



**Paulo Lisboa Bittencourt**  
**Claudia Alves Couto**

# **MANUAL DE CONDUTAS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS E AUTOIMUNES DO FÍGADO**





Paulo Lisboa Bittencourt  
Claudia Alves Couto

# MANUAL DE CONDUTAS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS E AUTOIMUNES DO FÍGADO

**DOC**  
C O N T E N T



SP Av. Santa Catarina, 1.521 - Sala 308 - Vila Mascote - SP - (11) 2539-8878  
RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878  
USA 4929 Corto Drive - Orlando - FL - 32837 - 1 (321) 746-4046

www.doccontent.com.br | atendimento@doccontent.com.br

CEO

**Renato Gregório**

Gerente geral

**Sâmya Nascimento**

Gerente editorial

**Thais Novais (MTB: 35.650/RJ)**

Gerente de conteúdo

**Marcello Manes**

Coordenadora de conteúdo

**Julia Lins**

Coordenador médico

**Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)**

Coordenadora de Pró-DOC

**Alice Selles**

Revisora

**Camila Morais**

Designers gráficos

**Douglas Almeida, Isabela Monteiro, Monica Mendes e Tatiana Couto**

Gerentes de relacionamento

**Fabiana Costa, Karina Maganhini, Michele Baldin, Selma Brandespim e Thiago Garcia**

Assistentes comerciais

**Heryka Nascimento e Jessica Oliveira**

Produção gráfica

**Andreza Vieira e Patricio Bezerra**

Propostas

**Thaynan Rodrigues**

---

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa do autor. Direitos reservados ao autor.

Copyright© 2019 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório Zambon, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada a profissionais de saúde.

2019006 - ManualDoençasColestaticas/Setembro/2019

Apoio



# Prefácio

Prezados colegas,

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) constituiu, em 2018, um Grupo de Interesse em Doenças Colestáticas e Autoimunes, formado por vários associados de renome internacional, com linha de pesquisa consolidada na área e/ou com dedicação rotineira no manejo e tratamento dos portadores dessas doenças, habitualmente negligenciadas no Sistema Único de Saúde (SUS), pela dificuldade de acesso adequado ao seu diagnóstico e tratamento. Realizamos, em 2015, o primeiro consenso brasileiro da SBH para o manejo dessas enfermidades, que foi atualizado em 2019, estando, atualmente, no prelo para publicação. Tivemos recentemente uma importante mudança nesse cenário, com a elaboração, por parte do Ministério da Saúde, do *Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas* (PDCT) para colangite biliar primária (CBP), primeira política pública voltada para sistematização do diagnóstico e tratamento da doença no âmbito do SUS.

Aproveitamos este momento para apresentar a vocês este manual didático, que visa à tomada de conduta no manejo e no tratamento das principais doenças

colestáticas e hepatite autoimune (HAI) na prática diária e, oportunamente, com a edição deste manual, homenageamos também dois dos mais importantes *experts* brasileiros em colestase e HAI, membros do nosso grupo de interesse e precursores do estudo dessas doenças no Brasil: os nossos amigos Eduardo Luiz Rachid Cançado e Gilda Porta, responsáveis não só por despertar meu interesse e entusiasmo no estudo dessas doenças, mas também pela formação de toda uma nova geração de membros da SBH, dedicados à pesquisa e à assistência a essas doenças cada vez mais frequentes nos ambulatórios de Hepatologia.

Aos dois colegas, nosso merecido reconhecimento.



Eduardo Luiz  
Rachid Cançado



Gilda Porta

**Boa leitura.**

**Paulo Lisboa Bittencourt**  
*Presidente da SBH, biênio 2018-2019*

# Autores

## **Alberto Queiroz Farias – 68791/SP**

*Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; livre-docente em Hepatologia; coordenador do Programa de Residência Médica*

## **Antonio Eduardo Benedito Silva – 39771/SP**

*Doutor em Medicina (Gastroenterologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo; professor associado de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo*

## **Cláudia Alexandra Pontes Ivantes – 15109/PR**

*Hepatologista pela Sociedade Brasileira de Hepatologia Médica do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba-PR; doutora em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná; professora substituta da Disciplina de Gastroenterologia de Universidade Federal do Paraná*

## **Cláudia Alves Couto – 28121/MG**

*Líder do Grupo de Interesse em Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune da Sociedade Brasileira de Hepatologia; especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); doutora em Gastroenterologia pela FMUSP; professora associada do Departamento de Clínica Médica da UFMG; coordenadora do Ambulatório de Fígado e do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG*

## **Cristiane Alves Villela Nogueira – 463623/RJ**

*Professora associada do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro; serviço de Hepatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro*

### **Daniel Ferraz de Campos Mazo – 107866/SP**

*Professor doutor da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); professor colaborador, gastroenterologista e hepatologista assistente-doutor do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)*

### **Debora Raquel Benedita Terrabuio – 100454/SP**

*Mestrado e doutorado em gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; médica assistente do Departamento de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; coordenadora clínica do Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

### **Edmundo Pessoa de Almeida Lopes – 7988/PE**

*Mestre e doutor em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; professor associado e coordenador da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de Pernambuco*

### **Eduardo Luiz Rachid Cançado – CREMESP 44657**

*Professor associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP; coordenador do Grupo de Doenças Hepáticas Autoimunes, Metabólicas e Hereditárias do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; pesquisador associado do Instituto de Medicina Tropical da FMUSP*

### **Elze Maria Oliveira Carvalho – 75147/SP**

*Doutora em Ciências Médicas (Gastroenterologia) pela Universidade Federal de São Paulo; professora da Disciplina de Clínica Médica (Gastroenterologia) do Centro Universitário Lusíada (Unilus); pesquisadora colaboradora da Universidade Federal de São Paulo*

### **Gilda Porta – 20466/SP**

*Livre-docente em Pediatria pela Universidade de São Paulo; médica da Unidade de Hepatologia e Transplante Pediátrico do Hospital Sírio Libanês, Hospital Infantil Menino Jesus e Hospital A C Camargo Cancer Center*



### **Janaína Luz Narciso-Schiavon – 8275/SC**

*Especialista em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e pela Federação Brasileira de Gastroenterologia; hepatologista pela Sociedade Brasileira de Hepatologia; doutora em Ciências (Gastroenterologia) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; professora adjunta IV de Gastroenterologia da Universidade Federal de Santa Catarina; médica gastroenterologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina*

### **Liana Machado de Codes Foulon – 12374/BA**

*Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia; médica da unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português de Salvador, Bahia; Médica hepatologista do HUPES da Universidade Federal da Bahia*

### **Liliana Sampaio Costa Mendes – 9067/DF**

*Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo; gastroenterologista do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal; especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia, em Hepatologia pela Sociedade Brasileira de Hepatologia e em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva*

### **Luciana Costa Faria – 29485/MG**

*Especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); doutora em Gastroenterologia pela UFMG; professora associada do Departamento de Clínica Médica da UFMG; hepatologista do Grupo de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG*

### **Luciana Lofêgo Gonçalves – 5513/ES**

*Professora adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo; chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo*

### **Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz – 40910/SP**

*Bolsista de Produtividade em Pesquisa ID do CNPq; doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo; professora associada de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo*

### **Michelle Harriz Braga – 109973/SP**

*Hepatologista do Grupo de Doenças Autoimunes e Metabólicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; hepatologista do Grupo de Transplante Hepático do hospital Dr. Euryclides de Jesus Zerbini*

### **Paulo Lisboa Bittencourt – 14498/BA**

*Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia; doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; coordenador da Unidade de Gastroenterologia de Hepatologia do Hospital Português, Salvador, Bahia*

### **Roberto José de Carvalho Filho – 103052/SP**

*Doutorado em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo; professor adjunto da Universidade Federal de São Paulo*

### **Vivian Rotman – 591169/RJ**

*Médica do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP); coordenadora do Ambulatório de Doenças Autoimunes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ*

## S U M Á R I O

- CAPÍTULO 1  
**12 Introdução e abordagem inicial da colestase**  
Elze Maria Oliveira Carvalho e Maria Lúcia Cardoso Games Ferraz
- CAPÍTULO 2  
**20 Colangite biliar primária**  
Cláudia Alves Couto e Luciana Costa Faria
- CAPÍTULO 3  
**28 Colangite esclerosante primária**  
Roberto José de Carvalho Filho e Antonio Eduardo Benedito Silva
- CAPÍTULO 4  
**34 Colestase por drogas**  
Michele Harriz Braga e Cristiane Alves Villela Nogueira
- CAPÍTULO 5  
**43 Colestases hereditárias**  
Gilda Porta e Eduardo Luiz Rachid Caçado
- CAPÍTULO 6  
**57 Colestase da gravidez**  
Daniel Ferraz de Campos Mazo e Vivian Rotman
- CAPÍTULO 7  
**65 Doença óssea**  
Luciana LoPêgo Gonçalves e Líliana Sampaio Costa Mendes
- CAPÍTULO 8  
**72 Prurido**  
Liana Machado de Codes Foulon e Cláudia Alexandra Pontes Ivantes
- CAPÍTULO 9  
**78 Fadiga e hipercolesterolemia**  
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e Janaína Luz Narciso-Schiavon
- CAPÍTULO 10  
**84 Hepatite autoimune**  
Debora Raquel Benedita Terrabuio e Gilda Porta
- CAPÍTULO 11  
**93 Síndromes de imbricamento**  
Alberto Queiroz Farias e Paulo Lisboa Bittencourt
- CAPÍTULO 12  
**99 Anexos**
- CAPÍTULO 13  
**115 Glossário**



# 1

## Introdução e abordagem inicial da colestase

*Elze Maria Oliveira Carvalho e Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz*

Colestase é definida por diminuição ou interrupção do fluxo biliar para o duodeno, por obstrução da árvore biliar intra ou extra-hepática, ou por alteração funcional do hepatócito. A redução no fluxo da bile pode ocorrer, em maior ou menor grau, em qualquer ponto entre as células hepáticas e o duodeno, o que permite classificar a colestase em extra-hepática (CEH) ou intra-hepática (CIH) (ver anexo I). A CEH resulta da obstrução da árvore biliar extra-hepática, nos ductos biliares principais, localizados fora do fígado ou ao nível do hilo hepático. A CEH pode ser de causa intrínseca ou extrínseca à árvore biliar extra-hepática. A CIH pode resultar de defeitos funcionais do hepatócito (CIH hepatocelular) ou de obstrução do fluxo




de bile, desde ramos de maior calibre da árvore biliar intra-hepática (ABIH) até o sistema biliar de pequenos ductos, representados pelos colangiólolos (CIH colangiocelular ou biliar). As tabelas 1-3 mostram de forma esquemática as principais causas de CIH e CEH.

Tabela 1: Causas de CIH hepatocelular

Esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica
Hepatite viral colestática
Doenças infiltrativas benignas (amiloidose, sarcoidose, doenças de depósito)
Colestase induzida por drogas
Colestases hereditárias (CH)
Colestase intra-hepática da gravidez (CIHG)
Lesões malignas infiltrativas hematopoiéticas e metastáticas
Síndromes paraneoplásicas: doença de Hodgkin, carcinoma renal
Malformações da placa ductal
Sepse
Nutrição parenteral total
Congestão passiva crônica do fígado

Tabela 2: Causas de CIH colangiocelular/biliar

Colangite biliar primária (CBP)
Colangite esclerosante primária (CEP)
Colangite esclerosante secundária
Colangite associada à IgG4



Colangite por <i>Cryptosporidium</i> , CMV, HIV, HTLV
Mucoviscidose
Colangite induzida por drogas
MalFormações da placa ductal: complexos de Von Meyenburg
Síndrome de Caroli e Fibrose hepática congênita
Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro
Histiocitose de células de Langerhans
Ductopenia idiopática

Tabela 3: Causas de CEH


<b>INTRÍNSECAS</b>
Cálculos de colédoco
Litíase intra-hepática (LPAC)
Estenoses <ul style="list-style-type: none"> <li>- Congênitas (atresia biliar extra-hepática)</li> <li>- Pós-operatória (ligadura iatrogênica do colédoco)</li> <li>- CEP</li> <li>- Colangite esclerosante secundária</li> <li>- Colangite associada à IgG4</li> <li>- Disfunção do esfíncter de Oddi</li> </ul>
Tumores benignos e malignos da árvore biliar extra-hepática
Cistos de colédoco com ou sem alterações na junção biliopancreática
Parasitas (áscaris, cisto hidático, Fasciola hepática)
Infeções: <i>Cryptosporidium</i> , CMV, HIV



EXTRÍNSECAS
Tumores benignos e malignos: neoplasias de pâncreas, vesícula biliar, estômago e duodeno; tumores da ampola de Vater
Pancreatite aguda ou crônica
Adenopatias metastáticas ou inflamatórias
Linfoma
Sarcoidose
Metástases (mama)
Cavernoma de veia porta (biliopatia portal)
Divertículos duodenais
Úlcera péptica penetrante

A bile é constituída por água, eletrólitos, ânions orgânicos (sais biliares e bilirrubina), lipídios (colesterol e fosfolipídios) e outros solutos, que atuam hidrofobicamente para formar micelas e emulsificar os ácidos graxos. Além de seu papel na digestão e absorção de gorduras, a bile tem várias outras funções homeostáticas (ver anexo II).

O transporte hepatobiliar é essencial para a produção de bile e secreção biliar de substâncias endógenas e exógenas. Uma falha nos mecanismos de transporte dos sais biliares pode ser o mecanismo principal das colestases ou consequência do efeito da colestase sobre as funções



dos hepatócitos. Nas duas situações, a célula hepática retém sais biliares. A retenção de sais biliares hidrofóbicos pode causar lesão da membrana hepatocitária, com comprometimento de sua função, produção de citocinas que estimulam a ação de fibroblastos, deposição de colágeno, fibrose progressiva e cirrose.

O fluxo biliar é modulado por dois mecanismos: 1) dependente do transporte de sais biliares e 2) independente do transporte de sais biliares. O principal determinante do fluxo biliar é o transporte ativo (ATP-dependente) de sais biliares na membrana apical do hepatócito para o canalículo biliar. O fluxo biliar independente de transporte de sal biliar pode ser atribuído à secreção de ânions orgânicos e glutatona e pela secreção ductular pelos colangiócitos. Os principais transportadores envolvidos no transporte biliar estão resumidos nos anexos III e IV. Defeitos na expressão ou função desses transportadores podem ser adquiridos (colestase induzida por drogas [capítulo 4]) ou geneticamente determinados (CH [capítulo 5]). Os principais genes associados à colestase e à função das proteínas que eles codificam estão descritas no anexo IV.

Clinicamente, a colestase caracteriza-se classicamente pela tríade: icterícia, colúria e hipocolia ou acolia fecal. Porém, a presença da icterícia não é uma condição obrigatória para o seu diagnóstico, sendo, muitas vezes, diagnosticada somente pela elevação de enzimas





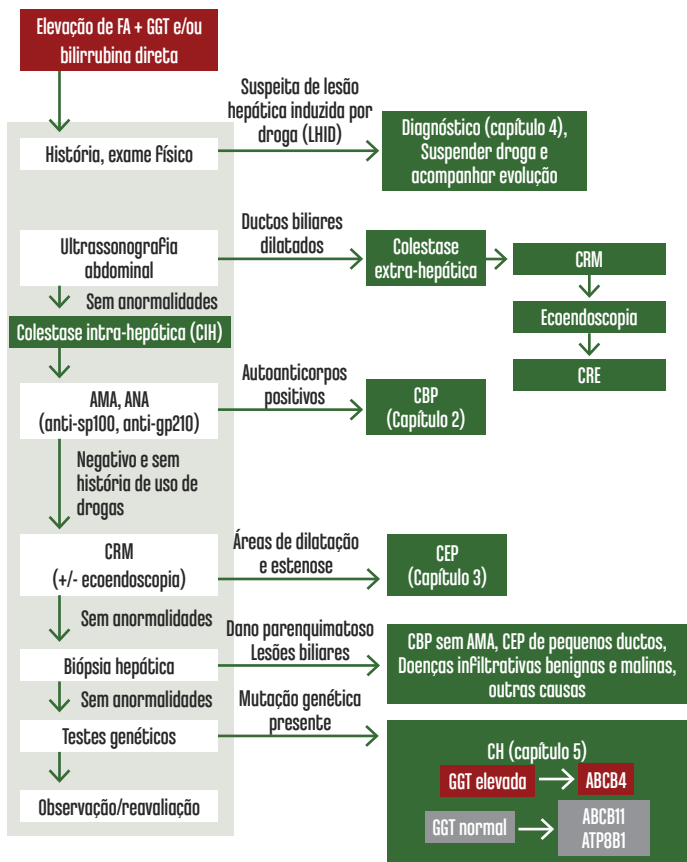
hepáticas canaliculares: fosfatase alcalina (FA) acima de 1,5 x limite superior da normalidade (LSN) e gama-glutamil transferase (GGT), acima de 3 x LSN e elevação sérica de sais biliares. A colestase é considerada crônica quando está presente há mais de seis meses.

Diante de um quadro colestático, devemos diferenciar se a causa é extra ou intra-hepática. Uma anamnese detalhada deve incluir a pesquisa de antecedentes cirúrgicos e doenças extra-hepáticas associadas e histórico de doenças colestáticas em familiares, além do uso de medicações até seis semanas antes do início do quadro. A ultrassonografia abdominal é o primeiro passo a seguir na escala de investigação diagnóstica, para identificar ou excluir dilatação de vias biliares intra e/ou extra-hepática. Sugere-se o algoritmo diagnóstico mostrado na figura 1.1 para a abordagem inicial das colestases.

Colangiorressonância por ressonância magnética (CRM) é uma opção segura e de maior sensibilidade para avaliar a árvore biliar. A ecoendoscopia é uma opção alternativa à CRM para avaliação de obstrução distal das vias biliares. Nos casos duvidosos, ou nos quais um procedimento é necessário para desobstrução da via biliar, a colangiografia retrógrada endoscópica à CRE pode ser necessária.

Se os métodos de imagem não mostrarem dilatação de vias biliares, compatível com CEH, causas intra-hepáticas devem ser pesquisadas (tabela 1). Em pacientes adultos

Figura 1.1: Algoritmo para manejo da colestase



Adaptado de: EASL J Hepatol, 2017;67:154-72 e EASL J Hepatol, 2009;51:237-267.  
 Abreviaturas: AMA: anticorpo antimitocôndria; ANA: anticorpo antinúcleo; CBP: colangite biliar primária; CEP: colangite esclerosante primária



com colestase crônica, o exame seguinte deve ser a pesquisa de anticorpo antimitocôndria (AMA) e pesquisas de padrões de anticorpo antinúcleo (ANA) específicos para CBP, pois a CBP (vide capítulo 2) representa a causa mais frequente de CIH crônica em adultos. Diante da negatividade desses últimos exames, deve ser solicitada a CRM para avaliar o diagnóstico de CEP (vide capítulo 3). Se CRM normal, deve-se solicitar biópsia hepática para investigar CBP AMA negativa, CEP de pequenos ductos, doenças infiltrativas benignas ou malignas, ou outras causas.

Caso a biópsia hepática seja inconclusiva, podem ser solicitados testes genéticos para investigação de CH (vide capítulo 5).

## Referências

- 1) EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009;51:237-67.
- 2) EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:145-172.
- 3) Traumer M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Ver*. 2003;83:633-671.
- 4) Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *Journal of Hepatology*. 2009;51:565-580.
- 5) Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010;139:1481-1496.



# 2

## Colangite biliar primária

*Cláudia Alves Couto e Luciana Costa Faria*

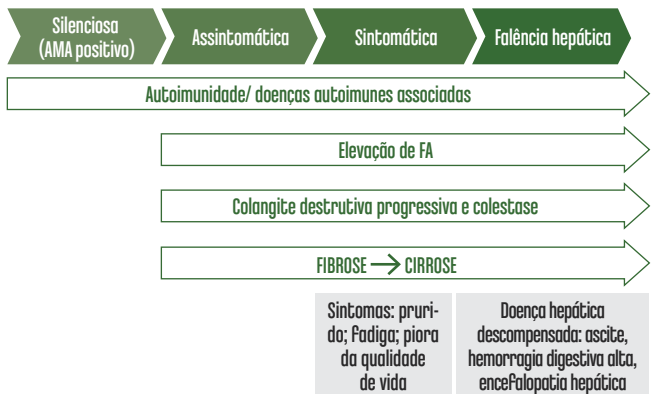
A CBP caracteriza-se por colestase crônica não obstrutiva progressiva, ocorrendo particularmente em mulheres após a quarta década de vida, sendo considerada a doença hepática autoimune (DHAI) mais comum. Sua prevalência é estimada em 1:1000 mulheres após os 40 anos. As alterações histológicas características de CBP na biópsia hepática são inflamação granulomatosa e destruição das células epiteliais dos ductos biliares intralobulares, associada à fibrose, e cirrose hepática (ver anexo V).

A doença é crônica, e a taxa de progressão é variável, dependendo de fatores genéticos e comorbidades associadas. A CBP, em última análise, causa cirrose, motivo pelo qual foi denominada originalmente de cirrose biliar primária. O nome foi recentemente alterado para refletir o que ocorre atualmente, uma vez que o

diagnóstico da CBP é cada vez mais realizado em pacientes assintomáticos e com estágios iniciais da doença. Além disso, a mudança do nome evita os estigmas associados ao termo cirrose.

A doença pode ser caracterizada em fases evolutivas. Na fase silenciosa, apenas a pesquisa do AMA é positiva (anexo VI e VII). A fase assintomática caracteriza-se pela elevação da FA na ausência de sintomas. Na fase sintomática, os sintomas mais frequentes são o prurido e a fadiga e podem impactar negativamente a qualidade de vida do paciente. A icterícia é sinal de doença em fase avançada. A fase final caracteriza-se pelas complicações da hipertensão portal e insuficiência hepática (figura 2.1).

Figura 2.1: Progressão da CBP – sem tratamento



É frequente a associação com outras doenças autoimunes, sendo as mais frequentes a síndrome de Sjögren, a esclerodermia e a síndrome CREST (tabela 1).

Tabela 1: Doenças autoimunes associadas à CBP

Associação mais frequentes	Síndrome Sjögren/ SICCA (50%)
	Esclerodermia
	Síndrome CREST
Associação menos frequentes	Tireoidite
	Artrite reumatoide
	Doença celíaca

Síndrome CREST: calcinose, Raynaud, alterações de motilidade esofágica.

Para o diagnóstico de CBP, deve-se seguir o algoritmo de abordagem inicial do paciente com colestase (vide capítulo 1) e, após exclusão de causas extra-hepáticas e solicitação de autoanticorpos específicos da CBP, recomenda-se a utilização dos critérios que constam na tabela 2. A presença de ao menos dois de três critérios é considerada suficiente para diagnóstico.

Tabela 2: Critérios diagnósticos para CBP

- 1) Elevação persistente de FA (superior a seis meses)
- 2) AMA > 1:40 por IFI ou anticomplexo 2-oxoácidos desidrogenase por ELISA ou *immunoblotting* ou ANA com padrão nuclear tipo membrana nuclear ou nuclear pontilhado com pontos isolados por IFI ou anti-sp100 ou anti-gp210 por ELISA
- 3) Biópsia hepática compatível com CBP, demonstrando colangite destrutiva não supurativa, granulomas e/ou células epitelioides e perda de ductos biliares interlobulares

AMA: anticorpo antimitocôndria; ANA: anticorpo antinúcleo; IFI: imunofluorescência indireta.



A reatividade do AMA na CBP está direcionada contra diferentes antígenos do complexo 2-oxoácido desidrogenase da membrana mitocondrial interna (tabela 3).


Tabela 3: Reatividade do AMA contra diferentes antígenos do complexo 2-oxoácido desidrogenase da membrana mitocondrial interna

Antígenos	Peso molecular (kDa)	%
PDC-E2	70-74	90-95
PDC-E3 (proteína X)	50-52	90-95
PDC-E1 $\alpha$	41	40-60
PDC-E1 $\beta$	36	<10
OGDC-E2	48-52	65-85
BCOADC-E2	52-56	50-55

PDC: complexo piruvato desidrogenase (PCD); OGDC: complexo alfacetoglutarato desidrogenase e BCOADC: complexo alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada.

Aproximadamente 10% dos pacientes com CBP podem ter AMA negativo à IFI e apresentar apenas positividade por *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) ou *immunoblotting* para um ou mais antígenos do complexo 2-oxoácido desidrogenase, que, convencionalmente, era designada como reatividade para anticorpo anti-M2 (ver anexo VIII).

A biópsia hepática não deve ser realizada rotineiramente, ficando reservada para quando há necessidade de diagnóstico diferencial ou diagnóstico de outras



doenças hepáticas associadas e, ainda, na ausência dos autoanticorpos marcadores da doença. A presença do AMA sem alteração da FA não é suficiente para o diagnóstico, uma vez que apenas um em cada seis pacientes com AMA positivo e FA normal desenvolve CBP em cinco anos. Ao diagnóstico, visando a determinar a melhor estratégia de acompanhamento clínico, recomenda-se o estadiamento da doença, utilizando-se métodos não invasivos, como elastografia hepática, marcadores de doença hepática avançada – como albumina e bilirrubinas – e, eventualmente, biópsia hepática, caso tenha sido realizada para diagnóstico.

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) é indicado como tratamento de primeira linha, sendo recomendado para todos os pacientes ao diagnóstico de CBP. O AUDC é um ácido biliar com propriedades coléreticas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes. Deve ser administrado continuamente na dose de 13mg/kg a 15mg/kg por dia, em dose única ou duas doses. Quando é necessária a administração concomitante de resinas sequestradoras de ácidos biliares (AB) para tratamento do prurido, o intervalo de quatro horas após a administração do AUDC deve ser observado.

O tratamento com AUDC associa-se à melhora dos exames bioquímicos e ao aumento da sobrevida livre de transplante hepático (TH). Pacientes com CBP em fase



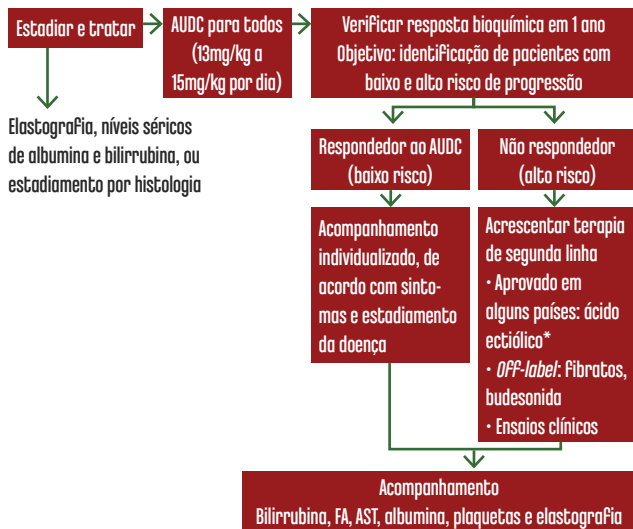


inicial e boa resposta ao tratamento apresentam sobrevida semelhante à da população geral. No entanto, aproximadamente 40% dos pacientes tratados não respondem ao AUCD e continuam com o risco de progressão da doença, sendo recomendada a avaliação da resposta terapêutica após um ano, para proposição de alternativas de segunda linha. Existem vários critérios associados à resposta terapêutica que podem ser utilizados após um ano de tratamento (figura 2.2). Um critério simples e prático que pode ser adotado consiste na utilização da FA > 2X valor de LSN, como critério de ausência de resposta. A abordagem terapêutica dos pacientes com CBP encontra-se resumida na figura 2.3.

Figura 2.2: Critérios de resposta terapêutica ao AUCD

Critério de resposta	Não resposta aos 12 meses de tratamento
<b>Definições binárias</b>	
Barcelona	Redução FA $\leq 40\%$ e FA $\geq 1 \times$ LSN
Paris I	FA $\geq 3 \times$ LSN ou AST $\geq 2 \times$ LSN ou bilirrubina $> 1$ mg/dl
Paris II	FA $\geq 1.5 \times$ LSN or AST $\geq 1.5 \times$ LSN or bilirrubina $> 1$ mg/dl
Rotterdam	Bilirrubina $\geq 1 \times$ LSN e/ou albumina $< 1 \times$ LSN
Toronto	FA $\geq 1.67 \times$ LSN
<b>Escores contínuos</b>	
UK-PBC	Bilirrubina, FA e AST (ou ALT) após 12 meses; Albumina e plaquetas – basal
GLOBE	Bilirrubina, FA, albumina e plaquetas após 12 meses; idade

Figura 2.3: Tratamento da CBP com AUCD



Adaptado de: EASL. J Hepatol. 2017;67:145-172.

\* droga não comercializada e não aprovada para uso no Brasil

Na ausência de resposta ao AUCD, pode-se tentar adicionar uma segunda droga. O ácido obeticólico foi licenciado como terapêutica de segunda linha para CBP, em associação ao AUCD para não respondedores ou isoladamente em intolerantes ao AUCD em alguns países. No entanto, o prurido é efeito colateral importante e, por vezes, limitante da terapêutica, e a droga não está aprovada para uso no Brasil. Os fibratos, especialmente bezafibrato 400mg/dia, têm sido associados a resultados promissores com normalização da FA em 67% dos pacientes tratados,



mas são necessários dados adicionais de segurança em longo prazo para confirmação de benefício. A resposta aos fibratos é melhor nas fases iniciais da doença e eles não devem ser usados na doença descompensada. Estudos pequenos mostram algum possível benefício com o uso da budesonida, que pode ser considerada em pacientes com maior evidência de atividade inflamatória de interface na biópsia. Existem ensaios clínicos em andamento com outras drogas promissoras para tratamento de segunda linha. Os pacientes com CBP têm redução significativa da qualidade de vida quando comparados à população normal, devido principalmente à presença de sintomas como prurido e fadiga, à presença de complicações da colestase e, também, a manifestações clínicas de doenças autoimunes extra-hepáticas associadas, que devem ser rastreadas e adequadamente tratadas.

## Referências

- 1) Bittencourt PL, Cançado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(Suppl 1):15-46.
- 2) Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017;67(1):145-172.
- 3) Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419.
- 4) Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2018;67:1890-1902.
- 5) Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P et al. A Placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2018;378:2171-2181.



# 3

## Colangite esclerosante primária

*Roberto José de Carvalho Filho e Antonio Eduardo Benedito Silva*

A CEP é uma doença hepática colestática crônica imunomediada, caracterizada por inflamação e fibrose da árvore biliar, levando à estenose multifocal dos ductos biliares. Sua etiologia é desconhecida. Predomina em homens (2:1) e a média de idade ao diagnóstico é de 40 anos. Associa-se, em cerca de 70% das vezes, à presença de doença inflamatória intestinal (DII). A doença tem curso clínico variável. Indivíduos assintomáticos podem ser diagnosticados ao investigar a causa de elevação das enzimas canaliculares: FA e GGT em exames de rotina. Em sintomáticos, prurido, dor no hipocôndrio direito e episódios de febre com calafrios são os achados mais comuns. Durante o curso clínico, a CEP pode ser complicada com o aparecimento de estenoses dominantes na via biliar extra-hepática (ABEH), com




consequente estase biliar e episódios de colangite supurativa. Com a progressão da doença, há o desenvolvimento de doença hepática avançada, com hipertensão portal e insuficiência hepática. A CEP é uma doença pré-maligna com risco aumentado de adenocarcinoma da vesícula biliar, de colangiocarcinoma e de câncer colorretal (CCR) naqueles com DII.

A CEP usualmente acomete toda a árvore biliar e está fortemente associada à DII. A associação mais frequente é com a retocolite ulcerativa. Habitualmente, são homens que, durante a apresentação clínica, estão assintomáticos e com estenoses biliares intra e extra-hepáticas. Mulheres com doença de Crohn apresentam mais comumente CEP de pequenos ductos.

Diagnostica-se CEP naqueles que apresentam colestase clínica e/ou laboratorial associada a um exame de imagem: CRM ou colangiografia retrógrada endoscópica (CRE) que demonstre alterações nos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos, com estreitamentos multifocais e dilatações segmentares (ver anexo IX-XI).

Nos testes hepáticos, a atividade das enzimas canaliculares está aumentada. Aminotransferases estão elevadas na maioria dos pacientes (duas a três vezes o LSN, entretanto, também podem ser normais. Normalmente, as bilirrubinas estão normais ao diagnóstico, e os auto-anticorpos podem estar presentes sem qualquer significado clínico.



Pacientes com características clínicas, laboratoriais e histológicas de CEP, porém com colangiografia normal, são classificados como CEP de pequenos ductos. O diagnóstico diferencial com outras causas de CIH, nessa situação, é bastante desafiador. A presença de DII concomitante, assim como a exclusão de outras causas, favorece o seu diagnóstico (ver figura 1.1).

A biópsia hepática deve ser realizada naqueles que têm suspeita de CEP de pequenos ductos. Naqueles em que o diagnóstico da CEP é feito pela CRM ou CRE, a biópsia hepática não é necessária. Quando se suspeita de CEP de pequenos ductos ou quando há dúvida quanto à presença de síndrome de sobreposição, a biópsia deve ser sempre indicada. Essa última situação é suspeitada quando ocorrem elevações desproporcionais das aminotransferases, especialmente se o ANA e/ou anticorpo antímúsculo liso (AML) forem positivos, e/ou se a IgG sérica estiver aumentada.

Achados histológicos podem fazer o diagnóstico da CEP. Entretanto, em estágios iniciais da doença, são inespecíficos, diagnosticando-se apenas sua natureza hepatobiliar. Fibrose concêntrica periductal (aspecto em casca de cebola) é característica clássica da CEP (ver anexo XII), mas seu achado é infrequente e também pode ser encontrada nas colangites secundárias.

Causas secundárias a serem excluídas no diagnóstico diferencial incluem condições heterogêneas, tais como




infecções, iatrogenia, isquemia, trauma, obstrução por coledocolitíase, cirurgia biliar prévia, anormalidades congênicas das vias biliares e neoplasias dos ductos biliares. A colangite esclerosante associada à IgG4 é um importante diagnóstico diferencial para CEP. Foi descrita em pacientes com pancreatite e níveis elevados de IgG4. Ocorre predominantemente em homens idosos, e a história natural é diferente, com boa resposta à corticoterapia (tabela 1).

Tabela 1: Diagnóstico diferencial da CEP

Colangite esclerosante secundária
Colangiocarcinoma
Colangite esclerosante associada à IgG4
HAI
Histiocitose X
Colangiopatia associada à infecção pelo HIV ( <i>Cryptosporidium parvum</i> , CMV, <i>Enterocytozoon bieneusi</i> e <i>Isospora sp.</i> )
Coledocolitíase
Estenose dos ductos biliares
CBP
Tumores na região da papila duodenal

Devido à associação com DII, colonoscopia com múltiplas biópsias deve ser solicitada na avaliação inicial de todos os pacientes com CEP, mesmo que assintomáticos.

Não há tratamento farmacológico que comprovadamente seja capaz de modificar a história natural da CEP.



Entretanto, o AUDC tem sido amplamente utilizado no manejo de pacientes com CEP. Baseando-se em resultados de meta-análises, doses intermediárias (17mg/kg a 23mg/kg por dia) podem induzir resposta bioquímica e histológica, sem associação com eventos adversos graves, mas com impacto ainda incerto sobre a sobrevida.

Durante o tratamento com AUDC, os pacientes devem ser monitorados periodicamente com dois objetivos principais: determinar resposta ao tratamento e identificar eventual progressão da doença. Recentemente, estudos identificaram que portadores de CEP que apresentem redução significativa do nível sérico da FA, definida como normalização da FA ou redução para níveis inferiores a 1,5 x o LSN em qualquer momento do seguimento ou redução  $\geq 40\%$  após um ano de tratamento com AUDC, têm evolução clínica favorável. Embora esses critérios careçam de validação, eles podem ser úteis para fins prognósticos. Não existem outras alternativas farmacológicas para o tratamento específico da CEP. Agentes antifibróticos, antimicrobianos, imunobiológicos e imunossupressores não se mostraram eficazes e/ou seguros, e o seu uso não é recomendado.

Quanto à incidência de neoplasias, ensaios clínicos concluíram não haver impacto significativo do uso de AUDC na incidência de colangiocarcinoma e do câncer de vesícula biliar. Quanto ao câncer colorretal, o impacto do uso do AUDC permanece indefinido.





O tratamento endoscópico está indicado na presença de estenoses dominantes sintomáticas, que ocorrem em 10%-30% dos casos de CEP. Os mais propensos a serem beneficiados são os pacientes ictericos com piora bioquímica progressiva ou colangites de repetição e os que apresentem estenoses dominantes extra-hepáticas. O tratamento endoscópico das estenoses resulta em melhora clínica e bioquímica em cerca de 80% dos pacientes não cirróticos.

O TH é tratamento eficaz na CEP. A sobrevida média após transplante é de 93% em um ano e 86% em cinco anos. Cerca de 20% dos pacientes vão ter recorrência da doença no enxerto em até cinco anos.

## Referências

- 1) Aljiffry M, Renfrew P, Molinari M et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB*. 2011;13:79-90.
- 2) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, and Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660-78.
- 3) Chapman RW. Update on primary sclerosing cholangitis. *Clinical Liver Disease*. 2017;9:107-10.
- 4) European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009;51:237-67.
- 5) Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382:1587-99.
- 6) Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:646-59.
- 7) Vierling JM. Primary Sclerosing Cholangitis. In: Schiff ER, Maddrey WC, Rajender Reddy K (eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. 12 ed. Wiley-Blackwell; 2018. p. 491-522.
- 8) Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67:1298-1323.



# 4

## Colestase por drogas

*Michele Harriz Braga e Cristiane Alves Villela Nogueira*

A lesão hepática induzida por drogas (do inglês *drug induced cholestasis* – DILI) pode ser classificada de acordo com sua apresentação clínica ou diagnóstico histológico, quando este é disponível. O diagnóstico clínico, em geral, é baseado na presença de sintomas e nas alterações laboratoriais. No caso da lesão colestática induzida por droga (LCID), observa-se predomínio de elevação da FA, em geral superior a duas vezes o LSN, e uma relação alanina aminotransferase (ALT)/FA < 2. Na investigação da colestase clínica/laboratorial, é mandatório a exclusão de obstrução das vias biliares por método de imagem (vide capítulo 1). Para o diagnóstico de DILI, é imprescindível a exclusão de outras causas de colestase. Em relação ao quadro clínico, os pacientes podem apresentar-se assintomáticos, com elevação isolada das enzimas canaliculares,



ou com icterícia, prurido e sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar geral e adinamia.

O escore não invasivo, *Roussel Uclaf Assesment Model* (RUCAM), pode ser utilizado na prática clínica para auxiliar na relação de causalidade entre a droga suspeita e o quadro clínico (figura 4.1). São avaliados tempo de surgimento do evento, duração da reação, fatores de risco, terapia concomitante, exclusão de outras causas, dados prévios de hepatotoxicidade e readministração da droga. De acordo com a pontuação obtida, podemos classificar o evento em: > 8, altamente provável; 6-8, provável; 3-5, possível; 1-2, improvável; e zero, excluído.

Figura 4.1: Diagnóstico de DILI de critérios de causalidade RUCAM

	Hepatocelular		Coletática/misto		Pontuação
<b>1. Tempo de surgimento do evento</b>					
	Tratamento inicial	Tratamento subsequente	Tratamento inicial	Tratamento subsequente	Escore
Desde o início da droga					
Sugestivo	5 a 90 dias	1 a 15 dias	5 a 90 dias	1 a 90 dias	+2
Compatível	< 5 ou > 90 dias	> 15 dias	< 5 ou > 90 dias	< 5 ou > 90 dias	+1
Interrupção da droga	≤ 15 dias	≤ 15 dias	≤ 30 dias	≤ 30 dias	+1
Nota: Se a reação começar antes do início da medicação ou > 15 dias (hepatocelular)/> 30 dias (coletática) após a suspensão, a lesão hepática não está relacionada à droga, não sendo possível calcular o RUCAM					

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
2. Duração da reação	Alteração de ALT entre o pico e o LSN	Alteração de FA (ou BT) entre o pico e o LSN	Escore
Após a suspensão da droga			
Altamente sugestivo	Queda $\geq$ 50% em 8 dias	Não se aplica	+3
Sugestivo	Queda $\geq$ 50% em 8 dias	Queda $\geq$ 50% em 180 dias	+2
Compatível	Não se aplica	Queda $<$ 50% em 180 dias	+1
Inconclusivo	Nenhuma informação ou queda $\geq$ 50% após o 30º dia	Persistente ou aumento ou sem informações	0
Contra o perfil do medicamento	Queda $<$ 50% após 30 dias ou aumento recorrente	Não se aplica	-2
Se o medicamento não é interrompido			
Inconclusivo	Todas as situações	Todas as situações	0

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
3. Fatores de risco	Álcool	Álcool ou gravidez	Escore
Álcool ou gravidez	Presente	Presente	+1
	Ausente	Ausente	0
Idade	$\geq$ 55 anos	$\geq$ 55 anos	+1
	$<$ 55 anos	$<$ 55 anos	0

	Pontuação
4. Terapia concomitante	Escore
Nenhuma droga, ou sem informação, ou uso de drogas concomitantes com intervalo de surgimento da alteração incompatível	0
Droga concomitante com intervalo de surgimento da alteração compatível ou sugestivo	-1
Droga concomitante conhecida como hepatotóxica e com intervalo de surgimento da alteração sugestiva ou compatível	-2
Droga concomitante com evidência de seu papel nesse caso (reestimulação positiva ou teste validado)	-3



	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
<b>5. Exclusão de outras causas</b>			<b>Escore</b>
<b>Grupo I (6 causas)</b>			
Infeção viral recente por VHA (IgM anti-VHA) ou	Todas as causas – grupos I e II - razoavelmente excluídas		+2
VHB (AgHBs e/ou IgM anti-HBc) ou	As 6 causas do grupo I excluídas		+1
VHC (anti-VHC e/ou RNA-VHC)	5 ou 4 causas do grupo I excluídas		0
Obstrução biliar (ultrassonografia)	Menos que 4 causas do grupo I excluídas		-2
Alcoolismo (AST/ALT>2)			
Histórico recente de hipotensão aguda, choque ou isquemia (últimas 2 semanas)			
<b>Grupo II (2 causas)</b>			
Complicações de doenças subjacentes	Nenhuma causa provável por medicamentos		-3
Contexto clínico e sorológico sugerindo infeção por citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV) ou herpes-vírus	As 6 causas do grupo I excluídas		

	Pontuação
<b>6. Dados prévios de hepatotoxicidade</b>	
<b>Escore</b>	
Reação descrita na bula do medicamento	+2
Reação publicada na literatura médica, mas não descrita na bula	+1
Reação desconhecida	0

	Hepatocelular	Colestático/misto	Pontuação
7. Readministração	Álcool	Álcool ou gravidez	Escore
Positiva	Duplicação da ALT com medicamento único, porém dentro do LSN	Duplicação da FA ou BT com medicamento único	+3
Compatível	Duplicação da ALT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	Duplicação da FA ou BT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	+1
Negativa	Aumento da ALT, porém dentro do LSN nas mesmas condições da 1ª administração	Aumento da FA ou BT, porém dentro do LSN nas mesmas condições da 1ª administração	-1
Não realizada ou não interpretável	Outras situações	Outras situações	0

A etiopatogenia da LCID envolve a interação à droga ou haptenos com receptores transmembrana, responsáveis pela homeostase biliar, em pacientes susceptíveis, particularmente *bile salt export pump* (BSEP) e MDR3. Mutações em genes que codificam esses receptores, respectivamente ABCB11 e ABCB4 (anexos III e IV), podem elevar em três vezes o risco de LCID.

Para que ocorra hepatotoxicidade, é necessária a associação entre fatores relacionados às drogas (propriedades químicas e dosagens) e fatores de susceptibilidade dos indivíduos expostos (tabela 1).



Tabela 1: Fatores relacionados a maior risco de LCID

<b>Propriedades químicas das drogas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Drogas mais associadas a padrões hepatocelulares ou mistos por presença de componente lipídico (quinolonas)</li><li>• Doses &gt; 50mg maior risco de LCID</li><li>• Drogas com maior excreção biliar</li></ul>
<b>Idade</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avançada (LCID ocorre em 60% dos casos em indivíduos acima de 60 anos)</li></ul>
<b>Alterações de susceptibilidade individual</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mutações no gene ABCB4 (LCID por estrogênios)</li><li>• Mutações no gene ABCB11: (LCID por uso de anabolizantes esteroides)</li><li>• HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 (LCID por uso de amoxicilina/clavulanato)</li><li>• CBP</li></ul>

Em relação ao tempo de apresentação e duração das manifestações clínicas e/ou laboratoriais, as lesões hepáticas podem ser classificadas em agudas ou crônicas (quando prolongam-se por mais de três meses) e subclassificadas pelo tipo de lesão (tabela 2) (ver anexos XIII-XV).

Tabela 2: Tipos de LCID de acordo com os seus respectivos achados histológicos

Aguda		
Coletase pura	Achados histológicos	Diagnóstico diferencial
	<i>Plugs</i> biliares nos canálculos ou hepatócitos em zona 3. Inflamação, necrose, degeneração hepatocitária e lesão de ductos biliares não é comum	Sepse Insuficiência cardíaca congestiva Pós-operatório
Hepatite colestatática	Achados histológicos	Diagnóstico diferencial
	<i>Plugs</i> biliares e inflamação hepatocelular, presença de eosinófilos e infiltrado inflamatório portal	Hepatites virais HAI CEH

## Crônica

Síndrome do desaparecimento dos ductos biliares:

Desaparecimento dos ductos biliares (< 50% dos espaços porta com ducto biliar em fragmento de biópsia com mais de dez espaços porta)

Colangite esclerosante secundária:

Quadro de colangite esclerosante com alterações morfológicas na árvore biliar à CRM, associado principalmente ao uso de antineoplásicos por infusão arterial

Várias drogas e xenobióticos podem levar à lesão hepática induzida por drogas (LHID). As tabelas 3 e 4 relacionam as principais drogas que levam à colestase aguda e à colestase crônica, respectivamente. Sugere-se consulta à base de dados on-line do NIH (<<http://livertox.nlm.nih.gov>>), para avaliação de imputabilidade de uma droga particular em relação à LCID.

Tabela 3: Principais drogas e xenobióticos associados a LCID aguda tipo colestase pura ou hepatite colestatística

Colestase pura	Hepatite colestatística
Anticoncepcionais orais	Antibióticos: penicilinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, tetraciclina
Anabolizantes esteroides	Anti-fúngicos: terbinafina, griseofulvina, cetozazol, itraconazol
Warfarina	Antirretrovirais: estavudina, didanosina, nevirapina
Tiabendazol	Anti-inflamatórios: diclofenaco, sulindac, piroxicam, ibuprofeno, fenilbutazona, ouro, penicilamina, alopurinol, azatioprina
	Psicotrópicos: clorpromazina, proclorperazina, flufenazina, tioridazina, antidepressivos tricíclicos, risperidona, duloxetina, benzodiazepínicos






Tabela 4. Principais drogas e xenobióticos associados à LCID crônica

Colestase crônica com ou sem síndrome do desaparecimento dos ductos biliares	
Psicotrópicos	Clorpromazina, imipramina, carbamazepina, amitriptilina, haloperidol, ciproheptadina, Fenitoína
Antibióticos	Amoxicilina + clavulanato, Flucloxacilina, quinolonas, clindamicina, sulFametoxazol/trimetoprima, sulFonamidas, macrolídeos e tetraciclina
AINES	Diclofenaco, ibuprofeno
Outros	Amiodarona, metimazol, clorpropamida, tamoxifeno

Tabela 5: Peculiaridades das LCID induzidas pelas drogas hepatotóxicas mais comuns

Antibióticos	Amoxicilina/clavulanato: principal antibiótico indutor de LHID (EUA)
	SulFametoxazol e trimetoprima: quarta droga mais comumente relacionada à DILI, com padrão colestático em 60% dos casos e necessidade de TH em 10% dos casos
	Quinolonas: podem induzir hepatite colestática e, mais raramente, síndrome do desaparecimento dos ductos biliares
AntiFúngicos	Terbinafina: pode induzir LCID grave
Psicotrópicos	Clorpromazina: droga da classe com maior potencial de induzir hepatite colestática, ductopenia e cirrose de padrão biliar
Anti-inflamatórios	Diclofenaco: mais comumente provoca lesão hepatocelular, mas pode também apresentar padrão de colestase
	Ibuprofeno: pode induzir a ductopenia
Imunossupressores	Azatioprina: pode induzir a hepatite colestática nos primeiros três meses de terapia
Contraceptivos orais	Estrógenos podem induzir a colestase em período médio de 60 dias, podem também induzir alterações hepatocelulares na mesma frequência



A suspensão da medicação suspeita geralmente é suficiente para a resolução do quadro, mas, em alguns casos, a queda da FA ocorre mais lentamente, podendo atingir a normalidade em meses (vide figura 1.1). Embora o uso do AUDC não esteja bem estabelecido para esse tipo de lesão, este pode ser empregado devido as suas propriedades coleréticas, antiapoptóticas e anticitotóxicas.

O manejo do prurido é realizado de acordo com sua intensidade, podendo ser necessárias as resinas de troca (colestiramina) ou, para casos mais brandos, apenas anti-histamínicos.

Poucos casos evoluem para insuficiência hepática aguda e necessidade de TH, nas formas agudas. Uma minoria, pouco expressiva, evolui para colestase crônica, ductopenia com cirrose hepática e suas complicações, podendo também ser necessário o TH.

## Referências

- 1) Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun.* 2017;1:726-735
- 2) Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology.* 2008;47:2003-2009.
- 3) Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J et al; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148:1340-1352.e1347.
- 4) Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59:661-670.
- 5) United States National Library of Medicine; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox® [Internet]. Disponível em: <<http://livertox.nlm.nih.gov>>.



# 5

## Colestases hereditárias

*Gilda Porta e Eduardo Luiz Rachid Cançado*

As CH constituem um grupo heterogêneo de doenças crônicas, as quais se iniciam, na maioria das vezes, na infância, com características clínicas semelhantes e com mecanismos patogênicos diferentes. As alterações envolvidas na patogênese dessas afecções podem ocorrer na embriogênese, por mutações nos transportadores canaliculares de sais biliares ou fosfolípidos (anexos III e IV) ou alterações na biossíntese dos AB. Essas entidades isoladamente são raras, mas, em conjunto, adquirem importância no diagnóstico diferencial das colestases, especialmente em pacientes pediátricos. Por outro lado, podem se manifestar mais tardiamente na idade adulta, particularmente na presença de variantes genéticas associadas a déficit funcional menor nos transportadores canaliculares. As principais CH estão descritas na tabela 1. Detalhamento

maior da função dos transportadores biliares associados a diferentes fenótipos pode ser encontrado nos anexos III e IV. A depender do fenótipo e genótipo, a doença hepática pode não ser progressiva. Pode ocorrer melhora dos sinais clínicos e laboratoriais na infância ou, outras vezes, evoluir para cirrose biliar com sinais de hipertensão portal, insuficiência hepática, CHC e necessidade de TH. A prevalência ainda é desconhecida, mas estima-se que a incidência varie entre 1:50 mil a 1:100 mil nascidos vivos. No diagnóstico diferencial das CH, é importante levar em consideração: 1) quadro clínico; 2) idade inicial ao acometimento; 3) história familiar; 4) manifestações extra-hepáticas associadas e 5) níveis de GGT e sais biliares.

Tabela 1: Tipos de CH

Síndrome de Alagille	JAG1 e NOTCH2
Coletase intra-hepática Familiar progressiva	PFIC
Deficiência de FIC	PFIC 1
Deficiência de BSEP	PFIC 2
Deficiência de MDR3	PFIC 3
Deficiência de TJP2	PFIC 4
Deficiência de FXR	PFIC 5
Deficiência de Miosina 5B	PFIC 6
CIH recorrente benigna	BRIC
Deficiência parcial de ATP8B1	BRIC 1
Deficiência parcial de BSEP	BRIC 2
Coletitase associada a baixos níveis de Fosfolípidos (LPAC)	
Deficiência parcial de MDR3	



Colestase intra-hepática da gestação
Deficiência parcial de ATP8B, BSEP, MDR3 e FXR
Mucoviscidose
Deficiência de CFTR ( <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> )
Deficiência de $\alpha$ 1-antitripsina
Alterações na biossíntese dos AB
Defeito da síntese de AB HSD3B7 AKR1D1 (SRD5B1) CYP7B1
Defeitos da conjugação de AB BAAT Xantomatose cerebrotendinosa CYP27A1

## Síndrome de Alagille

Colestase hereditária intra-hepática mais frequente, de herança autossômico-dominante, com penetrância reduzida e variável com incidência em 1:40 mil a 1:70 mil nascidos vivos. Caracteriza-se por acometimento de vários órgãos, com expressão variável (tabela 2), mais frequente no sexo masculino, associada a mutações dos genes JAG1 e NOTCH2, que codificam proteínas responsáveis pela sinalização NOTCH durante o desenvolvimento embrionário. Na síndrome de Alagille, a colestase é persistente em consequência da rarefação dos ductos biliares interlobulares (ductopenia). O prurido surge ainda nos primeiros três a cinco meses de vida, podendo ser leve ou muito intenso. Laboratorialmente, observa-se elevação em graus variáveis

da bilirrubina conjugada, aumentos discretos das aminotransferases e elevações significantes de FA, GGT, sais biliares e colesterol. A função hepática na maioria dos casos está inicialmente preservada ao diagnóstico, mas o prognóstico é variável e a progressão para cirrose ocorre em 10%-20% dos casos. A morbidade está relacionada com as complicações referentes à colestase crônica, às anomalias cardíacas, à presença de infecções e ao aparecimento de hipertensão portal. Raramente, há progressão para carcinoma hepatocelular. Nos casos em que não há resposta ao tratamento clínico ou o prurido é intratável, a cirurgia de derivação biliar parcial e o TH devem ser considerados, para melhora da qualidade de vida.

As outras alterações descritas na tabela 2 podem ser pouco aparentes, devendo ser rastreadas em todos os portadores de colestase, inclusive na idade adulta.

O diagnóstico clínico baseia-se no achado de pelo menos três das características descritas (tabela 2).

Tabela 2: Características da síndrome de Alagille

<b>Envolvimento hepático (95%)</b>	Colestase, hiperbilirrubinemia, prurido, xantomas, xantelasmas e cirrose (ductopenia)
<b>Envolvimento cardíaco (52%-85%)</b>	Estenose pulmonar periférica, tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, comunicação septal ventricular, ducto arterioso patente, coarctação da aorta
<b>Fácies dismórfica (70%-88%)</b>	Nariz plano com a ponta bulbosa, olhos profundos e espaçados, mandíbula pequena com queixo pontiagudo, rima bucal para baixo e Fronte proeminente (ver anexo XVI)



<b>Envolvimento ocular (56%-90%)</b>	Embriotoxon posterior com linhas de Schwalbe proeminentes, deformidade de pupila, glaucoma congênito, alterações pigmentares retinianas
<b>Envolvimento esquelético (33%-87%)</b>	Vértex em barboleta, hemivértex e/ou fraturas patológicas de ossos longos, espinha bifida incompleta ou diminuição da distância interpedicular na espinha lombar, encurtamento das falanges distais e da ulna, deformidades de articulações particularmente no adulto, semelhantes às da artrite reumatoide
<b>Envolvimento renal (41%)</b>	Displasia renal, mesangiolipidose glomerular, acidose tubular renal
<b>Alterações vasculares (6%)</b>	Aneurismas, síndrome de moyamoya, alterações nas artérias cerebrais e renais; as percentagens entre parênteses referem-se à frequência de acometimento em diferentes casuísticas

Outras anormalidades podem ser encontradas, como: voz estridente e aguda; nefropatia membranosa com depósitos de lípidos na membrana basal tubular e glomerular, duplicação da pelve renal, fibrose intersticial, doença renal tubulointersticial, cistos medulares; insuficiência pancreática; baixa estatura, retardo mental; acometimento auditivo, hipogonadismo.

### **Mucoviscidose (Fibrose cística)**

É a doença autossômica recessiva mais comum em caucasóides, causada e associada a mutações no gene CFTR, que provoca déficit funcional do CFTR e, conseqüentemente, menor secreção de cloro e maior reabsorção de sódio pelas células exócrinas, levando a uma maior viscosidade do muco. Essas alterações ocorrem em diversos órgãos-alvo, incluindo, principalmente, o trato

respiratório, mas também o pâncreas, o tubo digestivo e o fígado. O quadro clínico é variado (tabela 3).

Tabela 3: Quadro clínico da mucoviscidose

Íleo meconial, colestase e infecções respiratórias no neonato

Retardo no crescimento, anemia, criptorquidia, sinusite, pneumonia, obstrução intestinal e insuficiência pancreática em crianças

Bronquite crônica, asma, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecções respiratórias recorrentes por *Pseudomonas aeruginosa*, sinusite, insuficiência pancreática, pancreatite aguda recorrente, cirrose biliar focal, colelitíase, cirrose com hipertensão portal no adulto

Considera-se que haja envolvimento hepático quando se observam mais de dois dos seguintes parâmetros: 1) hepatomegalia ou esplenomegalia; 2) elevação AST/ALT ou GGT e 3) alterações ultrassonográficas de envolvimento hepático e envolvimento hepático grave, com manifestações de cirrose. O diagnóstico pode ser feito por triagem neonatal, pela dosagem de tripsinogênio imunorreativo em duas amostras ou na presença de suspeita diagnóstica pelo teste do suor (positivo quando o cloro  $> 60\text{mEq/l}$  em duas amostras) ou pela pesquisa de mutações no gene CFTR, com achado de ao menos duas mutações positivas. O manejo das complicações respiratórias e gastrointestinais da mucoviscidose não será abordado neste manual, mas o emprego do AUDC tem sido associado à melhora bioquímica, sem impacto na sobrevida dos pacientes.






### Deficiência de alfa-1 antitripsina (A1AT):

É uma doença autossômica recessiva de expressão codominante (PiZZ), devido a mutações no gene SERPINA1, que codifica a A1AT. A proteína mutada perde sua principal função, que é a inibição da protease neutrofílica para prevenção de dano pulmonar (enfisema), e pode se acumular no fígado, levando às alterações hepáticas da doença. O diagnóstico fenotípico é feito pela presença das variantes PI (*protein inhibitor*) ZZ e, mais raramente, MZ e SZ. As manifestações clínicas estão descritas na tabela 4. O diagnóstico pode ser acentuado pela eletroforese de proteínas e dosagem sérica da alfa-1

Tabela 4: Manifestações clínicas da deficiência de alfa-1 antitripsina

	Lactentes / Crianças	Adultos
Alimentação insuficiente	+	
Retardo do crescimento	+	
Hepatite colestática	+	+
Fibrose hepática	+	+
Cirrose	+	+
Carcinoma hepatocelular	+	+
Insuficiência hepática	+	+
Paniculite		+
Enfisema		+
Asma	+	
Bronquite	+	
Pneumonia	+	
Atelectasia	+	



antitripsina, e confirmado pela fenotipagem ou teste genético. A biópsia hepática raramente é necessária.

### **Colestases Familiares intra-hepáticas progressivas (PFIC)**

As doenças classificadas como PFIC correspondem a um grupo de doenças hereditárias, autossômicas recessivas, responsável por 10% a 15% das causas de indicações de TH na infância. São doenças raras, e a incidência ainda é desconhecida, estimada em 1:50 mil a 1:100 mil nascidos vivos. De acordo com o fenótipo e genótipo, são classificadas em PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4, PFIC5 e PFIC6. A PFIC3 também pode se manifestar na adolescência e idade adulta. Além disso, um percentual variável de indivíduos adultos (21%-27%) com colestase crônica ou cirrose biliar de causa ignorada pode apresentar mutações nos genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4 e TJP2.

As principais características dos diferentes tipos de PFIC estão resumidas na figura 5.1. Na infância, suspeita-se de colestase familiar quando o paciente tem história clínica de colestase de origem indeterminada, após excluirmos as causas mais comuns, como atresia biliar, deficiência de alfa-1 antitripsina, mucoviscidose, CEP, síndrome de Alagille e CEH. A dosagem elevada de sais biliares exclui doenças do erro inato da síntese dos sais biliares. Pacientes com PFIC1, PFIC2, PFIC4, PFIC5 e PFIC6 têm níveis normais ou discretamente elevados de GGT, e aqueles com PFIC3 têm níveis elevados de GGT.




Ocasionalmente, pacientes com PFIC5 têm níveis elevados de GGT. A combinação dos dados clínicos, laboratoriais e histológicos auxilia muito para diferenciar as PFIC (figura 5.1). A PFIC3 pode acometer indivíduos na idade adulta em cerca de 30% dos casos.

Figura 5.1: Diagnóstico diferencial das PFIC

PFIC	PFIC1	PFIC2	PFIC3	PFIC4	PFIC5	PFIC6
Gene	ATP8B1	ABCB11	ABCB4	TJP2	NR1H4	MYO5B
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3	TJP2	FXR	myosina
GGT	normal	normal	elevada	normal	normal	normal
Outros Fenótipos associados	CIHG BRIC1	CIHG LCID BRIC2	CIHG LCID LPAC		CIHG	
Curso da doença	Progressivo Prurido	Progressivo Risco de CC e CHC Prurido Recorrência pós-TH	Progressivo Prurido leve Risco de CC e CHC	Rapidamente progressivo Prurido Risco de CHC	Rapidamente progressivo Prurido	Lentamente progressivo Prurido
Manifestações extra-hepáticas	Má absorção Diarreia Pancreatite Déficit de audição			Sintomas pulmonares e neurológicos	Coagulopatia	Doença de inclusão das microvilosidades
Risco de colelitíase		Elevado (30%)	Elevado			

Abreviações: CC: colangiocarcinoma, CHC: carcinoma hepatocelular

O tratamento farmacológico geralmente é ineficaz na PFIC1. Derivação biliar parcial pode se associar à melhoria



dos sintomas, mas, na presença de cirrose descompensada, deve-se indicar TH, que não tem impacto no controle das manifestações extra-hepáticas da doença. O uso do AUCD pode ser aventado na PFIC2, mas a maioria dos pacientes apenas se beneficia com derivação biliar parcial ou TH. A PFIC2 pode recorrer no pós-operatório do TH. Uso de AUCD se associa à melhora bioquímica na PFIC3, sendo o TH reservado para casos com refratariedade ou de apresentação ou evolução mais grave. A experiência no manejo das PFIC4-6 é mais limitada, tendo sido o TH indicado na presença de colestase progressiva e insuficiência hepática em poucos casos.

### Erros inatos da síntese dos sais biliares

As alterações da síntese dos AB são classificadas em primárias e secundárias. As primárias são decorrentes de deficiências congênitas das enzimas envolvidas na síntese do ácido cólico e do ácido quenodesoxicólico. As secundárias são decorrentes de desordens peroxisomais, como a síndrome de Zellweger e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, ocasionada pela deficiência da enzima D7-desaturase. Os erros inatos da síntese dos AB são responsáveis por 1%-2% das hepatopatias em crianças e adolescentes, o que faz deles uma importante categoria de doenças hepáticas metabólicas nessa faixa etária (figura 5.2).



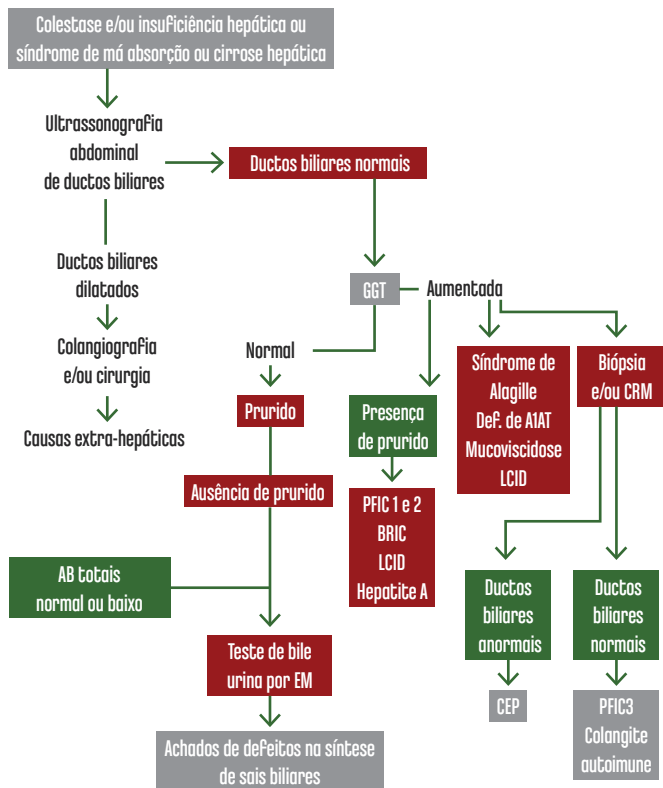
Figura 5.2: Principais causas de colestase atribuídas a erros inatos do metabolismo

Distúrbios da síntese de AB	Cromossomo	Gene
Deficiência de CYP7A1	8q21.13	CYP7A1
Deficiência de CYP8B1	8q21.3	CYP8B1
Deficiência de 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxiesteroide oxireductase	16p11.2-12	HSD3B7
Xantomatose cerebrotendinosa	7q32-33	AKR1D1
Deficiência de 2-metilacil CoA racemase	2q33-qter	CYP27A1
Deficiência de proteína D bifuncional	15p13.2-5q11.1	AMACR

ARC = artrogripose, disfunção renal, colestase.

A técnica utilizada para dosagem de AB é a espectrometria de massa (EM). As alterações decorrentes da falta de produção de uma das 14 enzimas da cascata do metabolismo dos AB provocarão acúmulo de metabólitos intermediários (AB atípicos), que são tóxicos para os hepatócitos. A seguir, está o algoritmo para diagnosticar erros inatos da síntese dos AB (figura 5.3).

Figura 5.3: Algoritmo do Fluxo diagnóstico das colestases na infância e adolescência





O quadro clínico é semelhante aos portadores de PFIC, com icterícia, colúria, hipocolia fecal. A diferença fundamental é a ausência de prurido com GGT normal. Do ponto de vista laboratorial, há aumento da bilirrubina direta e das aminotransferases, e a dosagem de AB séricos é normal. Como há diminuição da concentração intestinal dos AB, há má absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis. O tratamento requer administração de AB, e se o paciente não receber tratamento adequado, a doença hepática pode progredir. Para diagnosticar a enzima deficiente, o exame que deve ser realizado é a cromatografia de AB na urina, que revelará aumento dos AB atípicos, ou seja, dos metabólitos intermediários relacionados ao bloqueio da síntese dos AB.

### **Colestase benigna recorrente (BRIC)**

As BRIC 1 (síndrome de Summerskill-Walshe-Tygstrup) e 2 se caracterizam por episódios de colestase recorrente, geralmente na segunda década de vida, caracterizadas por ciclos de icterícia, prurido, perda de peso e esteatorreia, que podem durar dias a meses, sem progressão para cirrose hepática. A FA e aminotransferases geralmente se elevam com GGT normal ou pouco alterada. Não há progressão para cirrose. Colelitíase precoce pode ocorrer na BRIC 2. A remissão dos sintomas e sinais de colestase é habitualmente espontânea, mas o uso de rifampicina pode encurtar a duração do episódio de colestase e melhorar o prurido, assim como drenagem endoscópica nasobiliar em casos mais graves.

### Colelitíase associada a baixos níveis de Fosfolípidos (LPAC):

É uma síndrome secundária à deficiência de MDR3, caracterizada por baixa concentração de fosfolípidios na bile e maior risco de colelitíase e litíase intra-hepática. O diagnóstico é baseado na presença de: 1) litíase biliar sintomática, cálculos de colesterol em pacientes com idade inferior a 40 anos; 2) presença de lama biliar ou litíase intra-hepática detectada por métodos de imagem; 3) recorrência de litíase biliar ou episódios de pancreatite aguda após colecistectomia; 4) colestase da gravidez ou por estrógenos na paciente ou em familiares. O teste genético demonstra mutações do ABCB4 em mais de 50% dos casos, muitas vezes em heterozigose. A maioria dos pacientes apresenta melhora dos sintomas de colestase com o uso de AUCD.

### Referências

- 1) Carvalho E, Bezerra JA. Síndromes colestáticas intra-hepáticas: etiologia, diagnóstico e tratamento. In: De Tommaso AMA, Porta G. Manual de Hepatologia Pediátrica. Atheneu; 2009. p. 59-77.
- 2) Bull LN, Thompson RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis. 2018;22:657-669.
- 3) Che HL, Wu SH, HsuSH et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. J Biomedical Science. 2018;25(1):75.
- 4) Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, Lammert F. Genetic determinants of cholangiopathies: molecular and systems genetics. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864:1484-1490.
- 5) Baker A, Kerkar N, Todorova L et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019;43(1):20-36.






# 6

## Colestase da gravidez

*Daniel Ferraz de Campos Mazo e Vivian Rotman*

CIHG é a doença hepática específica mais comum da gestação, afetando 0,3%-5,6% das gestações. É uma colestase reversível, geralmente começando no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, caracterizada por prurido com elevação da concentração de AB séricos e/ou de enzimas hepáticas, na ausência de outra desordem hepatobiliar ou sistêmica. É caracterizada, também, por alívio espontâneo dos sinais e sintomas geralmente dentro de seis semanas após o parto e pela alta taxa de recorrência em gestações subsequentes (40%-92%). Está associada a múltiplos desfechos adversos gestacionais, incluindo risco aumentado de parto prematuro (iatrogênico e espontâneo), líquido amniótico meconial, depressão neonatal, síndrome do desconforto respiratório neonatal e óbito fetal.




A incidência varia amplamente com a etnia e localização geográfica, sendo mais comum na América do Sul e Norte da Europa. No Chile, a incidência tem sido relatada como alta (15,6%) entre índios araucanos. Múltiplos fatores de risco para CIHG foram identificados, como gravidez gemelar, multiparidade, fertilização *in vitro*, idade materna avançada, antecedente de CIHG, história de colestase por anticoncepcionais orais e história familiar positiva. Alguns trabalhos mostram uma maior prevalência em pacientes com hepatite C, colelitíase e doença hepática gordurosa não alcoólica.

Na CIHG, existe um transporte biliar anormal por meio da membrana canalicular, com etiologia complexa e multifatorial que inclui componentes genéticos, endócrinos e ambientais. Existem diversas variantes genéticas associadas a distúrbios do transporte biliar (vide capítulo 1), que foram associadas ao desenvolvimento da CIHG. Aproximadamente 15% dos casos apresentam mutações nos genes ABCB11, ABCB4, ABCC2, ATP8B1 e receptor farnesoide X (FXR). Essas alterações determinam uma mudança na susceptibilidade ao estrogênio, que, como a progesterona, parece ter papel na etiopatogenia da CIHG. Sabe-se que os hormônios sexuais exercem efeito colestático por meio da inibição da bomba de exportação de sais biliares dos hepatócitos. Metabólitos do sulfato de progesterona parecem ser indicadores prognósticos da CIHG, podendo também prever seu início e diferenciá-la do prurido benigno da gravidez. Fatores ambientais podem induzir CIHG em pacientes suscetíveis geneticamente,



sendo de fato constatada variabilidade geográfica e sazonal da CIHG, que ocorre mais frequentemente no inverno. Níveis maternos baixos de selênio, zinco e vitamina D e níveis elevados de cobre foram também associados à CIHG.

O quadro clínico caracteriza-se por prurido, que pode ser leve a intenso. Como o início do prurido geralmente precede as alterações bioquímicas, o diagnóstico de CIHG deve ser considerado em qualquer gestante com prurido, independentemente das alterações laboratoriais iniciais. Pode haver dor em hipocôndrio direito, náuseas, inapetência, privação de sono e esteatorreia. Ao exame físico, podem ser encontradas lesões de pele secundárias às escoriações por coçadura, e 14%-25% das pacientes podem apresentar icterícia (uma a quatro semanas após o início do prurido). Achados laboratoriais incluem elevação dos níveis séricos de AB em mais de 90% dos casos. Deve-se repetir a dosagem dos AB, caso inicialmente normais, em pacientes com sintomas persistentes a cada semana ou a cada duas semanas. As aminotransferases podem estar elevadas em até 60% dos casos, geralmente menos que duas vezes o LSN, e os níveis de bilirrubinas podem estar elevados em até um quarto dos casos, raramente excedendo 6mg/dl. FA pode estar elevada em até quatro vezes o LSN, sendo importante lembrar que no terceiro trimestre o LSN dessa enzima é maior (até 418UI/l), como consequência da produção pela placenta e da formação óssea do feto. Uma importante pista diagnóstica é que, diferentemente de outras doenças hepáticas colestativas, os níveis de GGT estão geralmente



normais, havendo elevação em apenas 10% dos casos, quando são acompanhados por maior alteração na bioquímica hepática. Altos níveis de GGT sugerem o envolvimento das mutações ABCB4. Tempo de protrombina geralmente está normal, porém pode estar alterado secundariamente à deficiência de vitamina K, por má absorção de gordura, secundária à esteatorreia. Exames de imagem hepáticos não apresentam alterações na CIHG.

O diagnóstico de CIHG é baseado na presença de prurido associado à elevação dos níveis séricos de AB totais ( $> 10\mu\text{mol/l}$ ), elevação de aminotransferases ou ambos, após a exclusão de outras etiologias (tabela 1). Excluir outras etiologias é especialmente importante na presença de sintomas atípicos como dor abdominal, ascite, *asterixis*, tremor ou icterícia, quando exames laboratoriais adicionais e exame de imagem são recomendados (figura 6.1).

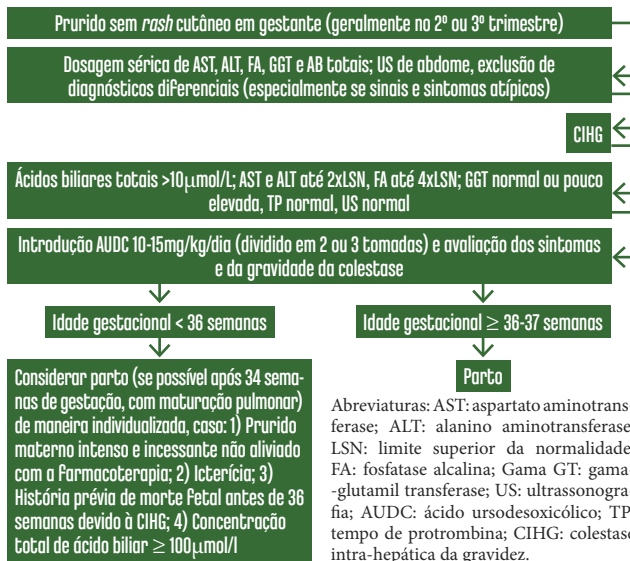
Tabela 1: Diagnóstico diferencial da CIHG


Prurido gestacional
Penfigoide gestacional
Prurido da gravidez
Dermatite atópica
Reação à droga ou alérgica
Esteatose hepática aguda da gravidez
Pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP
Hepatites virais



Prurido gestacional
CBP
CEP
HAI
Doença hepática gordurosa não alcoólica
Doença hepática alcoólica
Lesão hepática induzida por droga
Obstrução biliar
Síndrome da obstrução sinusoidal hepática

Figura 6.1: Algoritmo proposto de abordagem da CIHG





Na CIHG, há maior risco de complicações fetais, havendo maior incidência de morte súbita fetal, que pode ocorrer após algumas horas de eletrocardiograma (ECG) fetal normal. As complicações fetais estão relacionadas com a magnitude da elevação materna dos AB e com o avanço da idade gestacional, sendo decorrentes de arritmia fetal ou vasoespasmo placentário. Níveis séricos de AB totais  $> 40\mu\text{mol/l}$  estão associados a um maior risco de parto prematuro, liberação de mecônio no líquido amniótico e placenta, asfixia fetal e níveis  $> 100\mu\text{mol/l}$  determinam maior risco de natimorto. CIHG parece associar-se a um maior risco de outras complicações gestacionais, tais como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e dislipidemia.


É importante destacar que não existe consenso entre as diversas sociedades científicas sobre o momento ideal da indicação do parto e das medidas de monitorização materna e fetal. O momento do parto deve ser guiado pela ponderação do risco de morte fetal com conduta expectante, contra os riscos potenciais de prematuridade com parto antecipado. A tomada de decisão clínica é baseada nos sintomas maternos e no maior nível total de AB antes do início do tratamento com AUCD. Pacientes com níveis séricos de AB totais  $> 40\mu\text{mol/l}$  e  $< 100\mu\text{mol/l}$ , em período gestacional  $< 36$  semanas, devem ser avaliadas de maneira individualizada, com aconselhamento cuidadoso. A maioria dos autores recomenda indução do parto com 37 semanas de gestação, já que morte súbita



fetal é infrequente antes de 36 semanas. A realização de testes de não estresse fetal a cada duas semanas também é recomendada. Evidências demonstram que alterações no *doppler* de artéria umbilical precedem as dos testes não estresse, e essa modalidade também pode ser utilizada para monitorização. Atualmente, alguns especialistas preconizam postergar a indução do parto para 38 a 39 semanas nos casos em que há resolução do prurido com o tratamento e manutenção dos níveis de AB abaixo de  $40\mu\text{mol/l}$ .

O tratamento com AUDC via oral na dose de  $10\text{mg/kg}$  a  $15\text{mg/kg}$  por dia é a terapia de escolha e está indicado para reduzir os sintomas e a morbimortalidade perinatal.

O prurido geralmente cessa dentro de dias após o parto. Recomenda-se monitorar a bioquímica hepática e sais biliares das pacientes com duas a quatro semanas e três a seis meses do final da gravidez, além de orientar sobre o risco de recorrência da CIHG em futuras gestações. Caso os AB permaneçam elevados com seis meses de pós-parto, uma avaliação adicional será necessária para exclusão de alteração genética de base (geralmente deficiência de MDR3, com maior risco de desenvolvimento de PFIC tipo 3) e doença hepática crônica. Em gestações subsequentes, será necessária dosagem basal de AB e enzimas hepáticas e monitorização para surgimento de prurido. AUDC deverá ser prontamente iniciado caso



haja ocorrência de prurido, mesmo antes da obtenção do resultado de sais biliares séricos e da bioquímica hepática. A figura 6.1, abordada anteriormente, apresenta o manejo proposto da CIHG.

## Referências

- 1) Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180-187.
- 2) Floreani A, Gervasi MT. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20:177-89
- 3) Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore).* 2016;95:1-9.
- 4) Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit.* 2018;24:4080-4090.
- 5) Ovardia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Iorio C, Chambers J et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393:899-909.
- 6) Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):176-94; quiz 196.
- 7) Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(4):933-45.
- 8) Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103-109.






# 7

## Doença óssea

*Luciana Lofêgo Gonçalves e Liliana Sampaio Costa Mendes*

A doença metabólica óssea que ocorre em pacientes com doença hepática crônica é conhecida como osteodistrofia hepática, e esse termo engloba dois processos distintos: a osteoporose/osteopenia e a osteomalácia. A osteomalácia, caracterizada por um defeito na mineralização óssea, é raramente observada nos pacientes com doença hepática. A osteoporose, condição frequente nesses pacientes, caracteriza-se por uma redução da densidade mineral óssea (DMO), com comprometimento da resistência óssea, predispondo ao risco de fraturas espontâneas ou associadas a pequenos traumatismos, com impacto na morbidade e qualidade de vida. A prevalência de osteoporose e fraturas na CBP é maior que a observada em outras doenças hepáticas, variando de 20%-37% e de 13%-22%,



respectivamente. A prevalência de osteoporose e fraturas na CEP é de 15% e 6%, respectivamente. A perda óssea em pacientes com CBP e CEP é maior na doença hepática avançada, e o risco de osteopenia/osteoporose e fraturas aumenta ainda mais após o TH. A maior parte dos pacientes apresenta uma rápida perda óssea nos primeiros três a seis meses após o transplante, com recuperação dos valores pré-transplante após dois anos, decorrente principalmente das altas doses de corticosteroides e de outros imunossupressores, tais como tacrolimo e ciclosporina.

A patogênese da osteoporose nas doenças colestáticas é multifatorial. Além dos fatores de risco habituais, como idade acima de 65 anos, sexo feminino, baixo índice de massa corporal (IMC) e raça branca, diversos fatores ligados à doença hepática de base estão envolvidos (tabela 1). A redução de fatores tróficos, como a IGF-1 (*insulin-like growth factor*), e os níveis sérios elevados de bilirrubina e sais biliares reduzem a atividade osteoblástica. O hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D e cálcio, os níveis reduzidos de osteoprotegerina (OPG) e o aumento da relação receptor do ativador do fator nuclear Kappa B e OPG levam ao aumento do *turnover* ósseo. Níveis séricos reduzidos de vitamina K, comumente observados em pacientes com CBP, resultam em diminuição na síntese de osteocalcina, proteína da matriz óssea. O



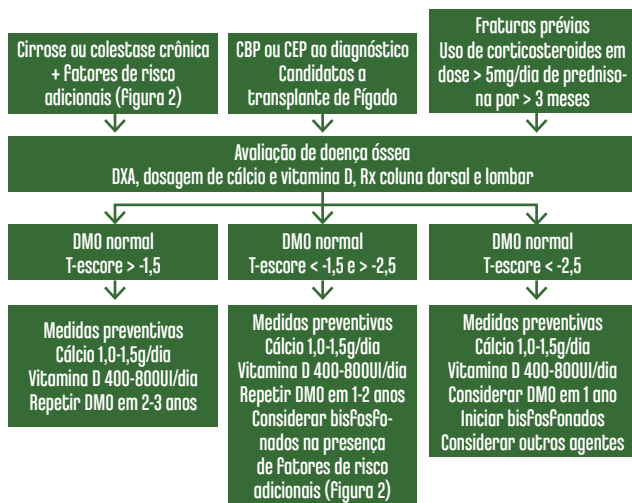
polimorfismo do gene do receptor da vitamina D e do gene do colágeno tipo alfa- I também contribuem para o desenvolvimento de osteoporose.

Tabela 1: Fatores de risco adicionais para osteoporose em hepatopatas

Uso abusivo de álcool
Tabagismo
IMC < 19kg/m <sup>2</sup>
Hipogonadismo masculino
Menopausa precoce
Amenorreia secundária > 6 meses
História Familiar de fraturas associadas à osteoporose
Idade avançada
Tratamento com corticosteroides > 5mg/dia de prednisona (ou dose equivalente) por mais de três meses

A densitometria óssea (DXA) é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de osteoporose. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o diagnóstico de osteoporose é baseado no resultado do escore T. A presença de escore T menor que -2,5 define a osteoporose. Um T escore entre -1,0 e -2,5 caracteriza a osteopenia. As indicações para realização de DXA em pacientes com doença hepática crônica estão apresentadas na figura 7.1.

Figura 7.1: Recomendações para avaliação e tratamento da osteoporose em pacientes com cirrose e doenças colestáticas, de acordo com a DMO e DXA



CBP: colangite biliar primária; CEP: colangite esclerosante primária; DXA: densitometria óssea; DMO: densidade mineral óssea.

Os níveis séricos de cálcio, fósforo e vitamina D devem ser dosados anualmente em pacientes com CBP e CEP. Radiografia de coluna dorsal e lombar deve ser realizada para detecção de fraturas. Uma estimativa do risco de fratura, mediante aplicação do FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), pode ser útil na avaliação do tratamento. A figura 7.1 mostra as recomendações para a prevenção




e o tratamento da osteoporose nas doenças colestáticas, de acordo com a DMO. Independentemente da DMO, todo paciente deve ser orientado em relação a medidas gerais que visam a reduzir a perda óssea (tabela 2).

Tabela 2: Medidas gerais para prevenção de perda óssea em pacientes com colestase

Suspensão do uso de álcool
Suspensão do tabagismo
Reduzir ingestão de café
Praticar exercícios físicos regularmente
Evitar uso de diuréticos
Ajustar os corticosteróides para a menor dose possível
Evitar o uso de colestiramina
Exposição solar duas a quatro vezes na semana, durante 15 minutos
Dieta balanceada, rica em cálcio e vitamina D

Além disso, todos devem receber dieta balanceada, rica em cálcio e vitamina D. Suplementação de cálcio (1000mg a 1500mg por dia) e vitamina D (400IU a 800IU por dia) deve ser considerada, independentemente da DMO. Na deficiência de vitamina D, os níveis devem ser corrigidos pela administração de doses maiores de vitamina D para manutenção dos níveis acima de 30ng/ml. A vitamina C é importante na formação do colágeno, sendo sugeridas doses de 125mg/dia. A vitamina



K tem efeitos antiapoptóticos nos osteoblastos, e a suplementação na CBP pode prevenir a perda óssea. Deve-se otimizar as proteínas da dieta na proporção de 1,0g/kg a 1,5g/kg por dia, já que baixos níveis de proteína reduzem a absorção de cálcio e aumentam a calciúria. O uso de bisfosfonatos está indicado nos pacientes com osteoporose e naqueles com osteopenia e fator de risco adicional para osteoporose. Os bisfosfonatos também estão indicados para prevenção da perda óssea após transplante, devendo ser iniciados antes ou imediatamente após o transplante e nos pacientes que fazem uso prolongado de corticosteroides. A tabela 4 mostra o esquema posológico dos bisfosfonatos já estudados em hepatopatas crônicos. Apesar do alendronato ser a droga mais utilizada clinicamente, melhor adesão ao tratamento pode ser obtida com o uso de ibandronato. Os trabalhos que avaliaram o uso dos bisfosfonados em hepatopatas crônicos mostraram que essas drogas são eficazes e seguras nessa população, ainda que exista a preocupação em relação à ocorrência de úlceras esofágicas induzidas pelos bisfosfonados, o que poderia limitar o uso dos bisfosfonatos orais em portadores de varizes de esôfago (VE) ou temporariamente naqueles pacientes submetidos à ligadura elástica de VE. Outras terapias (raloxifeno, calcitonina intranasal, ranelato de estrôncio, teriparatida e PTH recombinante) são pouco estudadas nas colestases e consideradas opções de segunda linha no tratamento desses pacientes.



**Tabela 4: Esquema posológico dos principais bisfosfonatos já estudados em pacientes com colestase ou cirrose**

Bisfosfonato	Nome comercial	Via de administração	Esquema posológico
Etidronato	Didronel®	Oral	400mg/dia por 14 dias a cada 4 meses
Alendronato	Fosamax®	Oral	70mg/semana
Ibandronato	Bonviva®	Oral	150mg/ mês
Pamidronato	Aredia®	Endovenosa	30mg a 60mg a cada 3 meses
Zoledronato	Zometa®	Endovenosa	4mg 3/3 meses

## Referências

- 1) Leslie WD, Bernstein C, Leboff MS. AGA Technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125:041-966.
- 2) Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:438-455.
- 3) Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1095-1110.
- 4) Bittencourt P, Cançado E, Couto CA, Levy C et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. 2015;52:1-52.
- 5) Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int*. 2018;38:776-785.
- 6) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:172-193.
- 7) Fan J, Wang Q, Sun L. Association between primary biliary cholangitis and osteoporosis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2565-2571.
- 8) Kowdley k, Edmond M, Sadwski J, Kaplan M. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2059-2061.
- 9) Cosman F, Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2014;35:2359-2381.
- 10) Couto CA, Terrabuio DB, Cançado E, Porta G, Levy C, Silva AEB et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. No prelo.
- 11) Frax®. Fracture Risk Assessment Tool. Disponível em: <<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=23>>.



# 8

## Prurido

*Liana Machado de Codes Foulon e Cláudia Alexandra Pontes Ivantes*

O prurido é uma manifestação sensorial que pode ocorrer em diversas enfermidades de causa metabólica, hepatobiliar, neoplásica ou infecciosa. Nas doenças hepatobiliares, o prurido é particularmente associado à colestase. O mecanismo fisiopatogênico do prurido colestático ainda não é bem definido. Várias substâncias possivelmente causadoras de prurido, como histamina, sais biliares, opioides endógenos e serotonina, têm sido controversamente implicadas na patogênese do prurido colestático. Estudos recentes indicam que o ácido lisofosfatídico e autotaxina são elementos chave na patogênese do prurido na colestase.

A prevalência do prurido nas diversas hepatopatias é variável. O prurido é o principal sintoma da CIHG, ocorre em 30%-80% dos pacientes com CBP e CEP, e



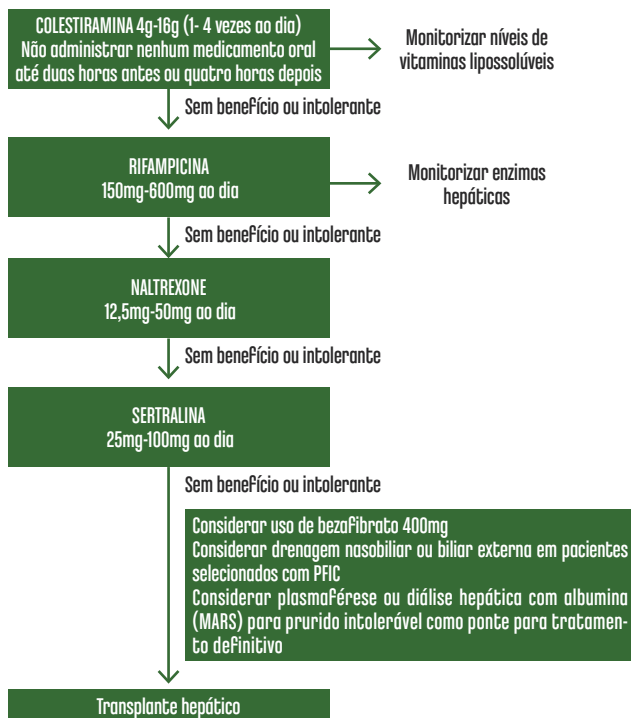


em 16%-45% das colestases obstrutivas por cálculo ou tumor. O prurido pode ser leve e tolerável, mas pode também reduzir de forma dramática a qualidade de vida do paciente, gerando privação do sono, fadiga, sintomas depressivos e até ideação suicida. O prurido na colestase exibe um ritmo circadiano, com maior intensidade no período vespertino e noturno. Ele habitualmente é generalizado, mas pode ter distribuição específica nos membros, palmas e plantas. A pele não apresenta lesões primárias, mas escoriações e *prurigo nodularis* podem ser vistos. A dor desencadeada pelo ato de coçar de forma vigorosa se associa ao alívio do prurido. Nas mulheres, o prurido se exacerba na fase pré-menstrual e no final da gravidez. O prurido pode diminuir de intensidade com a progressão da doença hepática. Por outro lado, o prurido refratário pode representar uma indicação para transplante, mesmo na ausência de falência hepática.

Opções terapêuticas para o prurido na colestase são baseadas em poucos estudos prospectivos, randomizados, placebo-controlados. As drogas utilizadas, com exceção da colestiramina, são empregadas de forma *off-label*. Recomendações gerais incluem a prática de banhos frios, uso de hidratantes para melhorar o ressecamento da pele e manutenção de unhas curtas para evitar ferimentos na pele. As principais intervenções terapêuticas empregadas para o controle do prurido, de

acordo com seu mecanismo de ação, posologia e grau de evidência, estão descritas nas tabela 1 e 2, e os esquemas terapêuticos recomendados de forma escalonada estão descritos na figura 8.1.

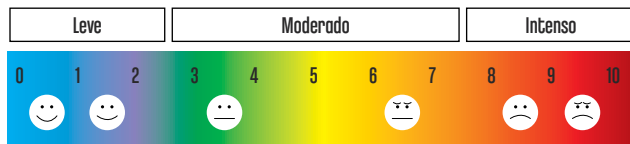
Figura 8.1: Algoritmo para abordagem escalonada do prurido




Não há evidência que suporte o uso do AUDC para alívio do prurido nas doenças colestáticas, com exceção da CIHG, em que a droga se torna o agente de escolha para tratamento inicial (tabela 2). O uso de AUDC também pode ser considerado para tratamento do prurido na PFIC3. O uso dos anti-histamínicos para prurido colestático não é recomendado pela falta de eficácia estabelecida. O bezafibrato (400mg/dia), agonista do receptor PPAR (*peroxisome-proliferator activated receptor*), tem efeito anticolestático comprovado e, em alguns estudos, seu uso foi associado à redução significativa da intensidade do prurido em pacientes com CBP e CEP. Esses resultados preliminares ainda devem ser confirmados.

A utilização de escala visual analógica (EVA) é útil na quantificação do prurido e na avaliação da resposta terapêutica (figura 8.2): 0 a 2 – prurido leve; 3 a 7 – prurido moderado; 8 a 10 – prurido intenso.

Figura 8.2: Escala Visual Analógica (EVA)





Ausência de resposta ao uso escalonado de colestiramina, rifampicina, naltrexone e sertralina define refratariedade ao tratamento convencional. Pacientes refratários ao tratamento podem ser submetidos a terapias experimentais, caso disponíveis, incluindo: ondansetrona (4mg a 24mg por dia), fenobarbital (2mg/kg a 5mg/kg por dia), propofol (7mg-15mg IV em bolus, 1mg/kg/hora), lidocaína (100mg/dia) e fototerapia UVB. O TH pode ser indicado no prurido refratário intolerável como situação especial não prevista para transplante, devendo o caso ser encaminhado para avaliação da câmara técnica de fígado do Sistema Nacional de Transplantes.

Tabela 1: Principais intervenções terapêuticas empregadas para controle do prurido

Intervenções	Mecanismos de ação
Colestiramina Colestipol	Remoção do pruritogênio da circulação entero-hepática com resinas de troca não absorvíveis
Naltrexone Sertralina	Modificação da percepção da dor e/ou prurido com antagonistas opioides e inibidores seletivos de recaptção da serotonina
Drenagem nasobiliar ou biliar externa	Remoção dos possíveis pruritogênios da circulação por meio de métodos invasivos



Tabela 2: Recomendações terapêuticas para o manejo do prurido nas doenças colestáticas

	Tratamento	Posologia	Nível de Evidência*
CIHG	AUDC	10-15mg/kg/dia	I/B1
Outras colestases			
Primeira linha	Colestiramina	4-16g/dia	II-2/B1
Segunda linha	Rifampicina	300-600mg/dia	I/A1
Terceira linha	Naltrexone	5mg/dia	I/B1
Quarta linha	Sertralina	100mg/dia	II-2/C2

CIHG: colestase intra-hepática da gravidez; AUDC: ácido ursodesoxicólico. \*Nível de Evidência de acordo com o Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) System.

## Referências

- 1) Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014;60:399-407.
- 2) Couto CA, Terrabuio DR; Cançado EL; Porta G; Levy C; Silva AEB et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. No prelo.
- 3) Bittencourt PL, Cançado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE et al. Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(Suppl 1):15-46.
- 4) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *EASL Journal of Hepatology*. 2009;51:237-67.
- 5) Lemoine S, Pares A, Reig A, Ben Belkacem K, Kemgang Fankem AD, Gaouar F et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42:521-528.
- 6) Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:49-55.
- 7) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:291-308.



# 9

## Fadiga e hipercolesterolemia

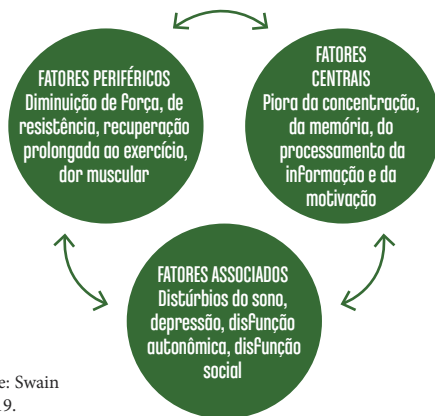
*Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e Janaína Luz Narciso-Schiavon*

Fadiga é um sintoma comum em pacientes com doenças colestáticas, ocorrendo em 40% a 80% dos pacientes com CBP. Pode ser grave (em até 20% dos pacientes com CBP) e associada a significativo comprometimento da qualidade de vida. A intensidade da fadiga não guarda obrigatoriamente correlação com a gravidade da doença hepática. Sua avaliação e tratamento em pacientes com colestase são complexos.

Atualmente, alguns autores consideram a CBP uma doença sistêmica, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos da fadiga incluem alterações degenerativas do sistema nervoso central que regulam o sono e as funções autonômicas, além da disfunção mitocondrial muscular, que aumenta o metabolismo anaeróbico. A fadiga é o resultado de uma interação complexa de distintos fatores


em diferentes pacientes. A figura 9.1 relaciona fatores periféricos, centrais e outros fatores associados à fadiga.

Figura 9.1: Complexidade da Fadiga



Adaptado de: Swain & Jones, 2019.

Inicialmente, faz-se necessário afastar outros fatores que seriam causas de fadiga nos pacientes com CBP, tais como: depressão, anemia, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, uso de medicamentos antidepressivos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos e betabloqueadores. Cerca de 40% dos pacientes com colestases crônicas apresentam sintomas de depressão, embora não apresentem síndrome depressiva, de acordo com os questionários psiquiátricos. Muitas vezes, a fadiga não melhora com o tratamento da depressão.



Outras vezes, a fadiga está associada à sonolência e pode ser manifestação de hipotireoidismo.

Devido à natureza complexa da fadiga, intervenções isoladas raramente são eficazes, como a abordagem sistemática dos fatores associados e a utilização de questionários de qualidade de vida para monitoramento. Medidas de suporte incluindo intervalos frequentes de repouso, adequação dos períodos de sono com tratamento adequado do prurido e abstinência de cafeína no período vespertino, além de suporte psicológico ou psicoterápico, podem melhorar a qualidade de vida do paciente. O isolamento social como consequência da fadiga pode piorar a qualidade de vida e agravar a depressão. Exercício físico estruturado pode ser benéfico quando iniciado em níveis que podem ser tolerados por pacientes com fadiga crônica.

O tratamento da fadiga associada à colestase deve ocorrer em paralelo ao manejo do processo de doença subjacente. No entanto, nenhum tratamento medicamentoso demonstrou benefício inequívoco para ser indicado como primeira linha no tratamento da fadiga. O uso do AUDC, antidepressivos e ondansetrona não mostraram benefícios na fadiga. Pacientes com fadiga relacionada à CBP apresentam sonolência diurna excessiva. Embora algumas séries de casos tenham demonstrado melhora efetiva dos escores de fadiga com





o uso de modafinil, um estudo controlado por placebo não confirmou benefício, contraindicando seu uso.

O TH tem sido avaliado para tratamento da fadiga incapacitante. Um estudo demonstrou redução global dos escores de fadiga nos pacientes transplantados, mas até 50% dos pacientes persistiram com grau moderado a grave de fadiga após dois anos de evolução pós-operatória. Devido à frequente persistência de fadiga pós-transplante, o TH para pacientes com CBP e fadiga grave na ausência de outras condições que indiquem o procedimento não é apropriado. A tabela 1 resume as recomendações no manejo da fadiga nas doenças colestáticas e autoimunes.

#### Quadro 1: Recomendações para o manejo da fadiga nas doenças colestáticas e autoimunes


Fadiga é frequentemente encontrada em pacientes com doenças colestáticas crônicas, particularmente CBP.

Na avaliação de pacientes com fadiga, é preciso excluir hipotireoidismo, insuficiência adrenal, anemia, distúrbios do sono e transtorno do humor depressivo.

Deve-se também afastar fadiga secundária ao uso de medicamentos como anti-histamínicos, anti-hipertensivos, antidepressivos e betabloqueadores.

Intervalos frequentes para repouso, adequação dos períodos de sono, evitando uso de cafeína no período vespertino, e suporte psicológico são medidas importantes no manejo da fadiga.

Não existe tratamento aprovado para fadiga. A fadiga intratável não deve ser considerada como indicação isolada para o transplante de fígado, uma vez que frequentemente persiste após o transplante.



Os níveis séricos de colesterol total (CT) estão elevados na maioria dos pacientes com doenças colestáticas e em até 80% dos indivíduos com CBP. Na CBP em fase inicial, são relatadas concentrações elevadas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e de baixa densidade (LDL), bem como valores de lipoproteína de alta densidade (HDL) significativamente elevados. À medida que a doença progride, o LDL pode aumentar ainda mais, mas os valores de HDL caem. Os níveis de triglicérides geralmente são normais ou levemente elevados. Nas fases mais avançadas, com a progressão da doença para cirrose, ocorre a redução subsequente do CT e do LDL.

O mecanismo da hiperlipidemia nas doenças colestáticas é diferente daquele observado em outras dislipidemias, uma vez que na colestase ocorre acúmulo de lipoproteína X, que é rica em colesterol livre e fosfolípidios, e é antiaterogênica. As principais manifestações clínicas da hiperlipidemia na colestase são os xantelasma e xantomas. Na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, não se observa risco aumentado de aterosclerose acelerada e doença cardiovascular cerebral e coronariana naqueles com doenças colestáticas e hiperlipidemia.

O emprego de estatinas para tratamento da hipercolesterolemia em doenças hepáticas crônicas, incluindo a CBP, é considerado seguro mesmo se os testes séricos do fígado estiverem anormais. Estudos clínicos randomizados controlados por placebo mostram efeitos



benéficos na redução dos níveis séricos de CT e de LDL nos pacientes que recebem estatinas sem evidências de hepatotoxicidade relacionada à droga. Assim, embora os pacientes não sejam tratados rotineiramente para hiperlipidemia associada à CBP, aqueles com fatores de risco cardiovasculares clássicos concomitantes devem receber o tratamento de acordo com a prática clínica de rotina. A tabela 2 mostra as recomendações no manejo da hiperlipemia nas doenças colestáticas e autoimunes.

#### Quadro 2: Recomendações no manejo da hiperlipemia nas doenças colestáticas autoimunes

Hiperlipidemia com elevação do CT, LDL- e HDL-colesterol são frequentes em portadores de doenças colestáticas, principalmente CBP.

Não há evidência de maior risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares em pacientes com colestase crônica e hiperlipidemia sem outros fatores de risco cardiovascular associados.

O tratamento com drogas hipolipemiantes em pacientes com colestase crônica e hiperlipidemia não está recomendado na ausência de outros fatores de risco cardiovascular.

O uso de estatinas, se indicado, é considerado seguro e eficaz para redução dos níveis de CT e LDL-colesterol, mesmo para pacientes com alteração das aminotransferases.

## Referências

- 1) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145-172.
- 2) Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int.* 2019;39:6-19.
- 3) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:291-308.
- 4) Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69:394-419.
- 5) Longo M, Crosignani A, Battezzati PM et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;51(2):265-9.



# 10

## Hepatite autoimune

*Debora Raquel Benedita Terrabuio e Gilda Porta*

A HAI é uma doença hepática crônica, imunomediada, mais prevalente em mulheres jovens (♀:♂ = 4:1), frequentemente associada a doenças autoimunes extra-hepáticas, com reatividade a autoanticorpos (ver anexos XVII-XXIII), hipergamaglobulinemia (principalmente às custas de imunoglobulina G) e resposta favorável ao tratamento com corticosteroides e imunossuppressores. Apesar de a positividade dos autoanticorpos ser importante para o diagnóstico e classificação da doença, ela pode estar presente em outras doenças hepáticas e extra-hepáticas e ausente em até 10% dos casos. A biópsia hepática deve sempre ser realizada ao diagnóstico, particularmente naqueles casos que não sejam clássicos, tais como HAI em homem, ausência de marcadores sorológicos ou reatividade



para AMA e naqueles pacientes sem hipergamaglobulinemia (os principais achados histopatológicos estão descritos nos anexos XXIV-XXVIII). O diagnóstico definitivo é feito mediante a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática. Para uniformizar o diagnóstico da doença, o Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (GIHAI) estabeleceu sistema de escore diagnóstico que permitiu caracterizar a HAI como provável ou definitiva (tabela 1). Esse escore é composto por 12 variáveis, apresenta sensibilidade de 97%-100% e especificidade de 60%, sendo falho para diagnosticar as formas de sobreposição. Em 2008, foi sugerido novo sistema de escore simplificado, utilizando somente quatro variáveis independentes (tabela 2), com 81% de sensibilidade e 99% de especificidade. Todavia, esse escore ainda não foi validado em estudos prospectivos.

Tabela 1. Sistema de pontuação proposto pelo GIHAI para o diagnóstico da HAI

Parâmetros / Características	Pontuação
Sexo Feminino	+2
Razão do aumento em número de vezes do LSN da FA/AST ou ALT	
< 1,5	+2
1,5-3,0	0
> 3,0	-2

<b>Globulinas séricas ou IgG acima do normal</b>	
> 2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
< 1,0	0
<b>Autoanticorpos</b>	
<b>ANA, AML, AAMFR1</b>	
≥ 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
AMA positivo	-4
<b>IgM anti-HAV, AgHBs, Anti-VHC e RNA do VHC</b>	
Positivo	-3
Negativo	+3
<b>Uso de drogas hepatotóxicas</b>	
Positivo	-4
Negativo	+1
<b>Uso de álcool (consumo médio)</b>	
< 25g/dia	+2
≥ 60g/dia	-2
<b>Histologia hepática</b>	
Hepatite de interface	+3
Infiltrado linfoplasmocítico	+1
Rosetas em células hepáticas	+1



Nenhuma das acima	- 5
Alterações biliares	- 3
Outras alterações, sugestivo de outras patologias	- 3
Outras doenças autoimunes	+2
Parâmetros adicionais	
Soropositividade para outros autoanticorpos (anti-SLA/LP, pANCA, AAA, anti-LC1) em pacientes sem ANA, AML e AMFR 1	+2
HLA-DR3, DR4, DR7 e DR13	+1
Resposta à terapia	
Completa	+2
Recidiva	+3
Critérios para diagnóstico definitivo de HAI	
Pré-tratamento: - HAI definida	> 15
HAI provável	10-15
Pós-tratamento: -HAI definida	> 17
HAI provável	12-17

Abreviações: anti-SLA/LP: anticorpo anti-antígeno hepático solúvel/antifígado e pâncreas; p-ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear atípico, anti-LC1: anticorpo anticitosol hepático do tipo 1

Tabela 2: Critérios diagnósticos simplificados propostos pelo grupo internacional de estudo da hepatite autoimune para o diagnóstico da doença

Variável	Ponto de corte	Pontuação
Autoanticorpos		
ANA ou AML	$\geq 1:40$	1
ANA ou AML	$\geq 1:80$	

ou AAMFR 1	≥ 1:40	2*
ou AAHS	positivo	
IgG	> VSN	1
	> 1.1 VSN	2
<b>Histologia hepática*</b>		
	Compatível com HAI	1
	Típica de HAI	2
Ausência de hepatites virais	Sim	2
<b>Critérios para diagnóstico definitivo de HAI</b>		≥ 7
<b>Critérios para diagnóstico provável de HAI</b>		≥ 6

\* Máximo de pontos atingíveis considerando todos os autoanticorpos: 2 pontos.

\*\* Evidência de hepatite à histologia é condição obrigatória para pontuação.

O perfil de reatividade dos autoanticorpos permite a classificação da HAI em tipos com características bioquímicas, clínicas, sorológicas e imunogenéticas mais homogêneas, entretanto, não há diferenças no que se refere à indicação ou resposta ao tratamento. A HAI-1 é caracterizada pela positividade do AML e/ou ANA. Na HAI-2, observa-se positividade para antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1) associada ou não à presença do anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1). O anticorpo antiantígeno hepático solúvel/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP) é altamente específico para HAI (99%), podendo ser encontrado em associação a marcadores de HAI-1 e HAI-2 (menos






frequentemente); sua grande utilidade é no diagnóstico dos casos sem marcadores, em que sua positividade auxilia na confirmação diagnóstica.

Em relação ao tratamento, a Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) recomenda como indicações absolutas para uso de imunossupressores: 1) níveis de AST maiores ou iguais a dez vezes o LSN, 2) aumento maior ou igual a cinco vezes o LSN das aminotransferases, associado a níveis de gamaglobulinas maiores que duas vezes o LSN ou 3) achados histológicos de necrose em ponte ou necrose multiacinar. De acordo com os consensos europeu e britânico, devem ser tratados os pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose hepática compensada, bem como aqueles com índice de atividade histológica  $\geq 4/18$ , de acordo com a classificação de Ishak (doença ativa). Nos outros casos, há que se considerar a idade, presença de comorbidades e o desejo do paciente na indicação do tratamento. O objetivo do tratamento é a normalização das enzimas hepáticas, bem como dos níveis de IgG ou gamaglobulinas, com a menor dose possível de imunossupressão.

O tratamento convencional consiste em prednisona em monoterapia, na dose de 60mg/dia (1mg/kg/dia), ou na dose de 30mg/dia associada à azatioprina, inicialmente 50mg/dia, podendo-se atingir até 2mg/kg/dia após a redução da dose inicial de prednisona. Ambas



as opções apresentam taxas similares de resposta, entretanto o tratamento combinado associa-se à menor ocorrência de efeitos colaterais quando comparado com a prednisona em monoterapia, particularmente em pacientes cirróticos. A budesonida ainda não pode ser estabelecida como primeira linha de tratamento, devendo ter seu uso reservado apenas para os casos de intolerância ao corticoide, em pacientes sem fibrose avançada. Para os casos de intolerância à azatioprina, as melhores opções são 6-mercaptopurina e micofenolato. Para os casos de refratariedade (10%-15%), é importante descartar possíveis diagnósticos diferenciais ao da HAI, avaliar a adesão ao tratamento e, se possível, dosagem dos metabólitos da azatioprina.

Várias opções são disponíveis para tratamento medicamentoso, entretanto ainda não há estudos controlados e randomizados que permitam definir qual é a melhor opção, e essas drogas ainda não estão aprovadas no protocolo clínico de diretrizes de tratamento da HAI no Sistema Único de Saúde. O tempo mínimo de tratamento recomendado é de pelo menos três anos ou ao menos 24 meses depois da normalização bioquímica. A taxa de resposta completa na literatura é de cerca de 80% após três anos de tratamento, entretanto estudos com casuística nacional mostram taxas mais baixas de resposta, atingindo 36% após cinco anos de tratamento, com 40% de atividade histológica mesmo naqueles

pacientes com normalização bioquímica. Após a documentação de remissão histológica, pode-se optar pela suspensão do tratamento, entretanto, a chance de recidiva é de 80%, mais alta nos primeiros seis meses da suspensão, motivo pelo qual o paciente deve ser monitorado mensalmente nesse período, caso se opte pela retirada da imunossupressão. O esquema de tratamento proposto pelo grupo do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo está resumido na figura 10.1. A abordagem daqueles pacientes sem remissão da doença após tratamento imunossupressor adequado deve ser feita em centros com expertise no manejo de doenças autoimunes do fígado, de acordo com a figura 10.2.

Figura 10.1: Esquema de tratamento de HAI proposto pelo grupo do Hospital das Clínicas da FMUSP

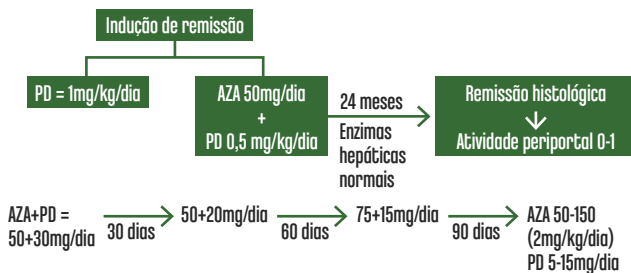
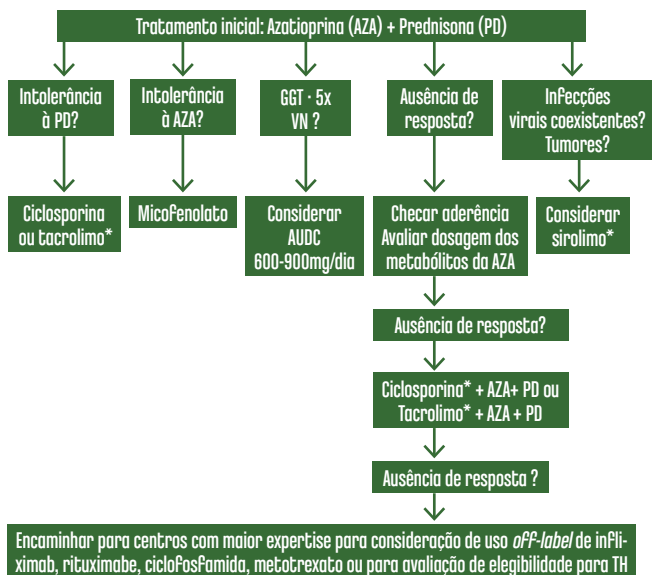


Figura 10.2: Esquema de tratamento para HAI refratária proposto pelo grupo do Hospital das Clínicas da FMUSP



\* Emprego preferencial em centros com expertise em doenças autoimunes do fígado.



# 11

## Síndromes de imbricamento

*Alberto Queiroz Farias e Paulo Lisboa Bittencourt*

As síndromes de imbricamento (SI) devem ser aventadas quando forem observadas, em um mesmo paciente, características típicas de mais de uma DHAI: HAI, CBP ou CEP (figura 11.1), no momento do diagnóstico inicial ou durante a evolução da DHAI.

Figura 11.1: Características principais das doenças autoimunes do Fígado

Características	HAI	CBP	CEP
Sexo Feminino	60%-70%	> 90%	30%-35%
AST /ALT (VN)	3-10 x	0-2 x	0-2 x
FA (vn)	0-2 x	> 3 x	> 3 x
BT	Variável	Variável	Variável
Níveis elevados de imunoglobulinas	IgG 1.2-3x LSN	IgM	IgG (61%) IgM (45%)

Autoanticorpos			
ANA	70%-80%	> 30% (anti-gp210 e anti-Sp100)	8%-77%
AML	70%-80%	Ocasional	0%-83%
AAMFR-1	3%-4%	-	-
Anti-SLA/LP	10%-30%	Ocasional	Ocasional
pANCA	50%-96%		26%-94%
AMA (anti-complexo oxoacido desidrogenase)	<5%	90%-95%	Excepcional
Achados histológicos			
Hepatite de interface	Típico	Ocasional	Variável
Infiltrado portal	Linfocítico plasmocitário	Linfocítico	Linfocítico
Lesão biliar	Variável	Típico	Típico
Granulomas	Atípico	Típico	Atípico/Ocasional
Achados colangiográficos			
DII	Ausentes	Ausente	Típicos
	Cirrose	Cirrose	Ausente/ Pericolangite
	Rara	Rara	>80%

Podem representar a evolução sequencial de HAI para CEP ou de CBP para HAI ou, ainda, um espectro contínuo e flutuante de alterações clínicas, laboratoriais e histológicas comuns a mais de uma DHAI. Na ausência de critérios diagnósticos validados, recomenda-se, na suspeita de SI, que o diagnóstico seja estabelecido de




acordo com a DHAI predominante (HAI, CBP, CEP ou CEP de pequenos ductos), seguido de observação referente à presença de características de outra DHAI. Os critérios de pontuação originais (ver tabela 1, capítulo 10) e simplificados (ver tabela 2, capítulo 10) do GIHAI não devem ser empregados para definir HAI com características de CEP ou vice-versa, mas os critérios de Paris (tabela 1) podem ser úteis para caracterizar HAI com características de CBP e vice-versa.

Tabela 1: Critérios de Paris para definição de SI entre HAI e CBP

<b>HAI (dois ou mais critérios)</b>
1) ALT > 5 x VN 2) AML ou IgG > 2 x VN 3) Histologia hepática com hepatite de interface (moderada/acentuada)
<b>CBP (dois ou mais critérios)</b>
1) FA > 2 x VN ou GGT > 5 x VN 2) AMA 3) Histologia hepática com colangite crônica granulomatosa

Na suspeita de SI de HAI com CEP e principalmente com CBP, é de suma importância a realização de biópsia hepática, visando a avaliar e quantificar a intensidade do infiltrado inflamatório portal e lobular e a presença de marcadores histológicos típicos de qualquer uma das DHAI. Na população pediátrica, a maioria dos pacientes com HAI exibe características de CEP na apresentação ou durante a evolução da doença, sendo indicada



realização de CRM em toda criança com HAI mesmo na ausência de sinais e sintomas de CEP ou quadro laboratorial de colestase. Os principais cenários encontrados na prática clínica que devem levantar suspeita de SI estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2: Características que podem sugerir SI em pacientes com quadro predominante de HAI, CBP e CBP

Pacientes com quadro predominante de HAI com:

Perfil bioquímico colestatático ou misto, elevação de IgM, ausência de marcadores sorológicos ou presença de AMA, associação com DII, achados colangiográficos compatíveis ou sugestivos de CEP, lesão biliar à biópsia hepática e ausência de resposta ao tratamento imunossupressor.

Pacientes com quadro predominante de CBP com:

Elevação desproporcional de aminotransferases, elevação de IgG, ausência de AMA ou ANA de padrão específico para CBP, atividade histológica portal e lobular proeminentes ou achados típicos de HAI à biópsia.

Pacientes com quadro predominante de CEP ou colangite esclerosante de pequenos ductos com: Elevação desproporcional de aminotransferases, presença de ANA e/ou AML em altos títulos, atividade histológica portal e lobular proeminentes ou achados típicos de HAI e resposta à imunossupressão.

Mesmo na ausência de estudos clínicos randomizados (RCT), recomenda-se que pacientes com CEP ou CBP com características de HAI devam ser considerados para tratamento imunossupressor e que pacientes com HAI com características de CEP ou CBP devam receber tratamento com AUDC. Um algoritmo de conduta acerca do manejo das SI de acordo com a DHAI predominante está apresentado nas figuras 11.2 e 11.3.





Figura 11.2: Proposta de algoritmo de conduta para as SI de CBP e CEP

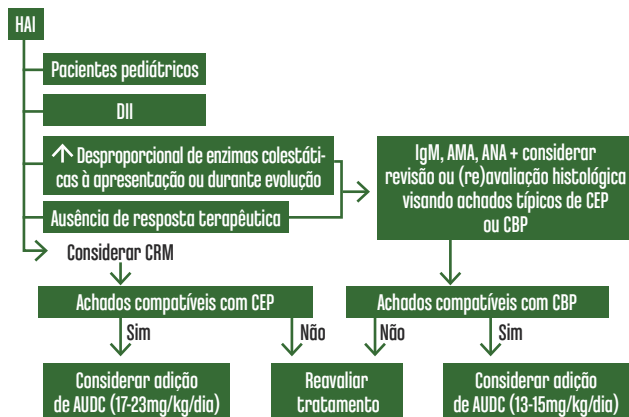


Figura 11.3: Proposta de algoritmo de conduta de HAI com CBP e CEP





## Referências

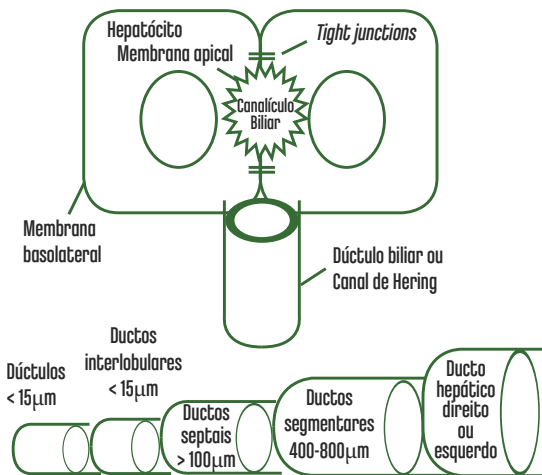
- 1) Couto CA, Terrabuio DR, Cançado EL, Porta G, Levy C, Silva AEB et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. No prelo.
- 2) Bittencourt PL, Cançado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE et al. Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(Suppl 1):15-46.
- 3) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54(2):374-85.



# 12

## ANEXOS

## 1) Representação anatômica da ABIH



O sistema de transporte da bile se inicia com o canalículo biliar, que é demarcado pela membrana apical de dois hepatócitos e bem delimitado por *tight junctions*, que não permitem a mistura da bile recém-formada com o sangue presente no espaço de Disse. Os canalículos biliares ( $1\mu\text{m}$ ) se juntam aos canais de Hering, que desembocam nos ductos biliares interlobulares, presentes nos espaços porta já revestido por epitélio biliar (colangiócitos). A partir dos ductos biliares interlobulares, a ABIH aumenta progressivamente de diâmetro, sendo constituída pelos ductos biliares septais, segmentares, ducto hepático direito e esquerdo, que desembocam no hepático comum e colédoco, a partir da junção do ducto hepático comum com o colédoco.

## II) Funções da bile

Emulsificação de gorduras para subsequente absorção intestinal

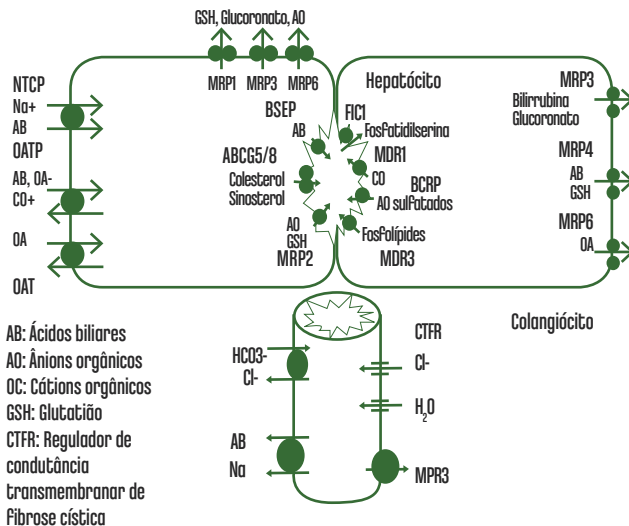
Excreção de metabólitos e xenobióticos lipofílicos e substratos > 300 a 500 daltons (sais biliares e bilirrubina)

Excreção de colesterol e hormônios

Ação antibacteriana e imunomoduladora (IgA secretória, citocinas pró-inflamatórias)

Papel na circulação entero-hepática e cole-hepática de sais biliares

## III) Diagrama dos principais transportadores envolvidos no transporte biliar dependente e independente de sais biliares



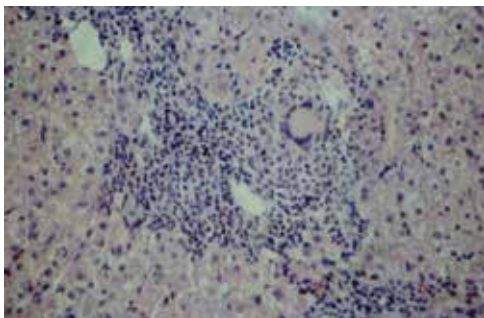
#### IV) Genes e proteínas envolvidas no transporte de sais biliares e outras solutas na bile

Proteína (nomenclatura em inglês)	Gene	Localização	Função
Ntcp ( <i>N<sup>o</sup>-taurocholate cotransporter</i> )	SLC10A1	MB	Transportador de AB
Oatp ( <i>Organic-anion-transporting polypeptides</i> )	SLC01B	MB	Transportador de AO e AB
Oat-2 ( <i>Organic anion transporter-2</i> )	SLC22A7	MB	Transportador de xenobióticos e PG
Mdr1 ( <i>Multidrug-resistance-1 P-glycoprotein</i> )	ABCB1	MC	Excreção de CO e xenobióticos
Mdr3 ( <i>Multidrug-resistance-3 P-glycoprotein</i> )	ABCB4	MC	Transportador de Fosfolípide
BSEP	ABCB11	MC	Transportador de AB
Fic1 ( <i>Familial intrahepatic cholestasis 1</i> )	ATP8B1	MC	Transportador de Fosfatidilserina para manter fluidez da membrana plasmática
Mrp2 ( <i>Multidrug-resistance-associated protein 2</i> )	ABCC3	MC	Transporte de AO
Mrp3 ( <i>Multidrug-resistance-associated protein 3</i> )	ABCC4	MB	Transporte de bilirrubina e glucoronato
Mrp6 ( <i>Multidrug-resistance-associated protein 6</i> )	ABCC6	MB	
Tjp2 ( <i>Tight-Junction protein 2</i> )	TJP2	Citoplasma	<i>Tight junction Function</i>
Fxr ( <i>Farnesoid X receptor</i> )	NR1H4	Núcleo	Receptor nuclear de AB
<i>Myosin 5b</i>	MYO5B	Citoplasma	Modulação do citoesqueleto para polarização do hepatócito

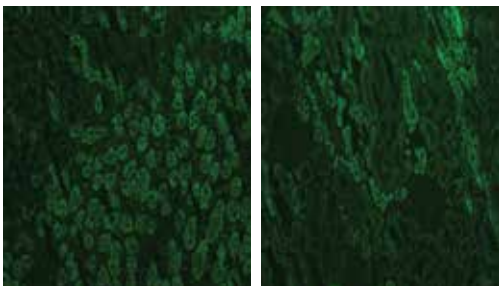
MB: membrana basolateral; MC: membrana canalicular; AB: ácidos biliares; AO: ânions orgânicos; CO: cátions orgânicos.



V) Aspecto anatomopatológico de CBP em Fragmento de biópsia hepática, demonstrando infiltrado inflamatório portal linfomononuclear associado à colangite destrutiva, com formação de células epitelioides

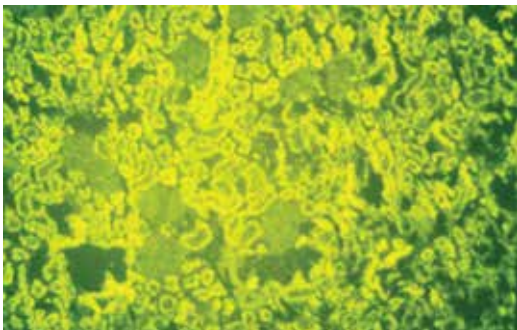


VI) Aspecto de positividade para o AMA à imunofluorescência indireta (IFI), em cortes de rim de rato com padrão de reatividade para túbulos renais na cortical e medular renais



Reatividade para o AMA caracterizada pelo achado de reação fluorescente nas células dos túbulos proximais e distais, preferencialmente nos túbulos distais, observando-se reação na região cortical e medular dos rins.

VII) Aspecto de positividade para o ANA à IFI em células HEP2 com padrão específico para CBP



Reatividade para o ANA caracterizada pelo achado de reação fluorescente nas células dos túbulos proximais e distais, preferencialmente nos túbulos distais, observando-se reação na região cortical e medular dos rins.

VIII) Aspecto de positividade para o anticomplexo oxoacidodesidrogenase por *immunoblotting*, utilizando antígenos mitocondriais extraídos de coração bovino, com reatividade para vários antígenos do complexo 2-oxoácido desidrogenase da membrana mitocondrial interna

Piruvato desidrogenase E2 - 74 kDa

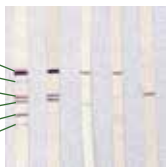
Proteína X ou PDC-E3 - 56 kDa

AlFacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada - 52kDa

AlFacetoglutatarato desidrogenase - 48kDa

Piruvato desidrogenase E1 $\alpha$  - 41kDa

Piruvato desidrogenase E1 $\beta$  - 36kDa



Antígeno: coração bovino

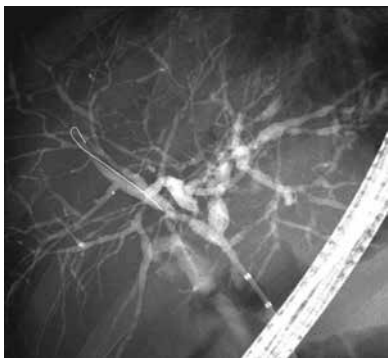




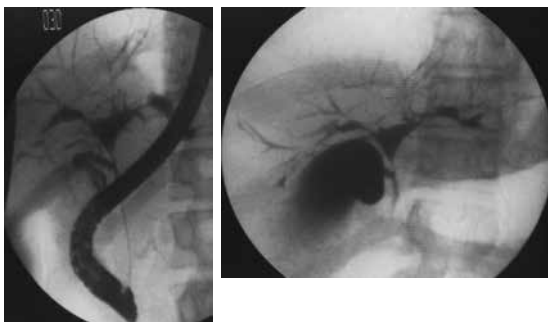
### IX) Aspecto de CEP à CRM



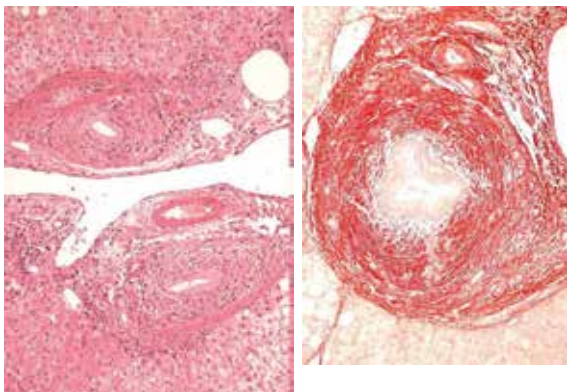
### X) Aspecto colangiográfico de CEP



## XI) Aspecto colangiográfico de CEP



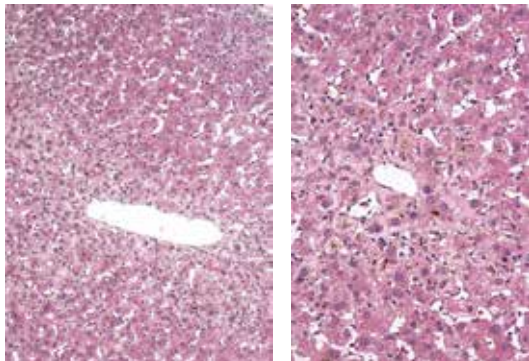
## XII) Aspecto anatomopatológico de CEP em Fragmento de biópsia hepática, demonstrando aspecto típico de pericolangite



Cortesia de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

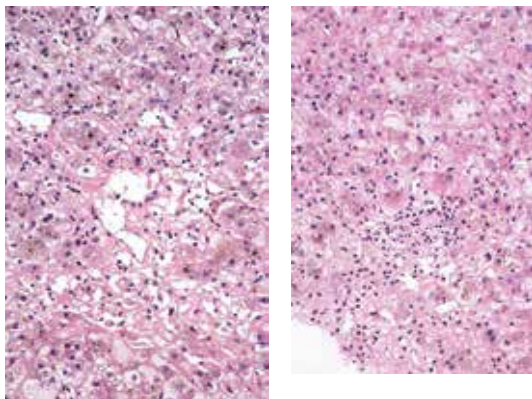


### XIII) Aspecto histopatológico de colestase pura



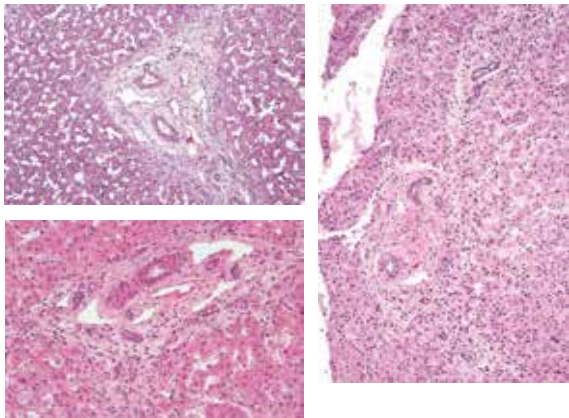
Cortesía de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

### XIV) Aspecto histopatológico de hepatitis colestática



Cortesía de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

#### XV) Aspecto histopatológico de ductopenia



Cortesia de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

#### XVI) Aspecto de Fácies dismórfica em pacientes com síndrome de Alagille



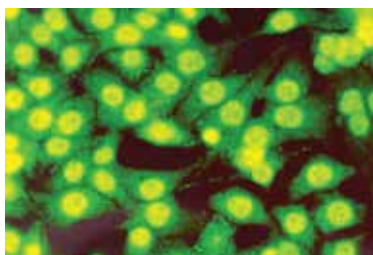
Cortesia de Prof<sup>a</sup>. Gilda Porta



## XVII) Principais autoanticorpos hepáticos

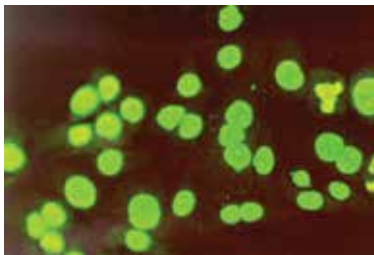
Proteína (nomenclatura em inglês)	Técnica
Antimúsculo liso (AML)	IFI
Antiactina (AAA) = Antimicrofilamento	IFI
Antinúcleo (ANA)	IFI
Antimicrosoma de Fígado e rim tipo 1 (AAMFR1)	IFI, IB, ELISA
Anticitosol hepático tipo 1 (AACH1)	IFI, IB, ELISA
Antiantígeno hepático solúvel (SLA)/ AntiFígado e Pâncreas (AAFP)	ELISA, IB, RIE
Antimitocôndria	IFI, IB, ELISA
Anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear	IFI
Antireceptor de asialoglicoproteína (anti-RAGP)	IFI
Antiproteína específica do Fígado (anti-LSP)	IFI

## XVIII) Aspecto a IFI do ANA em células HEp-2 observados na HAI



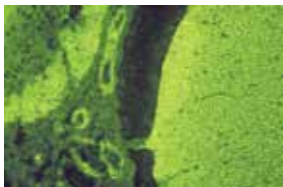
Reatividade para ANA padrão pontilhado

XIX) Aspecto a IFI do ANA em células HEp-2 observados na HAI

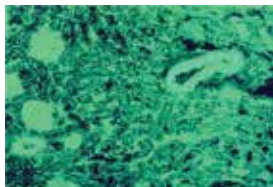


Reatividade para ANA padrão homogêneo

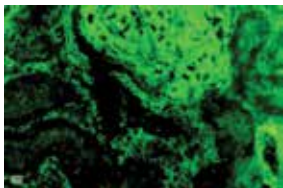
XX) Aspecto do AML à IFI com padrão vaso (V), glomérulo (G) e túbulo (T)



Antímúsculo liso (estômago)



Antímúsculo liso (padrão túbulo)



Antímúsculo liso (rim)

Padrões do AML:

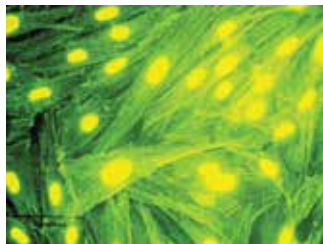
vaso (SMA-V ou V) com Fluorescência localizada na parede dos vasos

glomérulo (SMA-G ou VG) com Fluorescência em glomérulos e vasos

túbulo (SMA-T ou VGT) com Fluorescência em células tubulares, glomérulos e vasos.



## XXI) Aspecto a IFI do anticorpo antimicrofilamento (antiactina) em cultura de Fibroblastos



Reatividade para o anticorpo antimicrofilamento caracterizada pela presença de fibras dispostas em sentido retilíneo (*stress fibers*) no citoplasma em paciente com positividade concomitante para ANA

## XXII) Aspecto a IFI do AAMFR1 em cortes de roedores



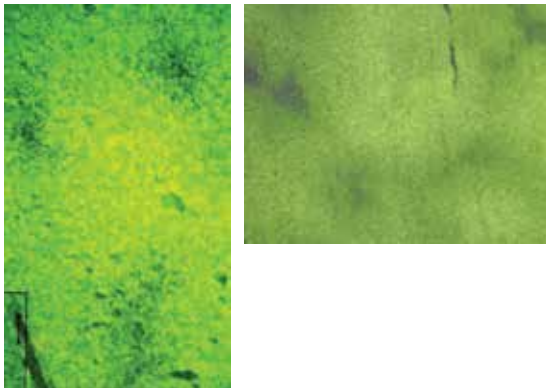
Anti-LKM1 (padrão rim)



Anti-LKM1 (padrão Fígado)

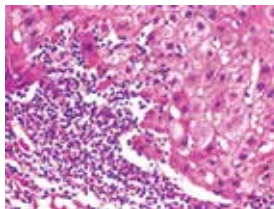
Reatividade para o AAMFR1 caracterizada por intensa fluorescência no citoplasma dos hepatócitos com padrão difuso, ao longo de todo o corte e das células dos túbulos renais proximais localizadas na cortical renal.

### XXIII) Aspecto à IFI do AACH1 em cortes de roedores



Reatividade para o AACH1 caracterizada por intensa fluorescência no citoplasma dos hepatócitos, poupando veias centrolobulares

### XXIV) Aspectos histológicos da HAI

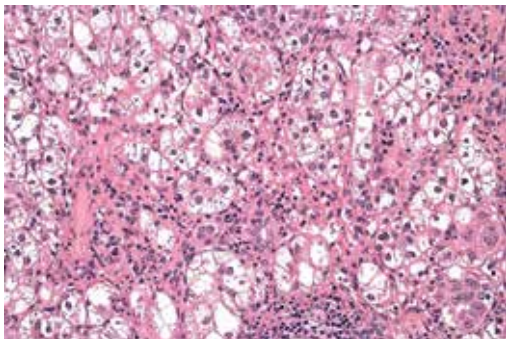


Hepatite de interface





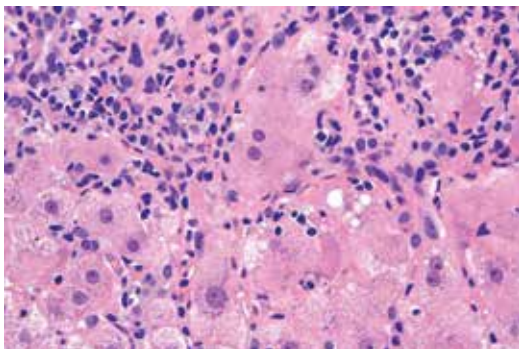
## XXV) Aspectos histológicos da HAI



Rosetas de hepatócitos

Cortesia de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

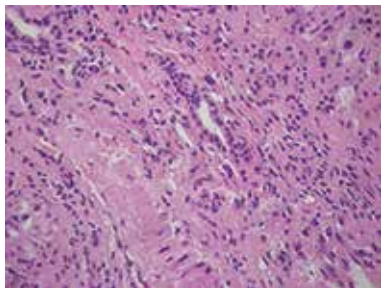
## XXVI) Aspectos histológicos da HAI



Emperipolesis: Linfócito dentro do citoplasma de um hepatócito com deslocamento do núcleo

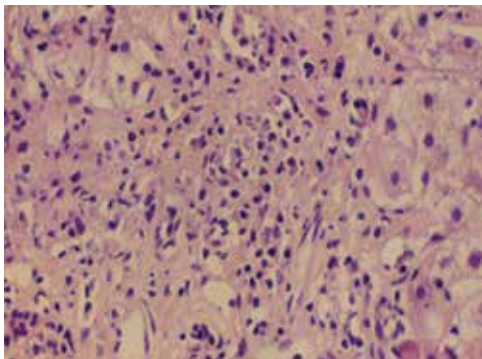
Cortesia de Prof. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas

XXVII) Aspectos histológicos da HAI



Ausência de lesão ductal

XXVIII) Aspectos histológicos da HAI



Plasmócitos



# 13

## Glossário

**A1AT:** alfa 1-antitripsina

**AMA:** anticorpo antimitocôndria

**AML:** anticorpo antimúsculo liso

**ANA:** anticorpo antinúcleo

**AB:** ácidos biliares

**ABEH:** atresia biliar extra-hepática

**ABIH:** árvore biliar intra-hepática


**ALT:** alanina aminotransferase

**Anti-LC1:** anticorpo anticitosol hepático do tipo 1

**Anti-SLA/LP:** anticorpo anti-antígeno hepático solúvel/  
antifígado e pâncreas

**ATP:** adenosina trifosfato

**AUDC:** ácido ursodesoxicólico



**BCOADC:** complexo alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada

**BRIC:** colestase benigna recorrente

**BSEP:** *bile salt export pump*

**BT:** bilirrubina total

**CBP:** colangite biliar primária

**CC:** colangiocarcinoma

**CCR:** carcinoma colorretal

**CEH:** colestase em extra-hepática

**CEP:** colangite esclerosante primária

**CFTR:** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

**CH:** colestases hereditárias

**CHC:** carcinoma hepatocelular

**CIH:** colestase intra-hepática

**CIHG:** colestase da gravidez ou colestase intra-hepática da gravidez

**CMV:** citomegalovírus

**CRE:** colangiografia retrógrada endoscópica

**CPRE:** colangiorressonância retrógrada endoscópica


**CRM:** colangiorressonância por ressonância magnética

**CREST:** calcinose - fenómeno de Raynaud - envolvimento esofágico - esclerodactilia - telangiectasia

**CRM:** colangiorressonância



- CT:** colesterol total
- DHAI:** doença hepática autoimune
- DII:** doença inflamatória intestinal
- DILI:** *drug induced cholestasis*
- DMO:** densidade mineral óssea
- DPOC:** doença pulmonar obstrutiva crônica
- DXA:** densitometria óssea
- ECG:** eletrocardiograma
- ELISA:** *enzyme-linked immunosorbent assay*
- EM:** espectrometria de massa
- EVA:** escala visual análoga
- FA:** fosfatase alcalina
- FXR:** receptor farnesoide X
- GGT:** gama-glutamil transferase
- GIHAI:** Grupo Internacional de Hepatite Autoimune
- HAI:** hepatite autoimune
- HDL:** lipoproteína de alta densidade
- HIV:** vírus da imunodeficiência humana
- HTLV:** vírus linfotrópico da célula T humana
- IFI:** imunofluorescência indireta
- IGF-1:** *insulin-like growth factor*
- IMC:** índice de massa corporal
- LCID:** lesão colestatia induzida por droga



**LDL:** lipoproteína de baixa densidade  
**LHID:** lesão hepática induzida por drogas  
**LPAC:** *low phospholipid-associated cholelithiasis* (colelitíase associada a baixo fosfolípido)  
**LSN:** limite superior da normalidade  
**OGDC:** complexo alfacetogluturato desidrogenase  
**OPG:** osteoprotegerina  
**P-ANCA:** anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear atípico  
**PDC:** complexo piruvato desidrogenase  
**PDCT:** Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas  
**PFIC:** colestase intra-hepática familiar progressiva  
**PI:** inibidor proteico  
**RUCAM:** *Roussel Uclaf Assesment Model*  
**SI:** síndromes de imbricamento  
**TH:** transplante hepático  
**US:** ultrassom  
**VE:** varizes de esôfago  
**VLDL:** lipoproteínas de densidade muito baixa



