



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

ANTONIO VICTOR DOS ANJOS VIANA

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: Uma revisão narrativa

Rio de Janeiro

2025

ANTONIO VICTOR DOS ANJOS VIANA

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: Uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Caio Cesar Alves Vasconcellos

Rio de Janeiro
2025

ANTONIO VICTOR DOS ANJOS VIANA

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: Uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em: 04/12/2025

Orientador: Dr. Caio Cesar Alves Vasconcellos, Especialista em Clínica Médica UFRJ

Dra. Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Dra Laura Hoffmann de Segadas Soares, Especialista em Clínica Médica UFRJ

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos desta jornada. Cada palavra de incentivo, cada gesto de carinho e cada demonstração de confiança foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Aos meus colegas da residência, que tornaram os plantões mais leves e o aprendizado diário mais rico. Dividir os desafios, as conquistas e com vocês fez toda a diferença ao longo deste caminho.

Registro também minha gratidão aos professores que contribuíram para minha formação, não apenas transmitindo conhecimento técnico, mas servindo como exemplos de dedicação, ética e compromisso com a medicina.

Por fim, expresso meu sincero agradecimento ao meu orientador, Doutor Caio Cesar Alves Vasconcellos, pela disponibilidade, paciência e pela orientação cuidadosa deste trabalho.

RESUMO

VIANA, Antonio Victor dos Anjos. **Colangite esclerosante primária: Uma revisão narrativa**. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Clínica Médica) - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica caracterizada por inflamação progressiva e fibrose dos ductos biliares, resultando em estenoses multifocais que comprometem o fluxo biliar e podem evoluir para cirrose, hipertensão portal e colangiocarcinoma. A etiologia não é totalmente esclarecida, envolvendo provável interação entre predisposição genética, desregulação imunológica e fatores ambientais. A forte associação com doença inflamatória intestinal, especialmente a retocolite ulcerativa, sugere que alterações da barreira intestinal e da microbiota contribuam para estímulos imunológicos que afetam o epitélio biliar e promovem inflamação periductal. A CEP frequentemente apresenta evolução insidiosa, sendo muitos pacientes diagnosticados a partir de alterações laboratoriais compatíveis com padrão colestático, particularmente elevação de fosfatase alcalina. Quando presentes, os sintomas incluem fadiga, prurido, desconforto abdominal e icterícia. A colangiografia por ressonância magnética constitui o principal método diagnóstico, permitindo identificar as estenoses típicas da doença; já a biópsia hepática é reservada a casos selecionados, como suspeita de acometimento restrito aos pequenos ductos. Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia e no desenvolvimento de terapias investigacionais, ainda não existe tratamento farmacológico capaz de alterar de forma consistente a história natural da CEP. Assim, o manejo permanece centrado no monitoramento de complicações, controle sintomático e indicação de transplante hepático nos estágios avançados. O aprofundamento em estudos pré-clínicos e a busca por biomarcadores mais robustos representam caminhos promissores para o desenvolvimento futuro de terapias modificadoras da doença.

Palavras-chave: Colangite Esclerosante Primária. Colestase. Hepatologia

ABSTRACT

VIANA, Antonio Victor dos Anjos. **Colangite esclerosante primária: Uma revisão narrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Clínica Médica) - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by progressive inflammation and fibrosis of the bile ducts, leading to multifocal strictures, impaired bile flow, and potential progression to cirrhosis and cholangiocarcinoma. Its etiology remains unclear, involving a complex interplay of genetic susceptibility, immune dysregulation, and environmental factors. The strong association with inflammatory bowel disease, particularly ulcerative colitis, suggests that alterations in the intestinal barrier and microbiota may contribute to immunological stimuli affecting cholangiocytes and promoting periductal inflammation. PSC often follows an insidious course, with many patients diagnosed after laboratory evidence of cholestasis, especially elevated alkaline phosphatase; when present, symptoms include fatigue, pruritus, abdominal discomfort, and jaundice. Magnetic resonance cholangiography is the diagnostic modality of choice, while liver biopsy is reserved for selected cases, such as suspected small-duct disease. Despite advances in understanding PSC pathophysiology and in developing investigational therapies, no pharmacologic treatment has yet demonstrated consistent modification of disease progression, and liver transplantation remains the only definitive option for advanced stages. Continued investigation into molecular pathways and robust biomarkers is essential to guide future therapeutic development.

Keywords: Primary sclerosing cholangitis. Cholestasis. Hepatology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Características histológicas da colangite esclerosante primária	15
Figura 2 – Características típicas da colangite esclerosante primária na colangiografia por ressonância magnética	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Colangite esclerosante primária
DII	Doença inflamatória intestinal
RCU	Retocolite ulcerativa
HLA	Antígeno leucocitário humano
MAIT	Mucosa-associated invariant T
IL-17	Interleucina-17
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
AUDC	Ácido ursodesoxicólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	11
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4. DISCUSSÃO	13
4.1. EPIDEMIOLOGIA	13
4.2. FISIOPATOLOGIA	14
4.3. HISTOLOGIA	15
4.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES	15
4.5. DIAGNÓSTICO	17
4.6. TRATAMENTO	18
5. CONCLUSÃO.....	21
6. REFERÊNCIAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença crônica hepática que tende a evoluir de forma lenta, mas pode trazer consequências graves. Ela é caracterizada por inflamação e cicatrização dos ductos biliares, formando estenoses que comprometem o fluxo da bile. Na prática, isso se reflete em sintomas que vão desde fadiga persistente e prurido, a até episódios repetidos de colangite. Com a evolução da doença, muitos pacientes podem desenvolver cirrose e apresentar risco aumentado de colangiocarcinoma.¹

A origem da CEP ainda não está totalmente esclarecida, o que dificulta tanto o diagnóstico quanto o tratamento. Fatores genéticos parecem predispor alguns indivíduos, enquanto disfunções do sistema imune, como doenças inflamatórias intestinais, e influências ambientais podem atuar como desencadeantes ou moduladores da inflamação biliar. Esses processos acabam por ativar vias profibróticas que levam ao remodelamento dos ductos e à progressão da doença, mas os mecanismos que determinam velocidade e gravidade da evolução variam bastante entre os pacientes ^{1,2}.

Nos últimos anos, avanços pré-clínicos têm trazido atualizações promissoras sobre alvos moleculares e caminhos fisiopatológicos envolvidos na CEP. Modelos experimentais identificaram vias que controlam tanto a inflamação quanto a fibrogênese, apontando candidatos terapêuticos como moduladores imunológicos e agentes antifibróticos. Embora essas descobertas ainda precisem ser validadas em estudos clínicos, elas ampliam as possibilidades de intervenções potencialmente capazes de modificar o curso da doença, em vez de apenas aliviar sintomas ².

Na prática clínica atual, o diagnóstico baseia-se principalmente na história clínica, no exame de imagem, como a colangiografia por ressonância magnética, e na exclusão de causas secundárias de colangite. O acompanhamento inclui vigilância para complicações como colangiocarcinoma e avaliação para transplante em estágios avançados^{1,2}.

Apesar do progresso científico, não há, até o momento, uma terapia farmacológica universalmente eficaz para alterar de forma substancial a progressão da CEP, o que reforça a necessidade de integrar os achados pré-clínicos à pesquisa clínica e acelerar ensaios que avaliem segurança e eficácia de novas abordagens ^{1,2}.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo descrever de forma organizada e atualizada a colangite esclerosante primária (CEP), abordando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, apresentação clínica, métodos diagnósticos e opções terapêuticas. Busca-se sintetizar os elementos essenciais dessa doença colestática crônica, destacando os principais desafios propedêuticos envolvidos no reconhecimento precoce, no manejo de complicações e na diferenciação de causas secundárias de estenoses biliares. Pretende-se, ainda, contribuir para a prática clínica ao facilitar o entendimento dos mecanismos que sustentam a progressão da doença e das razões pelas quais ainda não há tratamento farmacológico efetivo, reforçando a importância da vigilância adequada e da indicação oportuna de transplante hepático. Dessa forma, espera-se auxiliar na redução do atraso diagnóstico e, conseqüentemente, da morbimortalidade associada à CEP.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre colangite esclerosante primária (CEP). Para sua elaboração, foram consultados artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, entre os anos de 2013 e 2025, além de guias de prática clínica e documentos de sociedades internacionais de hepatologia. A busca bibliográfica foi realizada utilizando descritores relacionados ao tema, entre eles: “primary sclerosing cholangitis”, “cholestasis”, “biliary strictures”, “diagnosis” e “treatment”. Não foram aplicados filtros quanto ao tipo de estudo, permitindo a inclusão de revisões, estudos observacionais, ensaios clínicos e artigos de opinião especializada relevantes para o entendimento abrangente da doença. Os dados obtidos foram analisados e organizados de forma descritiva, priorizando a síntese dos achados mais relevantes de cada publicação. A seleção e integração das informações seguiram abordagem narrativa, destacando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos pertinentes à CEP, de modo a fornecer um panorama atualizado e aplicável à prática clínica.

4. DISCUSSÃO

4.1. Epidemiologia

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença rara que possui incidência e prevalência variável de acordo com a população estudada. Isso se reflete ao fato que a maior parte dos estudos são feitos em regiões onde há alto índice de pessoas acometidas com doenças inflamatórias intestinais, como na América do Norte, Europa e Oceania; não havendo muitos estudos epidemiológicos em outras regiões, como na Ásia, África e América Latina. Dessa forma, pode-se considerar que os principais trabalhos apontam para uma incidência anual tipicamente reportada de até 2 casos por 100.000 habitantes na Europa e prevalência variando na ordem de até 16 por 100.000 em estudos europeus.^{1,3,4}

Nas últimas duas décadas, observou-se um aumento consistente na incidência da colangite esclerosante primária em diferentes regiões do mundo. Nos Estados Unidos, estudos populacionais demonstraram praticamente o dobro da incidência em algumas áreas, entre os anos de 1976 e 2017. De forma semelhante, dados provenientes de populações canadenses revelaram crescimento expressivo nas taxas de incidência, passando de 0,92 casos por 100.000 habitantes em 2005 para 2,09 casos por 100.000 pessoas em 2019. Esse crescimento pode refletir tanto o aumento da prevalência das doenças inflamatórias intestinais, frequentemente associadas à CEP, quanto o aprimoramento das técnicas diagnósticas, especialmente com o uso mais difundido da colangiografia por ressonância magnética, que tem permitido a identificação mais precoce e precisa da doença, inclusive em casos de apresentação mais leve.⁴

A idade média ao diagnóstico costuma situar-se entre a terceira e a quinta década de vida. Essa condição afeta principalmente os homens, com predomínio em cerca de 2/3 dos casos, e forte associação com doença inflamatória intestinal (DII). É descrito que até 80% dos pacientes com CEP apresentam doença inflamatória intestinal (DII) concomitante, predominantemente a retocolite ulcerativa (RCU). Já a prevalência de colangite esclerosante primária em indivíduos com doença inflamatória intestinal é de cerca de 0,6% a 4,3%.^{1,3}

Em termos de desfechos, a CEP acarreta morbimortalidade significativa, são relatadas taxas elevadas de complicações hepáticas e neoplásicas. O risco de colangiocarcinoma ao longo da doença é substancial, podendo chegar na ordem de 15% dos pacientes acometidos. A necessidade de transplante hepático é frequente ao longo da história natural, chegando em alguns centros especializados a até 40% dos casos.³

4.2. Fisiopatologia

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da colangite esclerosante primária (CEP) ainda não estão totalmente esclarecidos, embora se reconheça que sua origem seja provavelmente multifatorial. Diversas teorias têm sido propostas, e a investigação desses modelos pode contribuir para a compreensão dos processos patológicos e para a identificação de novas linhas de tratamento. Acredita-se que a doença se manifeste em indivíduos geneticamente predispostos, após a exposição a fatores ambientais capazes de atuar como gatilhos. Esses estímulos iniciariam uma cascata de eventos imunológicos complexos, envolvendo tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo, culminando na migração de linfócitos, no dano progressivo aos colangiócitos e na instalação de fibrose biliar. Evidências robustas, como a associação entre determinados haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) e a maior ocorrência de doenças autoimunes extra-hepáticas concomitantes, reforçam a hipótese de que a CEP representa um processo imunomediado.⁵

Evidências crescentes indicam que a doença inflamatória intestinal (DII) exerce papel ativo na gênese da CEP, possivelmente através da disfunção da barreira intestinal e da disbiose da microbiota, o que favorece a translocação de antígenos bacterianos e o recrutamento aberrante de linfócitos intestinais para o fígado. Esse processo leva à ativação dos colangiócitos e à inflamação peribiliar, caracterizada por infiltrado de macrófagos, eosinófilos e linfócitos T ^{1,5}.

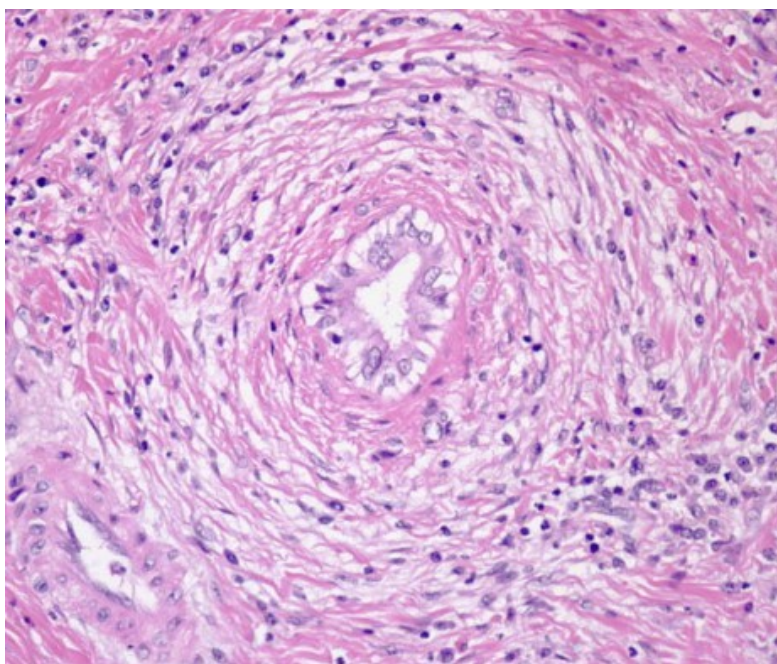
Entre os mecanismos imunológicos implicados, destacam-se a participação de células T não convencionais, como as MAIT (mucosa-associated invariant T), que reconhecem patógenos bacterianos e se concentram nas áreas de fibrose biliar. Essas células, por meio da produção de interleucina-17 (IL-17), contribuem para a inflamação colestática e para o processo de fibrose observado¹.

A fibrose dos grandes ductos biliares está associada à hiperplasia das glândulas peribiliares e à ativação de células mesenquimais, que adquirem fenótipo miofibroblástico e intensificam a deposição de matriz extracelular. Além disso, estenoses ductais, redução do fluxo biliar e aumento da pressão nos ductos agravam a colestase e aceleram a progressão da doença. Apesar de a CEP apresentar componentes imunológicos evidentes, observa-se que tratamentos imunossupressores ou cirurgias como a colectomia não modificam de forma significativa o curso da enfermidade, sugerindo que os mecanismos que iniciam a doença diferem daqueles que sustentam sua progressão ^{1,5}.

4.3. Histologia

Em geral, a biópsia hepática não é necessária para confirmar o diagnóstico de colangite esclerosante primária (CEP), sendo indicada apenas em situações específicas, como na suspeita de envolvimento restrito aos pequenos ductos biliares ou na possibilidade de associação com hepatite autoimune. As alterações histológicas observadas na CEP costumam ser inespecíficas e estão sujeitas a variações relacionadas ao local de coleta, uma vez que o acometimento da árvore biliar tende a ser heterogêneo. A clássica imagem de fibrose concêntrica periductal, conhecida como “casca de cebola” (figura 1), descrita nas regiões portais, é rara na prática clínica e dificilmente observada em amostras de rotina. Para a avaliação do grau de fibrose hepática por meio de biópsia, recomenda-se a utilização de sistemas específicos de pontuação, como o Batts-Ludwig. Entretanto, nas últimas décadas, métodos não invasivos, como a elastografia hepática, têm se destacado como ferramentas promissoras na avaliação da fibrose e cirrose em pacientes com CEP ^{1,5}.

Figura 1 – Características histológicas da colangite esclerosante primária



Fonte: EATON, J. E, et al, 2013

4.4. Apresentação clínica e exames complementares

A colangite esclerosante primária (CEP) apresenta uma evolução clínica insidiosa ao longo dos anos do início da doença. Essa hipótese diagnóstica deve ser sempre levada em consideração em todos os indivíduos que iniciam quadro de colestase crônica. Cerca de

metade dos pacientes são assintomáticos, sendo aventado a possibilidade de CEP após alterações em testes de função hepática, principalmente em indivíduos que faziam acompanhamento devido a doenças inflamatórias intestinais. Os sinais mais frequentes no momento do diagnóstico são hepatomegalia (44%) e esplenomegalia (39%). Quando presentes, os sintomas predominantes incluem dor abdominal (20%), icterícia (6%) e fadiga (6%). O prurido, presente em até 10% dos casos, costuma ser o sintoma mais incapacitante, levando a escoriações graves e redução da qualidade de vida se não adequadamente tratado.^{1,6,7}

Diversos subtipos de CEP são descritos na literatura. A forma clássica é marcada pelo acometimento difuso do sistema biliar, representando cerca de 90% dos casos. Aproximadamente 5% dos pacientes, por outro lado, apresentam doença limitada aos pequenos ductos biliares intra-hepáticos. O diagnóstico dessa condição é marcado pelas características clínicas de colestase, associado a alterações histopatológicas típicas da CEP, porém com exames de imagem, como a colangiografia, sem evidenciar alterações estruturais. A evolução da CEP varia conforme o subtipo. De modo geral, indivíduos com comprometimento restrito aos pequenos ductos tendem a apresentar prognóstico mais favorável do que aqueles com a forma clássica.^{1,6}

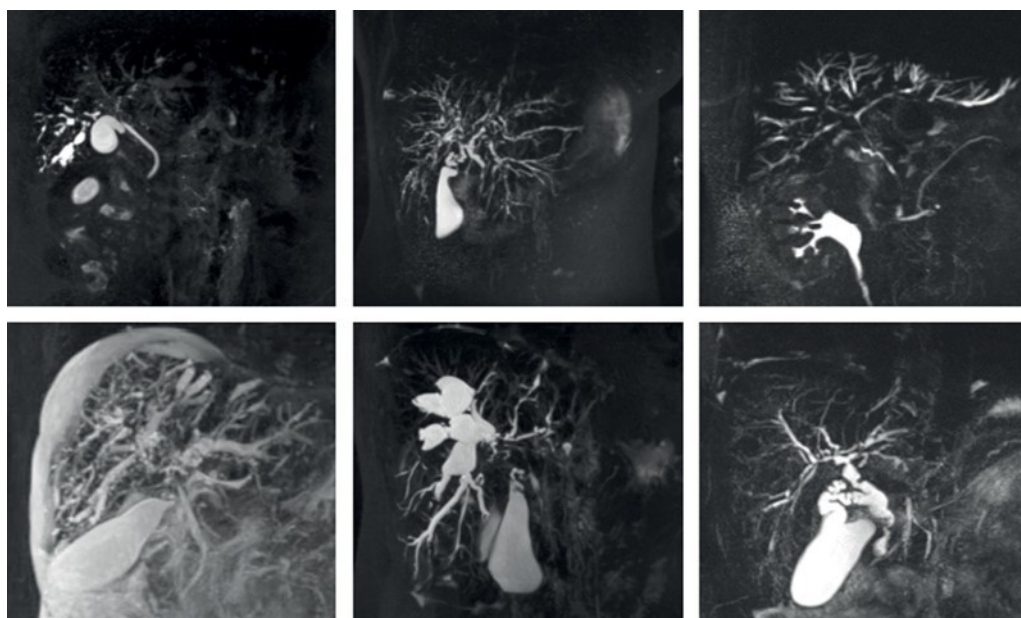
Os achados laboratoriais encontrados são importantes para o diagnóstico, porém pouco específicos para se confirmar a possibilidade de colangite esclerosante primária. Dentre os valores encontrados no hepatograma, pode-se destacar os níveis elevados de fosfatase alcalina na maioria dos pacientes. Os níveis de bilirrubina costumam ser normais no início da doença, apresentando aumento conforme ocorre a progressão de comprometimento do fluxo biliar. As aminotransferases geralmente apresentam aumento discreto, não sendo um achado marcante, chegando a níveis até 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade. Marcadores de função hepática, como albumina e INR são normais no início da doença, podendo sofrer alteração com o avançar do acometimento hepático. A colangite esclerosante primária não possui autoanticorpos séricos específicos para diagnóstico. A positividade de anticorpos antinucleares, anticorpos antimúsculo liso, ou níveis elevados de imunoglobulinas totais e de subclasses de imunoglobulinas, podem estar presentes em alguns pacientes com CEP, porém deve-se alertar para outros diagnósticos diferenciais.^{6,7,8}

Cerca de 10% dos pacientes com colangite esclerosante primária apresentam níveis séricos aumentados de IgG4. Esses indivíduos apresentam pior prognóstico do que aqueles com níveis normais de IgG4. É importante ressaltar que esses indivíduos não devem ser confundidos com aqueles com diagnóstico de colangite associado a IgG4. Essa condição é

caracterizada pela elevação da dosagem de IgG4 sérica, mas também por infiltração linfoplasmocitária positiva para IgG4 em órgãos afetados, início abrupto de icterícia, estenoses biliares frequentemente responsivas ao tratamento com glicocorticoides.⁶

A realização de exames de imagem é uma etapa essencial para o diagnóstico da CEP. Em geral, os primeiros métodos a serem solicitados diante de um paciente com quadro clínico de colestase são a ultrassonografia de abdome e a tomografia computadorizada, principalmente para excluir achados sugestivos de obstrução biliar, causados por litíases ou tumores. A colangiografia costuma ser o próximo passo na falha de encontrar uma causa após a realização desses exames iniciais. Na década passada, a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) era o principal método a ser utilizado para investigação. Porém, nos dias atuais, a colangiografia por ressonância magnética se tornou o principal exame para diagnosticar a CEP. Esse possui a vantagem de ser um método não invasivo e conseguir demonstrar a imagem típica de estenoses curtas e multifocais dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos, sendo chamada por diversos autores como em “contas de rosário” (figura 2).^{7,8}

Figura 2 – Características típicas da colangite esclerosante primária na colangiografia por ressonância magnética



Fonte: DYSON, J. K, et al, 2018

4.5. Diagnóstico

O diagnóstico da colangite esclerosante primária (CEP) segue um fluxo estruturado que começa com a avaliação clínica inicial. Pacientes com suspeita da doença devem passar

por anamnese, exame físico e investigação laboratorial, com atenção especial às alterações do hepatograma que sugerem colestase. Após essa etapa, o próximo passo é a realização de colangiografia por ressonância magnética. A presença de estenoses típicas nos ductos intra-hepáticos e extra-hepáticos, associado à exclusão de causas secundárias, costuma ser suficiente para confirmar o diagnóstico de CEP.^{1,7}

Existem diversas causas secundárias de colangite esclerosante descritas na literatura, sendo importante realizar a pesquisa delas antes de assumir o diagnóstico da CEP. Dessa forma, podemos dividir as causas de colangite esclerosante secundária em grupos etiológicos, para facilitar a investigação. Entre as causas infecciosas, destacam-se a colangiopatia relacionada ao HIV, a colangite piogênica recorrente e diversas parasitoses, como ascaridíase, fasciolose e esquistossomose. Do ponto de vista isquêmico, podemos citar a trombose da artéria hepática ou submetidos à quimioterapia intra-arterial podem desenvolver estenoses biliares. Condições neoplásicas, como o colangiocarcinoma, metástases hepáticas difusas, linfomas e histiocitose de células de Langerhans, também podem comprometer os ductos. Entre as etiologias autoimunes, incluem-se colangite eosinofílica, colangite associada à IgG4, sarcoidose e pseudotumor inflamatório hepático. Alterações anatômicas, como coledocolitíase, trauma biliar cirúrgico, estenoses anastomóticas, litíase intra-hepática, cistos de colédoco e biliopatia hipertensiva portal, igualmente podem produzir quadro semelhante. Por fim, alguns medicamentos, sobretudo imunoterápicos como pembrolizumabe, nivolumabe e atezolizumabe, têm sido relacionados ao desenvolvimento de lesão biliar que mimetiza a colangite esclerosante.^{1,7}

Quando os achados da colangiografia por ressonância magnética não são conclusivos, recomenda-se encaminhar o paciente a um serviço especializado, onde pode ser indicada a repetição do exame após um ano ou a realização de biópsia hepática. Se a ressonância magnética inicial for normal e suspeita clínica de colangite esclerosante primária seja forte, a biópsia hepática torna-se necessária, tanto para identificar a forma de CEP restrita aos pequenos ductos quanto para afastar outras doenças que apresentam quadro clínico semelhante.^{1,7,8}

4.6. Tratamento

A colangite esclerosante primária (CEP) permanece como um dos maiores desafios da hepatologia moderna, tanto pela sua fisiopatologia ainda pouco compreendida quanto pela ausência de terapias farmacológicas capazes de modificar de maneira consistente sua evolução. Trata-se de uma doença crônica, progressiva, caracterizada por inflamação e fibrose

dos ductos biliares, frequentemente associada à doença inflamatória intestinal e com risco aumentado de complicações como colangite bacteriana recorrente, estenoses dominantes e colangiocarcinoma. Apesar de avanços em pesquisa, o transplante hepático continua sendo a única estratégia comprovada de melhora de sobrevida em pacientes com doença avançada.^{9,10}

Ao longo das últimas décadas, diversas terapias foram testadas com o objetivo de retardar a progressão da CEP. A mais estudada delas, o ácido ursodesoxicólico (AUDC), mostrou melhora de marcadores bioquímicos de colestase, especialmente da fosfatase alcalina. Entretanto, esses achados laboratoriais não se traduziram de forma consistente em benefício clínico, e doses elevadas chegaram a se associar a desfechos desfavoráveis em alguns ensaios. Por esse motivo, o uso do AUDC permanece controverso e heterogêneo entre diferentes países e centros, sendo recomendado com cautela e sem consenso pleno entre as diretrizes.^{9,11,12}

Com a limitação do AUDC, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas. Entre elas, o ácido norursodeoxicólico tem se destacado por promover reduções significativas da fosfatase alcalina em estudos fase II, motivando ensaios de fase III em andamento. Outras linhas promissoras incluem agonistas do receptor FXR, análogos de FGF19 e moduladores dos receptores PPAR, todos com resultados iniciais sugestivos de melhora de marcadores bioquímicos ou de fibrose, embora ainda sem comprovação de impacto em desfechos clínicos relevantes, como progressão de fibrose, necessidade de transplante ou mortalidade. Esses estudos representam avanços importantes, mas reforçam a necessidade de ensaios robustos e prolongados antes que tais terapias possam ser incorporadas à prática clínica.⁹

Outra linha de pesquisa relevante envolve a microbiota intestinal, dada a forte associação entre colangite esclerosante primária e doenças inflamatórias intestinais. Estudos pequenos com antibióticos não absorvíveis, especialmente vancomicina, demonstraram reduções da fosfatase alcalina e melhora de escores clínicos, sugerindo potencial participação de bactérias ou metabólitos intestinais no processo patogênico. Contudo, o risco de resistência bacteriana, a falta de estudos de longo prazo e a ausência de impacto comprovado em desfechos finais impedem que esses fármacos sejam recomendados rotineiramente, limitando seu uso a protocolos de pesquisa ou a casos específicos, como episódios de colangite bacteriana.^{9,10}

Diversas outras terapias imunomoduladoras e antifibróticas também foram avaliadas, incluindo corticosteroides, calcineurínicos, micofenolato, metotrexato, colchicina, pirfenidona e silymarina, mas nenhum desses agentes demonstrou impacto consistente na progressão da CEP. Em geral, os estudos foram pequenos, heterogêneos, com tempo de seguimento curto e

resultados limitados a alterações bioquímicas, sem melhora clara da evolução clínica.¹⁰

Além da limitação terapêutica, existe um desafio estrutural importante na pesquisa sobre colangite esclerosante primária: a dificuldade de definir e validar critérios de avaliação realmente adequados para medir a eficácia das intervenções. A doença apresenta evolução lenta e grande variabilidade entre os indivíduos acometidos, e a fosfatase alcalina, o biomarcador mais utilizado, sofre oscilações espontâneas que podem ocorrer mesmo sem mudança real na atividade da doença, dificultando sua interpretação. A falta de marcadores substitutos plenamente validados compromete a análise precisa de novas terapias e torna mais rigorosas as exigências regulatórias para demonstrar benefício clínico. Assim, um dos principais desafios atuais não é apenas desenvolver novas moléculas, mas estabelecer parâmetros confiáveis que permitam avaliar seus efeitos de maneira consistente e clinicamente significativa.¹⁰

5. CONCLUSÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) permanece como uma enfermidade complexa e desafiadora dentro da hepatologia, tanto por sua fisiopatologia multifatorial quanto pela ausência de terapias farmacológicas capazes de alterar de forma consistente sua história natural. Ao longo deste trabalho, foi possível demonstrar que a CEP se caracteriza por curso progressivo, grande heterogeneidade clínica e forte associação com doenças inflamatórias intestinais, exigindo abordagem diagnóstica cuidadosa e sistemática. A colangiografia por ressonância magnética consolidou-se como principal método para identificação das estenoses típicas, enquanto a biópsia hepática mantém papel complementar em casos selecionados, especialmente na suspeita de acometimento dos pequenos ductos.

Apesar dos avanços no conhecimento dos mecanismos imunológicos, genéticos e ambientais envolvidos, ainda não existem intervenções que modifiquem de forma comprovada a progressão da doença. O ácido ursodesoxicólico, embora amplamente utilizado, apresenta benefício controverso, e as terapias emergentes, como moduladores de FXR, agonistas de FGF19, norursodeoxicólico e abordagens voltadas à microbiota, permanecem em fase de investigação, sem impacto definitivo em desfechos clínicos robustos. Nesse cenário, o manejo atual baseia-se principalmente na vigilância das complicações, no tratamento sintomático e na avaliação oportuna para transplante hepático, que segue como única medida comprovadamente eficaz em estágios avançados.

Dessa forma, a CEP continua sendo uma condição que demanda atenção especializada, acompanhamento longitudinal e integração entre achados clínicos, laboratoriais e radiológicos. A sistematização dos conhecimentos apresentada nesta revisão reforça a necessidade de diagnóstico precoce, estratificação adequada e compreensão dos desafios terapêuticos envolvidos. Espera-se que, com o avanço das pesquisas e o desenvolvimento de biomarcadores mais precisos, novas estratégias capazes de modificar o curso da doença possam ser incorporadas à prática clínica, contribuindo para redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

6. REFERÊNCIAS

1. BOWLUS, C. L. et al. AASLD Practice Guidance on Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 659–702, 2022. DOI: 10.1002/hep.32771
2. SOHAL, A.; KOWDLEY, K. V. Novel preclinical developments of the primary sclerosing cholangitis treatment landscape. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 33, n. 4, p. 335–345, 2024. DOI: 10.1080/13543784.2024.2330738.
3. KARLSEN, T. H. et al. Primary sclerosing cholangitis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17026, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.26.
4. COOPER, Jared; MARKOVINOVIC, Ante; COWARD, Stephanie; HERAUF, Michelle; SHAHEEN, Abdel-Aziz; SWAIN, Mark; PANACCIONE, Remo; MA, Christopher; LU, Cathy; NOVAK, Kerri; KROEKER, Karen I.; NG, Siew C.; KAPLAN, Gilaad G. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis of population-based studies. In: *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 30, n. 11, p. 2019-2026, 2024. DOI: 10.1093/ibd/izad276
5. EATON, J. E.; TALWALKAR, J. A.; LAZARIDIS, K. N.; GORES, G. J.; LINDOR, K. D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*, v. 145, n. 3, p. 521-536, 2013. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052
6. LAKE, Jordan R.; BERNSTEIN, David; FLYNN, Michael; et al. Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 11, p. 1101–1110, 2015. DOI: 10.1056/NEJMra1506330
7. LINDOR, Keith D.; KOWDLEY, Kris V.; HARRISON, M. Edwyn. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 110, n. 5, p. 646-659, 2015. DOI: 10.1038/ajg.2015.112.
8. DYSON, J. K.; BEUERS, U.; JONES, D. E. J.; LOHSE, A. W.; HUDSON, M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*, v. 391, n. 10139, p. 2547-2559, 23 jun.

2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.

9. KARLSEN, Tom H.; JØRGENSEN, Kristin Kaasen; BERGQUIST, Annika. Medical treatment of primary sclerosing cholangitis: what have we learned and where are we going?. *Hepatology*, v. 82, n. 4, p. 927-948, Oct. 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001172
10. ZHANG, C.; HUSSAINI, T.; YOSHIDA, E. M. Review of pharmacotherapeutic treatments for primary sclerosing cholangitis. *Canadian Liver Journal*, v. 2, n. 3, p. 58-70, 27 ago. 2019. DOI: 10.3138/canlivj-2018-0016.
11. FLOREANI, A.; DE MARTIN, S. Treatment of primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease*, v. 53, n. 12, p. 1531-1538, 2021. DOI: 10.1016/j.dld.2021.04.028
12. WHELESS, W. H.; RUSSO, M. W. Treatment of primary sclerosing cholangitis including transplantation. *Clinical Liver Disease*, v. 28, n. 1, p. 171-182, 2024. DOI: 10.1016/j.cld.2023.07.008.