

BMJ Best Practice

Colangite esclerosante primária

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 13, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	32
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Recursos online	35
Nível de evidência	36
Referências	37
Imagens	45
Aviso legal	48

Resumo

- ◇ Doença hepática colestática que causa destruição contínua dos ductos biliares, cirrose e doença hepática em estágio terminal.
- ◇ Afeta predominantemente homens jovens e de meia-idade, frequentemente com uma doença inflamatória intestinal subjacente.
- ◇ Os pacientes podem ser assintomáticos no diagnóstico, mas podem desenvolver sintomas de prurido e icterícia.
- ◇ O diagnóstico envolve exames laboratoriais e colangiografia.
- ◇ Não existe terapia medicamentosa eficaz disponível.
- ◇ O transplante de fígado é a única opção de tratamento para pacientes com doença avançada.
- ◇ Insuficiência hepática e colangiocarcinoma são as principais causas de morte nesses pacientes.

Definição

Uma doença hepática colestática progressiva crônica caracterizada por inflamação e fibrose dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos, resultando na formação de estenoses multifocais difusas. Frequentemente associada à doença inflamatória intestinal. As complicações incluem estenose biliar dominante (uma área focal de intenso estreitamento da árvore biliar extra-hepática que se desenvolve em 40% a 50% dos pacientes como resultado de uma estruturação progressiva) e doença hepática em estágio terminal (decorrente de fibrose biliar progressiva crônica).

Epidemiologia

A colangite esclerosante primária é relativamente rara; entretanto, a incidência e prevalência variam geograficamente. A prevalência nos EUA, Reino Unido e Noruega é de cerca de 13 por 100,000 habitantes.[5] [4] [7] Foi constatado que a colangite esclerosante primária é menos frequente na Ásia e no sul da Europa.[8] [9] É mais comum em homens que em mulheres, com uma razão entre homens/mulheres de 2:1.[4] [5] [10] [6] e pode ocorrer em qualquer idade (incluindo a infância[3]), mas tipicamente se manifesta durante a quarta ou quinta década de vida, com uma idade média de 40 anos no momento do diagnóstico.[4] [5]

Colangite esclerosante primária de pequenos ductos (representando 3% a 16% dos casos) é menos comum que colangite esclerosante primária de grandes ductos (clássica).[2] [10] [6] [11] A sobreposição colangite esclerosante primária-hepatite autoimune ocorre mais frequentemente em crianças que em adultos, representando 35% e 10% dos casos, respectivamente.[2] [3] Pacientes com sobreposição de hepatite autoimune são tipicamente mais jovens na apresentação (idade média de 21.4 versus 32.3 com colangite esclerosante primária clássica).

Cerca de dois terços dos pacientes com colangite esclerosante primária têm uma doença inflamatória intestinal associada (tipicamente, colite ulcerativa).[4] [10] [6] [3] A associação com a doença inflamatória intestinal varia geograficamente, com uma associação mais baixa em pacientes da Ásia e do sul da Europa.[8] [9]

Etiologia

A etiologia não é bem compreendida. A presença frequente de autoanticorpos séricos,[12] a maior frequência de doenças autoimunes,[13] a associação com doença inflamatória intestinal e a representação excessiva de determinados haplótipos HLA[14] sugerem que a colangite esclerosante primária é um distúrbio mediado imunologicamente. No entanto, a colangite esclerosante primária não é uma doença autoimune clássica, pois ocorre predominantemente em homens e não responde a tratamento imunossupressor. A associação com haplótipos HLA e o aumento do risco de colangite esclerosante primária em parentes de primeiro grau de pacientes com colangite esclerosante primária sugerem que fatores genéticos também são importantes.[15]

O fator desencadeante da resposta imune em uma pessoa geneticamente suscetível é desconhecido. Foi proposto que os fatores que exercem um papel incluem: translocação para o fígado, via circulação enteropática, de linfócitos ativados no cólon de pacientes com colite,[16] e infecção bacteriana da bile.[17]

Fisiopatologia

O processo patológico na colangite esclerosante primária é a inflamação e lesão dos ductos biliares médios e grandes, resultando em fibrose e formação de estenoses multifocais dos ductos. Espécimes macroscópicas e histológicas dos ductos biliares extra-hepáticos demonstram uma parede ductal fibrótica difusamente espessada.[18] A obstrução dos ductos biliares médios e grandes causa fibrose progressiva e, por fim, obliteração dos ductos menores (ductopenia) e estase biliar (colestase). Estase biliar acima das estenoses predispõe os pacientes a cálculos primários no ducto biliar, e sais biliares retidos podem contribuir ainda mais para a lesão no ducto biliar. As estenoses biliares da colangite esclerosante primária, intra-hepáticas e extra-hepáticas, contribuem para icterícia, prurido, episódios de colangite bacteriana e progressão para cirrose biliar. O avanço da lesão e a continuidade da destruição dos ductos biliares resultam em danos parenquimais secundários, fibrose, cirrose e doença hepática em estágio terminal.[19]

Classificação

Variantes da colangite esclerosante primária[1]

Colangite esclerosante primária de grandes ductos

- A colangite esclerosante primária mais comum, 'clássica', que envolve os grandes ductos (ductos intra e extra-hepáticos que podem ser observados na colangiografia)
- Definida como colangite esclerosante primária que pode ser observada colangiograficamente
- O diagnóstico é estabelecido por achados clínicos, bioquímicos e colangiográficos característicos.

Colangite esclerosante primária de pequenos ductos

- Uma variante menos comum da colangite esclerosante primária que afeta apenas os pequenos ductos biliares (ductos biliares intra-hepáticos que só podem ser observados microscopicamente; eles são muito pequenos para serem observados na colangiografia)
- Definida como colangite esclerosante primária que pode ser identificada apenas por microscópio
- O diagnóstico é estabelecido por achados clínicos, bioquímicos e histológicos característicos, mas com colangiografia normal.

Síndrome de sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária

- Características sorológicas e histológicas de hepatite autoimune, mas com anormalidades colangiográficas características de colangite esclerosante primária
- Mais comum em crianças; representando 35% dos casos pediátricos de colangite esclerosante primária e 10% dos casos em adultos.[2] [3]

Rastreamento

Todos os pacientes com doença inflamatória intestinal devem ser rastreados para colangite esclerosante primária.

Prevenção secundária

A imunização contra hepatite A e B naqueles com anticorpos séricos negativos pode ajudar a reduzir a morbidade e a mortalidade.

A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.[37] [38] [25]

Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.[39] [25]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 43 anos com uma história de colite ulcerativa leve apresenta fosfatase alcalina sérica elevada, aminotransferases ligeiramente elevadas e bilirrubina normal nos exames laboratoriais de rotina. Ele se queixa de fadiga e dor na parte superior do abdome. Ele nega prurido ou febre. O exame físico não apresenta nada digno de nota.

Outras apresentações

Cerca de metade dos pacientes são sintomáticos na apresentação. Os sintomas incluem prurido, dor na parte superior do abdome, fadiga e/ou icterícia intermitente.[4]

Uma proporção cada vez maior de pacientes é identificada através de investigações de enzimas hepáticas elevadas assintomáticas detectadas em exames laboratoriais de rotina.[2] [5] Pacientes com hepatite autoimune sobreposta frequentemente têm níveis séricos significativamente mais elevados de aminotransferases (ALT 357 unidades internacionais/L versus 83.7 unidades internacionais/L) e de imunoglobulina G (IgG) (25.6 g/L versus 12.9 g/L).

Pacientes que apresentam uma deterioração súbita e acentuada de seu estado clínico e exames bioquímicos (por exemplo, agravamento do prurido, febre e icterícia) podem ter uma complicação da colangite esclerosante primária, como estenose dominante ou colangiocarcinoma. Uma minoria de pacientes apresenta inicialmente complicações de doença hepática em estágio terminal, como ascite (2%), hemorragia por varizes (3%)[6] ou colangite bacteriana (6%).[2] No momento do diagnóstico, uma estenose dominante de ducto biliar pode estar presente em até 36% dos pacientes.[6]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

As manifestações clínicas iniciais são variáveis, de ausência de sintomas a complicações da doença hepática em estágio terminal. Uma proporção cada vez maior é identificada por meio de investigação de enzimas hepáticas elevadas assintomáticas detectadas em exames laboratoriais de rotina.[2] [5] O diagnóstico baseia-se em uma combinação de características clínicas, testes hepáticos com padrão colestático e achados colangiográficos típicos. No entanto, ele frequentemente é tardio em relação ao momento da apresentação devido a sintomas sutis e evolução insidiosa.

Para o diagnóstico, é necessário descartar colangite esclerosante secundária (outras condições que possam causar anormalidades do ducto biliar e síndromes clínicas e colangiográficas semelhantes [por exemplo, trauma cirúrgico ao ducto biliar, coledocolitíase, pancreatite recorrente, lesão cáustica de quimioterapia intra-arterial, ou neoplasia maligna]).[21]

Uma deterioração súbita e acentuada do estado clínico ou dos exames bioquímicos pode indicar a presença de complicações, como estenose biliar dominante ou colangiocarcinoma.

Pacientes com doença hepática avançada ou cirrose devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado para avaliação e manejo.

Fatores históricos

Cerca de metade dos pacientes é assintomática.[4] Os sintomas manifestos comuns incluem fadiga, dor na parte superior do abdome e prurido. Fadiga é muito inespecífica, mas pode estar presente no momento do diagnóstico.[2] [10] Geralmente, a dor abdominal é inespecífica e localizada no quadrante superior direito ou no epigástrio.[2] [10] [6] O prurido geralmente é generalizado e intermitente, embora também possa ser intenso e interferir no sono e nas atividades diárias. Pacientes com doença hepática também podem queixar-se de amarelamento da pele; fezes claras e com odor extremamente forte e difíceis de eliminar com a descarga; sangue no vômito; confusão; e um aumento da circunferência abdominal.

A história médica pregressa pode revelar doença inflamatória intestinal (tipicamente colite ulcerativa, mas também colite de Crohn) em cerca de 75% dos pacientes,[4] [5] [10] [6] embora as evidências sugiram que a prevalência possa ser de até 90% quando biópsias do cólon são realizadas rotineiramente.[22] Doença inflamatória intestinal pode se desenvolver antes ou depois da colangite esclerosante primária,[10] sendo frequentemente caracterizada por pancolite com preservação retal e ileíte de refluxo.[20]

Exame físico

Os sinais de apresentação podem incluir escoriações (decorrentes do prurido), perda de peso (em razão da má absorção de gordura, doença inflamatória intestinal ativa, e/ou doença hepática avançada), icterícia, esplenomegalia, ascite, encefalopatia, hemorragia esofágica por varizes, e/ou febre (decorrente de colangite bacteriana episódica).

Exames laboratoriais de rotina

Embora os exames laboratoriais não sejam diagnósticos de colangite esclerosante primária, anormalidades (sobretudo fosfatase alcalina sérica elevada) podem sugerir ou corroborar o diagnóstico.

Testes de função hepática

- Necessários para todos os pacientes que apresentam os sintomas acima e em pacientes com uma história de doença inflamatória intestinal, mesmo que estejam assintomáticos.
- Geralmente, demonstram um padrão colestático.
- A fosfatase alcalina sérica é derivada do fígado e dos ossos, e é elevada na maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária, embora possa ser normal em até 8.5% dos pacientes,[23] e é mais frequentemente normal em crianças.[24] Pode-se determinar se a fosfatase alcalina elevada tem sua origem no fígado testando-se o nível de gama-glutamilttransferase (gama-GT) sérica, que também estará elevado em distúrbios hepáticos. Uma fosfatase alcalina sérica elevada com um nível de gama-glutamilttransferase normal deve justificar uma avaliação quanto à presença de doenças ósseas.
- A maioria dos pacientes tem uma elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferase sérica (tipicamente 2-3 vezes o limite superior da faixa normal).
- Os níveis de bilirrubina oscilam nos estágios iniciais da doença e é mais comum permanecerem persistentemente elevados na doença avançada.
- A albumina e o tempo de protrombina geralmente estão dentro das faixas normais porque a maioria dos pacientes tem a função de síntese do fígado intacta no momento do diagnóstico (embora a albumina possa estar baixa em razão de uma doença inflamatória intestinal).

Autoanticorpos

- Não há autoanticorpos específicos para (ou diagnóstico de) colangite esclerosante primária. Entretanto, diversos autoanticorpos séricos, quando devidamente testados, frequentemente estão presentes em pacientes com colangite esclerosante primária (por exemplo, autoanticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA] atípico, fator antinuclear [FAN], anticorpo antimúsculo liso, fator reumatoide).
- O significado clínico desses anticorpos na colangite esclerosante primária não é claro.
- Autoanticorpos séricos, comumente presentes na hepatite autoimune (FAN e anticorpo antimúsculo liso), estão presentes em 8% a 77% e 0% a 83%, respectivamente, dos pacientes com colangite esclerosante primária.[12]
- É importante entender que esses autoanticorpos séricos não têm especificidade para a doença e sua presença não deve descartar um diagnóstico de colangite esclerosante primária (ou sugerir um diagnóstico alternativo) em pacientes cujos quadros clínicos sejam consistentes com colangite esclerosante primária.
- O anticorpo antimitocondrial (quase sempre presente em pacientes com cirrose biliar primária) está notadamente ausente em pacientes com colangite esclerosante primária.
- Não é necessário testar os autoanticorpos séricos rotineiramente em pacientes com possível colangite esclerosante primária. As exceções incluem: testes para anticorpo antimitocondrial ao se considerar cirrose biliar primária; e testes para o FAN e anticorpo antimúsculo liso ao se considerar síndrome de sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária.

Exames laboratoriais adicionais

Imunoglobulinas

- Geralmente realizados em pacientes com uma história clínica e testes hepáticos anormais sugestivos de hepatite autoimune ou cirrose biliar primária.
- Não é uma parte essencial da avaliação laboratorial para colangite esclerosante primária, mas se imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina M (IgM) estiver elevada e a suspeita clínica for alta, a colangite esclerosante primária não pode ser descartada.
- No entanto, IgG elevada é mais comumente associada à hepatite autoimune, e IgM elevada é mais comumente associada à cirrose biliar primária.[7]
- Níveis elevados de imunoglobulina G4 (IgG4) foram associados a uma doença esclerosante linfoplasmocítica de múltiplos órgãos que pode incluir uma colangite esclerosante. A colangite associada à IgG4 está frequentemente associada a pancreatite autoimune e responde prontamente à imunossupressão com corticosteroides. Cerca de 12% dos pacientes com colangite esclerosante primária têm altos níveis de IgG4 sérica. A colangite esclerosante associada à IgG4 pode representar uma entidade separada da colangite esclerosante primária. Recomendações sugerem que todos os pacientes com possível colangite esclerosante primária sejam testados para IgG4.[25] [26] [27] [28] [29]

Cobre

- As concentrações hepáticas de cobre e os níveis de cobre na urina geralmente são medidos em pacientes com uma história clínica e testes hepáticos anormais sugestivos de doença de Wilson.
- Não é uma parte rotineira ou essencial da avaliação laboratorial de colangite esclerosante primária, mas como podem ser observados níveis elevados em pacientes com qualquer forma de doença hepática colestática, a colangite esclerosante primária não deve ser descartada se os níveis estiverem elevados.

Ceruloplasmina

- Se a concentração hepática de cobre e o cobre na urina estiverem elevados, o nível de ceruloplasmina pode ser útil para distinguir a colangite esclerosante primária da doença de Wilson.
- Há relatos de que o nível de ceruloplasmina é alto em pacientes com colangite esclerosante primária, mas é tipicamente baixo em pacientes com a doença de Wilson.

Exames por imagem

Exames de imagem da árvore biliar são essenciais para estabelecer o diagnóstico.

Ultrassonografia abdominal

- Exame inicial não invasivo para investigar a presença de ductos biliares anormais, e também pode fornecer evidências de uma doença hepática mais avançada.
- Não fornece uma avaliação adequada da árvore biliar para diagnóstico ou exclusão de colangite esclerosante primária.

Tomografia computadorizada (TC)

- Uma TC abdominal pode revelar um espessamento de ducto biliar, dilatação focal ou sacular de ducto intra-hepático e linfadenopatia. Também podem ser identificadas lesões em massa sugestivas de colangiocarcinoma.[30] [31] [32]
- TCs são úteis em pacientes com sintomas recorrentes ou achados laboratoriais que indicam o agravamento da doença sugestivo de um possível colangiocarcinoma.

Colangiografia

- A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) proporcionam melhor visualização dos ductos biliares.
 - Os aspectos colangiográficos característicos da colangite esclerosante primária são pequenas irregularidades ductais, redução das ramificações ou estreitamento da árvore biliar intra-hepática e formação de estenoses multifocais nos ductos biliares intra e extra-hepáticos com áreas de ductos biliares de diâmetros normais e dilatados, resultando em uma aparência 'frisada'. No entanto, redução das ramificações ou 'diminuição' da árvore biliar intra-hepática também pode estar presente em pacientes com cirrose de qualquer causa.[33]
- [Fig-1]
- [Fig-2]
- [Fig-3]
- Tanto a CPRE quanto a CPRM podem estabelecer o diagnóstico e fornecer informações sobre a distribuição e a extensão da doença.
 - A CPRM não é invasiva e tem um desempenho comparável à CPRE com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico.[34] É um exame de imagem inicial razoável para pacientes assintomáticos com pouca ou nenhuma colestase que provavelmente não precisam de intervenção terapêutica. Quando a CPRM não for diagnóstica, ou quando a necessidade de uma intervenção terapêutica (por exemplo, uma alta suspeita de estenose dominante ou de colangiocarcinoma) for prevista, a CPRE é indicada.[35] [34] [25]

- A CPRE foi considerada o exame definitivo para o diagnóstico de colangite esclerosante primária. Entretanto, a natureza invasiva tem riscos associados, incluindo pancreatite, sangramento, colangite e perfuração.[25] [36]
- A CPRE é importante para intervenções diagnósticas e terapêuticas que não possam ser realizadas por CPRM (por exemplo, citologia do escovado para verificar a possível presença de neoplasia maligna coexistente, extração de cálculos de ducto biliar e dilatação de estenoses proeminentes nos ductos biliares).[25] [36]

Densitometria óssea

- A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.[37] [38] [25]

Colonoscopia

- Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.[39] [25]

Histologia

A biópsia hepática pode corroborar o diagnóstico de colangite esclerosante primária, mas raramente ela é diagnóstica e não é necessária se achados clínicos, laboratoriais e radiográficos já sugerirem colangite esclerosante primária. Há evidências para sugerir que a biópsia hepática em pacientes com colangite esclerosante primária diagnosticada colangiograficamente acrescenta novas informações ou afete o manejo em apenas 1.3% dos pacientes.[40] Entretanto, a biópsia hepática pode ser necessária e é recomendada para diagnosticar colangite esclerosante primária de pequenos ductos (caracterizada por achados laboratoriais e histológicos típicos para colangite esclerosante primária, mas com colangiografia normal) ou para avaliar doenças alternativas ou de sobreposição. A biópsia hepática também é útil para o estadiamento da doença (principalmente para detectar cirrose, caso não esteja clinicamente aparente).[25]

A característica histológica patognomônica da colangite esclerosante primária é a colangite fibro-obliterativa, encontrada em <12% dos pacientes que se submetem a biópsia hepática.[41] Outros achados histológicos são inespecíficos e incluem: fibrose periductal e inflamação, ausência de ductos biliares em alguns tratos portais (denominada ductopenia focal), e proliferação ductal em outros tratos portais.[42]

Durante procedimentos intervencionistas para avaliar o trato biliar, deve-se realizar uma citologia do escovado para descartar colangiocarcinoma, embora o rendimento seja notadamente baixo, em torno de 18%.[43] O diagnóstico de colangiocarcinoma continua difícil, e as investigações incluem marcadores tumorais, como antígeno carboidrato (CA) 19-9, imagens e novas técnicas potencialmente diagnósticas, como hibridização fluorescente in situ.[25]

Fatores de risco

Fortes

sexo masculino

- A razão entre homens/mulheres é de 2:1.[4] [5] [10] [6]

doença inflamatória intestinal (DII)

- Presente em 75% dos pacientes com colangite esclerosante primária nos EUA (tipicamente, colite ulcerativa).^[5] Frequentemente caracterizada por pancolite com preservação retal e ileíte de refluxo.^[20] A doença intestinal pode ser silenciosa e diagnosticada somente se for realizada uma colonoscopia com biópsia.
- O diagnóstico da DII frequentemente precede o diagnóstico da colangite esclerosante primária, com um tempo médio decorrido do início da DII para a colangite esclerosante primária de 9 anos (variação 1.3-23 anos).^[5]

predisposição genética

- Parentes de primeiro grau apresentam aumento do risco de colangite esclerosante primária.^[15]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

sexo masculino (comum)

- Razão entre homens/mulheres de 2:1.^{[4] [5]}

história de doença inflamatória intestinal (comum)

- Doença inflamatória intestinal associada (tipicamente colite ulcerativa, mas também Colite de Crohn) está presente em cerca de 75% dos casos.^{[5] [20]}

Outros fatores de diagnóstico

idade na faixa dos 40 ou 50 anos (comum)

- A idade média no momento do diagnóstico é de 40 anos.^{[2] [5]}

dor abdominal (comum)

- Dor epigástrica ou inespecífica no quadrante superior direito está presente em 20% a 30% dos casos.^{[2] [10] [6]}

prurido (comum)

- Geralmente generalizado e intermitente (embora possa ser grave); presente em 10% a 20% dos casos.^{[2] [10]}

fadiga (comum)

- Muito inespecífica; presente em 6% a 17% dos casos.^{[2] [10]}

perda de peso (comum)

- Pode estar relacionada a má absorção de gordura, doença inflamatória intestinal ativa e/ou doença hepática avançada.

febre (comum)

- Pode representar colangite bacteriana episódica em 4% a 11% dos casos.^{[2] [10]}

icterícia (comum)

- Presente em 6% a 27% dos casos.[2] [10]

esteatorreia (incomum)

- Causada por redução das concentrações do ácido biliar no intestino delgado, que provoca má absorção de gordura.

esplenomegalia (incomum)

- Característica de doença hepática avançada e sugestiva de hipertensão portal; presente em 29% dos casos.[6]

ascite (incomum)

- Característica de doença hepática avançada e sugestiva de hipertensão portal; presente em 2% a 4% dos casos.[2] [10] [6]

encefalopatia (incomum)

- Característica de doença hepática avançada.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
fosfatase alcalina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Indicação de lesão e/ou obstrução de ducto biliar. • Normal em até 8.5% dos adultos e 25% das crianças com colangite esclerosante primária.[3] [23] 	normal ou elevada (>3x o limite superior da faixa normal)
gama-glutamilttransferase sérica <ul style="list-style-type: none"> • Indicação de lesão e/ou obstrução de ducto biliar. Corrobora a ideia de que a fosfatase alcalina elevada é de origem hepática (em lugar de origem óssea). 	elevado
aminotransferases séricas (aspartato transaminase [AST], alanina aminotransferase [ALT]) <ul style="list-style-type: none"> • Indicação de lesão hepatocelular. • Elevações maiores são observadas mais frequentemente quando a hepatite autoimune de sobreposição está presente. 	elevação leve a moderada (tipicamente <300 unidades internacionais/L)
bilirrubina total sérica <ul style="list-style-type: none"> • Elevada em 30% a 40% dos casos no momento do diagnóstico.[2] [6] Pode oscilar consideravelmente nos estágios iniciais da doença. Uma elevação persistente é mais comum na doença hepática avançada. 	normal ou elevada, predominantemente conjugada
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Normal em pacientes com doença em estágio inicial, baixa em pacientes com doença hepática avançada e pode estar baixa em pacientes com doença inflamatória intestinal. 	normais ou baixas
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Indicação de disfunção hepática sintética decorrente de doença hepática avançada e sugestiva de hipertensão portal. 	normal ou trombocitopenia ± anemia, leucopenia

Exame	Resultado
tempo de protrombina <ul style="list-style-type: none"> Indicação de disfunção hepática sintética e também pode refletir deficiência de vitamina K pela má absorção decorrente da colestase. 	normal ou prolongado
autoanticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) atípico <ul style="list-style-type: none"> Não há autoanticorpos específicos para (ou diagnóstico de) colangite esclerosante primária. No entanto, quando testados, autoanticorpos séricos estão frequentemente presentes em pacientes com colangite esclerosante primária. 	positivos ou negativos
anticorpo antimitocondrial <ul style="list-style-type: none"> Quase sempre presente em pacientes com cirrose biliar primária, mas notadamente ausente em pacientes com colangite esclerosante primária. 	negativo
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial não invasivo para investigar a presença de anormalidades nos ductos biliares, e também pode fornecer evidências de doença hepática mais avançada. Não fornece uma avaliação adequada da árvore biliar para diagnosticar ou descartar colangite esclerosante primária. 	ductos biliares anormais (± fígado cirrótico, ascite, esplenomegalia)
colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) <ul style="list-style-type: none"> Uma estenose biliar dominante é uma área focal de intenso estreitamento da árvore biliar extra-hepática (ocorrendo comumente na bifurcação do ducto biliar hepático) que se desenvolve ao longo do tempo em 40% a 50% dos pacientes devido ao estreitamento progressivo.[44] [45] É um exame de imagem inicial não invasivo e razoável para pacientes assintomáticos com pouca ou nenhuma colestase que provavelmente não precisam de intervenção terapêutica.[34] Há envolvimento de ductos intra e extra-hepáticos em 50% a 70% dos casos. Há envolvimento de ductos intra-hepáticos em 15% a 25% dos casos. Há envolvimento apenas dos ductos extra-hepáticos em <5% dos casos.[2] [10] [6] Normal em pacientes com colangite esclerosante primária de pequenos ductos.[10] [6] [11] 	normal ou estenoses multifocais intra-hepáticas e/ou extra-hepáticas e dilatações ± estenose biliar dominante

Exame	Resultado
<p>colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma estenose biliar dominante é uma área focal de intenso estreitamento da árvore biliar extra-hepática (ocorrendo comumente na bifurcação do ducto biliar hepático) que se desenvolve ao longo do tempo em 40% a 50% dos pacientes devido ao estreitamento progressivo.[44] [45] • Invasiva e com risco de complicações relacionadas ao procedimento em torno de 10% (pancreatite, colangite bacteriana, sangramento, abscesso hepático, perfuração).[46] • Permite intervenções diagnósticas e terapêuticas que não podem ser realizadas por CPRM (por exemplo, citologia por escovado para avaliar malignidade coexistente, extração de cálculos no ducto biliar e dilatação de estenoses proeminentes no ducto biliar).[25] [36] <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p> <p>Durante procedimentos intervencionistas para avaliar o trato biliar, deve-se realizar uma citologia do escovado para descartar colangiocarcinoma, embora o rendimento seja notadamente baixo, em torno de 18%.[43] O diagnóstico de colangiocarcinoma continua difícil, e as investigações incluem marcadores tumorais, como antígeno carboidrato (CA) 19-9, imagens e novas técnicas potencialmente diagnósticas, como hibridização fluorescente in situ.[25]</p>	<p>normal ou estenoses multifocais intra-hepáticas e/ou extra-hepáticas e dilatações ± estenose biliar dominante</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>imunoglobulinas séricas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode indicar a presença de colangite esclerosante primária, embora também seja comumente associada a outras doenças hepáticas. 	<p>imunoglobulina G (IgG) normal ou elevada; imunoglobulina M (IgM) elevada</p>
<p>imunoglobulina G4 (IgG4) sérica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis elevados de imunoglobulina G4 (IgG4) foram associados a uma doença esclerosante linfoplasmocítica de múltiplos órgãos que pode incluir uma colangite esclerosante. A colangite associada à IgG4 está frequentemente associada a pancreatite autoimune e responde prontamente à imunossupressão com corticosteroides. Cerca de 12% dos pacientes com colangite esclerosante primária têm altos níveis de IgG4 sérica. A colangite esclerosante associada à IgG4 pode representar uma entidade separada da colangite esclerosante primária. Recomendações sugerem que todos os pacientes com possível colangite esclerosante primária sejam testados para IgG4.[25] [26] [27] [28] [29] 	<p>normal ou elevado</p>
<p>concentração hepática de cobre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode indicar a presença de colangite esclerosante primária, embora seja elevada em outras doenças hepáticas colestatas e na doença de Wilson. • Faixa normal: <35 microgramas/grama. 	<p>elevada (média de 325 microgramas/grama)</p>

Exame	Resultado
concentração de cobre urinário <ul style="list-style-type: none"> Pode indicar a presença de colangite esclerosante primária, embora também seja comumente associada a outras doenças hepáticas, incluindo doença de Wilson. Faixa normal: 15 a 60 microgramas/24 horas.[41] 	elevada (133 microgramas/24 horas)
ceruloplasmina <ul style="list-style-type: none"> Pode indicar a presença de colangite esclerosante primária, embora também seja comumente associada a outras doenças hepáticas (exceto doença de Wilson). Faixa normal: 230 a 430 mg/L (23-43 mg/dL). 	elevada (aproximadamente 600 mg/L [60 mg/dL])
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> Comumente presente em hepatite autoimune; presente em 8% a 77% dos pacientes com colangite esclerosante primária.[12] 	positivos ou negativos
anticorpo antímúsculo liso <ul style="list-style-type: none"> Comumente presente em hepatite autoimune; presente em 0% a 83% dos pacientes com colangite esclerosante primária.[12] 	positivos ou negativos
tomografia computadorizada (TC) abdominal	pode revelar espessamento de ducto biliar, dilatação focal ou sacular de ducto intra-hepático, e linfadenopatia; lesões em massa, se presentes, sugerem colangiocarcinoma
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Os achados histológicos são variados e inespecíficos. Eles podem incluir: fibrose periductal e inflamação, ductos biliares envolvidos por fibrose concêntrica com aparência de 'casca de cebola', ductos biliares completamente obliterados por fibrose, proliferação de ductos biliares em alguns tratos portais e perda de ductos biliares ('ductopenia') em outros tratos portais, graus variados de fibrose (periportal, em ponte, cirrose).[42] Não é rotineiramente necessária para o diagnóstico de colangite esclerosante primária, mas é útil para diagnosticar colangite esclerosante primária de pequenos ductos ou hepatite autoimune de sobreposição. 	colangite fibro-obliterativa (<12% dos casos)
densitometria óssea <ul style="list-style-type: none"> A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.[37] [38] [25] 	normal ou pode mostrar osteodistrofia hepática
colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.[39] [25] 	normal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colangite esclerosante secundária	<ul style="list-style-type: none"> História significativa de uma possível causa do processo patológico (por exemplo, calculose intraductal, colangite piogênica recorrente, pancreatite recorrente, trauma cirúrgico ao ducto biliar, isquemia do ducto biliar, lesão cáustica de quimioterapia intra-arterial, neoplasia maligna).[21] Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> As investigações são dirigidas para a causa subjacente. A identificação de uma causa subjacente descarta colangite esclerosante primária.
Colangite relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4)	<ul style="list-style-type: none"> Afeta predominantemente homens idosos (idade média de 65 anos).[47] Icterícia obstrutiva é a apresentação mais frequente. Não associada à doença inflamatória intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> IgG4 sérica elevada.[48] Frequentemente, a colangiografia demonstra estenose do colédoco distal e estreitamento irregular do ducto pancreático principal. Pode haver pancreatite autoimune associada (amilase e lipase elevadas, aumento difuso ou localizado do pâncreas nas imagens). Infiltrado de plasmócitos IgG4 positivos no tecido hepático ou duodenal. Resposta dramática aos corticosteroides.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> • Predominantemente em mulheres. 	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos mais altos de fatores antinucleares (FANs) e/ou anticorpos de músculo liso.[49] [50] • Níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) sérica. • Elevações mais acentuadas de aminotransferase e elevações menos proeminentes de fosfatase alcalina. • Colangiografia normal. • Biópsia hepática com hepatite de interface, infiltrado de plasmócitos, necrose em ponte. • Melhora bioquímica com tratamento com corticosteroides na maioria dos casos. • Critérios de diagnóstico publicados pelo International Autoimmune Hepatitis Group.[50]
Cirrose biliar primária	<ul style="list-style-type: none"> • Afeta predominantemente mulheres de meia-idade. • Não associada à doença inflamatória intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • O anticorpo antimitocondrial está presente em 95% dos casos.[51] • Níveis elevados de imunoglobulina M (IgM) sérica. • Colangiografia normal (embora possa se observar uma redução das ramificações e um estreitamento dos ductos intra-hepáticos em pacientes com cirrose por qualquer causa, e pode ser difícil distinguir da colangite esclerosante primária intra-hepática).[41]

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico da colangite esclerosante primária: resumo de um workshop[1]

Os critérios primários para o diagnóstico são:

- Colangiografia com estenoses multifocais de ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos

- Evidência bioquímica de colestase
- Exclusão de causas secundárias.

Estadiamento histológico^[42]

- Estágio 1: lesão de ducto biliar e inflamação portal com fibrose mínima.
- Estágio 2: expansão dos tratos portais, fibrose periportal e inflamação.
- Estágio 3: septos fibrosos, pontes fibróticas, ductopenia mais proeminente.
- Estágio 4: cirrose.

Abordagem passo a passo do tratamento

Várias terapias foram avaliadas como possíveis opções de tratamento; no entanto, ainda não há terapia medicamentosa eficaz disponível. O manejo envolve o tratamento dos sintomas e de complicações associadas, e transplante de fígado para doença hepática em estágio terminal.

Doença inicial

Pacientes com a doença inicial podem ser assintomáticos, necessitando apenas de observação e modificação do estilo de vida em geral. As recomendações sobre o estilo de vida em geral para todos os pacientes com uma doença hepática crônica incluem manter dieta e peso saudáveis (para evitar uma possível lesão hepática proveniente de uma doença hepática gordurosa não alcoólica) e limitar o consumo de bebidas alcoólicas (para evitar uma lesão hepática relacionada ao álcool). No entanto, essas recomendações não são baseadas em evidências.

Os pacientes comumente apresentam prurido significativo, que resulta em baixa qualidade de vida. Com base principalmente em experiência clínica, sequestrantes de ácido biliar foram considerados por muitos anos como agentes de primeira linha para o alívio do prurido, e são eficazes.^[52] 1[C]Evidence Entretanto, a interferência na absorção de outros medicamentos e a constipação limitam seu uso. Agentes alternativos incluem rifampicina,^[53] naltrexona^[54] e inibidores seletivos da recaptação de serotonina.^[55]

O manejo da sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária é o mesmo recomendado para a hepatite autoimune sem colangite esclerosante primária. Isso envolve o tratamento da parte ativa da hepatite autoimune da doença com corticosteroides e outros imunossupressores.

A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.^[37] ^[38] ^[25] Pacientes com osteopenia hepática devem receber suplementos de cálcio e vitamina D.^[25] Pacientes com osteoporose hepática devem receber bifosfonatos e deve-se considerar a terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres menopausadas.^[25]

Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.^[39] ^[25] Foi reportado que o ursodiol reduz o risco de câncer colorretal em pacientes com colangite esclerosante primária e DII, mas não é recomendado por potenciais efeitos adversos.

Estenose biliar dominante

Pacientes com estenoses biliares dominantes (estenoses da árvore biliar extra-hepática) que estejam agudamente enfermos (icterícia e prurido com rápida progressão, colangite bacteriana aguda, testes da função hepática deteriorados) requerem uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), e dilatação da estenose por balão. Isso pode melhorar a colestase, o prurido e, possivelmente, até as taxas de sobrevida.^[56] ^[57] ^[58] 2[B]Evidence A remoção endoscópica dos cálculos primários do ducto biliar (por causa da estase biliar acima das estenoses) também pode proporcionar uma melhora clínica.^[56] Pacientes com estenoses biliares intra-hepáticas difusas, mas sem estenose biliar extra-hepática focal, têm menos probabilidade de obter benefício do tratamento endoscópico. Antes do procedimento, é recomendável usar antibióticos profiláticos, pois CPRE em pacientes com colangite esclerosante primária está associada a risco de complicações em torno de 10% (incluindo pancreatite, colangite, sepse, abscesso hepático, sangramento e perfuração).^[46] ^[56] ^[44] ^[59] A colocação de uma endoprótese

plástica removível na estenose foi associada ao aumento de complicações,[60] e só é recomendada em casos de estenoses recalcitrantes.[25] [58]

O acesso à árvore biliar pode não ser bem-sucedido endoscopicamente. Nesses casos, a colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) pode possibilitar a realização de drenagem biliar, a colocação de endoprótese e/ou a dilatação da estenose. Deve-se realizar uma citologia do escovado para descartar um colangiocarcinoma, embora o rendimento seja notadamente baixo, em torno de 18%.[43] Nos casos de estenoses dominantes, pode-se considerar uma terapia cirúrgica em pacientes não cirróticos cuidadosamente selecionados nos quais a terapia endoscópica seja ineficaz.[61]

Doença hepática em estágio terminal

O transplante de fígado é a única opção terapêutica para pacientes com doença hepática em estágio terminal devido à colangite esclerosante primária. O transplante de fígado é indicado quando a sobrevida esperada após o transplante exceder aquela predita sem esse procedimento. A história natural imprevisível da colangite esclerosante primária, incluindo o desenvolvimento de colangiocarcinoma, faz com que seja difícil determinar o momento ideal para o transplante de fígado. De modo semelhante a outras causas de doença hepática em estágio terminal, o escore de Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) é utilizado para priorizar pacientes com colangite esclerosante primária para transplante de fígado.

[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)]

O transplante de fígado fornece excelentes resultados em longo prazo, com uma sobrevida de 10 anos de 70%.[62] 3[B]Evidence A recorrência da colangite esclerosante primária no enxerto ocorre em 10% a 20% dos pacientes, podendo levar à falha do enxerto, sendo necessário um retransplante.[63] [64] [65] [66]

A maioria dos pacientes desenvolverá complicações da doença hepática em estágio terminal, incluindo varizes esofágicas e ascite. O manejo dessas complicações é semelhante àquele para doença hepática crônica avançada por outras causas. Pacientes com doença hepática avançada ou cirrose devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado para avaliação e manejo.

Terapias medicamentosas testadas, mas não recomendadas

O ácido ursodesoxicólico (AUDC ou ursodiol) é um ácido biliar hidrofílico que substitui os ácidos biliares hidrofóbicos mais comuns (considerado hepatotóxico em quadros de colestase). Doses padrão foram estudadas na cirrose biliar primária e mostraram-se benéficas em determinados subgrupos da população com essa afecção. Embora o AUDC tipicamente melhore os testes hepáticos (bilirrubina, fosfatase alcalina, aspartato transaminase [AST], gama-glutamilttransferase), tem sido difícil demonstrar um efeito positivo do AUDC na colangite esclerosante primária. Uma metanálise sugere que doses padrão de AUDC também podem ter benefícios leves na histologia e nos achados colangiográficos, mas sem efeitos significativos nos sintomas, na descompensação hepática, na necessidade de transplante de fígado ou na mortalidade.[67] Outros estudos sugeriram que doses mais altas podem reduzir a progressão da fibrose hepática e da aparência colangiográfica,[68] e melhorar as taxas de sobrevida[69] predita e real.[70] Entretanto, um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) sugeriu que o AUDC em altas doses pode não mostrar uma melhora na sobrevida. Outro fator relevante é que este ensaio foi concluído antecipadamente por preocupações com os efeitos adversos (mais pacientes no grupo tratado alcançaram um dos valores-limite clínicos preestabelecidos: descompensação hepática,

colangiocarcinoma, transplante de fígado ou morte).[71] [72] Além disso, estudos sugerem que o ácido ursodesoxicólico (AUDC) em altas doses pode aumentar o desenvolvimento de neoplasia colorretal em pacientes com colite ulcerativa.[73] Portanto, o tratamento de colangite esclerosante primária não pode ser feito com qualquer dose de AUDC.[74] [75] Além disso, o AUDC não está licenciado para uso em pacientes com colangite esclerosante primária. Apesar disso, alguns pacientes que receberam AUDC por muitos anos e apresentaram alívio dos sintomas e/ou melhora nos valores laboratoriais sem efeitos adversos significativos são relutantes em descontinuar o AUDC. Esses pacientes e seus provedores podem desejar continuar seu uso. Além disso, há algumas evidências de que o AUDC em baixas doses pode reduzir o risco de câncer colorretal avançado em pacientes com colangite esclerosante primária e DII.[76]

Estudos com alguns imunossupressores (incluindo corticosteroides, tacrolimo, ciclosporina, micofenolato e metotrexato) também falharam em demonstrar qualquer benefício no tratamento de pacientes com colangite esclerosante primária.[77] [78] 4[C]Evidence Portanto, não se recomenda o uso de imunossupressores, exceto em casos de sobreposição de hepatite autoimune e colangite esclerosante relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4).[27]

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)
doença inicial		
	1a	observação e mudanças de estilo de vida
	adjunto	alívio do prurido
■ com hepatite autoimune de sobreposição	adjunto	imunossupressores
■ com osteopenia hepática	mais	suplementação de cálcio e vitamina D
■ com osteoporose hepática	mais	bifosfonatos ± terapia de reposição hormonal (TRH)
■ com estenose biliar dominante sintomática	mais	procedimento intervencionista
doença hepática em estágio terminal		
	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 inicial

1a observação e mudanças de estilo de vida

» Pacientes assintomáticos precisam apenas de observação e mudanças de estilo de vida em geral (incluindo manter uma dieta e peso saudáveis, e limitar o consumo de bebidas alcoólicas).

» A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.[37] [38] [25] Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.[39] [25]

adjunto alívio do prurido

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **colestiramina**: crianças >6 anos de idade: 80 mg/kg por via oral três vezes ao dia; adultos: 4-16 g/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **rifampicina**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dia

OU

» **naltrexona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sertralina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 75-100 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

■ com hepatite autoimune de sobreposição

adjunto

» Com base principalmente em experiência clínica, sequestrantes de ácido biliar foram considerados por muitos anos como agentes de primeira linha para o alívio do prurido, e são eficazes.[52] 1[C]Evidence

» Entretanto, a interferência na absorção de outros medicamentos e a constipação limitam seu uso e indicam o uso de agentes alternativos.[53] [54] [55]

imunossupressores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo da sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária envolve o tratamento da parte ativa da hepatite autoimune da doença com corticosteroides e outros imunossupressores, assim como é recomendado para a hepatite autoimune sem colangite esclerosante primária.

■ com osteopenia hepática

mais

suplementação de cálcio e vitamina D

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 800-1000 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1500 mg/dia por via oral

Dose expressa em termos de cálcio elementar

» Pacientes com osteopenia hepática devem receber suplementos de cálcio e vitamina D (como ergocalciferol).[25]

■ com osteoporose hepática

mais

bifosfonatos ± terapia de reposição hormonal (TRH)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido alendrônico**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

» Pacientes com osteoporose hepática devem receber bifosfonatos e deve-se considerar a terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres menopausadas.[25] Não há dados reais com relação à escolha de bifosfonato e à dosagem para a colangite esclerosante primária. As recomendações são de que ele seja tratado de forma semelhante à osteoporose em outros

Agudo

■ com estenose biliar dominante sintomática

mais

quadros. O ácido alendrônico (alendronato) 10 mg/dia tem os únicos dados conhecidos na cirrose biliar primária, que é outra doença colestatática.

» O medicamento por via oral à base de bifosfonato deve ser tomado pela manhã com o estômago vazio com pelo menos 240 mL de água e no mínimo 30 minutos antes das refeições, uma vez que os alimentos diminuem a absorção. O paciente deve permanecer na posição vertical enquanto toma o medicamento.

» Existem várias formas de TRH. O estrogênio, isoladamente ou em combinação com progestina, é considerado apenas para mulheres com risco elevado de fraturas osteoporóticas para as quais os medicamentos sem estrogênio são inadequados. A TRH reduz a incidência de fraturas. No entanto, há um aumento considerável no risco de doenças coronarianas, câncer de mama, trombose venosa e acidente vascular cerebral (AVC). As mulheres que têm útero devem usar estrogênio somente em combinação com progesterona porque o uso isolado de estrogênio aumenta a incidência de câncer de endométrio.

procedimento intervencionista

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» CPRE com balão +/- endoprótese +/- remoção do cálculo

Opções secundárias

» CTP com endoprótese/dilatação da estenose

» Pacientes com estenoses biliares dominantes (estenoses da árvore biliar extra-hepática) que estejam agudamente enfermos (icterícia e prurido com rápida progressão, colangite bacteriana aguda, testes da função hepática deteriorados) requerem uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), e dilatação da estenose por balão. Isso pode melhorar a colestase, o prurido e, possivelmente, até as taxas de sobrevivência.^[56] ^[57] ^[58] ^{2[B]} ^{Evidence} A colocação de uma endoprótese plástica removível na estenose deve ser considerada em estenoses recorrentes.^[25] ^[58] A remoção endoscópica dos cálculos primários do ducto biliar (por causa da estase biliar acima das estenoses) também

Agudo

pode proporcionar uma melhora clínica.[56] Pacientes com estenoses biliares intra-hepáticas difusas, mas sem estenose biliar extra-hepática focal, têm menos probabilidade de obter benefício do tratamento endoscópico. Antes do procedimento, é recomendável usar antibióticos profiláticos, pois a CPRE em pacientes com colangite esclerosante primária está associada a risco de complicações em torno de 10%.[46] [56] [44] [59]

» O acesso à árvore biliar pode não ser bem-sucedido endoscopicamente. Nesses casos, a colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) pode possibilitar a realização de drenagem biliar, a colocação de endoprótese e/ou a dilatação da estenose. Deve-se realizar uma citologia do escovado para descartar um colangiocarcinoma, embora o rendimento seja notadamente baixo, em torno de 18%.[43] Nos casos de estenoses dominantes, pode-se considerar uma terapia cirúrgica em pacientes não cirróticos cuidadosamente selecionados nos quais a terapia endoscópica seja ineficaz.[61]

doença hepática em estágio terminal

1a

transplante de fígado

» O transplante de fígado é a única opção terapêutica para pacientes com doença hepática em estágio terminal devido à colangite esclerosante primária. Ele é indicado quando a sobrevida esperada após o transplante exceder aquela predita sem esse procedimento. A história natural imprevisível da colangite esclerosante primária, incluindo o desenvolvimento de colangiocarcinoma, faz com que seja difícil determinar o momento ideal para o transplante de fígado. De modo semelhante a outras causas de doença hepática em estágio terminal, o escore de Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) é utilizado para priorizar pacientes com colangite esclerosante primária para transplante de fígado.

[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)]

O transplante de fígado fornece excelentes resultados em longo prazo, com uma sobrevida de 10 anos de 70%.[62] 3[B]Evidence A recorrência da colangite esclerosante primária no enxerto ocorre em 10% a 20% dos pacientes,

Agudo

podendo levar à falha do enxerto, sendo necessário um retransplante.[63] [64] [65] [66]

Recomendações

Monitoramento

- Os testes da função hepática (incluindo aspartato transaminase [AST], alanina aminotransferase [ALT], bilirrubina total e fosfatase alcalina) devem ser monitorados em intervalos regulares (a cada 3-6 meses) e a qualquer alteração dos sintomas. A contagem plaquetária, o tempo de protrombina e a albumina também devem ser monitorados em intervalos regulares para avaliar a progressão para cirrose.
- A densitometria óssea é sugerida em todos os pacientes no momento do diagnóstico e em intervalos de 2 a 3 anos para descartar osteodistrofia hepática.[37] [38] [25]
- Recomenda-se a realização de exames laboratoriais periódicos para avaliar as deficiências de vitaminas lipossolúveis.
- O rastreamento para verificar a presença de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose tipicamente inclui ultrassonografia transabdominal e alfafetoproteína sérica a cada 6 a 12 meses.
- O rastreamento para anticorpos séricos do vírus da hepatite A e hepatite B é importante para que possa ser oferecida uma imunização se não houver evidências de infecção ou imunização prévias.
- Pacientes com doença inflamatória intestinal(DII) coexistente devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância regularmente, devido ao risco elevado de câncer colorretal.[39] [25] [80]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados sobre a progressão variável e imprevisível da doença e sobre a importância de um monitoramento rigoroso dos sintomas e de exames laboratoriais para possibilitar intervenções oportunas (por exemplo, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), avaliação de possível neoplasia maligna, consideração de transplante de fígado).

As recomendações sobre o estilo de vida em geral para todos os pacientes com uma doença hepática crônica incluem manter dieta e peso saudáveis (para evitar uma possível lesão hepática proveniente de uma doença hepática gordurosa não alcoólica) e limitar o consumo de bebidas alcoólicas (para evitar uma lesão hepática relacionada ao álcool). No entanto, essas recomendações não são baseadas em evidências.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência hepática/cirrose	longo prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária desenvolverá cirrose e complicações da doença hepática em estágio terminal, incluindo varizes esofágicas, ascite e encefalopatia hepática.</p> <p>O manejo dessas complicações é semelhante àquele para doença hepática crônica avançada por outras causas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ascite	longo prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária desenvolverá cirrose e complicações da doença hepática em estágio terminal, incluindo varizes esofágicas, ascite e encefalopatia hepática.</p> <p>O manejo dessas complicações é semelhante àquele para doença hepática crônica avançada por outras causas.</p>		
varizes esofágicas	longo prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária desenvolverá cirrose e complicações da doença hepática em estágio terminal, incluindo varizes esofágicas, ascite e encefalopatia hepática.</p> <p>O manejo dessas complicações é semelhante àquele para doença hepática crônica avançada por outras causas.</p>		
encefalopatia hepática	longo prazo	alta
<p>A maioria dos pacientes com colangite esclerosante primária desenvolverá cirrose e complicações da doença hepática em estágio terminal, incluindo varizes esofágicas, ascite e encefalopatia hepática.</p> <p>O manejo dessas complicações é semelhante àquele para doença hepática crônica avançada por outras causas.</p>		
carcinoma hepatocelular	longo prazo	média
<p>Aumento do risco em pacientes com cirrose (comparável ao risco de cirrose de outras doenças hepáticas colestáticas).</p> <p>Prevalência de cerca de 2%.^[91]</p> <p>É recomendável realizar o rastreamento de pacientes com cirrose com ultrassonografia e alfafetoproteína sérica a cada 6 meses.^[97]</p>		
colangiocarcinoma	variável	alta
<p>Uma complicação relativamente comum que pode estar presente no diagnóstico da colangite esclerosante primária ou surgir em qualquer estágio da doença.^{[90] [91]}</p> <p>Deve-se suspeitar nos pacientes com icterícia de progressão rápida, perda de peso ou dor abdominal.</p> <p>Mais comumente se desenvolve como uma lesão estenótica infiltrante em vez de uma massa distinta. É difícil diferenciar de estenose dominante benigna; muitas vezes, a imagem transversal e os achados colangiográficos são indistinguíveis de colangite esclerosante primária sem colangiocarcinoma.</p> <p>O diagnóstico é realizado com escovação e biópsia de ducto biliar,^{[90] [92]} colangiografia,^[93] ultrassonografia intraductal^[94] e antígeno carboidrato (CA) 19-9 sérico.^{[95] [96]}</p> <p>Uma ressecção cirúrgica potencialmente curativa raramente é viável devido à extensão do tumor e/ou doença hepática avançada.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose	variável	alta
<p>Pacientes devem ser examinados quanto a reduções na densidade mineral óssea.</p> <p>A suplementação de cálcio e vitamina D não tem benefício comprovado, mas é recomendada por sua segurança.</p> <p>O acréscimo de bifosfonato para pacientes com colangite esclerosante primária e osteoporose pode ser usado, mas são necessários estudos adicionais.</p>		
deficiências de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)	variável	alta
<p>As deficiências de vitaminas A, D, E e K ocorrem em 2% a 40% dos pacientes com colangite esclerosante primária.[104]</p> <p>Pode ser rastreada ao medir os níveis de vitamina lipossolúvel e o tempo de protrombina.</p> <p>As deficiências estabelecidas devem ser tratadas.</p>		
estenose biliar dominante	variável	média
<p>Área focal de intenso estreitamento da árvore biliar extra-hepática, ocorrendo comumente na bifurcação do ducto biliar hepático.</p> <p>Com o tempo, desenvolve-se em 40% a 50% dos pacientes.[44] [45]</p> <p>Manifesta-se tipicamente com uma deterioração súbita e acentuada no estado clínico e nos exames bioquímicos (agravamento do prurido, febre e icterícia).</p> <p>Pode predispor os pacientes a episódios de colangite bacteriana recorrente, formação de cálculos no ducto biliar e abscessos hepáticos.</p> <p>Uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para a colocação de uma endoprótese removível na estenose ou uma dilatação por balão pode melhorar os testes da função hepática, o quadro clínico e, possivelmente, a sobrevida em pacientes com uma estenose dominante.[56] [88] [44] [89] [57] [58]</p> <p>Uma colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) pode possibilitar a realização de uma drenagem biliar, a colocação de endoprótese e/ou a dilatação da estenose quando o acesso à árvore biliar não é bem-sucedido endoscopicamente.</p> <p>Pode ser difícil fazer a distinção entre a apresentação e o desenvolvimento de colangiocarcinoma.</p> <p>Deve-se obter a citologia do ducto biliar e/ou uma biópsia das áreas suspeitas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
colangite bacteriana	variável	média
<p>Há um aumento do risco após procedimentos endoscópicos, mas pode se desenvolver espontaneamente.</p> <p>Microrganismos entéricos aeróbios comuns (<i>Escherichia coli</i>, espécies de <i>Klebsiella</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>).</p> <p>Deve-se iniciar o uso de antibióticos de amplo espectro imediatamente.</p> <p>Antibióticos em longo prazo podem ser úteis em pacientes com episódios frequentes e recorrentes.</p> <p>Deve-se considerar o tratamento da estenose dominante (se estiver presente).</p>		
coledocolitíase	variável	média
<p>Estenoses biliares predis põem à estase biliar e formação de cálculos intraductais.</p> <p>Para pacientes com agravamento da colestase ou icterícia, é indicada uma CPRE para avaliação e extração de cálculos obstrutivos.</p> <p>Não é necessário tratar cálculos incidentais.</p>		
carcinoma de vesícula biliar	variável	média
<p>Aumento do risco de carcinoma de vesícula biliar em pacientes com colangite esclerosante primária.[91]</p> <p>Pólipos na vesícula biliar devem justificar uma colecistectomia imediata, independentemente de seu tamanho.[98]</p> <p>Alguns especialistas recomendam o rastreamento para verificar a presença de pólipos na vesícula biliar com ultrassonografia abdominal.[99]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
câncer de cólon	variável	média
<p>Pacientes com colangite esclerosante primária e colite ulcerativa concomitantes apresentam um aumento do risco de desenvolverem neoplasia colônica (displasia ou carcinoma) comparados aos pacientes com colite ulcerativa isolada.[100]</p> <p>A incidência cumulativa é de 7%.[91]</p> <p>O tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode atuar como proteção.[101] [102]</p> <p>Pacientes com colangite esclerosante primária devem se submeter a uma colonoscopia no momento do diagnóstico de colangite esclerosante primária para verificar a presença de colite (mesmo que sejam assintomáticos).[103]</p> <p>Pacientes com colangite esclerosante primária e doença inflamatória intestinal estabelecida devem se submeter a uma colonoscopia de vigilância anualmente a partir do momento do diagnóstico de colite (biópsias nos 4 quadrantes a cada 10 cm com biópsias adicionais direcionadas das áreas anormais).</p> <p>A presença de displasia de alto grau, lesões ou massas associadas a displasia (denominadas DALM) e carcinoma são indicações para uma colectomia.</p> <p>A displasia de baixo grau pode ser manejada com vigilância contínua ou colectomia.</p>		

Prognóstico

Processos inflamatórios crônicos dos ductos biliares resultam em fibrose hepática progressiva e, por fim, cirrose e doença hepática em estágio terminal na maioria dos pacientes.

História natural

A sobrevida é significativamente menor que a de populações-controle de mesma idade e sexo.[5] [3] [79] A expectativa de vida é reduzida principalmente por morte decorrente de insuficiência hepática e neoplasias malignas hepatobiliares (sobretudo colangiocarcinoma). A sobrevida mediana desde o momento do diagnóstico até a morte ou até o transplante de fígado é de 7 a 14 anos.[4] [6] [23] [79] [45] Entretanto, um estudo populacional (não limitado a centros de transplantes) sugere uma sobrevida global mais longa, de mais de 21 anos.[80] No entanto, em casos individuais, o tempo real é variável e depende do estágio da doença no momento do diagnóstico, da taxa de progressão da doença e do desenvolvimento de colangiocarcinoma.

Pacientes com sintomas no momento do diagnóstico geralmente têm um prognóstico pior (sobrevida esperada mais curta) que pacientes assintomáticos.[23] [79] [45] No entanto, pacientes assintomáticos tipicamente desenvolvem sintomas alguns anos após o diagnóstico.

O transplante de fígado melhora a sobrevida de pacientes com doença hepática avançada decorrente de colangite esclerosante primária com uma sobrevida de 10 anos pós-transplante de 70%. Dos pacientes com colangite esclerosante primária, 13% a 35% acabam sendo submetidos a um transplante de fígado.[4] [5] Frequentemente, o colangiocarcinoma é diagnosticado em estágios avançados e incuráveis devido à incapacidade de identificar pacientes com aumento do risco para desenvolver colangiocarcinoma e à incapacidade de identificar marcadores iniciais de neoplasia maligna. Nessa fase, o transplante de fígado geralmente é contraindicado devido ao risco de recorrência do tumor e sobrevida curta.

Não há correlação entre a gravidade dos sintomas da doença inflamatória intestinal (DII) e a evolução da colangite esclerosante primária. Além disso, o tratamento da doença inflamatória intestinal, incluindo colectomia, não altera a progressão da colangite esclerosante primária.[81]

Pacientes com colangite esclerosante primária de pequenos ductos tendem a ter uma evolução mais indolente com uma sobrevida melhor e com menos risco de colangiocarcinoma que pacientes com a clássica doença de grandes ductos.[82] [83] Entretanto, a colangite esclerosante primária de pequenos ductos continua sendo uma doença progressiva que também pode causar doença hepática em estágio terminal. Com o tempo, pacientes com colangite esclerosante primária de pequenos ductos podem evoluir para colangite esclerosante primária de grandes ductos.

A presença de hepatite autoimune de sobreposição não parece alterar a evolução da colangite esclerosante primária. Embora a sobrevida sem transplante em pacientes com a síndrome de sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária pareça ser maior que na colangite esclerosante primária isolada,[50] [84] a sobrevida é pior que a de pacientes com hepatite autoimune isolada.[85] A corticoterapia causa uma redução significativa nos níveis de aminotransferase,[50] embora não se saiba ao certo se os corticosteroides alteram a história natural de colangite esclerosante primária nesses pacientes. Pacientes com síndrome de sobreposição hepatite autoimune-colangite esclerosante primária frequentemente são diagnosticados inicialmente como tendo apenas hepatite autoimune (com base nos critérios de diagnóstico do International Autoimmune Hepatitis Group[50]) e se tornam resistentes à imunossupressão. Depois, uma colangiografia subsequente (após o diagnóstico inicial) demonstra alterações típicas de colangite esclerosante primária.[49]

Recorrência de colangite esclerosante primária após transplante de fígado

A recorrência no enxerto após o transplante de fígado ocorre em 10% a 20% dos pacientes, podendo levar à falha do enxerto, sendo necessário um retransplante.[63] [64] [65] [66]

Modelos prognósticos

Idade, bilirrubina e estágio histológico são os preditores de sobrevida independentes mais consistentemente identificados.[79] [86] Modelos matemáticos baseados nesses fatores foram desenvolvidos para prever a sobrevida de um determinado paciente. O modelo desenvolvido mais recentemente, o escore de riscos Mayo, usa informações clínicas e bioquímicas fáceis de serem obtidas (idade, nível de bilirrubina sérica, alanina aminotransferase [ALT] sérica, albumina sérica e história de hemorragia por varizes) e não requer uma biópsia hepática.[87] [Mayo Clinic: revised natural history model for primary sclerosing cholangitis]

A principal limitação de todos os modelos prognósticos em colangite esclerosante primária é a incapacidade prever o desenvolvimento de colangiocarcinoma.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2009

América do Norte

ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2015

Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2010

Asia

Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012

Publicado por: Research Committee of IgG4-related Diseases;
Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract;
Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2009

América do Norte

ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2015

Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2010

Recursos online

1. [Mayo Clinic: revised natural history model for primary sclerosing cholangitis](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Eficácia do tratamento: há evidências de baixa qualidade de que sequestrantes de ácido biliar proporcionam alívio eficaz do prurido da icterícia.[\[52\]](#)

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

2. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) terapêutica possa melhorar a colestase, o prurido e a taxas de sobrevida.[\[56\]](#)

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.

3. Eficácia do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que pacientes com transplante de fígado têm taxas de sobrevida de 10 anos de 70%.[\[62\]](#)

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.

4. Eficácia do tratamento: há evidências de baixa qualidade de que imunossupressores são ineficazes no tratamento da colangite esclerosante primária.[\[77\]](#)

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

Artigos principais

- LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology*. 2006;44:746-764. [Resumo](#)
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660-678. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256:387-396. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808-814. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003626. [Resumo](#)

Referências

1. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology*. 2006;44:746-764. [Resumo](#)
2. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1042-1049. [Resumo](#)
3. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2003;38:210-217. [Resumo](#)
4. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004;126:1929-1930. [Resumo](#)
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003;125:1364-1369. [Resumo](#)
6. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:107-114. [Resumo](#)
7. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:99-103. [Resumo](#)

8. Escorsell A, Pares A, Rodes J, et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 1994;21:787-791. [Resumo](#)
9. Takikawa H. Characteristics of primary sclerosing cholangitis in Japan. Hepatol Res. 2007;37:S470-S473. [Resumo](#)
10. Bergquist A, Said K, Broome U. Changes over a 20-year period in the clinical presentation of primary sclerosing cholangitis in Sweden. Scand J Gastroenterol. 2007;42:88-93. [Resumo](#)
11. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor K. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Hepatology. 2002;35:1494-1500. [Resumo](#)
12. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2008;14:3781-3791. [Resumo](#)
13. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2000;95:3195-3199. [Resumo](#)
14. Donaldson PT, Norris S. Evaluation of the role of MHC class II alleles, haplotypes and selected amino acid sequences in primary sclerosing cholangitis. Autoimmunity. 2002;35:555-564. [Resumo](#)
15. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:939-943. [Resumo](#)
16. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, et al. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. Lancet. 2002;359:150-157. [Resumo](#)
17. Olsson R, Bjornsson E, Backman L, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. J Hepatol. 1998;28:426-432. [Resumo](#)
18. Katabi N, Albores-Saavedra J. The extrahepatic bile duct lesions in end-stage primary sclerosing cholangitis. Am J Surg Pathol. 2003;27:349-355. [Resumo](#)
19. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2008;14:3350-3359. [Resumo](#)
20. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. Gut. 2005;54:91-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. Hepatology. 2006;44:1063-1074. [Resumo](#)
22. Tung BY, Brentnall T, Kowdley K, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). Hepatology. 1996;24:169A.
23. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 1996;38:610-615. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology*. 1995;22:1415-1422. [Resumo](#)
25. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660-678. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706-715. [Resumo](#)
27. Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther*. 2011;18:198-205. [Resumo](#)
28. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis: overlapping or separate diseases? *J Hepatol*. 2009;51:398-402. [Resumo](#)
29. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:536-542. [Resumo](#)
30. Walker SL, McCormick PA. Diagnosing cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: an "evidence based radiology" review. *Abdom Imaging*. 2008;33:14-17. [Resumo](#)
31. Campbell WL, Peterson MS, Federle MP, et al. Using CT and cholangiography to diagnose biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:1095-1100. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Ament AE, Haaga JR, Wiedenmann SD, et al. Primary sclerosing cholangitis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1983;7:795-800. [Resumo](#)
33. Terada T, Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiographic appearance simulating primary sclerosing cholangitis in several hepatobiliary diseases: a postmortem cholangiographic and histopathological study in 154 livers at autopsy. *Hepatology*. 1995;22:75-81. [Resumo](#)
34. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256:387-396. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. de Rougemont O, Dutkowski P, Clavien PA. Clinical update on inflammatory disorders of the GI tract: liver transplantation. In: Mayerle J, Tilg H, eds. *Clinical update on inflammatory disorders of the gastrointestinal tract*. *Frontiers of Gastrointestinal Research*. Vol. 26. Basel: Karger; 2010:59-71.
37. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42:762-771. [Texto completo](#) [Resumo](#)

38. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-1278. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
39. Vleggaar FP, Lutgens MW, Claessen MM, et al. Review article: the relevance of surveillance endoscopy in long-lasting inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(suppl 2):47-52. [Resumo](#)
40. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1155-1158. [Resumo](#)
41. Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, et al. Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1985;88:108-114. [Resumo](#)
42. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*. 1981;1:632-640. [Resumo](#)
43. Baron TH, Harewood GC, Rumalla A, et al. A prospective comparison of digital image analysis and routine cytology for the identification of malignancy in biliary tract strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:214-219. [Resumo](#)
44. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002;36:151-156. [Resumo](#)
45. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50:158-164. [Resumo](#)
46. Etzel JP, Eng SC, Ko CW, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:643-648. [Resumo](#)
47. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2007;42:550-559. [Resumo](#)
48. Bjornsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:389-394. [Resumo](#)
49. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1516-1522. [Resumo](#)
50. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-938. [Resumo](#)
51. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:1261-1273. [Resumo](#)
52. Carey JB Jr, Williams G. Relief of the pruritus of jaundice with a bile-acid sequestering resin. *JAMA*. 1961;176:432-435. [Resumo](#)

53. 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](#)
54. Terg R, Coronel E, Sorda J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002;37:717-722. [Resumo](#)
55. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45:666-674. [Resumo](#)
56. Gluck M, Cantone NR, Brandaburr JJ, et al. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1032-1039. [Resumo](#)
57. Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:527-534. [Resumo](#)
58. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford).* 2011;13:79-90. [Resumo](#)
59. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:475-482. [Resumo](#)
60. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1059-1066. [Resumo](#)
61. Pawlik TM, Olbrecht VA, Pitt HA, et al. Primary sclerosing cholangitis: role of extrahepatic biliary resection. *J Am Coll Surg.* 2008;206:822-830. [Resumo](#)
62. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999;30:1121-1127. [Resumo](#)
63. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999;29:1050-1056. [Resumo](#)
64. Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl.* 2006;12:S73-S75. [Resumo](#)
65. Alexander J, Lord JD, Yeh MM, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:245-251. [Resumo](#)
66. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl.* 2008;14:181-185. [Resumo](#)
67. Shi JL, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res.* 2009;39:865-873. [Resumo](#)
68. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001;121:900-907. [Resumo](#)

69. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1558-1562. [Resumo](#)
70. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005;129:1464-1472. [Resumo](#)
71. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808-814. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1185-1192. [Resumo](#)
73. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1638-1645. [Resumo](#)
74. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003626. [Resumo](#)
75. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:901-910. [Resumo](#)
76. Singh S, Khanna S, Pardi DS, et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1631-1638. [Resumo](#)
77. Michaels A, Levy C. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Medscape J Med*. 2008;10:61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Giljaca V, Poropat G, Stimac D, et al. Glucocorticosteroids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004036. [Resumo](#)
79. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10:430-436. [Resumo](#)
80. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58:2045-2055. [Resumo](#)
81. Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ, et al. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1989;96:790-794. [Resumo](#)
82. Broome U, Glaumann H, Lindstom E, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36:586-589. [Resumo](#)
83. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134:975-980. [Resumo](#)

84. Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000;33:543-548. [Resumo](#)
85. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33:544-553. [Resumo](#)
86. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1991;100:1710-1717. [Resumo](#)
87. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:688-694. [Resumo](#)
88. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:308-312. [Resumo](#)
89. Stiehl A. Primary sclerosing cholangitis: the role of endoscopic therapy. *Semin Liver Dis.* 2006;26:62-68. [Resumo](#)
90. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3123-3135. [Resumo](#)
91. Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:523-526. [Resumo](#)
92. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2008;48:1106-1117. [Resumo](#)
93. Tischendorf JJ, Kruger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy.* 2006;38:665-669. [Resumo](#)
94. Tischendorf JJ, Meier PN, Schneider A, et al. Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1011-1017. [Resumo](#)
95. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:874-879. [Resumo](#)
96. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000;31:7-11. [Resumo](#)
97. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut.* 2003;52(suppl 3):iii1-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2008;48:598-605. [Resumo](#)
99. Yamamoto T, Uki K, Takeuchi K, et al. Early gallbladder carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2003;38:704-706. [Resumo](#)

100. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48-54. [Resumo](#)
101. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med.* 2001;134:89-95. [Resumo](#)
102. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2003;124:889-893. [Resumo](#)
103. Eaden JA, Mayberry JF; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51(suppl 5):V10-V12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS, et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20:215-219. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Achados típicos de CPRE em um paciente com colangite esclerosante primária: estenoses multifocais dos ductos biliares intra e extra-hepáticos

Do acervo do Dr. Kris Kowdley

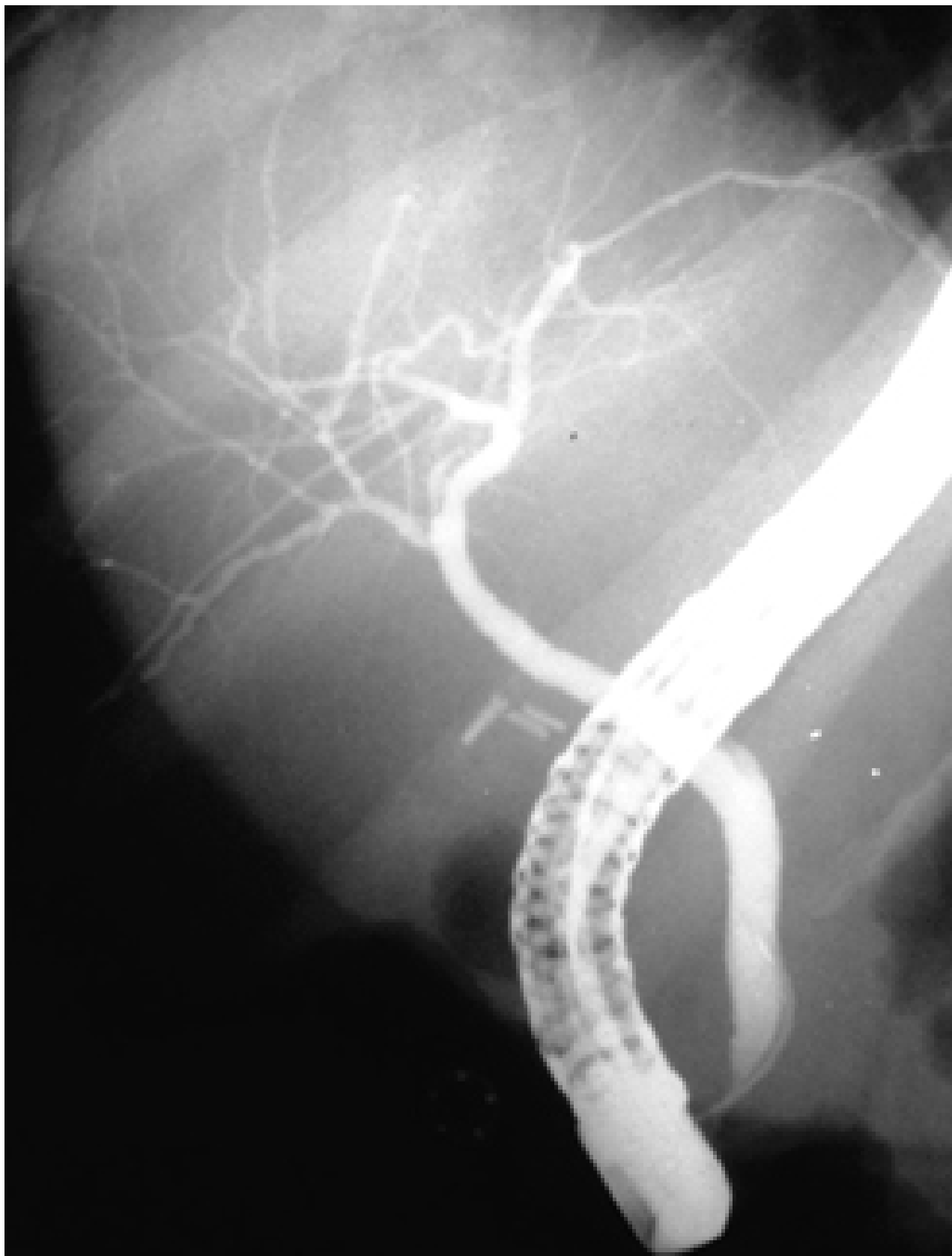


Figura 2: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) normal

Do acervo do Dr. Michael Saunders



Figura 3: Colangiografia-pancreatografia normais

Do acervo do Dr. Michael Saunders

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 considerá-las 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	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

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

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

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

S. Ian Gan, MD, FRCPC

Director of Education

Digestive Disease Institute, Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: SIG declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr S. Ian Gan would like to gratefully acknowledge Dr Kris V. Kowdley and Dr Christine Schlenker, the previous contributors to this monograph. KVK is a member of the speakers bureau of Axcan Pharma, manufacturer of Urso250 and Urso Forte, and gives one or two lectures a year on treatment of cholestatic liver diseases. KVK has also received funding from the NIH for a research study of Urso in PSC. CS declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Marlyn Mayo, MD

Associate Professor of Medicine

Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

DIVULGAÇÕES: MM is an author of a reference cited in this monograph.

James Neuberger, BM, BCh

Consultant Physician

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: JN declares that he has no competing interests.