

Uma análise acerca da colangite esclerosante primária: uma revisão bibliográfica

An analysis of primary sclerosing cholangitis: a literature review

Un análisis de la colangitis esclerosante primaria: una revisión de la literatura

Thales Montela Marins^{1*}, Leandro Henrique Varella Silva¹, Pedro Henrique Pinto Martins¹, Marianna da Cunha Corrêa¹, Maria Thereza Castilho dos Santos¹, Aline de Jesus Oliveira¹, Phelipe Von Der Heide Sarmiento¹, Marianna Ramalho de Sousa¹, Cristina Maria Monteiro Dantas¹, Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as novas informações acerca da Colangite Esclerosante Primária (CEP). **Revisão bibliográfica:** A CEP é uma doença colestática crônica rara e multifatorial de etiologia autoimune com patogenia ainda desconhecida. Caracteriza-se por lesões crônicas dos canalículos biliares de grandes e pequenos calibres que promovem áreas de estenoses e tortuosidades na árvore biliar. As manifestações clínicas da CEP se correlacionam com o grau de inflamação, fibrose e destruição dos ductos biliares, sendo em seus estágios iniciais assintomática. O diagnóstico é realizado a partir da investigação e exclusão de causas infecciosas, inflamatórias ou tóxicas que possam estar provocando alterações séricas e radiológicas nos exames hepáticos de rotina. O transplante hepático é a terapia mais eficiente para reduzir a mortalidade e em alguns casos alcançar a cura da doença. **Considerações finais:** Até que novas terapias sejam desenvolvidas, os conhecimentos dos profissionais de saúde acerca da doença e de seu diagnóstico precoce, o acompanhamento contínuo, a prevenção e o tratamento das possíveis complicações permanecem como uma das principais medidas para prolongar a sobrevida dos pacientes até a realização do transplante de fígado.

Palavras-chave: Colangite esclerosante primária, Colestase, Doença crônica.

ABSTRACT

Objective: To analyze new information about Primary Sclerosing Cholangitis (PSC). **Bibliographic review:** PSC is a rare and multifactorial chronic cholestatic disease of autoimmune etiology with an unknown pathogenesis. It is characterized by chronic lesions of large and small caliber bile stems that promote areas of stenosis and tortuosity in the biliary tree. The clinical manifestations of PSC correlate with the degree of inflammation, fibrosis and destruction of the bile ducts, being asymptomatic in its early stages. The diagnosis is made from the investigation and exclusion of infectious, inflammatory or toxic causes that may be causing serum and radiological changes in routine liver exams. Liver transplantation is the most efficient therapy to reduce mortality and, in some cases, cure the disease. **Final considerations:** Until new therapies are developed, the knowledge of health professionals about the disease and its early diagnosis, continuous monitoring, prevention and treatment of possible complications remain as one of the main measures to prolong patient survival until performing a liver transplant.

Keywords: Primary sclerosing cholangitis, Cholestasis, Chronic disease.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ. *E-mail: thales.montela@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Analizar la nueva información sobre la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). **Revisión bibliográfica:** La CEP es una enfermedad colestásica crónica rara y multifactorial de etiología autoinmune con patogenia desconocida. Se caracteriza por lesiones crónicas de tallos biliares de pequeño y gran calibre que promueven áreas de estenosis y tortuosidad en el árbol biliar. Las manifestaciones clínicas de la CEP se correlacionan con el grado de inflamación, fibrosis y destrucción de las vías biliares, siendo asintomática en sus estadios iniciales. El diagnóstico se realiza a partir de la investigación y exclusión de causas infecciosas, inflamatorias o tóxicas que puedan estar provocando alteraciones séricas y radiológicas en los exámenes hepáticos de rutina. El trasplante hepático es la terapia más eficaz para reducir la mortalidad y, en algunos casos, curar la enfermedad. **Consideraciones finales:** Mientras no se desarrollen nuevas terapias, el conocimiento de los profesionales sanitarios sobre la enfermedad y su diagnóstico precoz, el seguimiento continuo, la prevención y el tratamiento de las posibles complicaciones siguen siendo una de las principales medidas para prolongar la supervivencia del paciente hasta la realización de un trasplante hepático.

Palabras clave: Colangitis esclerosante primaria, Colestasis, Enfermedad crónica.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Colestática (SC) é composta por um conjunto de sinais e sintomas que indicam a presença de colestase. Está presente nas patologias que alteram a composição biliar ou que obstruem o seu fluxo durante o percurso nos ductos hepáticos, provocando retenção da bile, refluxo para os hepatócitos e, conseqüentemente, dano celular (MONDRAGÓN FZ, et al., 2021)

Apesar da raridade, as Doenças Colestáticas Primárias (DCP) foram responsáveis por cerca 10% de todos os transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) de 1988 até 2018, com uma taxa de reincidência de 30% a 40% dos casos (YOKODA RT e CAREY EJ, 2019).

A Colangite Esclerosante Primária (CEP) pertence ao grupo das DCP de etiologia ainda incerta, estando envolta em diversas teorias em caráter de comprovação. Sua incidência global anual varia em torno de 0.6 novos casos a cada 100,000 habitantes, sendo mais prevalente nos países europeus e norte-americanos (FRICKER ZP e LICHTENSTEIN DR, 2019).

A CEP ocorre mais comumente em pacientes do sexo masculino portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII), principalmente a Retocolite Ulcerativa (RCU) (YOKODA RT e CAREY EJ, 2019). Ainda que tal associação esteja em elucidação, quando presente acaba por ser um importante marco característico que auxilia na diferenciação das demais DCP e no diagnóstico da CEP (KARLSEN TH, et al., 2017).

Durante o curso natural da doença, em seus estágios finais é comum ocorrer falência hepática ou surgimento de colangiocarcinoma em decorrência da injúria hepatocelular crônica provocada da obstrução total ou parcial dos canálculos biliares intra-hepáticos, extra-hepáticos ou em ambos (TAKAKURA WR, et al., 2016). Muitos dos pacientes se encontram assintomáticos no momento diagnóstico, porém quando presentes, as manifestações clínicas mais comuns são as mesmas de qualquer outra SC, como a fadiga, as dores abdominais e o prurido. Logo, faz-se necessário a aplicação de métodos laboratoriais, de imagem e por vezes genéticas para se chegar a um diagnóstico mais fidedigno e adequada monitorização (JIANG X e KARLSEN TH, 2017; DYSON JK, et al., 2018).

Nesse sentido, o difícil diagnóstico e fisiopatologia ainda incerta tornam a CEP uma patologia com alta complexibilidade de manejo. Por vezes, por sua raridade, os primeiros sinais da CEP são despercebidos pelo clínico, fazendo com que o diagnóstico ocorra em apenas nos estágios finais da doença, o qual o transplante hepático já se faz necessário. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar as novas informações acerca dos métodos diagnóstico, medidas terapêuticas, manifestações e complicações da CEP.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A CEP é uma doença colestática crônica rara de etiologia autoimune que se caracteriza por lesão dos caulículos biliares de grandes e pequenos calibres intra-hepáticos, extra-hepáticos ou em ambos. Sua apresentação clínica é decorrente da progressiva fibrose provocada na árvore biliar, a qual acarreta áreas de tortuosidades e constrictões que dificultam o escoamento da bile, podendo causar obstrução total do lúmen ductal a longo prazo (TAKAKURA WR, et al., 2016; FRICKER ZP e LICHTENSTEIN DR, 2019).

Alguns estudos epidemiológicos foram realizados nos últimos anos para averiguar dados populacionais sobre a CEP. Devido ao reduzido número de amostras e a regionalização dos estudos há uma certa dificuldade em estabelecer com exatidão sua prevalência global (DYSON JK, et al., 2018). Todavia, uma metanálise realizada e publicada em 2021 analisou 17 estudos realizados em 3 continentes, chegando à conclusão de que a taxa de incidência global da CEP varia em torno de 0,6/100.000 pessoas por ano (MEHTA TI, et al., 2021).

Ao avaliar os dados regionais, nota-se uma maior prevalência e incidência nos países norte americanos e norte europeus, em especial a Finlândia com uma incidência de 1.58/100.000 habitantes e uma prevalência de 31,7/100.000 habitantes (dados coletados de 1990 até 2015) (GOET, JC, et al., 2019; MEHTA TI, et al., 2021). Em relação aos menores índices de prevalência, os países asiáticos acabam por apresentar uma estimativa de novos casos 10 vezes menor que os demais continentes (KARLSEN TH, et al., 2017).

Indivíduos do sexo masculino, cuja faixa etária está em torno de 30 a 40 anos de idade, são os mais acometidos pela CEP, com uma estimativa de novos casos duas vezes maiores em relação a pacientes do sexo feminino. Apresentam, ainda, em torno de 70% a 80% concomitantemente DII, principalmente a RCU de caráter pancolonico. Todavia, apenas 0,4% a 9% dos pacientes portadores de RCU apresentam CEP (NÚÑEZ FP, et al., 2019; MERTZ A, et al., 2019).

Quanto ao sexo feminino, além de ser sinal de bom prognóstico, mulheres portadoras de CEP costumam em 2/3 dos casos serem assintomáticas, possibilitando inferir que o subdiagnóstico possa vir alterar a realidade epidemiológica quando relacionada a essa população (DYSON JK, et al., 2018, KARLSEN TH, et al., 2017).

Patogenia

A patogenia da CEP ainda não é totalmente esclarecida. Entretanto, assim como a maioria das doenças autoimunes, acredita-se que sua origem é mais propensa em indivíduos com predisposição genética após serem expostos a fatores ambientais (GIDWANEY NG, et al., 2017). Além disso, hipóteses postulam que a exposição crônica a esses fatores externos em pacientes predispostos geneticamente favorece a lesão crônica dos colangiócitos, resultando em inflamação, fibrose e colestase (LAZARIDIS KN e LARUSSO NF, 2016).

Relacionado aos fatores genéticos, um estudo averiguou a existência de uma correlação 100 vezes mais forte entre os antígenos de compatibilidade humana (HLA) com a CEP do que as demais doenças autoimunes, em especial o locus do cromossomo 6p21 (DYSON JK, et al., 2018). Por outro lado, também foram reportados 22 genomas não-HLA, com 29 genes em destaque, que aparentam estar relacionados com a maior susceptibilidade de desenvolver CEP, muitos desses genes também correlacionados com o desenvolvimento de DII (JIANG X e KARLSEN TH, 2017).

Os fatores ambientais ainda não foram elucidados. No entanto, acredita-se que alterações da microbiota intestinal, toxinas entéricas e infecções virais possam servir de gatilho para o desenvolvimento da CEP (YOKODA RT e CAREY EJ, 2019). Tais possíveis fatores estão embasados no eixo intestino-fígado criado pelo sistema porta. Sistema esse, responsável por cerca de 75% do suprimento sanguíneo hepático, que desempenha um papel significativo na translocação de diversas substâncias capazes de provocar doenças êntero-hepáticas (DEAN G, et al., 2020).

Devido à alta prevalência de portadores que possuem a CEP e a DII em concomitância, foram desenvolvidas algumas teorias para justificar esse fenômeno. A mais aceita é fundamentada na ideia dos “linfócitos intestinais guiados”, que pressupõe que o epitélio intestinal inflamado e altamente permeável permite a passagem dos linfócitos ali ativados para o sistema enteroporta, no qual se formam células de memória capazes de se ligarem às moléculas de superfície hepáticas similares a intestinais, provocando a inflamação hepática (PALMELA C, et al., 2018).

Outra teoria é baseada nas alterações na microbiota intestinal que tem sido associada a diversas patologias. Tanto nas DIIs quanto na CEP a disbiose provoca alterações na barreira intestinal, permitindo um aumento da sua permeabilidade e, conseqüente, escape de microrganismos para o sistema porta, aumentando a circulação de endotoxinas para o fígado (CHOPYK DM e GRAKOU I A, 2020; ZHANG Q, et al., 2020).

Dito isso, foram realizados estudos em diferentes países ao redor do globo com o intuito de avaliar a microbiota fecal de pacientes portadores da CEP com e sem associação com a RCU. Ambos os grupos apresentaram variações pouco significativas nos resultados. Contudo, foi percebido redução global dos fenótipos bacterianos, além de uma elevação da concentração de bactérias gram negativas do gênero *Veillonella* (HOY J e KARLSEN T, 2017).

Diagnóstico e características da doença

O diagnóstico da CEP é feito na exclusão de outras possíveis causas de SC. Sendo, portanto, realizado a partir de alterações séricas e radiológicas após a eliminação de causas infecciosas, inflamatórias ou tóxicas que possam estar causando alterações estruturais nos ductos biliares. Os principais exames complementares a serem solicitados para o diagnóstico são os marcadores bioquímicos de colestase, a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM), autoanticorpos e demais exames para exclusão de causas secundárias (LINDOR KD, et al., 2019).

Apesar de inespecíficos, os primeiros achados nos exames de sangue são as alterações dos biomarcadores que refletem a situação do fluxo biliar. Assim, mais da metade dos pacientes portadores de CEP são assintomáticos nos estágios iniciais, permanecendo estáveis por anos até manifestarem o quadro clínico de uma SC ou de insuficiência hepática (TAKAKURA WR, et al., 2016).

A elevação significativa dos níveis de fosfatase alcalina indicam um marco característico da patologia, podendo sua redução servir de bom prognóstico para aqueles pacientes que ainda não necessitaram do transplante hepático, além de ser utilizado como indicador para a realização da CPRM (LINDOR KD, et al., 2019; GIDWANEY NG, et al., 2017).

Os níveis das transaminases costumam apresentar uma elevação menos pronunciada, ficando inferiores a 5 vezes o limite superior de normalidade. Porém, faz-se necessário investigar hepatite autoimune caso seus níveis permaneçam muito elevados devido a concomitância entre 5% e 14% dos casos (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021).

As alterações encontradas no momento do diagnóstico nos níveis de albumina e bilirrubinas costumam ser discretas. Sendo as variações mais significativas encontradas no decorrer da evolução da doença, principalmente na elevação da bilirrubina indireta, cujo valor prognóstico da colestase se faz referente a maior obstrução do fluxo biliar (GOET, JC, et al., 2019).

Outro achado extremamente comum a ser observado nesses pacientes é associação da CEP com a RCU presente em 70% a 80% dos pacientes. Mesmo que essa relação apresente significativo fator preditivo, as patologias podem vir a se manifestarem em momentos distintos. Na maioria dos casos, a RCU acaba por ter seu diagnóstico fechado anos antes dos primeiros sinais colestatóxicos virem a surgir, fazendo com esses pacientes permaneçam assintomáticos e sem o adequado acompanhamento para a CEP (PALMELA C, et al., 2018).

Mesmo com baixa especificidade, é observado em 97% dos pacientes com CEP a presença de autoanticorpos, destacando-se os anticorpos anti-músculo liso (ASMA), Fator Antinuclear (FAN) e anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). Em média, cerca de 35% dos pacientes apresentam resultados positivos para FAN e ASMA (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; LINDOR KD, et al., 2015).

Em relação ao ANCA, principalmente seu fator perinuclear, ressalta-se sua relação com aqueles pacientes portadores CEP associados RCU, visto que se encontra positivo em cerca de 80% desses casos (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; LINDOR KD, et al., 2015).

Por ser um diagnóstico de exclusão, é feito baseado nas alterações dos biomarcadores de colestase e por achados característicos presentes na CPRM quando excluídos fatores que possam provocar uma Colangite Esclerosante Secundária (CES). Assim como a síndrome da imunodeficiência adquirida, o colangiocarcinoma, a fibrose cística e traumas cirúrgicos, a doença relacionada à imunoglobulina 4 (DRlgG4) também pode provocar uma CES. A manifestação extra-hepática mais comum da DRlgG4 é o acometimento da árvore biliar, mimetizando todas as características da CEP, exceto que não são lesões pré-malignas e respondem bem a esteroides, fazendo-se necessário a distinção de ambas (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; FERNANDES DA, et al., 2016).

Exames ultrassonográficos e tomográficos são a primeira escolha para iniciar a investigação de diagnósticos diferenciais frente a uma SC. Descartado a presença de obstrução, a CPRM passa a ser o exame de escolha para dar seguimento na investigação (PERALES SR, et al., 2019).

Por anos a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) foi estabelecida como padrão ouro para o diagnóstico da CEP. Todavia, nos últimos anos a CPRE passou a ser substituída pela CPRM, visto que esta é um método não invasivo, com menos custos e riscos, e com alta sensibilidade (80% a 90%) e especificidade (>90%). Ficando, portanto, a CPRE reservada a casos em que há necessidade de intervenção ou avaliação das áreas de estenose (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; DYSON JK, et al., 2018).

A principal característica radiológica presente na CPRM de um paciente portador de CEP é a formação de áreas de estreitamento anulares multifocais nos canalículos biliares intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos espaçadas por segmentos normais ou com pequenas distensões que dão um aspecto tortuoso a toda a árvore biliar similar a “contas de rosário” (GIDWANEY NG, et al., 2017; DYSON JK, et al., 2018).

A biópsia não é muito utilizada para definir diagnóstico, visto que além dos achados radiológicos associados aos laboratoriais serem suficientes, a presença quase que patognomônico de fibrose periductalem aspecto de “casca de cebola” é um achado histopatológico presente somente em 14% dos casos, sendo mais comum encontrar aspectos histológicos inespecíficos (TAKAKURA WR, et al., 2016).

História natural da doença

A CEP apresenta um início insidioso, e em sua maioria é diagnosticada a partir da investigação de alterações anormais em testes casuais de função hepática. Logo, cerca de 40% a 60% dos pacientes não apresentam qualquer sintomatologia no momento do diagnóstico, visto estarem nos estágios iniciais da doença (LAZARIDIS KN e LARUSSO NF, 2016; RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021).

As manifestações clínicas da CEP se correlacionam com o grau de inflamação, fibrose e destruição dos ductos biliares. Logo, com a evolução da doença, dores abdominais, prurido, febre e fadiga começam a surgir como sintomas inespecíficos, podendo ser também manifestações típicas de uma colangite aguda decorrente da obstrução benigna ou maligna do trato biliar (DYSON JK, et al., 2018).

Com a progressão da CEP, complicações mais severas podem vir a ocorrer. A presença de varizes de esôfago, hipertensão da veia porta, ascite e insuficiência hepática são algumas das consequências decorrente da cirrose que pode vir a surgir nos estágios finais da doença. (LAZARIDIS KN e LARUSSO NF, 2016).

O colangiocarcinoma é um tumor raro extremamente agressivo a corresponde apenas 3% de todos os tumores gastrointestinais globais. Sua incidência anual varia entre 0,5% e 1%. No entanto, pacientes portadores de CEP apresentam um risco acumulado ao longo da vida de 6% à 12%, com uma taxa de óbito de 80% no primeiro ano após o seu diagnóstico, sendo a CEP o principal fator de risco (CHUNG BK, et al., 2018; TAKAKURA WR, et al. 2016).

A presença de sangramentos intestinais em pacientes portadores de CEP deve levar a investigação de possível DII, uma vez que a RCU se faz presente em até 80% dos casos. Desse modo, pacientes portadores de CEP e RCU são mais propensos a sangramentos intestinais e apresentam um risco 4 vezes maior de desenvolverem câncer colorretal quando comparados a portadores exclusivos de RCU e 10 vezes maior que a população em geral (TAKAKURA WR, et al., 2016; PALMELA C, et al., 2018).

Outras manifestações extra-hepáticas como a osteoporose e a osteopenia são observadas em 15% e em 41% dos pacientes, respectivamente. Alterações tireoidianas e a presença de anticorpos anti-transglutaminases para doença celíaca necessitam serem averiguados em uma abordagem inicial ou durante o acompanhamento (CHAZOUILLÈRES O, et al., 2021).

Quanto ao aspecto nutricional, a colestase prolongada acarreta no escoamento inadequado da bile para o interior do lúmen intestinal, provocando dificuldade de absorção de alguns macronutrientes. A diminuída absorção dos lipídeos decorrentes da sua inadequada emulsificação, tem como consequência a esteatorreia, que está diretamente correlacionada com a deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e de alguns minerais observados nos pacientes (MAZZONI BP, et al., 2021).

A avaliação prognóstica pode ser realizada a partir de alguns escore de riscos. O sistema de escore de Mayo que se baseia em exames laboratoriais, na idade e no risco de sangramentos, acaba por ser o mais empregado para avaliar o risco de mortalidade a curto prazo, e tem se mostrado mais eficiente frente a classificação de Child-Pugh (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; GOET, JC, et al., 2019).

Já o modelo de classificação colangiográfica de Amsterdam utiliza os resultados da CPRE para avaliar o prognóstico a médio e longo prazo de pacientes portadores de CEP. O modelo Amsterdam-Oxford, validado recentemente, utiliza de duas ferramentas (UK-PSC e PReSTo) para prever o risco de mortalidade relacionada a CEP ou ao transplante hepático, no entanto tais ferramentas apresentaram até então resultados inferiores ao escore de Mayo (RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021; GOET, JC, et al., 2019).

Tratamento

Uma vez que nenhuma terapia medicamentosa tem se mostrado capaz de interromper a progressão da CEP, o manejo clínico da doença hepática primária e suas complicações têm é um desafio para a comunidade médica. Até o momento, nenhuma droga ou tratamento não farmacológico conseguiram prolongar a sobrevivência dos pacientes não transplantados, sendo o transplante hepático o único capaz de promover um tratamento definitivo (LAZARIDIS KN e LARUSSO NF, 2016; DYSON JK, et al., 2018).

Por apresentar uma fisiopatologia ainda pouco conhecida, é difícil encontrar alvos terapêuticos para realizar uma terapia direcionada. Apesar de não ter nenhum tratamento específico para os pacientes com CEP, o ácido ursodesoxicólico foi apontado por diversos ensaios clínicos multicêntricos como a substância capaz de melhorar as enzimas hepáticas e retardar a progressão da doença (GOLDSTEIN J e LEVY C, 2018).

O uso terapêutico do ácido ursodesoxicólico tem sido estudado por diversas sociedades médicas globais. As evidências clínicas dos seus benefícios a longo prazo ainda são desconhecidas. No entanto, mesmo sem apresentar mudanças significativas no desfecho clínico final, um estudo multicêntrico evidenciou que o uso desse ácido em doses moderadas (13-15mg/kg/dia) promoveu redução das enzimas hepáticas no primeiro ano de uso. A diminuição significativa da fosfatase alcalina promovida pela droga está associada ao melhor prognóstico a longo prazo (DYSON JK, et al., 2018; RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021).

O uso de doses elevadas (28-30 mg/kg/dia) do ácido ursodesoxicólico em pacientes portadores de CEP não é indicado, uma vez que um ensaio clínico randomizado duplo cego evidenciou que além de não apresentar qualquer benefício de seu uso frente ao placebo, os pacientes apresentaram um risco 2,3 vezes maior de desenvolverem piores desfechos (morte, cirrose e colangiocarcinoma) (GOLDSTEIN J e LEVY C, 2018; RABIEE A e SILVEIRA MG, 2021). Ademais, o uso de altas doses do ácido ursodesoxicólico tem se mostrado como um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia colônica em pacientes portadores de CEP e RCU (LINDOR KD, et al., 2015).

Para aqueles pacientes que apresentam baixa resposta bioquímica a terapia isolada com o ácido ursodesoxicólico, a associação de fibratos é uma nova proposta terapêutica. Tal associação apresenta um caráter sinérgico quanto a ação anticoléstatca que melhora os exames séricos hepáticos. Porém, a terapia combinada não apresenta efeitos significativos contra a progressão da doença (GOLDSTEIN J e LEVY C, 2018; DYSON JK, et al., 2018).

Outras drogas têm sido testadas para o tratamento da CEP, porém nenhuma delas apresentou melhora significativa dos marcadores bioquímicos hepáticos ou no desfecho clínico da doença. O uso de imunossupressores (azatioprina, metotrexato, tacrolimos e micofenolato de mofetila) e alguns antibióticos (metronidazol, vancomicina e rifampicina) não apresentaram qualquer vantagem frente ao ácido ursodesoxicólico. Porém, em pacientes pediátricos o uso de vancomicina por 12 semanas tem sido capaz de reduzir os níveis de fosfatase alcalina e melhorar alguns sintomas como prurido e a fadiga, sendo está uma área promissora para novas pesquisas (GOLDSTEIN J e LEVY C, 2018).

O manejo endoscópico dos portadores de CEP está indicado para o alívio dos sintomas decorrentes da obstrução provocada pelas estenoses nos ductos biliares de grande calibre e para investigação de colangiocarcinoma. A realização da CPRE para dilatar áreas de obstruídas além de demonstrar melhora radiológica, demonstrou redução da icterícia, das taxas de hospitalização e permite coleta de material para biopsia visto que há risco de uma displasia estar disfarçada como estenose (GIDWANEY NG, et al., 2017).

O transplante hepático é a única terapia curativa definitiva para a CEP. Devido a sua história natural progressiva e variada, cerca de 40% dos pacientes necessitam do transplante em até 12 anos após o diagnóstico. O procedimento oferece aos pacientes uma sobrevida de 80% em 5 anos. No entanto, mesmo após o transplante, um terço dos pacientes pode apresentar recidiva da doença, sendo o novo diagnóstico realizado a partir de alterações colangiográficas na ausência de rejeição do órgão (TAKAKURA WR, et al., 2016).

Algumas substâncias naturais, por apresentarem propriedades similares a fármacos, tem sido um novo e importante campo de pesquisa. Apesar de ainda haver poucos estudos na área, compostos como os flavonoides, os ácidos fenólicos, as quinonas, as saponinas, os alcaloides e os glicosídeos são capazes de modular vias de sinalização, promovendo redução do estresse oxidativo, ação anti-inflamatória e hepatoprotetora (MA X, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CEP é uma doença crônica, rara e de caráter fibrótico que pode acometer toda a árvore biliar. Seu curso natural variável e o grande número de possíveis complicações são dificuldades encontradas no manejo do paciente. Apesar de novos estudos em busca de terapias capazes de retardar a progressão a doença, nenhuma tem se mostrado mais eficaz que o transplante hepático frente a redução da morbimortalidade. Até que novas terapias sejam desenvolvidas, os conhecimentos dos profissionais de saúde acerca da doença e de seu diagnóstico precoce, o acompanhamento contínuo, a prevenção e o tratamento das possíveis complicações permanecem como uma das principais medidas para prolongar a sobrevida dos pacientes até a realização do transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

1. CHAZOUILLÈRES O, et al. Non-Invasive Diagnosis And Follow-Up Of Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2021; 46(1): e101775.
2. CHOPYK DM, GRAKOU A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology*, 2020; 159(3): 849-863.
3. CHUNG BK, et al. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2018; 1864(4): 1390-1400.
4. DEAN G, et al. The Role of the Intestine in the Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence and Therapeutic Implications. *Hepatology*, 2020; 73(3): 1127-1138.
5. DYSON JK, et al. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*, 2018; 391(10139): 2547-2559.

6. FERNANDES DA, et al. Doença relacionada à IgG4: pancreatite autoimune e manifestações extrapancreáticas. *Radiologia Brasileira*, 2016; 49: 122-125.
7. FRICKER ZP, LICHTENSTEIN DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Digestive Diseases and Sciences*, 2019; 64(3): 632-642.
8. GIDWANEY NG, et al. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*, 2017; 23(14): 2459–2469.
9. GOET JC, et al. Validation, Clinical Utility and Limitations of the Amsterdam-Oxford Model for Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepatology*, 2019; 71(5): 992-999.
10. GOLDSTEIN J, LEVY C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases. *Liver International*, 2018; 38(9): 1520-1535.
11. HOY J, KARLSEN T. The Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Potential Concepts. *Seminars in Liver Disease*, 2017; 37(04): 314–331.
12. JIANG X, KARLSEN TH Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017; 14(5): 279-295.
13. KARLSEN TH, et al. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *Journal of Hepatology*, 2017; 67(6): 1298-1323.
14. LAZARIDIS KN, LARUSSO NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(12): 1161–1170.
15. LINDOR KD, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2015; 110(5): 646–659.
16. MA X, et al. Natural products for the prevention and treatment of cholestasis: A review. *Phytotherapy Research*, 2020; 34(6): 1291-1309.
17. MAZZONI BP, et al. Metabolic and nutritional repercussions of liver disease on children: how to minimize them? *Revista Paulista de Pediatria*, 2022; 40: e2020149.
18. MEHTA TI, et al. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*, 2021; 41(10): 2418-2426.
19. MERTZ A, et al. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Annals of gastroenterology*, 2019; 32(2): 124-133.
20. MONDRAGÓN FZ, et al. Síndrome colestásico. *Acta Pediátrica de México*, 2021; 42(5): 260-267.
21. NÚÑEZ FP, et al. Colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal: interrelación intestino-hígado. *Gastroenterología y Hepatología*, 2019; 42(5): 316-325.
22. PALMELA C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut and Liver*, 2018; 12(1): 17-29.
23. PERALES SR, et al. Comparative evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography and perioperative cholangiography in patients with suspect choledocholithiasis. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 2019; 32(1): e1416.
24. RABIEE A, SILVEIRA MG. Primary sclerosing cholangitis. *Translational gastroenterology and hepatology*, 2021; 6: 29-29.
25. TAKAKURA WR, et al. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2016; 33(2): 71-77.
26. YOKODA RT, CAREY EJ. Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2019; 114(10): 1593-1605.
27. ZHANG Q, et al. Gut Microbiome Directs Hepatocytes to Recruit MDSCs and Promote Cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, 2020; 11(5): 1248–1267.