incluindo a síndrome de Sjögren, esclerodermia e doença celíaca.[8] Algumas outras características são, todavia, menos sugestivas de uma etiologia autoimune simples. Estas incluem a fraca associação com os antígenos leucocitários humanos (HLA)[9] e o paradoxo de uma doença que é

específica do tecido, mas caracterizada por respostas autoimunes a antígenos expressados em todas as células nucleadas.

Outros modelos etiológicos foram propostos, incluindo etiologias infecciosas.[1] Entretanto, nenhum destes foi amplamente aceito e eles não devem, no momento, influenciar as decisões de tratamento.

## Fisiopatologia

O processo fisiopatológico clássico na colangite biliar primária consiste em dano e destruição progressiva das células epiteliais biliares que revestem os pequenos ductos biliares intra-hepáticos.[1] Os ductos biliares são danificados no contexto da inflamação do trato portal, corroborando ainda mais ao conceito de um componente autoimune para a doença. A perda do ducto biliar é progressiva e, nos estádios terminais da doença, pode haver uma perda completa dos pequenos ductos intra-hepáticos. A perda da área transversal do ducto biliar dentro do fígado causa colestase com retenção variável e progressiva de ácidos biliares. O acúmulo de ácidos biliares predominantemente hidrofóbicos observado em humanos pode, quando retidos dessa maneira, provocar dano secundário dentro do fígado, contribuindo ainda mais para a perda progressiva dos ductos biliares. Portanto, há um elemento autossustentado para o processo de dano.

A fibrose ocorre dentro do fígado como consequência do dano progressivo, e isso pode causar cirrose ao longo de um período de tempo variável. No momento, não são claros os fatores que determinam a taxa de desenvolvimento da fibrose e o risco de cirrose (ambos parecem variar de modo significativo entre os pacientes). Isso significa que, na prática, nos primeiros estádios da doença, é difícil prever o risco de evoluir para a doença hepática avançada em qualquer paciente. Em alguns pacientes, o componente inflamatório da doença pode ser proeminente, com desenvolvimento de hepatite de interface. Não está claro se essa é uma variante mais grave da colangite biliar primária ou se há um processo sobrejacente com hepatite autoimune.[10]

## Prevenção primária

Nenhuma abordagem para a prevenção da doença ainda foi identificada.

## Prevenção secundária

Não foi identificada nenhuma intervenção que possa prevenir ou alterar a história natural da colangite biliar primária (CBP). Embora a doença seja mais comum em parentes de pacientes afetados, o rastreamento dos parentes atualmente não é recomendado, pois a taxa de detecção ainda é baixa e, em alguns países, essa atividade de rastreamento pode ter conotações negativas relacionadas aos seguros de saúde. A possibilidade da doença deve ser considerada em todos os parentes de pacientes com CBP e, se os parentes desenvolverem os sintomas típicos da doença (em particular fadiga e prurido) ou apresentarem bioquímica hepática anormal em rastreamento, então é apropriado realizar o rastreamento para a doença com um painel de autoanticorpos.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 50 anos de idade, passando por um rastreamento, descobriu ter um padrão colestático nos resultados dos testes da função hepática. As concentrações de fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase (gama-GT) estão elevadas, apesar de os níveis de transaminases, bilirrubina e albumina estarem normais. Na coleta da história, ela menciona que tem ficado cada vez mais cansada ao longo dos últimos anos, mas achou que aquilo era simplesmente o resultado de seu envelhecimento e padrão de trabalho. Ela também descreveu prurido ocasional com a sensação de coceira profunda abaixo da pele e sem associação com erupção cutânea. Ela não apresentava outra história médica pregressa, mas tinha um membro da família que era portador de doença tireoidiana autoimune. O exame clínico não revela nenhum achado anormal, exceto escoriações relacionadas ao ato de coçar e xantelasma ao redor dos olhos.

### Outras apresentações

Embora a maioria dos pacientes com colangite biliar primária apresente, no início do processo da doença, uma bioquímica hepática anormal (com ou sem sintomas de prurido ou fadiga), ocasionalmente os pacientes poderão apresentar doença hepática avançada. Nestes, as características clínicas de cirrose seriam mais proeminentes que as características de colangite biliar primária (CBP). As possíveis características incluem ascite, esplenomegalia, afinamento da pele, perda de peso e hemorragia por varizes. A icterícia pode ser significativamente mais proeminente que o esperado em pessoas com cirrose de diferentes etiologias. O doença pode se apresentar a partir dos 20 anos e cada vez mais evidências sugerem que é de natureza mais grave e menos responsiva a terapia de primeira linha em pacientes mais jovens.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os achados a seguir levantariam a suspeita clínica de colangite biliar primária:

- Bioquímica hepática anormal: achado de testes da função hepática anormais, em particular as elevadas concentrações de fosfatase alcalina e/ou de gama-glutamilttransferase, no contexto de transaminases normais ou significativamente menos elevadas em pacientes sem nenhum outro processo etiológico hepático aparente.
- Características clínicas típicas da colangite biliar primária (CBP): estas incluem fadiga, formação de xantelasma em torno dos olhos e prurido sem uma causa cutânea óbvia, em particular quando a sensação de coceira é profunda e embaixo da pele. Escoriações que ocorrem como consequência do ato de coçar podem causar uma falsa suspeita clínica de doença cutânea primária. Todas essas características clínicas podem ocorrer na ausência de quaisquer características que pudessem deixar o médico especificamente preocupado com a possibilidade de doença hepática. A maioria dos pacientes que apresentam CBP sintomática em estágio inicial não terá icterícia. Na maioria dos casos em que as pessoas não foram diagnosticadas com CBP, isso ocorre, em grande parte, pois não houve suspeita de doença hepática de modo geral.



- Características clínicas de doença hepática avançada: estas podem ocorrer em um paciente sem nenhuma etiologia aparente. As características clínicas neste cenário seriam tipicamente as de cirrose, incluindo alterações metabólicas (perda de peso, perda de massa muscular e afinamento da pele) e características hipertensivas portais (esplenomegalia, ascite e hemorragia por varizes). A icterícia é quase sempre proeminente em pacientes com CBP histologicamente avançada.

## História

É importante observar que muitos pacientes não exibem nenhuma das características clínicas sugestivas de CBP em específico ou de doença hepática no geral.

Na história, além de características clínicas de suporte acima, os pacientes com CBP frequentemente irão descrever uma história familiar positiva da própria CBP ou de outra doença autoimune.[8] Há um aumento do risco de CBP em parentes de pacientes com a doença, sendo que esse risco é o maior em parentes de primeiro grau do sexo feminino com idade entre 45 e 60 anos.[11] Também pode haver uma história pessoal de doença autoimune associada. As associações específicas mais fortes são com a síndrome de Sjögren, com a esclerodermia e com a doença celíaca, embora a doença tireoidiana em particular deva ser considerada como uma doença associada em pacientes, devido à sua contribuição para a fadiga.

Ocasionalmente são observados sintomas de disfunção autonômica, como tontura postural e perda de concentração.

O tabagismo é frequente entre os pacientes com CBP. Embora não seja considerado um fator de risco direto, ele de fato traz implicações para a saúde geral.[13]

No exame físico, pacientes não cirróticos frequentemente não irão apresentar achados anormais exceto a presença de xantelasma em torno dos olhos, o qual não é por si só universal na CBP.

Os pacientes com doença cirrótica avançada apresentarão as características genéricas de cirrose no exame físico.

## Investigação

O diagnóstico da CBP é baseado em 3 fatores:

- Presença de bioquímica hepática colestática com elevação pronunciada de fosfatase alcalina e/ou de gama-gama-glutamiltransferase. Os pacientes com a doença em estágio inicial tipicamente não apresentarão icterícia, embora nos estádios tardios da doença as concentrações de bilirrubina possam estar substancialmente elevadas.
- Perfil de autoanticorpos compatível com a CBP: anticorpos antimitocondriais (AAM) ou fator antinuclear (FAN) característico da CBP.

[Fig-1]

[5] [6] [14] O perfil de autoanticorpos pode ser obtido por meio de imunofluorescência ou ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA).

- Histologia hepática compatível ou diagnóstica na biópsia hepática, com a presença específica das clássicas lesões no ducto biliar, acompanhadas por inflamação do trato portal e formação de granuloma.

[Fig-2]

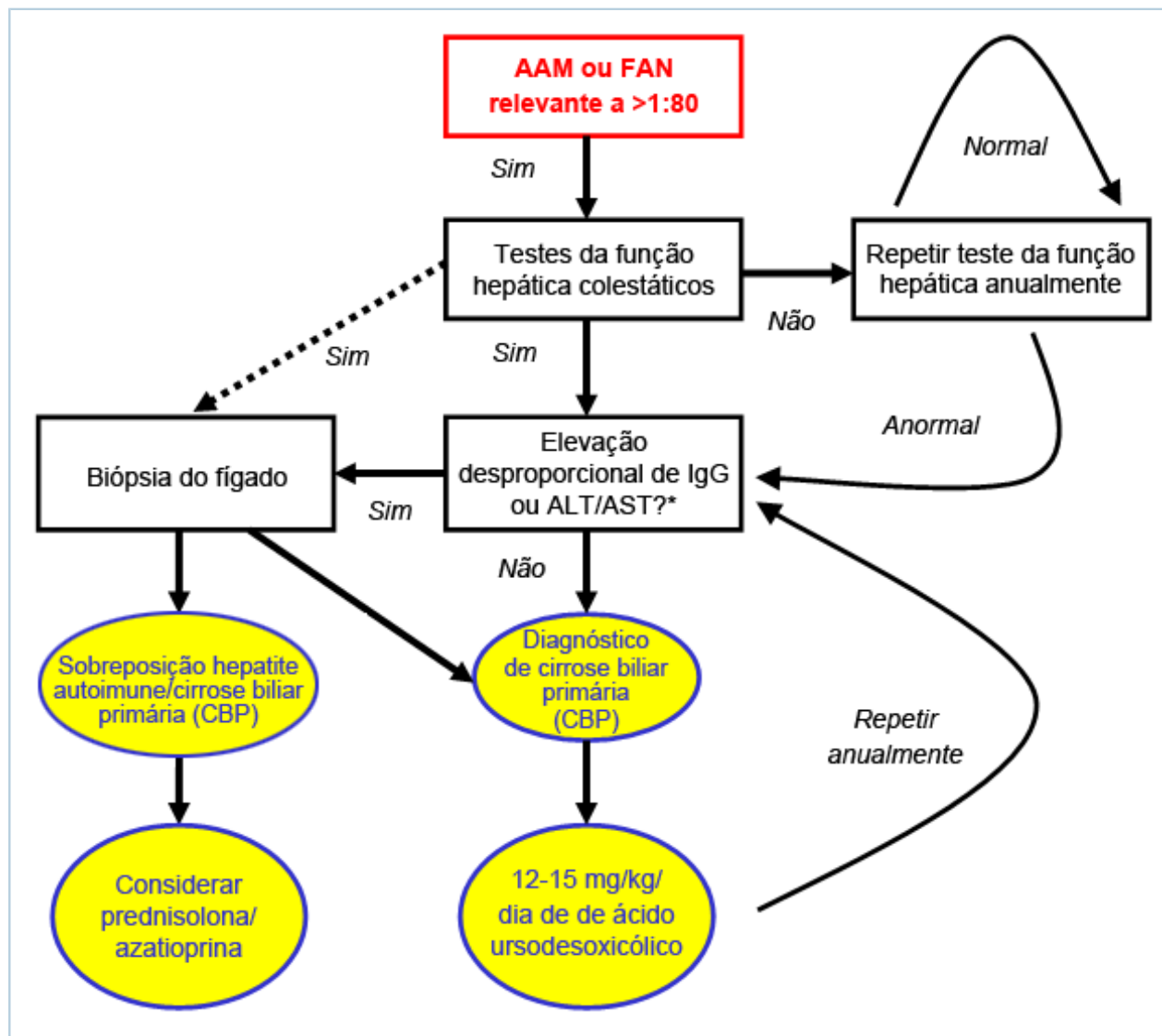


Em estudos de epidemiologia da CBP, a presença de todas as 3 características clínicas foi considerada como diagnóstica de CBP, e a presença de 2 das 3 características como sugestiva de CBP provável.[15] Na ausência de critérios de diagnóstico universalmente aceitos, essa definição epidemiológica da doença tem certa utilidade clínica. É importante observar que a biópsia tem sido realizada cada vez menos na CBP para confirmar o diagnóstico.[16] Isso é um reflexo do alto valor dos marcadores sorológicos para a doença, das complicações da biópsia e dos potenciais problemas de erro de amostragem no que frequentemente é uma doença com acometimento irregular.[17]

Exames adicionais, como a ultrassonografia abdominal, a endoscopia digestiva alta e a alfafetoproteína sérica podem excluir a presença de lesões obstrutivas do ducto, varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular, respectivamente.

Um subgrupo de pacientes (<10% de toda a população com CBP) apresenta um processo mais inflamatório, interpretado por alguns da área como uma variante da CBP e por outros como uma sobreposição com hepatite autoimune. A presença dessa variante inflamatória é confirmada por biópsia hepática. A identificação desse importante subgrupo de pacientes é uma das indicações restantes para a biópsia hepática na CBP. A suspeita dessa variante e a indicação para a necessidade de realização de uma biópsia neste contexto são baseadas nos seguintes fatores:

- Presença de elevação desproporcional de alanina aminotransferase (ALT)
- Presença de uma concentração elevada de imunoglobulina G (IgG) sérica (>20 g/L)
- Presença de fadiga com rápida progressão
- Menos frequentemente, marcadores sorológicos relevantes à hepatite, padrão difuso de fator antinuclear (FAN) ou anticorpos contra músculo liso, cuja ausência não exclui a possibilidade da presença de um processo sobrejacente potencialmente responsivo à terapia imunomoduladora.



Algoritmo para a identificação de doença com alta inflamação/hepatite autoimune sobreposta. \*IgG >1.5x o limite superior do normal (LSN) e/ou aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) >4x o LSN, embora limiares mais baixos devam ser aplicados em casos de preocupação particular

Reproduzido de: Royal College of Physicians. Horizons in Medicine, volume 17. London: RCP, 2005. Copyright © 2005 Royal College of Physicians. Usado com permissão.

O uso da biópsia deve ser cuidadosamente considerado em todos os pacientes, devendo ser realizada apenas quando há dúvidas específicas relacionadas ao diagnóstico, ao tipo de doença com implicações para a escolha do tratamento ou ao prognóstico.

Concentrações elevadas de IgM séricas policlonais também são observadas em pacientes com colangite biliar primária (CBP) e, embora não sejam parte da tríade clássica para o diagnóstico, elas podem ser úteis em casos nos quais há dúvidas. A significância clínica do FAN específico do anticorpo antimitocondrial (AAM) ou da CBP no contexto de bioquímica hepática normal não é clara. A ausência de tratamento é justificada nesse grupo, mas é apropriado observar se haverá desenvolvimento futuro da CBP.

## Avaliação do prognóstico

A avaliação do prognóstico pode ser difícil na prática, particularmente em pacientes com a doença em estágio inicial. Em pacientes com a doença mais avançada (em especial nos casos em que a bilirrubina é elevada e a albumina sérica reduzida), o modelo prognóstico da Mayo [\[Mayo Clinic: the updated natural history model for primary biliary cirrhosis\]](#) e o modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease; MELD)

### [VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade ) (unidades SI) ]

têm utilidade real. Foram desenvolvidos dois modelos preditivos para desfechos de CBP derivados e validados usando coortes de CBP bem amplas.[\[18\]](#) [\[19\]](#) Sua utilidade na prática ainda precisa ser estabelecida. A biópsia hepática não faz parte desse modelo, refletindo em parte as questões relacionadas ao erro de amostragem, o que pode causar a subestimação da gravidade da doença.[\[17\]](#) A elastografia transitória também pode ser usada para identificar a presença de cirrose de modo não invasivo. Os valores individuais da concentração de fosfatase alcalina e de transaminases não têm valor prognóstico. Novos dados sugerem que, em termos populacionais, a presença de FAN específico da CBP pode estar associada a um prognóstico mais desfavorável.[\[20\]](#) [\[21\]](#) Entretanto, não está claro como a presença do FAN deve ser interpretada em um paciente individual e como deve ser usada para dar suporte às decisões relacionadas ao tratamento.[\[22\]](#) [\[23\]](#)

## Fatores de risco

### Fortes

#### sexo feminino

- A proporção de mulheres para homens é de 10:1. Sem dúvida, ocorrem casos no sexo masculino, os quais podem ser negligenciados porque a colangite biliar primária é considerada uma doença do sexo feminino.[\[2\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#)

#### idade entre 45 e 60 anos

- A incidência máxima está entre 45 e 60 anos de idade.[\[2\]](#) [\[3\]](#) [\[4\]](#)

### Fracos

#### história familiar de colangite biliar primária/doença autoimune

- Os pacientes com colangite biliar primária frequentemente descrevem uma história familiar positiva da própria colangite biliar primária ou de outra doença autoimune.[\[8\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#)

#### tabagismo

- O tabagismo é frequente entre os pacientes com colangite biliar primária e parece estar associado à colangite biliar primária na população branca. Essa associação ainda precisa ser verificada em outras populações.[\[12\]](#)

## infecção do trato urinário

- Existem fortes evidências que sugerem que infecção do trato urinário esteja associada à colangite biliar primária (CBP) na população branca. Essa associação ainda precisa ser verificada em outras populações.<sup>[12]</sup>

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### idade entre 45 e 60 anos (comum)

- A incidência máxima está entre 45 e 60 anos de idade.<sup>[2] [3] [4]</sup>
- Casos em adultos mais jovens ocorrem, mas são menos comuns. A doença pode ser mais grave nesses pacientes.
- Casos em crianças são muito raros.

### sexo feminino (comum)

- A proporção de mulheres para homens é de 10:1. Sem dúvida, ocorrem casos no sexo masculino, os quais podem ser negligenciados porque a colangite biliar primária é considerada uma doença do sexo feminino.<sup>[2] [3] [4]</sup>

## Outros fatores de diagnóstico

### história pessoal de doença autoimune (comum)

- Tanto doenças autoimunes específicas de órgãos quanto as não específicas.<sup>[8]</sup>

### história familiar de doença autoimune (comum)

- Tanto doenças autoimunes específicas de órgãos quanto as não específicas.<sup>[8]</sup>

### história de hipercolesterolemia (comum)

- Característica da colestase. Lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína X tipicamente elevados.<sup>[24]</sup>

### prurido (comum)

- Presente em aproximadamente 30% dos pacientes. Frequentemente interpretado erroneamente como consequência da presença de doença cutânea, particularmente quando há escoriações resultantes do ato de coçar.<sup>[23]</sup>

### fadiga (comum)

- Provavelmente comum, mas a frequência real depende da definição. Frequentemente não mencionada pelos pacientes, que acham que ela não está relacionada à doença.<sup>[23] [26]</sup>

### ressecamento dos olhos e da boca (comum)

- Características leves associadas à síndrome de Sjögren. Os problemas oculares podem ser particularmente acentuados em usuários de lentes de contato. A produção insuficiente de saliva frequentemente é relatada pelos pacientes como disfagia.<sup>[8]</sup>

### perturbação do sono (comum)

- Em particular, sonolência durante o dia, claramente associada à fadiga.[27]

**tontura postural/blackouts (comum)**

- Característica de disfunção autonômica. Pode ser exacerbada por medicamentos vasoativos.[28]

**hepatomegalia (comum)**

- Com frequência, o fígado pode estar levemente aumentado (bordas lisas e sem sensibilidade).

**história familiar de colangite biliar primária (incomum)**

- Pode não ter sido identificada como colangite biliar primária nas gerações prévias. A história de doença hepática pode estar oculta devido ao estigma familiar da associação percebida (mas incorreta) com o consumo de bebidas alcoólicas.[11]

**perda de peso e outras características metabólicas de má absorção (incomum)**

- Pode ser uma característica de doença hepática avançada, má absorção de lipídeos secundária à produção insuficiente de bile, associada à doença celíaca ou à insuficiência pancreática.[25]

**problemas de memória e concentração (incomum)**

- Podem estar associados à disfunção autonômica.[29]

**icterícia (incomum)**

- Ausente na maioria dos pacientes na maioria das populações na apresentação.[30] [31] A suposição de que todos os pacientes com colangite biliar primária apresentam icterícia é a razão mais comum para que o diagnóstico não seja feito em um paciente sem manifestação de icterícia.

**ascite (incomum)**

- Característica apenas da doença muito avançada.[30] [31] Muito improvável, a menos que o paciente também apresente icterícia.

**esplenomegalia (incomum)**

- Característica da doença avançada e sugestiva da presença de hipertensão portal.

**pigmentação da pele (incomum)**

- Tipicamente acompanha a icterícia quando presente, causando alteração na cor da pele de maneira desproporcional ao grau de icterícia bioquímica.[30] [31]

**xantasma (incomum)**

- Presente em torno dos olhos. Tipicamente não associado a outras características cutâneas de hipercolesterolemia.[30] [31]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>fosfatase alcalina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugestiva da presença de colestase (da qual a colangite biliar primária é uma das causas) se a fosfatase alcalina for de origem hepática (isoenzimas ou coelevação de gama-glutamilttransferase [gama-GT] podem ser úteis na determinação se houver dúvida clínica).</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>gama-glutamilttransferase (gama-GT)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugestiva da presença de colestase (da qual a colangite biliar primária é uma das causas).</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>bilirrubina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugestiva (embora não confirmatória) de insuficiência na função de síntese do fígado, compatível com a presença de doença hepática avançada.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>alanina aminotransferase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Menos de 10% dos pacientes com colangite biliar primária apresentam um processo mais inflamatório que o comum, e a presença da variante inflamatória é confirmada pela biópsia hepática. A suspeita dessa variante pode ser levantada por uma alanina aminotransferase (ALT) desproporcionalmente elevada.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>albumina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugestiva (embora não confirmatória) de insuficiência na função de síntese do fígado, compatível com a presença de doença hepática avançada.</li> </ul>	<b>reduzidos</b>
<b>imunofluorescência de anticorpo antimitocondrial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Observada como coloração difusa em todo o citoplasma. <a href="#">[Fig-1]</a></li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	<b>presente</b>
<b>imunofluorescência de fator antinuclear (FAN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse padrão de coloração de múltiplos pontos no núcleo, juntamente com o padrão de coloração nas bordas não observado neste exemplo, é característico da colangite biliar primária e deve ser diferenciado do padrão difuso de coloração nuclear, o qual é característico da hepatite autoimune e do lúpus eritematoso sistêmico (LES). <a href="#">[Fig-1]</a></li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	<b>padrão de coloração com bordas antinucleares (indica reação com complexo de poros nucleares) ou com múltiplos pontos nucleares (indica reação com a proteína Sp100) ou com ambos</b>
<b>ELISA para o complexo E2 antipiruvato desidrogenase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica a presença de anticorpo antimitocondrial.</li> <li>Títulos &gt;1:40 são considerados significativos.</li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	<b>presente</b>

Exame	Resultado
<b>ELISA para anti-M2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica a presença de anticorpo antimitocondrial.</li> <li>Títulos &gt;1:40 são considerados significativos.</li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	presente
<b>ELISA para antiglicoproteína-210</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica a presença de fator antinuclear (FAN) com bordas antinucleares.</li> <li>Títulos &gt;1:40 são considerados significativos.</li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	presente
<b>ELISA para anti-Sp100</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica a presença de FAN com múltiplos pontos nucleares.</li> <li>Títulos &gt;1:40 são considerados significativos.</li> <li>O uso de imunofluorescência e ELISA irá variar de acordo com a prática local.<a href="#">[14]</a></li> </ul>	presente
<b>ultrassonografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões obstrutivas dos ductos devem sempre ser excluídas radiologicamente antes que o diagnóstico de colangite biliar primária seja feito.</li> </ul>	<b>exclui lesão obstrutiva dentro dos ductos biliares visíveis</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tempo de protrombina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugestivo de insuficiência na função de síntese do fígado, compatível com a presença de doença hepática avançada, embora possa simplesmente refletir a má absorção de vitamina K no contexto de colestase.</li> </ul>	prolongado
<b>imunoglobulina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A elevação de imunoglobulina M (IgM) corrobora o diagnóstico de colangite biliar primária.<a href="#">[32]</a></li> <li>A elevação de imunoglobulina G (IgG) corrobora características inflamatórias/de sobreposição significativas que indicam uma potencial responsividade a corticosteroides, o que deve ser confirmado com biópsia hepática.<a href="#">[10]</a></li> </ul>	<b>elevação policlonal de IgM e IgG</b>



Exame	Resultado
<b>biópsia hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteriormente, a biópsia sempre era usada para confirmar o diagnóstico. Atualmente, isso não é mais universal, e ela só deve ser realizada se houver incerteza diagnóstica ou alguma preocupação sobre a presença de uma potencial doença inflamatória responsiva a corticosteroides.</li> <li>• A presença de hepatite de interface em uma minoria de pacientes gerou controvérsias quanto ao fato de esta ser uma variante da colangite biliar primária ou uma síndrome "cruzada" ou "sobreposta" à hepatite autoimune. Na prática, a principal questão é a possibilidade de os pacientes com essa característica serem responsivos a corticosteroides.</li> <li>• O estadiamento da doença (avaliação do grau de fibrose) [Fig-2]</li> </ul> <p>por meio de biópsia costumava ser rotina, mas deixou de ser recomendado por questões relacionadas a erro de amostragem. O processo da doença na colangite biliar primária (CBP) pode ser irregular, o que pode causar uma subestimação do estágio da doença.</p>	<b>lesões do ducto biliar (ruptura do ducto biliar dentro de tratos portais inflamados) e formação de granulomas; estádios tardios da doença: perda de ductos biliares (ductopenia) com fibrose biliar progressiva; pode ser observado um padrão mais inflamatório com hepatite de interface em uma minoria de pacientes (&lt;10%)</b>
<b>endoscopia digestiva alta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de rastreamento para a exclusão de varizes em pacientes com risco de doença avançada (sugerida por biópsia hepática, anormalidade na bilirrubina ou albumina, valores hematológicos demonstrando contagem plaquetária <math>&lt;200 \times 10^9/L</math> [<math>200 \times 10^3/\text{microlitro}</math>] ou elastografia transitória).</li> </ul>	<b>exclui a presença de varizes esofágicas</b>
<b>alfetoproteína sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de rastreamento para a exclusão de carcinoma hepatocelular em pacientes com risco de doença avançada.</li> </ul>	<b>não elevada</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>elastografia transitória</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatível com a presença de cirrose (nova tecnologia para identificar a presença de cirrose de modo não invasivo). [33]</li> </ul>	<b>elasticidade hepática reduzida</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Lesão obstrutiva do ducto biliar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possível história pregressa de cirurgia/obstrução do ducto biliar.</li> <li>• A dor é muito mais intensa que na colangite biliar primária.</li> <li>• A colangite bacteriana como complicação é muito mais provável que na colangite biliar primária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo antimitocondrial (AAM) ou fator antinuclear (FAN) específico da doença não associados.</li> <li>• Ultrassonografia abdominal demonstrando dilatação do ducto (confirmada por colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM] ou por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE] de acordo com a prática local).</li> </ul>
<b>Colangite esclerosante primária de pequenos ductos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografia distinta em relação à colangite biliar primária (CBP; a colangite esclerosante primária é mais comum em homens jovens).</li> <li>• Associação com doença inflamatória intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAM ou FAN específico da doença não associados.</li> <li>• Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear sugestivo de colangite esclerosante primária pode estar presente. Esse marcador é ausente na maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária.</li> <li>• Ultrassonografia abdominal demonstrando irregularidade no ducto (confirmada por colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM] ou por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE] de acordo com a prática local).</li> <li>• Biópsia hepática característica da colangite esclerosante primária.</li> </ul>
<b>Colestase induzida por medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História relevante de exposição a medicamentos.[34] Também pode ocorrer como consequência da exposição a preparações fitoterápicas/não farmacêuticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAM ou FAN específico da doença não associados.</li> <li>• Biópsia hepática característica de colestase.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Colestase gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associada à gestação.[35]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAM ou FAN específico da doença não associados.</li> <li>• Ácidos biliares elevados, transaminases mais proeminentes que as fosfatases alcalinas.</li> </ul>
<b>Malignidade infiltrante dentro do fígado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associada a outras características sistêmicas sugestivas de doença maligna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame de imagem transversal.</li> <li>• Biópsia hepática se a dúvida persistir.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios epidemiológicos para o diagnóstico de colangite biliar primária[15]

Os critérios epidemiológicos para o diagnóstico de colangite biliar primária baseiam-se na presença de 3 fatores:

- Bioquímica hepática colestática (fosfatase alcalina e/ou gama-glutamyltransferase [gama-GT] elevadas)
- Testes sorológicos compatíveis (fator antinuclear [FAN] específico de colangite biliar primária [CBP] ou anticorpo antimitocondrial [AAM]) com um título >1:40
- Histologia hepática compatível ou diagnóstica.

Em estudos epidemiológicos, a presença de todas as características-chave foi sugerida como indicativa de CBP definitiva. A presença de 2 das 3 características foi sugerida como indicativa de probabilidade de CBP.[15] Embora a presença de um alto título de anticorpo antimitocondrial (AAM) e de bioquímica hepática colestática seja altamente sugestiva do diagnóstico de CBP (particularmente no contexto de um paciente com perfil característico de idade e sexo), o diagnóstico da CBP não pode ser feito com completa certeza na ausência de uma biópsia hepática confirmatória. A confirmação do diagnóstico por biópsia deve, no entanto, ser realizada apenas nos casos em que a confirmação tem probabilidade de mudar substancialmente a abordagem de tratamento.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Dois objetivos do tratamento da colangite biliar primária devem ser considerados em todos os pacientes.

1. Reduzir ou interromper a progressão da doença para prevenir o desenvolvimento de cirrose e suas complicações (ou o manejo dessas complicações e do risco resultante à vida se a cirrose já estiver presente).
2. Tratar os sintomas da doença para melhorar a qualidade de vida do paciente. Em um grau significativo, os tratamentos que modificam a progressão da doença não modificam os sintomas da doença (e vice-versa) e, portanto, é importante que o manejo sintomático apropriado seja realizado em associação com o tratamento modificador da doença.

Estão disponíveis mapas de cuidados integrados sobre o tratamento de colangite biliar primária (CBP).<sup>[36]</sup>

O diagnóstico da CBP pode gerar uma significativa preocupação nos pacientes devido às conotações negativas associadas a um diagnóstico de doença hepática (percepção de outros de que questões relacionadas ao estilo de vida são propiciadoras; o que não é o caso da CBP) e preocupação com relação ao risco de vida e à necessidade potencial de transplante. Na maioria dos pacientes diagnosticados com CBP e na atual situação de atividades diagnósticas aumentadas (conscientização da doença entre os médicos e a fácil disponibilidade de testes sorológicos de diagnóstico), a doença irá provavelmente progredir de uma maneira lenta. A discussão com os pacientes sobre a necessidade de um tratamento modificador da doença em longo prazo deve ser contrabalanceada por informações relacionadas à natureza progressiva relativamente lenta da doença. Atualmente, não é possível identificar, no início da doença, o grupo relativamente pequeno de pacientes que apresentam uma doença rapidamente progressiva. No momento do diagnóstico, o tempo gasto com a discussão da natureza e das implicações da CBP com os pacientes é bem utilizado.

### Modificação da progressão da doença

Há dois tratamentos licenciados para a modificação da progressão da doença. O tratamento de primeira linha adequado para uso em todos os pacientes é o ácido ursodesoxicólico.<sup>1[C]</sup><sup>Evidence</sup> O consenso dos especialistas é que o ácido ursodesoxicólico apresenta benefício terapêutico e tem um perfil de segurança muito benigno, sendo recomendado para todos os pacientes para modificar a progressão da doença. Entretanto, até 30% dos pacientes não respondem adequadamente ao ácido ursodesoxicólico em termos de melhora bioquímica, apresentando um risco significativamente maior da necessidade de um transplante ou de vir a óbito em decorrência da CBP.<sup>[37]</sup> A ausência de resposta é mais comum em pacientes com idade inferior a 50 anos.<sup>[37]</sup>

O ácido obeticólico é um análogo do ácido biliar de segunda linha que tem ações adicionais superiores às do ácido ursodesoxicólico por meio de suas propriedades de agonista do receptor farnesóide X. É aprovado para o tratamento de CBP em combinação com o ácido ursodesoxicólico em adultos com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico ou como monoterapia em adultos com intolerância ao ácido ursodesoxicólico. Em alguns casos, a ausência de resposta reflete a presença de um processo mais inflamatório com algumas características típicas de hepatite autoimune, e esses pacientes que geralmente apresentam elevação significativa dos seus níveis séricos de imunoglobulina G (IgG) podem se beneficiar de terapia imunomodulatória adicional na forma de corticosteroides e azatioprina (usados para o tratamento de hepatite autoimune).<sup>[10]</sup>

Não há evidências suficientes para a eficácia de fibratos no tratamento da CBP. Ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) bem desenhados e com poder adequado são necessários antes de ser feita qualquer recomendação.[49]

## Manejo da doença em estágio terminal

A doença em estágio terminal estabelecida é manejada de maneira sintomática e de acordo com o prognóstico, como em qualquer outra forma de cirrose. A hemorragia por varizes pode complicar a CBP mesmo antes do desenvolvimento da cirrose, mas é razoavelmente bem tolerada pelos pacientes.[50] O carcinoma hepatocelular é menos frequente na CBP que na cirrose por outras etiologias, principalmente por causa da predominância feminina da doença.[51] O rastreamento para varizes e carcinoma hepatocelular deve, no entanto, ser realizado como em qualquer doença cirrótica.[52] O transplante de fígado é um tratamento efetivo para pacientes com doença em estágio terminal nos quais o risco do procedimento não supera os benefícios esperados.[53] Hoje sabe-se que a CBP pode recorrer no órgão transplantado. Não há dados disponíveis para orientar uma terapia direcionada à prevenção e ao tratamento da doença recorrente.

## Manejo dos sintomas

Os sintomas da CBP podem afetar de modo significativo a qualidade de vida, independentemente do efeito da doença na sobrevivência. O manejo desses sintomas é por si só um objetivo importante do tratamento. Os principais sintomas que exigem tratamento são o prurido e a fadiga.

Prurido:

- O prurido é uma característica específica de alguns pacientes (mas não de todos) com CBP. A intensidade do prurido na colangite biliar primária não está relacionada à gravidade da doença subjacente e, da mesma maneira, não é bem tratada pelos medicamentos modificadores da doença. Antes de iniciar um tratamento específico para o prurido colestático, é importante excluir outras causas potenciais para o prurido. O médico deve descartar doença dermatológica e sistêmica (incluindo comprometimento renal crônico e neoplasia hematológica) e lesões obstrutivas na árvore biliar, pois a colangite biliar primária está associada a um aumento do risco de cálculos biliares e complicações associadas. Este pode ser um problema significativo que causa prejuízo acentuado na qualidade de vida. Entretanto, geralmente ele é controlável com terapia medicamentosa.[54] É fundamental para todos os pacientes com suposto prurido colestático que o ducto biliar extra-hepático seja avaliado por meio de ultrassonografia para excluir um elemento obstrutivo adicional. Litíase biliar e suas complicações associadas são observadas em uma incidência elevada na CBP. Após a exclusão de lesão obstrutiva, o tratamento de primeira linha consiste em colestiramina.[55] Esse medicamento pode ser desagradável aos pacientes por causa do seu sabor, mas a adição de suco de frutas pode ajudar nessa questão. É importante haver um período de pelo menos 4 horas em relação ao ácido ursodesoxicólico, devido ao potencial de ligação dos 2 agentes. A colestiramina também pode alterar a absorção de outros medicamentos e de vitaminas lipossolúveis.
- O tratamento de segunda linha é instituído se os pacientes não forem responsivos ou se forem intolerantes à colestiramina. Prescreve-se rifampicina[2][B]Evidence ou naltrexona de acordo com a experiência local.[56] [57] A naltrexona é altamente eficaz, embora um estágio de indução intravenosa com naloxona seja necessário para prevenir uma reação do tipo de abstinência a opiáceos.[59] A necessidade desse regime de indução (sem o qual os pacientes podem apresentar cólicas abdominais, náuseas, sudorese, cefaleias e sonhos) e a experiência de

alguns pacientes de exacerbação da dor tornam complicado o uso prático de antagonistas de opiáceos.[60]

- Há séries limitadas de dados dando suporte a abordagens físicas ao tratamento do prurido, incluindo sistema de recirculação absorvente molecular (MARS), plasmaférese ou drenagem nasobiliar em pacientes resistentes ao tratamento médico. O MARS é um sistema patenteado que pode ser usado em conjunto com sistemas de substituição renal para fornecer um elemento adicional de diálise de albumina. A teoria por trás de seu uso no prurido (também proposto para o uso na insuficiência hepática) é que o suposto pruritígeno na circulação seja a albumina ligada, que só pode ser removida usando o MARS para estabelecer um gradiente de albumina.
- Há relatos de que a sertralina, a ondansetrona e, com base em relatos, a gabapentina possam auxiliar no prurido colestático em pacientes resistentes aos agentes citados acima.[61] [62] Entretanto, esses agentes ainda devem ser considerados como experimentais nesse estágio, e os pacientes resistentes ao tratamento padrão devem ser encaminhados a uma clínica especializada.
- Anti-histamínicos convencionais devem ser evitados por causa de seu efeito sedativo e pela ausência de eficácia no prurido colestático.
- Ensaios clínicos de novas terapias do prurido estão em andamento para colangite biliar primária.
- O transplante é um tratamento ocasionalmente indicado para o prurido colestático grave e resistente.[63] No entanto, ensaios clínicos exaustivos de todos os outros agentes e abordagens (incluindo abordagens físicas como o MARS, se disponível) são essenciais antes que o transplante seja considerado como uma opção em pacientes que não têm outras indicações para o procedimento. É importante observar que, embora existam boas evidências de eficácia, outros medicamentos que não a colestiramina ainda não foram licenciados para o tratamento do prurido colestático.
- Avanços recentes em nossa compreensão sobre a patogênese do prurido colestático, que implica a via autotoxina, provavelmente resultarão em tratamentos melhores no futuro, mas ainda não têm impacto nas estratégias de manejo clínico.[64]

[Fig-4]

Fadiga:

- No momento, não há intervenções licenciadas para o manejo da fadiga na CBP. Há relatos que associam a fadiga à perturbação do sono e à disfunção autonômica, sugerindo que é adequado fazer uma revisão das questões relacionadas ao estilo de vida e a medicamentos que agravam a anormalidade do sono ou a disfunção autonômica, bem como as modificações apropriadas.[27] [28] Todos os outros tratamentos para a fadiga são experimentais. Pacientes com fadiga significativa podem se tornar socialmente isolados, o que causa a piora da sua qualidade de vida percebida. Minimizar isso é um elemento importante da estratégia de enfrentamento do paciente.

## Manejo de problemas associados

Osteoporose, síndrome de Sjögren e outras doenças autoimunes que estão associadas à CBP são manejadas como seriam na ausência de CBP. Com relação ao tratamento da osteoporose, não há evidências para dar suporte ao uso de terapia de reposição hormonal para mulheres com CBP.[65] Não há evidências que dão suporte nem refutam o uso de bifosfonato para pacientes com CBP.[66] A potencial má absorção de vitaminas lipossolúveis na colestase significa que, entre outras abordagens, deve ser considerada a suplementação de cálcio e vitamina D para a prevenção da osteoporose em

todos os pacientes com colangite biliar primária, embora a base de evidências para dar suporte a isso seja limitada.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
<b>doença em estágio inicial</b>		
■ com um componente inflamatório significativo da doença/sobreposição com hepatite autoimune	1a mais	análogo do ácido biliar terapia imunomoduladora
■ com prurido colestático	mais	tratamento antipruriginoso
■ com fadiga	mais	modificação no estilo de vida
<b>doença hepática em estágio terminal em evolução ou prurido refratário</b>		
	1a	transplante de fígado



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### doença em estágio inicial

doença em estágio inicial

1a

análogo do ácido biliar

#### Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

#### Opções secundárias

» **ácido obeticólico**: comprometimento hepático leve: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta e a tolerância após 3 meses; máximo de 10 mg/dia; comprometimento hepático de moderado a grave: 5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta e a tolerância após 3 meses para 5-10 mg duas vezes por semana (com pelo menos 3 meses de diferença)

Lesão hepática grave e óbito foram relatados em alguns pacientes com comprometimento hepático moderado a grave que estavam recebendo uma frequência de dosagem maior que a recomendada. O ácido obeticólico também foi associado com lesão hepática em alguns pacientes com doença leve que estão recebendo a dose correta. A função hepática inicial deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento, e o paciente precisa ser monitorado quanto à progressão da doença durante o tratamento com uma redução de dose se necessário. Se houver suspeita de lesão hepática, o medicamento deve ser descontinuado. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious liver injury with Ocaliva (obeticholic acid) for rare chronic liver disease. September 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 22 September 2017). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm576656.htm>

-e-

» **ácido ursodesoxicólico**: 10-15 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

## Agudo

» **ácido obeticólico**: comprometimento hepático leve: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta e a tolerância após 3 meses; máximo de 10 mg/dia; comprometimento hepático de moderado a grave: 5 mg por via oral uma vez por semana inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta e a tolerância após 3 meses para 5-10 mg duas vezes por semana (com pelo menos 3 meses de diferença)

Lesão hepática grave e óbito foram relatados em alguns pacientes com comprometimento hepático moderado a grave que estavam recebendo uma frequência de dosagem maior que a recomendada. O ácido obeticólico também foi associado com lesão hepática em alguns pacientes com doença leve que estão recebendo a dose correta. A função hepática inicial deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento, e o paciente precisa ser monitorado quanto à progressão da doença durante o tratamento com uma redução de dose se necessário. Se houver suspeita de lesão hepática, o medicamento deve ser descontinuado. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious liver injury with Ocaliva (obeticholic acid) for rare chronic liver disease. September 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 22 September 2017). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm576656.htm>

» Todos os pacientes com colangite biliar primária definitiva ou provável de acordo com os critérios epidemiológicos, após o estabelecimento do diagnóstico, devem ser tratados com terapia de ácidos biliares usando o ácido ursodesoxicólico ou ácido obeticólico.

» O tratamento é feito em longo prazo e apresenta benefícios em termos de retardo ou interrupção da evolução da doença para doença hepática avançada, quando realizado de maneira constante.<sup>1[C]Evidence</sup>

» Até 30% dos pacientes não respondem adequadamente ao ácido ursodesoxicólico em termos de melhora bioquímica e apresentam risco significativamente maior da necessidade de um transplante de fígado ou de vir a óbito em decorrência da colangite biliar primária (CBP).<sup>[37]</sup> A ausência de resposta é mais comum em pacientes com idade inferior a 50 anos.<sup>[37]</sup>

## Agudo

■ com um componente inflamatório significativo da doença/sobreposição com hepatite autoimune

mais

» O ácido ursodesoxicólico pode causar náuseas ou ganho de peso, mas não está associado a efeitos colaterais significativos.<sup>[67]</sup> A alteração do padrão de dosagem (aumentar a dose lentamente ou mudar de múltiplas doses diurnas para uma única dose noturna e vice-versa) pode melhorar a tolerância. Deve haver um período (de pelo menos 4 horas) entre o tratamento e a colestiramina para evitar a ligação e a redução da eficácia de ambos os medicamentos.

» O ácido obeticólico é um análogo do ácido biliar de segunda linha que tem ações adicionais superiores às do ácido ursodesoxicólico por meio de suas propriedades de agonista do receptor farnesoide X. É aprovado para o tratamento de CBP em combinação com o ácido ursodesoxicólico em adultos com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico ou como monoterapia em adultos com intolerância ao ácido ursodesoxicólico. O estudo decisivo usou fosfatase alcalina de >1.67 vez o limite superior do normal e/ou bilirrubina de >1.0 vez o limite superior do normal como critério de entrada, sendo esta, portanto, uma definição apropriada da resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico para a prática clínica.<sup>[68]</sup> Como pode causar prurido ou piorar o prurido preexistente, deve ser usado com cuidado no quadro de prurido.

### terapia imunomoduladora

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» prednisolona: 20-30 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por um mês, ajustar de acordo com a concentração de IgG

#### Opções secundárias

» prednisolona: 20-30 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por um mês, ajustar de acordo com a concentração de IgG

--E--

» azatioprina: 1 a 2.5 mg/kg/dia por via oral -ou-

» micofenolato de mofetila: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

» Um subgrupo de pacientes com uma variante mais inflamatória da doença (considerado por alguns uma síndrome cruzada com a hepatite autoimune), definida pela presença

## Agudo

de uma hepatite de interface significativa na biópsia hepática e sugerida pela presença de concentrações significativamente elevadas de imunoglobulina G (IgG) sérica, pode se beneficiar de terapia imunomoduladora.

» A prednisolona deve ser usada primeiro, e a dose deve ser ajustada de acordo com a concentração de IgG (o objetivo é retornar ao intervalo normal).

» Azatioprina ou micofenolato podem ser adicionados após o período inicial como agente poupador de corticosteroide.

» Esse tratamento deve ser usado apenas como abordagem de segunda linha em pacientes com evidências de um componente inflamatório significativo e não deve ser usado como abordagem de segunda linha em outros pacientes com CBP para os quais o ácido obeticólico é a terapia de segunda linha apropriada.

» Não há abordagens padronizadas para esse aspecto do manejo da colangite biliar primária. Esse esquema é a prática atual do autor. O tratamento imunomodulador é mais eficaz quando direcionado a pacientes com características como IgG sérica elevada, sugerindo a presença da variante inflamatória.[70] Portanto, há um valor limitado para uma revisão sistemática do uso universal de tratamento imunomodulador em pacientes com CBP.

### ■ com prurido colestático

mais

### tratamento antipruriginoso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **colestiramina**: 4 g por via oral uma ou duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **rifampicina**: 150 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

OU

» **naltrexona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

#### Opções terciárias

## Agudo

» sistema de recirculação absorvente molecular (MARS)

OU

» plasmaférese

» O ácido ursodesoxicólico pode estar associado ao prurido paradoxal em alguns pacientes e, se o prurido se desenvolver ou se agravar logo após o início do uso de ácido ursodesoxicólico, sua descontinuação deve ser considerada.

» A colestiramina é segura, mas pode não ser bem tolerada por causa do seu gosto amargo. A adição de suco de frutas pode ser útil. É importante persistir na tentativa de estabelecer a colestiramina, já que ela possui um perfil de efeitos colaterais significativamente mais benigno que vários outros agentes usados para o prurido colestático.[\[55\]](#) [\[56\]](#)

» A rifampicina pode causar disfunção hepatocelular e deve ser introduzida com cautela e com monitoramento da bioquímica hepática sérica.[2\[B\]](#)[Evidence](#) A deterioração da função hepática e a elevação de enzimas hepáticas séricas com o uso da rifampicina são indicações para sua descontinuação.[\[56\]](#) [\[57\]](#) [\[58\]](#) Os pacientes também devem ser alertados sobre a descoloração rósea de lágrimas, suor e secreções.

» A naltrexona e outros antagonistas orais de opiáceos podem ser associados à piora da dor não relacionada à CBP, o que pode limitar seu uso.[\[60\]](#) Os principais efeitos colaterais associados à terapia são os de abstinência, causados pelo bloqueio farmacológico abrupto das ações centrais dos opiáceos endógenos que se acumulam ou aumentam seu impacto na colestase.[\[59\]](#) Essa reação de abstinência pode ser evitada pelo uso de um antagonista de opiáceo intravenoso (por exemplo, naloxona) em um regime de indução.

» Há séries limitadas de dados dando suporte a abordagens físicas ao tratamento do prurido (usando, por exemplo, o sistema de recirculação absorvente molecular [MARS], plasmaférese ou drenagem nasobiliar) em pacientes resistentes ao tratamento médico. O MARS é um sistema patenteado que pode ser usado em conjunto com sistemas de substituição renal para fornecer um elemento adicional de diálise de albumina.

## Agudo

■ com fadiga

mais

## modificação no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» No momento, não há intervenções licenciadas para o manejo da fadiga na colangite biliar primária. Há relatos que associam a fadiga à perturbação do sono e à disfunção autonômica, sugerindo que é adequado fazer uma revisão das questões relacionadas ao estilo de vida e a medicamentos que agravam a anormalidade do sono ou a disfunção autonômica, bem como as modificações apropriadas.[27] [28] Todos os outros tratamentos para a fadiga são experimentais.

## doença hepática em estágio terminal em evolução ou prurido refratário

1a

## transplante de fígado

» O transplante de fígado é um tratamento efetivo para a colangite biliar primária em estágio terminal. O escore de risco da Mayo e o modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease; MELD) são efetivos para prever o risco de óbito na colangite biliar primária hepática avançada e podem ser ferramentas úteis na determinação do momento adequado para o transplante.

» A falta de doadores de órgãos e o potencial para a rápida deterioração em pacientes com doença avançada indicam que o momento para o encaminhamento à unidade de transplante precisa ser considerado com cautela.

» A concentração de bilirrubina é um indicador útil. Pacientes com concentrações de >3 mg/dL devem ser considerados para encaminhamento a uma unidade de transplante, e aqueles com concentrações de bilirrubina >6 mg/dL devem ser ativamente considerados para transplante.

» O transplante não deve ser realizado puramente por razões de qualidade de vida, com exceção do grupo de pacientes com prurido intenso resistente a todas as intervenções farmacológicas. Hoje é amplamente aceito que a colangite biliar primária (CBP) recorre após o transplante de fígado, embora a progressão da doença no órgão transplantado não pareça ser substancialmente diferente daquela observada no órgão nativo.[53] No momento, não há consenso em relação às abordagens de prevenção ou tratamento da recorrência pós-transplante, embora o uso de ácido ursodesoxicólico em ambos os contextos

## Agudo

seja disseminado. São necessários estudos nessa área.

» A consideração de transplante para o prurido colestático deve ser restrita a pacientes gravemente afetados e não responsivos a todas as terapias medicamentosas.[63]



## Novidades

### Agonistas do receptor farnesoide X

Ácido obeticólico, um análogo de ácido biliar semissintético, primeiro agonista do receptor farnesoide X aprovado. Completou a avaliação de fase 2 e fase 3 e agora está aprovado para uso nos EUA. Sua limitação é o prurido, que pode estar relacionado a sua estrutura de ácido biliar. Atualmente, agonistas do receptor farnesoide X alternativos não baseados em ácido biliar estão sendo avaliados.

### Agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR)

Os agonistas do PPAR alfa bezafibrato e fenofibrato têm demonstrado benefícios bioquímicos significativos em conjunto com o ácido ursodesoxicólico. A base de evidência para tais benefícios é limitada atualmente, e são necessários ensaios clínicos de alta qualidade controlados por placebo. Antagonistas de PPAR-delta estão em avaliação de fase 2.

### Budesonida

Corticosteroide que sofre metabolismo significativo na primeira passagem que está em estudo como um agente esteroide com efeitos colaterais sistêmicos reduzidos para o tratamento da doença subjacente.

### Gabapentina, sertralina e outras modalidades relacionadas

Em estudo como um novo tratamento antipruriginoso para pacientes que não respondem às abordagens medicamentosas convencionais antes da consideração ao transplante.

### Modafinila

Em avaliação para o tratamento de fadiga associada à sonolência diurna significativa.

## Recomendações

### Monitoramento

Uma vez estabelecido o uso de ácido ursodesoxicólico, recomenda-se que a resposta satisfatória seja determinada, usando critérios de resposta clínica identificados e validados. Os pacientes que não preenchem os critérios para uma resposta satisfatória (bilirrubina  $<17.1$  micromoles/L, aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT)  $<2$  vezes o limite superior do normal, fosfatase alcalina  $<3$  vezes o limite superior do intervalo normal ou fosfatase alcalina reduzida em  $>40\%$  em relação à linha basal ou normalizada) têm um aumento significativo do risco de óbito ou de requerer transplante durante o acompanhamento.[74] [38] A presença dos tipos da doença responsivos ao tratamento imunomodulador deve ser ativamente considerada neste grupo e monitorada com medições de imunoglobulina G (IgG). Ensaios clínicos sobre a colangite biliar primária agora focam nesse grupo de pacientes de alto risco. Recomenda-se que os pacientes que atendem aos critérios de resposta sejam acompanhados anualmente. Os não respondentes devem ser acompanhados de modo mais frequente e monitorados para o desenvolvimento de características de doença avançada.

A característica a ser observada no acompanhamento é a deterioração da função de síntese do fígado (elevação na concentração de bilirrubina e tempo de protrombina e queda na concentração de albumina). A prática relacionada ao acompanhamento com biópsia hepática é variável no momento. Muitos centros, todavia, estão se afastando desta prática por causa dos riscos associados ao procedimento e aos erros no estadiamento da doença decorrentes de erros de amostragem no que frequentemente é uma doença com acometimento irregular. Quando a biópsia não é feita no acompanhamento, isso cria o desafio de identificar os pacientes com doença avançada que devem começar o rastreamento para carcinoma hepatocelular (alfafetoproteína e ultrassonografia abdominais anuais) e para hipertensão portal (rastreamento por endoscopia para varizes). A elastografia transitória ("Fibroscan") tem mostrado alguma promessa na identificação da doença hepática avançada na colangite biliar primária (CBP), mas ainda não tem uso disseminado neste contexto. Os marcadores séricos de fibrose ainda são apenas uma ferramenta de pesquisa na CBP. Na ausência de biópsia no acompanhamento, um baixo limiar deve ser adotado para o rastreamento de carcinoma hepatocelular e varizes, este último sendo indicado em todos os pacientes com disfunção de síntese do fígado e/ou queda na contagem plaquetária.[52]

### Instruções ao paciente

Os pacientes com doença hepática avançada devem receber as mesmas orientações que os pacientes com cirrose por outras etiologias (evitar ingestão excessiva de ácido, ter cuidado tanto com os medicamentos de venda livre quanto com os prescritos e evitar álcool). Não há evidências para dar suporte a qualquer mudança de estilo de vida que possa ser feita no início da CBP para alterar a história natural da doença ou reduzir o risco de desenvolvimento de complicações. Os pacientes com a doença em estágio inicial podem ser aconselhados a:

- Ter cuidado em relação à ingestão de gordura, dado o potencial de distúrbios intestinais
- Realizar exercícios físicos de maneira moderada, dados os seus benefícios gerais para a saúde (e seus potenciais benefícios para a fadiga)
- Considerar cuidadosamente os fatores que possam perturbar o sono, dada a sua associação com a fadiga
- Evitar o consumo excessivo de álcool
- Manter redes sociais, já que a perda de estruturas sociais é um importante colaborador para a baixa qualidade de vida em pacientes sintomáticos.

Estudos específicos estão em andamento para explorar o benefício fisiológico específico das intervenções baseadas em exercícios físicos na colangite biliar primária (CBP) que possam alterar essa diretriz no devido tempo. Os pacientes com CBP tanto na América do Norte quanto na Europa têm maior

probabilidade de fumar que seus pares na comunidade e, devido à elevada mortalidade por todas as causas observada na CBP, eles devem ser fortemente incentivados a abandonar o tabagismo.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipercolesterolemia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Níveis elevados de colesterol total são comuns na colangite biliar primária. Entretanto, as implicações dos níveis elevados de colesterol são menos definitivas em pacientes com colangite biliar hepática em comparação a populações mais amplas, devido à contribuição da lipoproteína X (que reduz a aterogenicidade de lipoproteína de baixa densidade [LDL]) nos níveis de colesterol total.[24]</p> <p>Quando apropriado, o uso de estatinas parece ser seguro na colangite biliar primária.</p>		
<b>osteoporose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Pequeno risco adicional na colangite biliar primária, particularmente em pacientes muito coleostáticos (bilirrubina alta). No geral, a osteoporose é comum em pacientes com colangite biliar primária (CBP) por causa da distribuição demográfica da doença (predominantemente mulheres menopausadas). O manejo é igual ao de pacientes sem CBP, embora seja necessária cautela com o uso de terapia de reposição hormonal, e a testosterona deve ser evitada completamente em pacientes do sexo masculino (risco de carcinoma hepatocelular elevado).</p>		
<b>hipertensão portal secundária à cirrose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Complicação da cirrose em pacientes que evoluem para a doença em estágio terminal. As principais manifestações são ascite, esplenomegalia e hemorragia por varizes. Hipertensão portal não cirrótica também pode ser observada na colangite biliar primária.</p> <p>O manejo é igual ao de outros grupos de doença.[50]</p>		
<b>hepatoma</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Complicação da cirrose em pacientes que evoluem para a doença em estágio terminal. Mais comum em homens que em mulheres.</p> <p>O manejo é como em outros grupos de doença hepática.[51]</p>		

## Prognóstico

A colangite biliar primária é uma doença de progressão lenta na maioria dos pacientes. Devido à idade de apresentação da doença, muitos pacientes vêm a óbito em decorrência de outras causas antes de atingir a doença hepática em estágio terminal. Estudos epidemiológicos, no entanto, sugerem que a mortalidade geral é significativamente elevada em pacientes com colangite biliar primária (CBP; razão de mortalidade

padronizada de 2.8 no nordeste da Inglaterra).[71] Esse aumento na mortalidade geral resulta de aumentos na mortalidade relacionada ao fígado e, de maneira intrigante, em óbitos não relacionados ao fígado.

## Mortalidade relacionada ao fígado

Há aproximadamente uma duplicação do risco de óbito relacionado ao fígado em pacientes com CBP em relação a populações com comparador relevante.[71] Entretanto, tem havido uma tendência em direção à redução da mortalidade relacionada ao fígado como consequência do diagnóstico de formas mais leves da doença, o que pode ter sido negligenciado previamente (e que está associado a um risco mais baixo de óbitos relacionados ao fígado), e dos efeitos do tratamento (em particular com ácido ursodesoxicólico, mas também, nos casos em que a doença hepática avançada se desenvolve, com o transplante). A natureza de longo prazo do tratamento com ácido ursodesoxicólico significa que as alterações na taxa de mortalidade da população relacionadas à doença hepática levarão muito tempo para surgir. A mortalidade relacionada ao fígado resulta do desenvolvimento de complicações da cirrose (particularmente a hipertensão portal com hemorragia por varizes[50]), do desenvolvimento de doença hepática avançada com insuficiência hepatocelular e suas complicações associadas ou de carcinoma hepatocelular.[51]

## Mortalidade não relacionada ao fígado

Está se tornando claro a partir de estudos epidemiológicos que o risco da mortalidade não relacionada ao fígado é aproximadamente duplicado em pacientes com CBP, contribuindo para o aumento geral do risco de vida.[71] O risco parece ser inespecífico (o risco específico de doença cardiovascular e doença maligna foi abordado em detalhes, sem a identificação de nenhum risco substancial associado à CBP). Uma possibilidade é que esse aumento da mortalidade seja decorrente da fragilidade associada à inflamação crônica. Medidas preventivas específicas são difíceis de recomendar devido à falta de um mecanismo claro. Entretanto, boas práticas clínicas seriam sugerir que uma revisão abrangente dos fatores de risco de doenças importantes nas quais a modificação preventiva do estilo de vida poderia ser benéfica é apropriada na CBP.

## Qualidade de vida

Os principais fatores que contribuem para o prejuízo da qualidade de vida na CBP são prurido, fadiga e características clínicas associadas à doença avançada.[23] [26] [31] [72] [73] Como é evidente, este último conjunto de sintomas é uma característica da doença em estágio terminal e estaria ausente nos pacientes que não têm esse tipo de doença. O prurido é tipicamente um sintoma dos estádios intermediários da doença, em geral ausente nos estádios iniciais (embora haja exceções) e ocasionalmente apresentando melhora nos estádios finais da doença. Ao contrário, a fadiga não exibe associação com a gravidade da doença e, na realidade, parece ser estável ao longo do tempo.[73] A implicação dessa observação é que os pacientes que apresentam fadiga significativa com a CBP provavelmente não melhoram de forma espontânea. Os pacientes que não têm fadiga significativa na apresentação provavelmente não desenvolverão fadiga profunda ao longo de períodos relativamente curtos de acompanhamento.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Management of cholestatic liver diseases

**Publicado por:** European Association for the Study of the Liver

**Última publicação em:**  
2009

### América do Norte

#### Primary biliary cirrhosis

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Disease

**Última publicação em:**  
2009

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Management of cholestatic liver diseases

**Publicado por:** European Association for the Study of the Liver

**Última publicação em:**  
2009

### América do Norte

#### Primary biliary cirrhosis

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Disease

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

---

1. [Mayo Clinic: the updated natural history model for primary biliary cirrhosis](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Progressão da doença: há evidências de baixa qualidade e contraditórias sobre o fato de o ácido ursodesoxicólico comparado ao placebo retardar a progressão da doença. A variabilidade na resposta individual ao ácido ursodesoxicólico pode contribuir para os achados contraditórios dos estudos.[\[37\]](#) [\[38\]](#) [\[39\]](#) [\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#) [\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#) [\[47\]](#) [\[48\]](#)

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Redução do prurido associado à colestase: há evidências de qualidade moderada que indicam que a rifampicina reduz significativamente o prurido associado à colestase. [\[56\]](#) [\[57\]](#) [\[58\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.



## Artigos principais

- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:884-890. [Resumo](#)
- Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1528-1536. [Resumo](#)

## Referências

1. Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1615-1624. [Resumo](#)
2. Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000;119:1631-1636. [Resumo](#)
3. James OF, Bhopal R, Howel D, et al. Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom? *Hepatology*. 1999;30:390-394. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42:1194-1202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Lucey MR, Neuberger JM, Williams R. Primary biliary cirrhosis in men. *Gut*. 1986;27:1373-1376. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Yeaman SJ, Kirby JA, Jones DE. Autoreactive responses to pyruvate dehydrogenase complex in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev*. 2000;174:238-249. [Resumo](#)
7. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25:298-310. [Resumo](#)
8. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004;97:397-406. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Jones DE, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7:841-864. [Resumo](#)
10. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut*. 2001;49:589-594. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, et al. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol*. 1999;30:402-407. [Resumo](#)
12. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Smoking, family history and urinary tract infection are associated with primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatol Res*. 2011;41:572-578. [Resumo](#)

13. Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:1055-1060. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Jones DE. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol*. 2000;53:813-821. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Metcalf JV, Bhopal RS, Gray J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle-upon-Tyne, England. *Int J Epidemiol*. 1997;26:830-836. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:89-95. [Resumo](#)
17. Garrido MC, Hubscher SG. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol*. 1996;49:556-559. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 2015;149:1804-1812. [Resumo](#)
19. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2016;63:930-950. [Resumo](#)
20. Wiesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:1135-1144. [Resumo](#)
21. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2144-2161. [Resumo](#)
22. Granito A, Muratori P, Muratori L, et al. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:831-838. [Resumo](#)
23. Newton JL, Bhala N, Burt J, et al. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol*. 2006;44:776-783. [Resumo](#)
24. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007;194:293-299. [Resumo](#)
25. Sokol RJ, Kim YS, Hoofnagle JH, et al. Intestinal malabsorption of vitamin E in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989;96:479-486. [Resumo](#)
26. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1235-41. [Resumo](#)
27. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006;44:91-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)

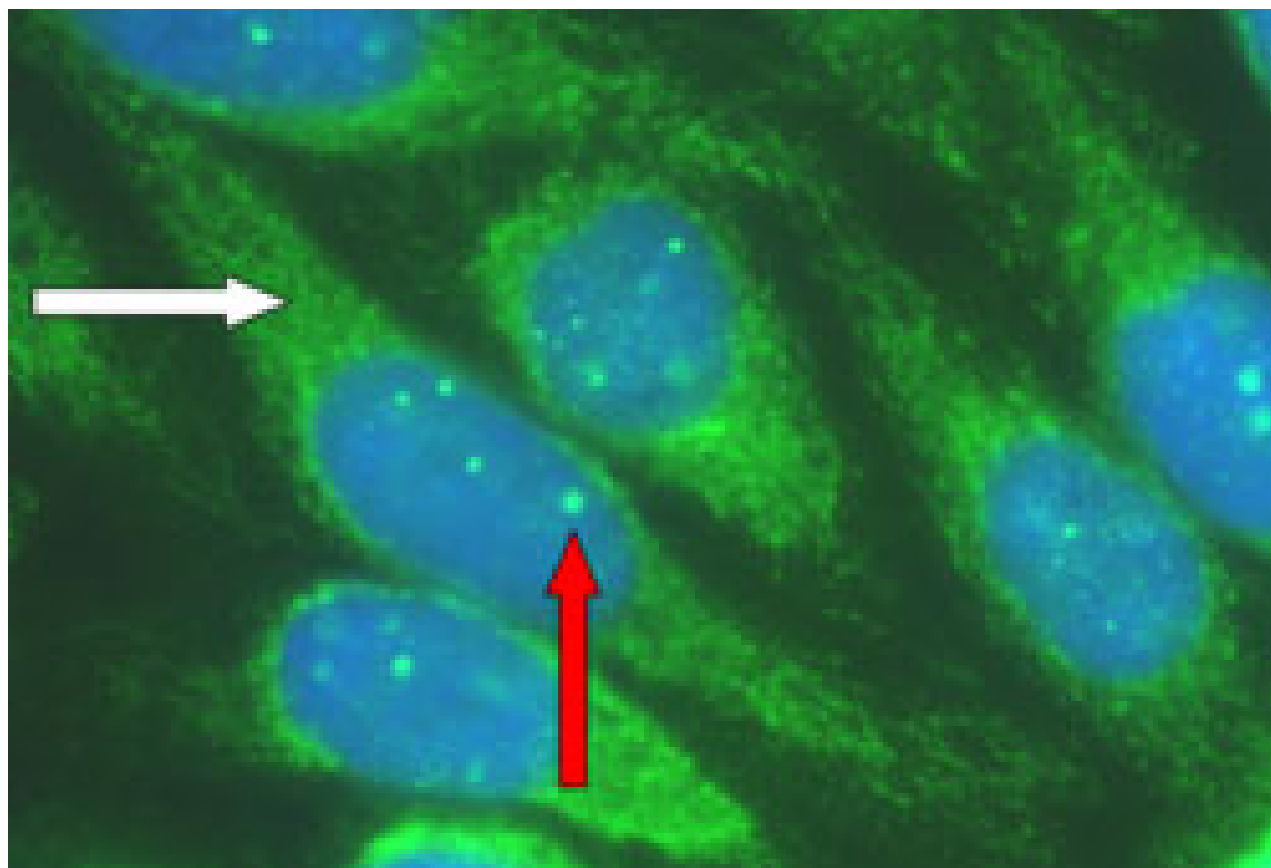
28. Newton JL, Hudson M, Tachtatzis P, et al. Population prevalence and symptom associations of autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1496-1505. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential aetiology. *Hepatology*. 2008;48:541-549. [Resumo](#)
30. James O, Macklon AF, Watson AJ. Primary biliary cirrhosis: a revised clinical spectrum. *Lancet*. 1981;1:1278-1281. [Resumo](#)
31. Crowe J, Christensen E, Doniach D, et al. Early features of primary biliary cirrhosis: an analysis of 85 patients. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:466-468. [Resumo](#)
32. Martin DM, Vroon DH, Nasrallah SM. Value of serum immunoglobulins in the diagnosis of liver disease. *Liver*. 1984;4:214-218. [Resumo](#)
33. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43:1118-1124. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2006;44:778-787. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Arrese M. Cholestasis during pregnancy: rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Ann Hepatol*. 2006;5:216-218. [Resumo](#)
36. Jones DE, Sutcliffe K, Pairman J, et al. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM*. 2008;101:535-543. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Carbone M, Mells G, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569. [Resumo](#)
38. Pares A, Caballeria L, Rodes J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J Hepatol*. 2000;32:561-566. [Resumo](#)
39. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1994;330:1342-1347. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:1149-1156. [Resumo](#)
41. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994;106:1284-1290. [Resumo](#)
42. Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:759-766. [Resumo](#)

43. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:884-890. [Resumo](#)
44. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999;355:1053-1060. [Resumo](#)
45. Poupon RE, Lindor KD, Pares A, et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;39:12-16. [Resumo](#)
46. Gong Y, Huang Z, Christensen E, et al. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1799-1807. [Resumo](#)
47. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD000551. [Resumo](#)
48. Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1529-1538. [Resumo](#)
49. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1):CD009145. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, et al. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology*. 1989;96:1552-1559. [Resumo](#)
51. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology*. 1997;26:1138-1142. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, et al. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Gut*. 2005;54:407-410. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*. 2001;33:22-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Jones DEJ. Complications of cholestasis. *Medicine*. 2002;30:67-68.
55. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1966;50:323-332. [Resumo](#)
56. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1528-1536. [Resumo](#)

57. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int.* 2006;26:943-948. [Resumo](#)
58. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;50:436-439. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM.* 2002;95:547-552. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. McRae CA, Prince MI, Hudson M, et al. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology.* 2003;125:591-596. [Resumo](#)
61. Schworer H, Hartmann H, Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT3) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain.* 1995;61:33-37. [Resumo](#)
62. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45:666-674. [Resumo](#)
63. Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology.* 1999;29:356-364. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology.* 2010;139:1008-1018. [Resumo](#)
65. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD009146. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD009144. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, et al. Treatment of ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:183-185. [Resumo](#)
68. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:631-643. [Resumo](#)
69. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious liver injury with Ocaliva (obeticholic acid) for rare chronic liver disease. September 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 22 September 2017). [Texto completo](#)
70. Gong Y, Christensen E, Gluud C. Azathioprine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006000. [Resumo](#)
71. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology.* 2002;123:1044-1051. [Resumo](#)

72. Jacoby A, Rannard A, Buck D, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. Gut. 2005;54:1622-1629. [Resumo](#)
73. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2004;40:489-494. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48:871-877. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Padrões de autoanticorpo característicos na colangite biliar primária. Seta branca: coloração antimitocondrial; seta vermelha: coloração de fator antinuclear (FAN) em múltiplos pontos nucleares*

*Do acervo de DEJ Jones.*

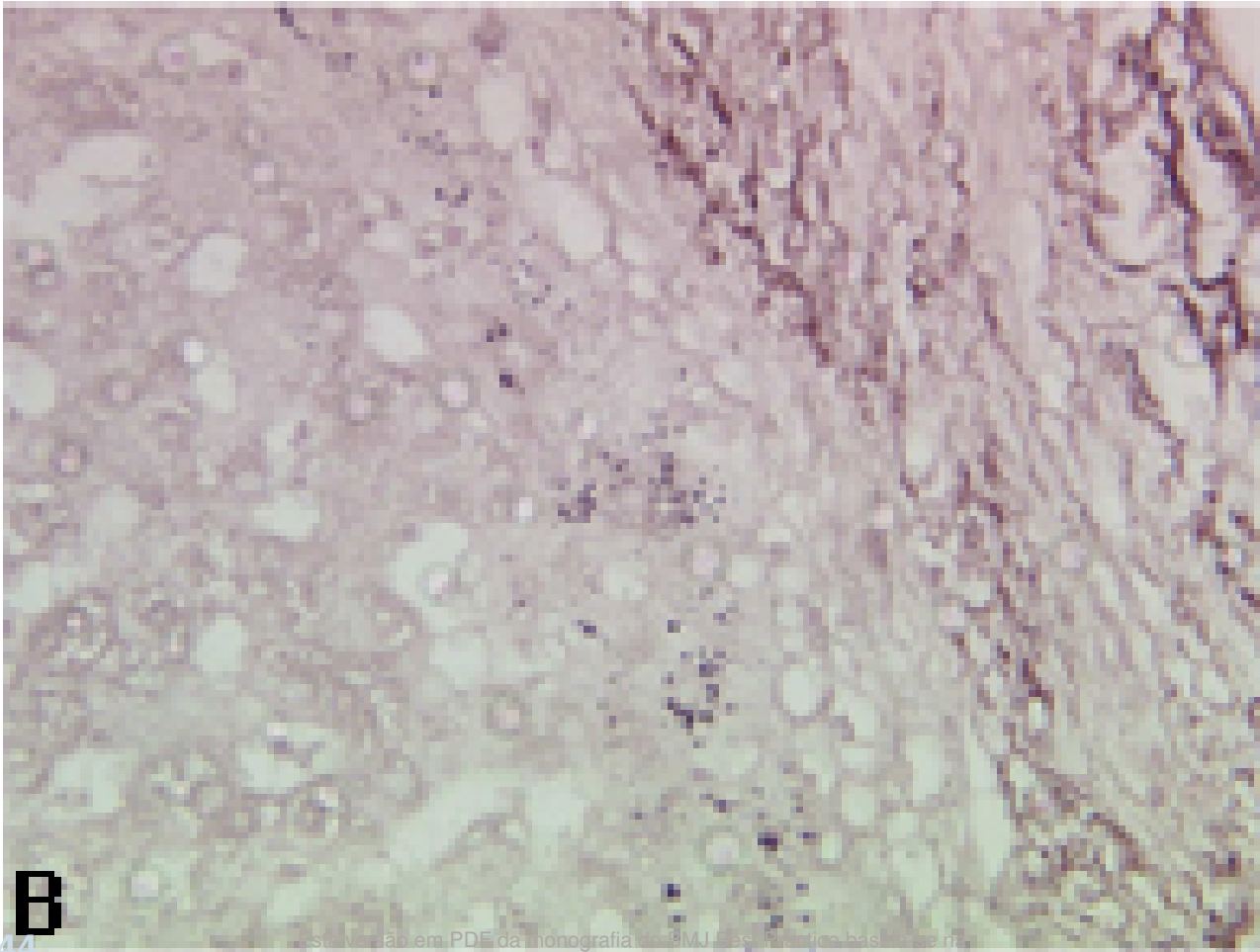
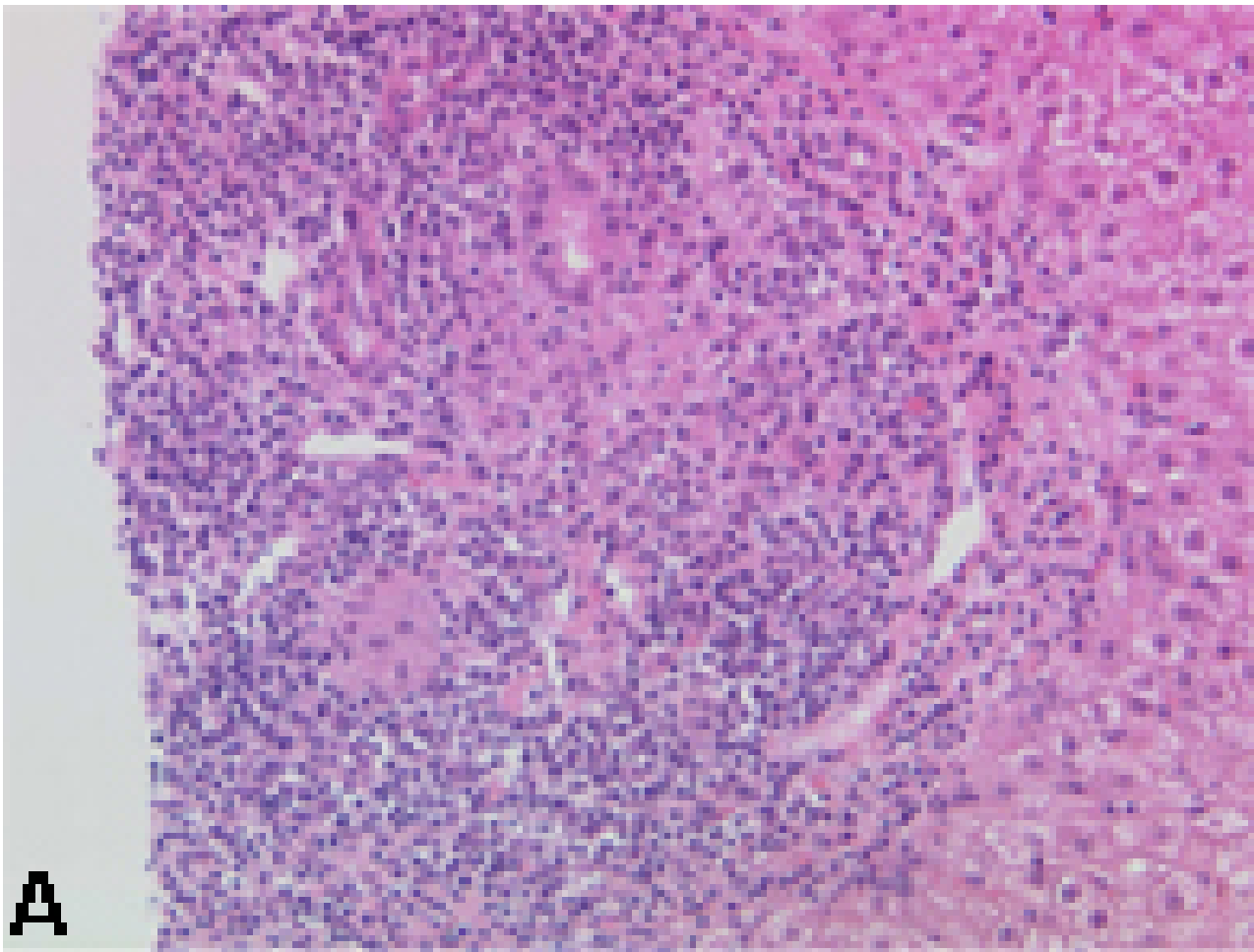






Figura 3: Algoritmo para a identificação de doença com alta inflamação/hepatite autoimune sobreposta. \*IgG >1.5x o limite superior do normal (LSN) e/ou aspartato transaminase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) >4x o LSN, embora limiares mais baixos devam ser aplicados em casos de preocupação particular

Reproduzido de: Royal College of Physicians. *Horizons in Medicine*, volume 17. London: RCP, 2005. Copyright © 2005 Royal College of Physicians. Usado com permissão.

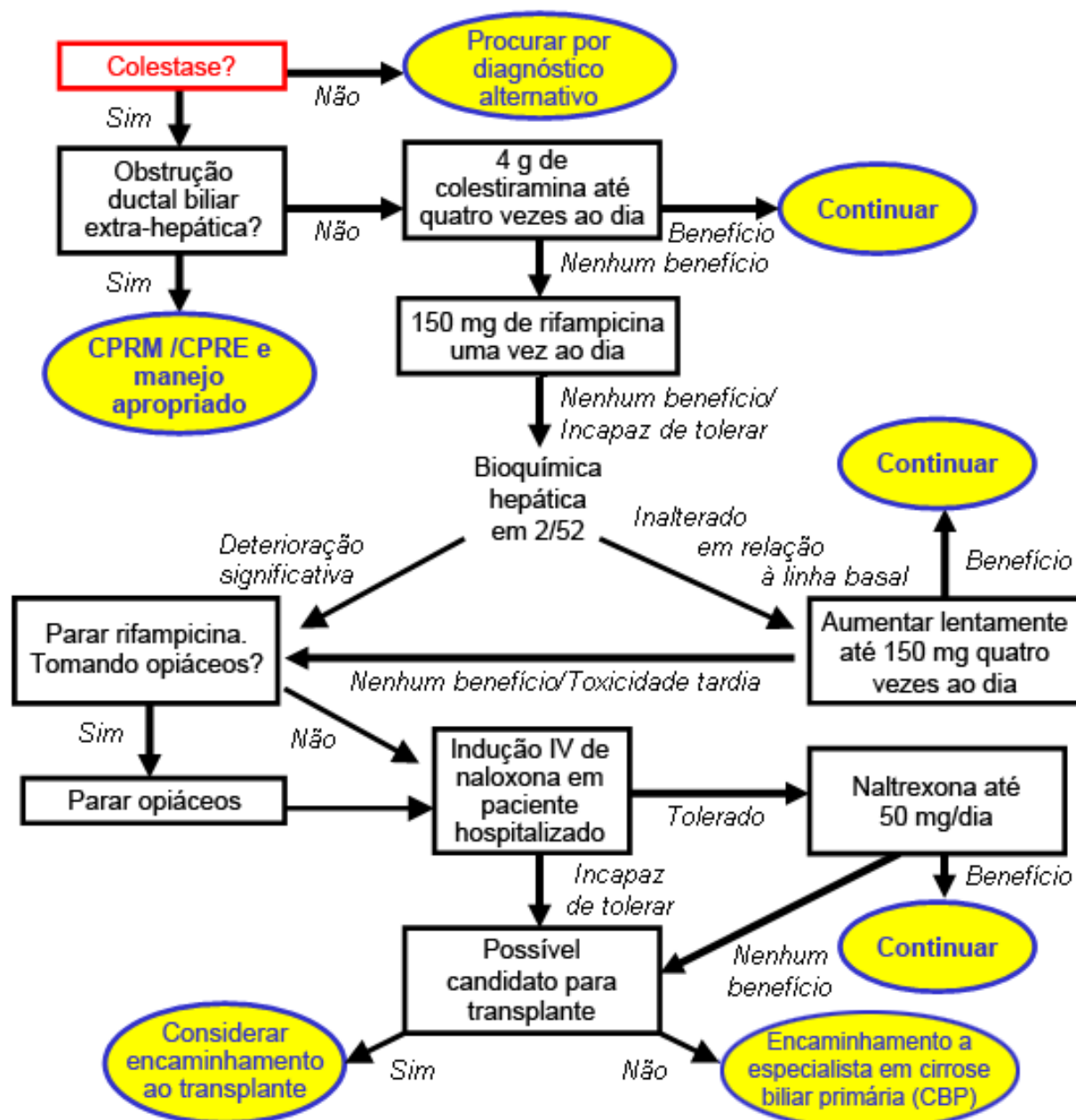


Figura 4: Algoritmo para o manejo do prurido na colangite biliar primária

Reproduzido de: Royal College of Physicians. *Horizons in Medicine*, volume 17. London: RCP, 2005. Copyright © 2005 Royal College of Physicians. Usado com permissão.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **David E. J. Jones, BA, BM, BCh, PhD, FRCP**

---

Professor of Liver Immunology

University of Newcastle, Honorary Consultant Hepatologist, Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: DEJJ has received speaker honoraria from Falk, grant funding from Intercept and Pfizer, and has undertaken consultancy work for Falk, GSK, Intercept, and Novartis. DEJJ is an author of a number of articles referenced in this monograph.

### // Colegas revisores:

#### **James Neuberger, BM, BCh**

---

Consultant Physician

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: JN declares that he has no competing interests.

#### **Ian R. Mackay, AM, MD, FAA, FRACP, FRCPA, FRCP**

---

Department of Biochemistry and Molecular Biology

Monash University, Clayton, Victoria, Australia

DIVULGAÇÕES: IRM declares that he has no competing interests.

#### **Ned Snyder, MD, FACP**

---

Professor of Medicine

Chief of Clinical Gastroenterology and Hepatology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

DIVULGAÇÕES: NS declares that he has no competing interests.