

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
RESIDÊNCIA MÉDICA – HEPATOLOGIA
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

NATHALIA CARRARO EDUARDO DE CASTRO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

RIO DE JANEIRO/RJ
2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

NATHALIA CARRARO EDUARDO DE CASTRO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

Trabalho de conclusão de curso apresentando à coordenação do programa de residência médica de hepatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte das exigências para a obtenção de conclusão de residência médica de hepatologia.

Orientador: Vivian Rotman

Rio de Janeiro

2024

CIP - Catalogação na Publicação

C313 Carraro Eduardo de Castro, Nathália
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE COLANGITE BILIAR
PRIMÁRIA / Nathália Carraro Eduardo de Castro. --
Rio de Janeiro, 2024.
34 f.

Orientador: Vivian Rotman.
Trabalho de conclusão de curso (especialização) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade
de Medicina, Hepatologia, 2024.

1. Colangite biliar primária. 2. Agonista PPAR.
3. colestase crônica. I. Rotman, Vivian , orient.
II. Titulo.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

NATHALIA CARRARO EDUARDO DE CASTRO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

Trabalho de conclusão de curso apresentando à coordenação do programa de residência médica de hepatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte das exigências para a obtenção de conclusão de residência médica de hepatologia

Aprovado em:

Documento assinado digitalmente
 VIVIAN ROTMAN
Data: 27/11/2024 18:01:20-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Vivian Rotman

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Nathalie Carvalho Leite

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente
 CRISTIANE ALVES VILLELA NOGUEIRA
Data: 28/11/2024 21:49:40-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Cristiane Alves Villela Nogueira

Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

Trata-se de uma revisão bibliográfica dos principais tópicos relacionados à colangite biliar primária. Revisa aspectos da epidemiologia, da fisiopatologia, das manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas, dos achados laboratoriais, dos critérios diagnósticos, da avaliação prognóstica e do manejo terapêutico. Destaca-se o fato de ser uma doença autoimune mais prevalente em mulheres de meia idade que se manifesta com colestase intra-hepática crônica e progressiva, podendo ter desde alterações laboratoriais assintomáticas até cirrose hepática descompensada. É diagnosticada pela união de componentes de um tríade: colestase, autoimunidade representada por autoanticorpos e biópsia hepática compatível. O medicamento de primeira linha para a terapêutica é o ácido ursodesoxicólico. Atualmente, novos medicamentos de segunda linha estão sendo estudados. O trabalho prioriza uma revisão das evidências que embasam os novos medicamentos e que ampliam, de maneira positiva, a possibilidade de oferecer um controle adequado dessa patologia. Além disso, o trabalho destaca alguns detalhes sorológicos que auxiliam no diagnóstico de formas atípicas da doença.

Palavras-chave: colangite biliar primária; CBP; colestase crônica; fibrato, ácido obeticólico, antimitocôndria.

ABSTRACT

This is a narrative review of the main topics related to primary biliary cholangitis. It reviews aspects of epidemiology, hepatic and extrahepatic clinical manifestations, laboratory findings, diagnostic criteria, prognostic evaluation and therapeutic management. Primary biliary cholangitis is an autoimmune disease that is more prevalent in middle-aged women and manifests with chronic and progressive intrahepatic cholestasis, and may have asymptomatic laboratory alterations or decompensated liver cirrhosis. It is diagnosed by the combination of a tripod: cholestasis, autoimmunity represented by autoantibodies and compatible liver biopsy. The first-line drug for therapy is ursodeoxycholic acid. New second-line drugs are currently being studied. This work prioritizes a review of the evidence that supports the new drugs and that positively expands the possibility of offering adequate control of this disease. In addition, the study highlights some serological details that help in the diagnosis of atypical forms of the disease.

Keywords: primary biliary cholangitis; PBC; chronic cholestasis; fibrate, obeticholic acid, antimitochondria.

SUMÁRIO

Introdução.....	7
Objetivo	7
Método	7
Desenvolvimento	8
Epidemiologia.....	8
Fisiopatologia	8
Manifestações clínicas	9
Assintomáticos	9
Sintomáticos	10
Pacientes com AMA positivo sem colestase	12
Diagnóstico	13
Quanto à bioquímica sérica com alterações sugestivas de colestase.....	13
Quanto aos marcadores imunológicos	13
Quanto à biópsia hepática	15
Prognóstico	15
Manejo	19
Tratamento de primeira linha	19
Resposta ao UDCA.....	20
Tratamento de segunda linha	21
Conclusão.....	28
Referências bibliográficas.....	29

INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária é uma doença colestática autoimune do fígado. Há mais de duas décadas, seu principal marcador sorológico, o anticorpo antimitocôndria (AMA), e seu principal tratamento, o ácido ursodesoxicólico (UDCA), já são conhecidos. No entanto, havia dificuldade no diagnóstico em pacientes AMA negativos e no manejo dos não respondedores ao UDCA. Nos últimos anos, grandes trabalhos elucidaram melhor outros marcadores sorológicos e identificaram novos tratamentos para essa patologia. Esse trabalho visa realizar uma revisão não sistemática dessa patologia com enfoque maior nas evidências atuais sobre o diagnóstico e manejo.

OBJETIVO

Revisar de forma ampla a fisiopatologia, os aspectos clínicos, os aspectos diagnósticos e o manejo terapêutico da colangite biliar primária e, a partir disso, elaborar as dúvidas ainda existentes sobre essa patologia, visando estimular novos trabalhos futuros sobre o tema.

MÉTODO

Foi realizada revisão não sistemática da literatura sobre colangite biliar primária. Os artigos foram buscados nos sites das principais sociedades médicas - como American Association of the Study of Liver Disease (AASLD) e European Association of the Study of the Liver (EASL) – e no PubMed.

DESENVOLVIMENTO

1. Epidemiologia

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença rara. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a incidência foi de 4,5 casos por 100.000 pessoas-ano¹. É mais comum em mulheres (90 a 95% dos casos) de meia-idade, estando geralmente entre 40 e 50 anos. A doença não é encontrada em crianças e o caso mais jovem descrito foi em uma pessoa de 15 anos. Houve aumento progressivo nos últimos anos da prevalência global e uma leve suavização das diferenças entre os sexos². Uma revisão de 47 estudos evidenciou variação regional da prevalência e incidência, sendo menor na região Ásia-pacífico do que na América do Norte e Europa³.

2. Fisiopatologia

A CBP é uma doença hepática crônica autoimune na qual há inflamação e lesão de ductos biliares intra-hepáticos, gerando colestase. Há ataque imune mediado por linfócitos T aos colangiócitos. O ataque contínuo à via biliar intra-hepática progride para ductopenia e fibrose, podendo evoluir para cirrose hepática.

O fator que desencadeia essa lesão imune não é bem definido. Sabe-se que há uma combinação multifatorial – fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.

2.1 Quanto aos fatores genéticos:

A suscetibilidade genética é sugerida pelo fato de parentes de primeiro grau de pacientes com CBP terem risco aumentado de desenvolver a doença. Em um estudo multicêntrico japonês, a história familiar positiva tinha uma razão de chances (OR) de 21,1 para o risco da doença⁴. Uma meta-análise internacional que incluiu análise do genoma de coortes do Canadá, Itália, Inglaterra, Estados Unidos, Japão e China identificou 57 loci de risco para CBP. Além disso, encontrou correlação genética entre risco para CBP e outras doenças autoimunes, como Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal⁵. O entendimento mais preciso da base genética da CBP abre portas para, no futuro, buscar medicamentos direcionados a tais variações no genoma.

2.2 Quanto aos fatores ambientais:

Diversos抗ígenos foram identificados como causadores de mimetismo molecular, estimulando o sistema imune e levando a uma reação cruzada, com ataque a proteínas endógenas. Entre os agentes que já foram implicados estão: infecção urinária, retrovírus, *Propionibacterium acnes*, esmalte, entre outros.

Existem quatro autoantígenos que são alvos do ataque imune mediado pelo principal anticorpo da doença, o antimitocôndria (AMA). Esses quatro são chamados, coletivamente, de subtipo M2 e incluem: a subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), o complexo 2-oxo-ácido desidrogenase de cadeia ramificada, o complexo ácido cetoglutárico desidrogenase e a proteína de ligação diidrolipoamida desidrogenase. O AMA, em geral, reage contra o PDC-E2. No entanto, apesar do alvo o AMA ser bem identificado, como isso de fato gera lesão na via biliar ainda não é bem elucidado.

O linfócito T tem um papel mais bem estabelecido na patogênese dessa doença. Os linfócitos estão em alta concentração no trato portal dos portadores dessa patologia e tais linfócitos são reativos ao autoantígeno PDC-E2.

O ataque imune gera dano ao fígado. Tal dano é perpetuado pela colestase e pelo acúmulo de sais biliares, os quais têm efeito detergente, gerando dano nas membranas celulares.

3 Manifestações clínicas

A CBP é uma doença colestática crônica progressiva que tende a evoluir ao longo de muitos anos. A velocidade de progressão varia individualmente.

Os pacientes, ao diagnóstico, podem ser assintomáticos, apresentando apenas alterações laboratoriais na bioquímica hepática, ou sintomáticos. Os sintomas podem variar de queixas leves até cirrose hepática descompensada.

3.1 Assintomáticos:

Aproximadamente metade dos pacientes são assintomáticos e têm apenas alterações laboratoriais sugestivas de colestase como aumento da fosfatase alcalina (FAL) e/ou gama-glutamil transferase (GGT). Eles apresentam doença bioquímica e histológica menos avançada do que os sintomáticos. No entanto, tendem a progredir e a desenvolver sintomas ao longo do tempo. Em um estudo com 770 pacientes, foi estimado que 50% dos pacientes desenvolveriam sintomas após 5 anos e 95% após 20 anos⁶. Esses pacientes foram seguidos por 6 a 13 anos e 20% morreram de doença hepática ou precisaram de transplante hepático⁶. A mediana de tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas é de 2 a 4,2 anos⁷. Isso evidencia que o prognóstico é pior do que nos pacientes sem CBP. Diante disso, o tratamento já é indicado mesmo nos pacientes assintomáticos.

3.2 Sintomáticos

Os principais sintomas são:

- Fadiga: presente em cerca de 50% dos pacientes.

É o sintoma mais comum e impacta de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes⁷. A fadiga também está associada à diminuição da concentração e da memória⁸. Muitas vezes, não é um sintoma espontaneamente relatado pelo paciente. Diante disso, é importante que a equipe de saúde busque ativamente. Escalas de avaliação da fadiga auxiliam nessa avaliação. As mais utilizadas são: Fatigue Impact Scale (FIS) e Fisk Fatigue Severity Scale (FFSS).

Sua fisiopatologia não é bem definida e não tem correlação clara com a gravidade da doença hepática. Não há tratamento medicamentoso que mostre benefício para esse sintoma. Uma meta-análise realizada em 2018 identificou 16 estudos que avaliaram tratamentos com UDCA, inibidores de recaptação de serotonina, colchicina, metotrexate, ciclosporina, ácido obeticólico ou transplante hepático. Nenhum medicamento mostrou benefício. O transplante hepático reduziu o grau de fadiga, porém ela não retornou à linha de base, mostrando que há causa subjacente que não pode ser tratada⁹.

- Prurido: presente em cerca de 30% dos pacientes ^{7,8}.

O prurido é um sintoma comum. Pode ser localizado ou difuso. Tem ritmo circadiano e tende a piorar à noite, o que impacta o sono e a qualidade de vida dos pacientes. Fatores que agravam o sintoma são: roupas apertadas, aumento de temperatura (como tempo quente e úmido) e gestação¹⁰. A gravidade do prurido está associada ao prognóstico na medida em que se relaciona com uma variante ductopênica da doença. No entanto, paradoxalmente, ele pode melhorar com o avanço da doença hepática⁸. Tem importante impacto na qualidade de vida.^{7,10}

- Desconforto no quadrante superior de abdome: presente em cerca de 8% dos pacientes.
- Colestase: icterícia, hipo ou acolia fecal, colúria.
- Sintomas associados a cirrose descompensada: ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática; estigmas de cirrose como telangectasias, ginecomastia, eritema palmar, circulação colateral abdominal. Em alguns casos, o paciente com CBP pode ter sintomas de hipertensão portal sem cirrose pois podem desenvolver hiperplasia nodular regenerativa.
- Complicações da colestase como osteoporose devido à dificuldade na absorção de vitaminas lipossolúveis como vitamina D e esteatorréia.
- Condições autoimunes extra-hepáticas associadas:

A CBP está associada ao risco aumento de diversas outras doenças autoimunes extra-hepáticas. As mais associadas são síndrome de Sjögren, esclerodermia – na forma cutânea limitada/síndrome CREST, ou na forma cutânea difusa -, doença de Raynayd e doenças autoimunes da tireoide⁷.

Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou 1554 pacientes com CBP. Desses, 28,3% tinham doença autoimune extra-hepática com a seguinte distribuição: 23% tinham apenas uma, 4,4% tinham duas, 0,7% tinham três e 0,1% tinham quatro doenças autoimunes associadas à CBP. As mais comuns foram: doenças autoimunes da tireoide (em 10,6% dos pacientes), síndrome de Sjögren (em 8,3%), esclerose sistêmica (em 2,9%), artrite reumatóide (em 2,7%) e lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, psoríase e doença inflamatória intestinal (essas com prevalência entre 1-2%)¹¹.

No exame físico, podemos encontrar xantomas e xantelasmas, escoriações cutâneas pelo prurido, icterícia e sinais de hepatopatia crônica como telangiectasias e eritema palmar.

Laboratorialmente, o achado mais comum é o aumento de enzimas que sinalizam colestase, como FAL e GGT. Pode haver aumento da imunoglobulina M (IgM). Pode haver aumento leve a moderado de aminotransferases. Um aumento importante de transaminases deve levantar a suspeita de sobreposição com hepatite autoimune.

Além disso, é comum o aumento do colesterol sérico, sem isso representar aumento significativo do risco cardiovascular. As anormalidades lipídicas na CBP são complexas e dependem do estágio da lesão hepática. Há níveis aumentados de colesterol principalmente às custas da LP-X, uma partícula de LDL anormal que tem propriedades antiaterogênicas¹². No entanto, não há estudo prospectivo robusto que avalie o prognóstico cardiovascular a longo prazo nesses pacientes, e a decisão de tratar a dislipidemia com fármacos deve ser individualizada.

3.3 Pacientes com AMA positivo sem colestase:

Outro cenário comum é a presença de pacientes com anticorpo AMA positivo isolado, ou seja, sem sinais e sintomas e sem alterações na bioquímica hepática. Esses pacientes, na ausência de lesão hepática, não têm o diagnóstico de colangite biliar primária. Porém estão sob risco aumentado de desenvolver CBP em comparação com a população geral. A incidência de CBP nesses pacientes é de 16% em 5 anos⁷.

Ou seja, parte desses pacientes nunca terá CBP, parte desenvolverá CBP ao longo dos anos e parte pode já ter CBP em fase inicial, ainda não causando alterações bioquímicas, porém já gerando alterações histológicas. Um estudo avaliou 6 pacientes com AMA positivo sem colestase que foram submetidos à biópsia hepática. 67% tinham lesão florida do ducto biliar compatível com CBP em fase inicial. Os pacientes que tinham alterações na biópsia possuíam títulos mais altos de AMA e aumento mais significativo da IgM¹³.

Sendo assim, é recomendado seguir os pacientes com AMA isolado com bioquímica seriada. A periodicidade do seguimento não é bem estabelecida. AASLD sugere a cada 2 a 3 anos até os 65 anos⁷, enquanto EASL sugere anual⁸. É razoável

ponderar realizar biópsia hepática em pacientes com bioquímica normal, IgM elevado e títulos altos de AMA¹³.

4 Diagnóstico

O diagnóstico de CBP baseia-se na análise conjunta dos elementos de um tríade: bioquímica sérica com alterações sugestivas de colestase, marcadores imunológicos e biópsia hepática.

O diagnóstico pode ser definido pela presença de dois dos três fatores: FAL acima de 1,5 vezes o limite superior na normalidade (LSN); presença de anticorpo antimitocôndria (AMA) positivo com título 1:40 ou superior ou outro anticorpo específico na ausência do AMA (antisp100 ou antigp210); evidência histológica de colangite biliar primária. Além disso, é necessário excluir causas de colestase extra-hepática com exame de imagem (ultrassonografia, colangioressonântica magnética de abdome e/ou colangiografia)⁷.

4.1 Quanto à bioquímica sérica com alterações sugestivas de colestase:

Há, em geral, aumento moderado de FAL e GGT. Pode haver aumento de imunoglobulinas, principalmente IgM. Pode haver aumento de aminotransferases e imunoglobulina G (IgG), que se correlacionam, histologicamente, com o grau de inflamação lobular¹⁴. Aumento importante de aminotransferases e IgG deve levantar a suspeita de associação/overlap com hepatite autoimune.

4.2 Quanto aos marcadores imunológicos:

O AMA é a assinatura imunológica da doença – um anticorpo com alta acurácia. Está presente em 95% dos pacientes. AMA tem valor diagnóstico e seus títulos não têm valor prognóstico. Pode ser realizado por 5 técnicas diferentes: imunofluorescência indireta (IFI), imunoblotting, imunoensaio enzimático, ensaio de inibição enzimática e ensaio de bandas luminescentes. A imunofluorescência indireta tem sensibilidade menor que os demais⁷– 15% dos AMA negativos em IFI tem outro teste positivo - sendo assim, diante da suspeita clínica elevada e com teste AMA negativo por IFI, deve-se repetir por outro método.

O anticorpo antinuclear (FAN) está presente em 30 a 70%^{7,8,14} dos pacientes com CBP. Quando realizado nas células Hep-2, alguns padrões são mais específicos para a doença e se correlacionam com determinados anticorpos: padrão citoplasmático pontilhado (AC-21) se correlaciona com a presença do AMA, padrão nuclear múltiplos pontos nucleares (AC-6) se correlaciona com a presença do anticorpo anti-sp100, padrão envelope nuclear/membrana nuclear (AC-12) se correlaciona com a presença do anticorpo anti Gp-210 ou receptor de lâmina B (anti-LBR).

O antisp100, antigp210 e anti-LBR, que são sugeridos por padrões específicos de FAN, podem ser dosados e confirmados pela técnica ELISA.

O anti-sp100 tem alta especificidade (97%) e sensibilidade de cerca de 30%. O anti-gp210 é altamente específico (99%) e tem sensibilidade de 10-25%. Ele identifica pacientes com quadro hepático mais grave, tendo, além do valor diagnóstico, valor prognóstico. O anti-LBR também é altamente específico para CBP (99%) e tem sensibilidade de 1%, sendo menos usado na prática clínica. Têm maior sensibilidade em pacientes AMA negativos¹⁵.

Apesar do AMA ser a marca sorológica da CBP, a presença de um anticorpo específico como anti-gp210 e anti-sp100, em conjunto ou com colestase ou com biópsia hepática compatível, confirma o diagnóstico de CBP¹⁵.

O anti-gp210 está associado a maior gravidade da hepatite de interface, mais inflamação lobular e mais reação ductular. Se correlaciona com um fenótipo clínico mais grave da doença hepática, com maior risco de evolução para insuficiência hepática¹⁶.

Outros autoanticorpos, menos específicos e que por isso não são suficientes para confirmar o diagnóstico, também podem estar presentes na CBP: antimúsculo liso em até 50% e anticentrômero em até 30%.

O anticentrômero também foi associado à maior gravidade, no entanto, mais associado a um fenotípico clínico de piora de hipertensão portal sem icterícia. Além disso, ele também pode estar presente em doenças autoimunes associadas à CBP como síndrome CREST e Sjogren¹⁶. O FAN padrão nuclear centromérico se correlaciona com a presença do anticentrômero.

Outro autoanticorpo não específico e pouco sensível que também tem maior frequência na CBP é o anti-Ro52. Quando encontrado apenas contra o Ro-52, a chance de associação com CBP é maior do que quando encontrado na forma combinada anti-Ro52/anti-Ro60, que é a forma mais associada à síndrome de Sjögren¹⁷.

4.3 Quanto à biópsia hepática:

O achado histopatológico típico da doença é a presença de colangite crônica de ductos biliares interlobulares e septais. Há infiltrado inflamatório rico em plasmócitos, linfócitos T, macrófagos e polimorfonucleares, principalmente eosinófilos. Esse infiltrado fica próximo aos colangiócitos, porém conforme a doença progride, se estende ao longo do espaço porta e, posteriormente, além do espaço porta, levando à inflamação lobular. Tra-se de uma inflamação não supurativa. Quando a inflamação é intensa, há lesões focais ricas em infiltrados inflamatórios e necrose ao redor de ductos biliares, padrão denominado “lesão florida”. O ducto biliar florido é uma lesão patognomônica. Em alguns casos, pode haver também formação de granuloma epitelióide. A inflamação portal pode levar à compressão e lesão de ramos portais. No entanto, o ramo arterial no espaço porta tende a ser poupado. Pode haver hiperplasia nodular regenerativa. Ao longo da progressão da doença, pode haver ductopenia, o que confere mau prognóstico^{7,8}.

Apesar desses achados típicos, a biópsia hepática, na maioria das vezes, não é necessária. Caso o paciente tenha bioquímica compatível com colesterol e autoanticorpo específico da doença, na ausência de colesterol extra-hepático, o diagnóstico pode ser confirmado sem a necessidade desse procedimento invasivo. A biópsia hepática não é isenta de riscos, como sangramento e lesão de via biliar, e, por isso, é indicada principalmente quando há dúvida diagnóstica ou suspeita de associação com outra patologia como hepatite autoimune e esteatohepatite.

5 Prognóstico

Diversos fatores foram associados a pior prognóstico. Alguns deles são: idade mais jovem (menos de 45 anos) ao diagnóstico⁸, sexo masculino⁸, presença do anti-gp210 e presença do anticentrômero.

No entanto, os principais fatores que impactam o prognóstico são: o grau de fibrose, a gravidade da ductopenia e a resposta ao tratamento.

O grau de fibrose pode ser avaliado de diversas formas. A presença de hipoalbuminemia e plaquetopenia sugere cirrose com hipertensão portal. A fibrose pode ser estimada pelo Enhanced liver fibrosis (ELF), score que leva em consideração a dosagem sérica de ácido hialurônico, peptídeo procolágeno III e inibidor tecidual de metaloproteinase. Também pode ser estimada pelo grau de rigidez hepática medido por diversos meios, sendo a elastografia hepática transitória controlada por vibração (VCTE) o método mais utilizado e com cortes mais bem validados para essa patologia. Outros métodos como a elastografia por shear wave também vêm sendo validados¹⁸. Valores de rigidez hepática no VCTE maiores que 9,6 kPa estão associados a um risco cinco vezes maior de descompensação hepática⁷.

A ductopenia pode ser avaliada indiretamente pelo aumento da bilirrubina e pela gravidade do prurido e diretamente pela biópsia hepática. O aumento de bilirrubina é um dos fatores prognósticos mais bem validados e a variável que mais impacta os scores prognósticos.

A biópsia hepática permite avaliar o grau de fibrose hepática e de ductopenia. A lesão histológica pode ser classificada em estágios de acordo com o grau de acometimento. Há duas classificações comumente usadas:

1. Classificação de Ludwing and Scheuer, descrita desde 1960/ sistema clássico⁷

Estágio I	Inflamação portal com ou sem lesão florida
Estágio II	Presença de hepatite de interface
Estágio III	Necrose ou apoptose lobular com infiltrado inflamatório. Há distorção da arquitetura hepática com septos fibrosos.
Estágio IV	Cirrose hepatica

2. Novo estadiamento histológico e sistema de classificação para colangite biliar primária

O novo sistema leva em consideração o grau de colangite crônica e de hepatite de interface para avaliar a inflamação. Para avaliar o estágio, leva em consideração dois pontos: grau da fibrose e ductopenia.

Grau de colangite crônica (CA) e atividade hepática (HA)	
Colangite crônica	
CA 0	Ausência de dano em via biliar
CA 1	Atividade leve: 1 ducto biliar com colangite crônica evidente
CA 2	Atividade moderada: 2 ou mais ductos biliares com colangite crônica evidente.
CA 3	Atividade acentuada: pelo menos um ducto com colangite crônica destrutiva e/ ou colangite granulomatosa
Atividade hepática (HA)	
HA 0	Sem hepatite de interface
HA 1	Atividade leve: hepatite de interface afetando pelo menos 10 hepatócitos contínuos na interface de um trato portal
HA 2	Atividade moderada: hepatite de interface afetando pelo menos 10 hepatócitos contínuos na interface de dois tratos portais
HA 3	Atividade acentuada: hepatite de interface afetando pelo menos 20 hepatócitos contínuos na placa limitante em mais da metade dos tratos portais com aprisionamento dos hepatócitos nos tratos portais expandidos

Quanto ao estágio:

Fibrose	
0	Sem fibrose ou fibrose limitada ao trato portal
1	Fibrose portal e periportal ou fibrose septal incompleta
2	Fibrose septal completa ou em ponte +- distorção da arquitetura

	Lobular
3	Cirrose – fibrose extensa com nódulos de regeneração
Ductopenia	
0	Sem ductopenia
1	Perda de ductos em <1/3 dos tratos portais
2	Perda de ducto em 1/3 a 2/3 dos tratos portais
3	Perda de ductos em >2/3 dos tratos portais

A pontuação da fibrose e da ductopenia foram combinadas formando uma pontuação total e classificando os seguintes estágios:

Estágio	Pontos totais	Interpretação
1	0	Sem progressão
2	1-2	Progressão leve
3	3-4	Progressão moderada
4	5-6	Progressão avançada

O novo sistema mostrou melhor correlação com o prognóstico do que o clássico. A avaliação do estágio teve boa correlação com a sobrevida em 5 e 10 anos. A sobrevida em 10 anos para os estágios 1,2,3 e 4 foi, respectivamente, 100%, 92%, 82% e 53%.

A avaliação do grau de colangite crônica e hepatite de interface é necessária para uma análise mais precisa da fisiopatologia da CBP e pode, no futuro, ajudar na melhor avaliação do efeito de terapias. Porém, no momento, tem menor correlação prognóstica¹⁹.

No entanto, o grande marcador prognóstico é a resposta ou não ao tratamento. A sobrevida dos pacientes com CBP mudou consideravelmente após a descoberta e

uso do ácido ursodesoxicólico (UDCA), medicamento que alterou o curso natural dessa doença. A sobrevida ao longo dos anos aumentou, tanto pelo diagnóstico cada vez mais precoce (pelo maior conhecimento de novos autoanticorpos que permitem maior acurácia diagnóstica nos pacientes AMA negativos) quanto pelo desenvolvimento de novas drogas para o manejo dessa patologia. O impacto na sobrevida com o UDCA foi tamanho que, atualmente, os scores prognósticos mais bem validados levam em consideração a resposta ou não a esse medicamento. Antes do UDCA, a média de progressão de fibrose era de 1 estágio de fibrose a cada 1,5 anos²⁰.

Diversos parâmetros foram estudados para definir ausência de resposta ao tratamento. Os dois parâmetros mais importantes na avaliação da resposta ao UDCA são a manutenção de FAL e bilirrubina total (Bt) elevadas. O escore de GLOBE, definido pela Global PBC study group, avalia o prognóstico após um ano de tratamento com UDCA levando em consideração o valor de bilirrubina, albumina e plaquetas após um ano de terapia e a FAL e idade no início do tratamento. O score UK-PBC, desenvolvido pelo consórcio UK-PBC, considera o FAL, aminotransferases e bilirrubina após um ano de tratamento e a albumina e plaquetas no diagnóstico. Esses dois modelos foram comparáveis e superiores aos modelos binários como o Paris I e Paris II para predizer prognóstico. No entanto, os modelos binários são mais simples e mais utilizados na prática clínica e na avaliação periódica do paciente com CBP. Os modelos binários de avaliação de resposta serão citados adiante.

Outro fator prognóstico é o valor de IgM após o início de tratamento. Pacientes que respondem à terapia tendem a ter queda de IgM. A manutenção de valores séricos menores que 240 mg/dL se correlaciona com maior taxa de sobrevida cumulativa²¹.

6 MANEJO

6.1 Tratamento de primeira linha

O tratamento de primeira linha para CBP é o UDCA. É aprovado pela FDA (U.S. Food and Drug Administration) desde 1997. É um ácido biliar hidrofílico que inibe a síntese hepática de colesterol e estimula a síntese de ácidos biliares. Possui propriedades citoprotetoras, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Esse

medicamento é recomendado como primeira linha pelas principais sociedades médicas mundiais – AASLD, EASL – e é baseado em diversos estudos randomizados que mostram melhora do prognóstico, tanto com a melhoria de marcadores bioquímicos quanto da sobrevida e do tempo livre de transplante^{22,23}.

É recomendado para todos os pacientes com CBP e deve ser usado por tempo indefinido. A resposta é menor em estágios mais avançados da doença⁸.

A posologia indicada é de 13-15mg/kg/dia divididos em duas tomadas.

Os efeitos adversos mais comuns são: ganho de peso leve, queda de cabelo, diarreia e flatulência. Pode levar à piora do prurido. Efeitos adversos graves são raros.

6.2 Resposta ao UDCA

A resposta ao UDCA deve ser acompanhada com dosagens bioquímicas seriada. Espera-se a queda e, idealmente, a normalização das fosfatase alcalina e bilirrubina.

Diversos pontos de corte foram estabelecidos ao longo do tempo para definir a resposta adequada ao tratamento, com base na sua correlação com o prognóstico. Os mais usados são:

Critério	Tempo em meses após o início do tratamento para avaliação	Critério para falência
Paris I	12	FAL $\geq 3x$ LSN ou AST $\geq 2x$ LSN ou Bt $> 1\text{mg/dl}$
Paris II	12	FAL $\geq 1,5x$ LSN ou AST $\geq 1,5x$ LSN ou Bt $> 1\text{mg/dl}$
Toronto	24	FAL $> 1,67x$ LSN
Rotterdam	12	Bt $\geq 1x$ LSN e/ou albumina $< 1x$ LSN
Barcelona	12	Queda da FAL $\leq 40\%$ e FAL $\geq 1x$ LSN

No entanto, um estudo com 2.281 pacientes comparou os que mantiveram bilirrubina total $\leq 0,6$ vezes o LSN com os que mantiveram $> 0,6$ vezes e pacientes que possuíam FAL ≤ 1 vez o LSN com os com FAL entre 1,0-1,67 vezes o limite superior da normalidade. O estudo evidenciou que a bilirrubina total $< 0,6$ vezes o LSN e FAL normal estão associados a maior sobrevida²⁴.

Um estudo retrospectivo multicêntrico brasileiro com 206 pacientes evidenciou que a taxa de não resposta ao UDCA não foi estatisticamente diferente quando avaliada em 6 ou 12 meses usando os critérios de Toronto, Rotterdam e Paris II²⁵.

Sendo assim, a tendência atual é ter menor tolerância para alterações bioquímicas leves e ponderar iniciar medicamentos de segunda linha visando à normalização laboratorial. Além disso, recomenda-se avaliar a resposta bioquímica de maneira mais precoce, com 6 meses de tratamento.

Outro parâmetro de resposta que pode ser usado em conjunto é a quantificação da rigidez hepática de maneira seriada (com VCTE anual). A piora progressiva do grau de rigidez hepática está associada a pior prognóstico. No entanto, ainda não há valores de corte estabelecidos para que isso, por si só, possa recomendar início de terapia de segunda linha.

Até 40% dos pacientes apresentam resposta incompleta ao UDCA²⁶.

6.3 Tratamento de segunda linha

Duas classes de medicamentos formam validadas como terapia de segunda linha: o ácido obeticólico e o agonista do receptor ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR). São indicados na resposta incompleta ao UDCA ou na contraindicação e intolerância do UDCA.

6.3.1 Ácido obeticólico

O ácido obeticólico (OCA) é um agonista do receptor nuclear farsenoide X (FXR). É uma substância sintética muito potente análoga ao ácido biliar que ativa tal receptor e é altamente seletivo para o FXR. O FXR regula diretamente os genes envolvidos na síntese e transporte dos ácidos biliares, além de também impactar na

inflamação. A ativação do FXR leva à diminuição intracelular dos ácidos biliares nos hepatócitos, suprimindo sua síntese a partir do colesterol, bem como aumenta o transporte dos ácidos biliares para fora dos hepatócitos. Isso reduz a exposição hepática aos ácidos biliares e consequentemente a lesão que esse processo induz.

Ele foi aprovado pela FDA em 2016 como medicamento de segunda linha.

Um dos estudos mais robustos que mostrou o benefício desse medicamento foi o *POISE*²⁷. Nesse estudo fase 3, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, foram avaliados 216 paciente que não responderam ao UDCA. O desfecho primário desejado era manter FAL menor que 1,67 vezes o LSN, queda maior do que 15% do valor de base da FAL e manter nível de Bt normal após 12 meses. O desfechou foi atingido em 46% dos pacientes que usaram OCA de 5-10 mg/dia, em 47% nos que usaram 10 mg/dia e em 10% nos que usaram placebo²⁷ com significância estatística. Uma análise a longo prazo do estudo POISE, a qual avaliou biópsias hepáticas no momento da inscrição do estudo e após três anos, evidenciou que o uso continuado de OCA mostrou estabilização e melhora da fibrose, do depósito de colágeno, da ductopenia, da hepatite de interface e a hepatite lobular²⁸. Isso sugere que a melhora laboratorial provavelmente se correlaciona, a médio e longo prazo, com melhora histológica. Outro estudo comparou pacientes em uso do OCA na coorte do POISE com controles externos (de registro do Global PBC e UK-PBC) com o mesmo critério de elegibilidade e evidenciou que, durante 5 anos de seguimento, o uso de OCA foi associado à maior sobrevida livre de transplante²⁹.

No entanto, seus efeitos adversos são um limitante na prática para o uso desse medicamento. No estudo POISE, prurido foi mais comum em usuários de OCA do que no placebo, chegando a 68% nos usuários de 10mg/dia. A exacerbação do prurido é dose dependente e por isso é importante titular a dose²⁷. Além do prurido, tal medicamento está associado a alterações no lipidograma, com aumento do nível de LDL, e à fadiga em 33% dos pacientes³⁰. A taxa de efeitos adversos graves foi maior do que 10%²⁷ no estudo POISE. No entanto, um estudo posterior com 193 seguido por 3 anos não mostrou efeito adverso grave³⁰.

O OCA é contraindicado em caso de cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C), com um evento de descompensação anterior ou em cirrose hepática compensada com hipertensão portal. Também é contraindicada em obstrução biliar completa.

6.3.2 Agonista PPAR

Os PPAR são receptores nucleares que regulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo dos ácidos biliares, na inflamação e na fibrose hepática. Existem três isoformas de PPAR: PPAR- α , PPAR- δ e PPAR- γ , cada uma com função distinta. Os agonistas PPAR são fármacos que ativam esses receptores. Foram avaliados principalmente os seguintes medicamentos:

6.3.2.1 Bezafibrato

Quanto ao bezafibrato, trata-se de um agonista pan-PPAR. O estudo BEZURSO, fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, avaliou 100 pacientes com resposta inadequada ao UDCA pelo critério de Paris II. Foram randomizados para receber bezafibrato 400mg vs placebo em adição ao UDCA. Foi encontrada, após 24 meses, resposta bioquímica completa (com normalização de FAL, Bt, aminotransferases, albumina e INR) e normalização da FAL em, respectivamente, 31% e 67% dos pacientes em uso do bezafibrato vs 0% e 2% no placebo²⁴. A rigidez hepática, desfecho secundário avaliado, diminuiu nos pacientes usuários do medicamento e aumentou no grupo placebo³¹. Uma revisão sistemática de 7 ensaios randomizados, com um total de 279 pacientes, evidenciou melhora da bioquímica hepática, com queda da FAL, tanto na terapia combinada do bezafibrato com UDCA (BZF + UDCA) quanto na monoterapia com bezafibrato. Além disso, evidenciou melhora do prurido³². Um estudo longitudinal com seguimento de 5 anos comparou biópsias antes e após o início da terapia combinada BZF + UDCA e evidenciou melhora histológica com queda nos valores da pontuação de Ludwig e Ishak. A regressão da fibrose foi vista em 48% dos pacientes³³.

Efeitos adversos descritos são: aumento do nível de creatinina em cerca de 5% do valor de base e mialgia em cerca de 20% dos pacientes³¹. Não há estudo que demonstre segurança em cirrose descompensada e por isso deve ser evitado nesse grupo.

6.3.2.2 Fenofibrato

O fenofibrato é um agonista PPAR- α . Um estudo randomizado com 117 pacientes comparou o seu uso (na posologia 200mg/dia) associado ao UDCA vs monoterapia com UDCA e mostrou melhor controle bioquímico no grupo com fenofibrato usando o critério de Barcelona³⁴. Um estudo retrospectivo com 120 pacientes evidenciou melhora na sobrevida livre de transplante e menos descompensação hepática em pacientes que fizeram terapia dupla vs monoterapia com UDCA³⁵.

Deve-se ter cautela em pacientes com cirrose pois aumenta o risco de aumento de bilirrubina e outros efeitos adversos.

Sendo assim, tanto fenofibrato quanto o bezafibrato mostraram melhora do controle bioquímica e, de maneira menos robusta, da fibrose, do grau de lesão hepática e da sobrevida. Há mais evidência na literatura sobre o uso de Bezafibrato. Não há estudo randomizado comparando os dois medicamentos. Deve-se ter cautela com o uso de fenofibrato nos pacientes com cirrose hepática³⁵. O bezafibrato mostrou evidência no melhor controle de prurido. Apesar de amplamente debatidos na literatura médica, tais medicamentos ainda não foram aprovados pela FDA para o uso na CBP

Nos últimos anos, evidências sobre novos agonistas PPAR foram publicadas.

6.3.2.3 Seladelpar

O seldelpar é um agonista PPAR- δ . Foi aprovado pelo FDA para o tratamento de segunda linha em CBP.

O estudo *RESPONSE TRIAL*³⁶, fase 3, randomizado, controlado por placebo, publicado em 2024 avaliou 193 pacientes que tiveram resposta inadequada ao UDCA ou que tiveram efeitos adversos ao UDCA. Foram randomizados para uso de seladelpar 10 mg/dia associado ao UDCA vs placebo (monoterapia com UDCA). O desfecho primário, a manutenção de FAL menor que 1,67 vezes o LSN com uma queda da FAL maior que 15% associado a Bt normal, foi visto, com significância estatística, em 61,7% dos pacientes no grupo em uso do medicamento vs 20% no grupo placebo. O seladelpar também aumentou a chance de normalização da FAL e

melhorou de maneira significativa o prurido³⁶. Outro estudo, também randomizado, de 2023 que avaliou a resposta ao seladelpar em 3 meses de uso teve resultado similar³⁷.

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, do abdominal, tontura. Além disso, pode haver aumento assintomático e reversível de aminotransferases. A diminuição da taxa de filtração glomerular também foi encontrada em uma menor porcentagem de pacientes e por isso deve haver monitorização laboratorial. Um estudo com 106 pacientes em tratamento com Seladelpar seguidos por 2 anos mostrou que o medicamento foi seguro. Além disso, mostrou que os efeitos na melhora da colesterolase foram mantidos ou melhorados no segundo ano do uso³⁸. Foi seguro em pacientes com cirrose hepática compensada (CHILD A), ainda que necessite de maior vigilância durante o uso. Não foi estudado para pacientes com cirrose hepática descompensada (CHILD B ou C) e por isso seu uso deve ser evitado nesse grupo.

6.3.2.4 Elafibranor

O Elafibranor é um agonista dual dos receptores PPAR-δ e PPAR-α. Foi aprovado pelo FDA para o tratamento de segunda linha em CBP.

O estudo *ELAT/VE*³⁹ publicado em 2024 multinacional, fase 3, randomizado, duplo-cego, avaliou pacientes com CBP com resposta inadequada ao UDCA ou com efeitos adversos inaceitáveis ao UDCA. Foram randomizados 161 pacientes para receber elafibranor 80mg vs placebo. A resposta bioquímica após 52 semanas (desfecho primário – FAL menor que 1,67x LSN com queda maior que 15% associado a Bt normal) foi visto, com significância estatística, em 51% dos pacientes com o medicamento vs 4% com placebo. A normalização da FAL também foi maior no grupo com Elafibranor. Não houve diferença com significância estatística no controle do prurido, porém houve uma tendência ao melhor controle do prurido com o medicamento³⁹.

Pode ser usado na cirrose compensada – CHILD A. Não foi estudado na cirrose descompensada (CHILD B ou C) e por isso seu uso não é recomendado. Seus principais efeitos adversos são: alterações de trato gastrointestinal como diarréia, dor abdominal e náuseas (em mais de 10%), lesões musculares, fraturas (em até 6%) e elevação de transaminases.

6.3.3 O manejo dos medicamentos de segunda linha

A introdução do OCA e, mais recentemente, dos agonistas PPAR mudou o manejo da CBP. O aumento das possibilidades de tratamentos elevou a complexidade do manejo e gerou condutas heterogêneas nos diversos centros de saúde.

Um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico, visando descrever as práticas clínicas de diferentes centros, avaliou pacientes que iniciaram tratamento de segunda com linha com OCA ou fibratos. Foram analisados 1.785 pacientes de 40 centros diferentes incluindo Europa, Japão, América do Sul e América do Norte. Cerca de 56% dos pacientes iniciaram OCA e o restante fibrato. Dos que iniciaram fibrato, 73% foi bezafibrato e os demais fenofibrato. O fibrato foi adicionado posteriormente a 10% dos pacientes que iniciaram com OCA, enquanto o OCA foi adicionado a 2,5% dos que iniciaram com fibrato. 33% dos pacientes tiveram o OCA descontinuado, sendo o principal motivo o prurido. 21% dos pacientes tiveram o fibrato descontinuado, principalmente por aumento de transaminases (18%) e por piora da função renal (10%)⁴⁰.

Ainda carece de estudos randomizados comparando o uso do OCA com o do agonista PPAR. Pequenos estudos observacionais retrospectivos que compararam esses medicamentos não fornecem dados suficientes para definir se há algum medicamento superior. Sendo assim, a decisão deve ser individualizada ponderando comorbidades associadas e disponibilidade. Além disso, a presença de prurido deve ser avaliada considerando que os fibratos tendem a melhorar o prurido enquanto o OCA tende a piorar.

Alguns estudos avaliaram a terapia tríplice combinada (UDCA associado a OCA e agonista PPAR). Um estudo retrospectivo avaliou 58 pacientes com terapia tripla. A terapia tripla foi associada a razão de chance (OR) de 3,4 de atingir a normalização da FAL. O OR de atingir os critérios de Paris II e Toronto foram, respectivamente, 6,8 e 9,2⁴¹.

6.4 Medicamentos com benefício incerto e perspectivas futuras

Alguns medicamentos têm benefício incerto. Dentre eles, o grande destaque é a Budesonida. Um estudo prospectivo, duplo cego, avaliou 39 pacientes e comparou o uso de UDCA associado a budesonida (3mg/dia) com o UDCA associado ao placebo. Os pacientes incluídos tinham doença hepática em estágio inicial. Houve melhora significativa das enzimas hepáticas no grupo com a budesonida⁴². Outro estudo randomizado comparou biópsias hepáticas em pacientes tratados com UDCA e budesonida (6mg/dia) vs UDCA com placebo. Os pacientes tinham estágios I e II. Houve melhora das enzimas e da fibrose⁴³. No entanto, um terceiro estudo não encontrou melhora significativa com a adição da budesonida e mostrou efeitos adversos importantes como o aumento da osteoporose⁴⁴. Ainda não foi avaliada no cenário dos novos medicamentos de segunda linha validados.

Estudos genéticos atuais ampliam o horizonte futuro do arsenal terapêutico. Na maior meta-análise internacional de análise do genoma da CBP, foi realizada triagem de eficácia de medicamentos com análise de fármacos potencialmente adequados para redirecionamento da CBP a partir da proximidade da rede de genes dos medicamentos e da CBP. Os principais medicamentos previstos que podem melhorar CPB foram: Ustekinumab - um anticorpo monoclonal anti-IL-12/23; Belatacept - proteína de fusão CTLA-4; Abatacept - proteína de fusão CTLA. Medicamentos que podem exacerbar a CBP: Interferons farmacológicos. Entre os tratamentos reconhecidos para CBP, o fenofibrato, bezafibrato e OCA tiveram análise genética que sugere que exerçam efeitos farmacológicos benéficos. Quanto ao UDCA, a análise não sugere que, do ponto de vista genético, tenha influência na doença, sinalizando que o benefício fornecido pelo medicamento seja por outro mecanismo. Uma possibilidade é que o UDCA sirva para tratar a lesão hepática colestática que é crítica para progressão e perpetuação da doença⁵. Essa evolução no conhecimento genético dessa patologia abre porta para estudos futuros sobre novos tratamentos para a CBP.

CONCLUSÃO

O estudo traz, portanto, uma revisão dos temas já amplamente conhecidos sobre CBP, como a sua clínica, e destaca alguns novos detalhes que podem ajudar na condução dos pacientes atípicos e refratários.

O conhecimento mais detalhado sobre autoanticorpos, com destaque para o anti-sp100 e o anti-gp210, permite buscar o diagnóstico em pacientes AMA negativos ou com manifestação atípica, evitando o atraso no tratamento. Além disso, a dosagem dos autoanticorpos pode ser utilizada para prever melhor o prognóstico e a evolução desse paciente, ajudando a individualizar o seguimento. Como exemplo temos o fato do anti gp-210 estar associado a maior gravidade e o anti centrômero a um fenótipo com pior hipertensão portal.

Ademais, nos últimos 5 anos houve a publicação de diversos trabalhos sobre novos fármacos para essa patologia, principalmente sobre os agonistas PPAR. Esse novo conhecimento é essencial para ofertarmos o melhor cuidado ao paciente refratário ao UDCA. Ainda carece na literatura estudos sobre a sobrevida a longo prazo com o uso de agonista PPAR. Além disso, carece estudos comparativos entre OCA e agonista PPAR, bem como sobre a sua associação em terapia tripla. Certamente o uso mais amplo desses fármacos permitirá, futuramente, a melhor avaliação do real impacto a longo prazo no prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, Yawn BP, Petz JL, Melton LJ 3rd, Dickson ER. **Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community.** *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1631-6
- [2] Colapietro F, Bertazzoni A, Lleo A. **Contemporary Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis.** *Clin Liver Dis.* 2022 Nov;26(4):555-570.
- [3] Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. **Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;36(6):1423-1434
- [4] Matsumoto K, Ohfuri S, Abe M, Komori A, Takahashi A, Fujii H, Kawata K, Noritake H, Tadokoro T, Honda A, Asami M, Namisaki T, Ueno M, Sato K, Kakisaka K, Arakawa M, Ito T, Tanaka K, Matsui T, Setsu T, Takamura M, Yasuda S, Katsumi T, Itakura J, Sano T, Tamura Y, Miura R, Arizumi T, Asaoka Y, Uno K, Nishitani A, Ueno Y, Terai S, Takikawa Y, Morimoto Y, Yoshiji H, Mochida S, Ikegami T, Masaki T, Kawada N, Ohira H, Tanaka A. **Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: a multicenter case-control study.** *J Gastroenterol.* 2022 Jan;57(1):19-29.
- [5] Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, Darlay R, Aiba Y, Hitomi Y, Kawashima M, Nishida N, Khor SS, Gervais O, Kawai Y, Nagasaki M, Tokunaga K, Tang R, Shi Y, Li Z, Juran BD, Atkinson EJ, Gerussi A, Carbone M, Assetta R, Cheung A, de Andrade M, Baras A, Horowitz J, Ferreira MAR, Sun D, Jones DE, Flack S, Spicer A, Mulcahy VL, Byan J, Han Y, Sandford RN, Lazaridis KN, Amos CI, Hirschfield GM, Seldin MF, Invernizzi P, Siminovitch KA, Ma X, Nakamura M, Mells GF; PBC Consortia; Canadian PBC Consortium; Chinese PBC Consortium; Italian PBC Study Group; Japan-PBC-GWAS Consortium; US PBC Consortium; UK-PBC Consortium. **An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs.** *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):572-581
- [6] Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. **Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort.** *Gut.* 2004 Jun;53(6):865-70.
- [7] Lindor, Keith D.*¹; Bowlus, Christopher L.²; Boyer, James³; Levy, Cynthia⁴; Mayo, Marilyn⁵. Primary Biliary Cholangitis: **2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.** *Hepatology* 69(1):p 394-419, January 2019.
- [8] European Association for the Study of the Liver. **European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.** *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172
- [9] Lee JY, Danford CJ, Trivedi HD, Tapper EB, Patwardhan VR, Bonder A. **Treatment**

of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2338-2350

- [10] Mayo MJ, Carey E, Smith HT, Mospan AR, McLaughlin M, Thompson A, Morris HL, Sandefur R, Kim WR, Bowlus C; TARGET-PBC Investigators; **Levy C. Impact of Pruritus on Quality of Life and Current Treatment Patterns in Patients with Primary Biliary Cholangitis.** *Dig Dis Sci.* 2023 Mar;68(3):995-1005
- [11] Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lytvyak E, Trivedi H, Eren F, Fischer J, Chayanupatkul M, Coppo C, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Rorsman F, Onnerhag K, Nilsson E, Heurgué-Berlot A, Demir N, Semela D, Kiyıcı M, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Ozaslan E, Yoshida EM, Bonder A, Marschall HU, Beretta-Piccoli BT, Wahlin S. **Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):936-942
- [12] Sorokin, A., Brown, J. L., & Thompson, P. D. (2007). **Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: A systematic review.** *Atherosclerosis*, 194(2), 293–299
- [13] Berdichevski T, Cohen-Ezra O, Pappo O, Ben-Ari Z. **Positive antimitochondrial antibody but normal serum alkaline phosphatase levels: Could it be primary biliary cholangitis?** *Hepatol Res.* 2017 Jul;47(8):742-746.
- [14] Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. **Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group.** *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):408-12
- [15] Muratori, Paolo MD¹; Muratori, Luigi MD, PhD²; Ferrari, Rodolfo MD¹; Cassani, Fabio MD, PhD¹; Bianchi, Giampaolo MD¹; Lenzi, Marco MD¹; Rodrigo, Luis MD²; Linares, Antonio MD²; Fuentes, Dolores MD²; Bianchi, Francesco B MD¹. **Characterization and Clinical Impact of Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cirrhosis. American Journal of Gastroenterology** 98(2):p 431-437, February 2003.
- [16] Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. **Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis.** *Hepatology.* 2007 Jan;45(1):118-27.
- [17] Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. **Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations.** *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):134-141.
- [18] Schulz M, Wilde AB, Demir M, Müller T, Tacke F, Wree A. **Shear wave elastography and shear wave dispersion imaging in primary biliary cholangitis-a pilot study.** *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Feb;12(2):1235-1242.

- [19] Harada, K., Hsu, M., Ikeda, H., Zeniya, M., & Nakanuma, Y. (2013). ***Application and Validation of a New Histologic Staging and Grading System for Primary Biliary Cirrhosis. Journal of Clinical Gastroenterology***, 47(2), 174–181
- [20] Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, Dickson ER, Lindor KD. **Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology.** 1996;23:52-56
- [21] Takano K, Saeki C, Oikawa T, Hidaka A, Mizuno Y, Ishida J, Takakura K, Nakano M, Torisu Y, Amano K, Ishikawa T, Zeniya M, Tsubota A, Saruta M. **IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. J Gastroenterol Hepatol.** 2020 Apr;35(4):663-672.
- [22] Poupon, R. E., Poupon, R., & Balkau, B. (1994). ***Ursodiol for the Long-Term Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. New England Journal of Medicine***, 330(19), 1342–1347
- [23] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. **Combined analysis of randomized trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology** 1997;113:884–890.
- [24] Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, van der Meer AJ, Feld JJ, Gulamhussein A, Lammers WJ, Ponsioen CY, Carbone M, Mason AL, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, Lleo A, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Trivedi PJ, Verhelst X, Parés A, Janssen HLA, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group. **Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. Am J Gastroenterol.** 2020 Jul;115(7):1066-1074
- [25] Cançado GGL, Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, Villela-Nogueira CA, Ferraz MLG, Braga MH, Nardelli MJ, Faria LC, de Faria Gomes NM, Oliveira EMG, Rotman V, Oliveira MB, da Cunha SMCF, Cunha-Silva M, Mendes LSC, Ivantes CAP, Codes L, de Almeida E Borges VF, de Lima Pace FH, Pessoa MG, Guedes LV, Signorelli IV, Coral GP, Levy C, Bittencourt PL; Members of the Brazilian Cholestasis Study Group Consortium. **Response to Ursodeoxycholic Acid May Be Assessed Earlier to Allow Second-Line Therapy in Patients with Unresponsive Primary Biliary Cholangitis. Dig Dis Sci.** 2023 Feb;68(2):514-520.
- [26] Shah RA, Kowdley KV. **Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2020 Mar;5(3):306-315. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30343-7.
- [27] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Schiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; **POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N**

Engl J Med. 2016 Aug 18;375(7):631-43

- [28] Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, Parés A, Forman LM, Drenth JPH, Ryder SD, Terracciano L, Jin Y, Liberman A, Pencek R, Iloeje U, MacConell L, Bedossa P. **Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;18(5):1170-1178.e6
- [29] Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T, Malecha E, Ness E, van der Meer AJ, Lammers WJ, Trivedi PJ, Battezzati PM, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Cazzagon N, Floreani A, Mason AL, Parés A, Londoño MC, Invernizzi P, Carbone M, Lleo A, Mayo MJ, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Verhelst X, Gulamhusein A, Janssen HLA, Smith R, Flack S, Mulcahy V, Trauner M, Bowlus CL, Lindor KD, Corpechot C, Jones D, Mells G, Hirschfield GM, Wason J, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group and the members of the UK-PBC Consortium. **Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls.** *Gastroenterology.* 2022 Dec;163(6):1630-1642.e3
- [30] Trauner M, Nevens F, Schiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, Andreone P, Hirschfield GM, Pencek R, Malecha ES, MacConell L, Shapiro D. **Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;4(6):445-453.
- [31] Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Goria O, Potier P, Minello A, Silvain C, Abergel A, Debette-Gratien M, Larrey D, Roux O, Bronowicki JP, Boursier J, de Ledinghen V, Heurgue-Berlot A, Nguyen-Khac E, Zoulim F, Ollivier-Hourmand I, Zarski JP, Nkongchou G, Lemoinne S, Humbert L, Rainteau D, Lefèvre G, de Chaisemartin L, Chollet-Martin S, Gaouar F, Admane FH, Simon T, Poupon R. **A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis.** *N Engl J Med.* 2018 Jun 7;378(23):2171-2181.
- [32] Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, Levy C. **Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis.** *Dig Dis Sci.* 2023 Apr;68(4):1559-1573
- [33] Sorda JA, González Ballerga E, Barreyro FJ, Avagnina A, Carballo P, Paes de Lima A, Daruich J. **Bezafibrate therapy in primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: a longitudinal study of paired liver biopsies at 5 years of follow up.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Nov;54(9):1202-1212.
- [34] Liu Y, Guo G, Zheng L, Sun R, Wang X, Deng J, Jia G, Yang C, Cui L, Guo C, Shang Y, Han Y. **Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial.** *Am J Gastroenterol.* 2023 Nov 1;118(11):1973-1979
- [35] Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM,

Janssen HL, Feld JJ. **Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):283-93.

[36] Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladrón de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmond E, Jeong SH, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, Buggisch P, Invernizzi P, Londoño Hurtado MC, Bergheanu S, Yang K, Choi YJ, Crittenden DB, McWherter CA; **RESPONSE Study Group. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis.** *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):783-794

[37] Hirschfield GM, Schiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, Kremer AE, Zigmond E, Andreone P, Gordon SC, Bowlus CL, Lawitz EJ, Aspinall RJ, Pratt DS, Raikhelson K, Gonzalez-Huezo MS, Heneghan MA, Jeong SH, Ladrón de Guevara AL, Mayo MJ, Dalekos GN, Drenth JPH, Janczewska E, Leggett BA, Nevens F, Vargas V, Zuckerman E, Corpechot C, Fassio E, Hinrichsen H, Invernizzi P, Trivedi PJ, Forman L, Jones DEJ, Ryder SD, Swain MG, Steinberg A, Boudes PF, Choi YJ, McWherter CA; ENHANCE Study Group*. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: **ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study.** *Hepatology.* 2023 Aug 1;78(2):397-415.

[38] Mayo, M.J.; Vierling, J.M.; Bowlus, C.L.; Levy, C.; Hirschfield, G.M.; Neff, G.W.; Galambos, M.R.; Gordon, S.C.; Borg, B.B.; Harrison, S.A.; et al. **Open-label, clinical trial extension: Two-year safety and efficacy results of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis.** *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023, 59, 186–200.

[39] Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Schiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group; **ELATIVE Study Investigators' Group. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis.** *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):795-805.

[40] Vicenzo Ronca et al. **FIBRATE-OCA (FI-OCA) STUDY - A GLOBAL SNAPSHOT OF PBC PRACTICE AROUND THE GLOBE.** The Liver Meeting: 2024 Abstracts

[41] Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V, Trivedi P, Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I, Heurgué A, Cervoni JP, Dumortier J, Potier P, Roux O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F, Chazouillères O, Corpechot C. **Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 May;53(10):1138-1146

[42] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. **Oral budesonide and ursodeoxycholic acid**

for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology.* 1999 Oct;117(4):918-25.

[43] Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Färkkilä M. **Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial.** *Hepatology.* 2005 Apr;41(4):747-52.

[44] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. **Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid.** *Hepatology.* 2000 Feb;31(2):318-23.

Documento assinado digitalmente



VIVIAN ROTMAN

Data: 27/11/2024 17:58:26-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>