

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA E SUA EVOLUÇÃO LABORATORIAL APÓS INÍCIO DE ÁCIDO URSODESOXICÓLICO EM CENTROS TERCIÁRIOS DE PERNAMBUCO: UM ESTUDO TRANSVERSAL.**

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS AND THEIR LABORATORY EVOLUTION AFTER THE START OF URSODEOXYCHOLIC ACID URSODESOXICOLIC ACID IN TERTIARY CENTERS IN PERNAMBUCO: A CROSS-SECTIONAL STUDY.**

Informações sobre os autores:

**Autor principal:** Pablo José Araújo Martins, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-2813-0603>, [pablomartins2109@gmail.com](mailto:pablomartins2109@gmail.com), Avenida Domingos Ferreira, 3190, Boa Viagem, Recife, PE, Brasil

Eduardo do Amaral Loyo, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-4288-2331>, [duduamaral2009@hotmail.com](mailto:duduamaral2009@hotmail.com),

Letícia Gilvana do Nascimento Silva, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-6044-8507>. [leticiagilvana24@gmail.com](mailto:leticiagilvana24@gmail.com)

Vinicius José Paulino Vergetti, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-6223-4983>, [vinicius.vergetti@hotmail.com](mailto:vinicius.vergetti@hotmail.com)

**Orientadora:** Lígia Patrícia de Carvalho Batista Éboli, Gastroenterologista pediatra do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, <https://orcid.org/0000-0001-6821-6658>, [lipcbs@gmail.com](mailto:lipcbs@gmail.com)

**Coorientadores:** Andrea Dória Batista, Hepatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, <https://orcid.org/0000-0002-7996-5053>, [andreadoriabatista@gmail.com](mailto:andreadoriabatista@gmail.com)

Tibério Batista de Medeiros, Hepatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, [tiberiomedeiros@hotmail.com](mailto:tiberiomedeiros@hotmail.com)

Programa de Iniciação Científica – PIC/CNPq

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterizar epidemiologicamente os pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com Colangite Esclerosante Primária e avaliar a evolução laboratorial após o uso do ácido ursodesoxicólico (AUDC) em centros terciários de Pernambuco, com posterior cruzamento dos dados entre os dois grupos analisados. **Métodos:** Estudo de corte transversal, realizado no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, cujos dados foram coletados através de prontuários no período de maio a julho de 2021. **Resultados:** Foram analisados 29 pacientes, sendo 13 pediátricos e 16 adultos. Em pacientes pediátricos foi observada uma idade média de diagnóstico de 10,8 anos, já em pacientes adultos foi de 27,3 anos. Constatou-se que 34,4% dos pacientes faziam uso regular do AUDC, enquanto 65,5% tomavam de forma irregular, sendo a maioria deste último grupo pacientes adultos. Nos intervalos analisados no prazo de 1 ano, não se observou resposta terapêutica ao AUDC no grupo da população adulta. No grupo pediátrico, uma resposta terapêutica foi constatada a partir de 6 meses do início do AUDC. Na comparação das variáveis laboratoriais analisadas entre estes dois grupos, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na variável gama-glutamil transferase (GGT), com uma resposta terapêutica no grupo pediátrico. **Conclusão:** Não foi estabelecida associação definitiva do uso do AUDC e do benefício terapêutico na CEP, contudo foram observadas melhoras nos níveis séricos de enzimas, especialmente no grupo pediátrico.

**Palavras-chave:** Doenças Inflamatórias Intestinais, Colangite Esclerosante, Ácido Ursodesoxicólico, Hepatite Autoimune.

## ABSTRACT

**Objective:** To epidemiologically characterize adult and pediatric patients diagnosed with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) and evaluate laboratory evolution after the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) in tertiary centers of Pernambuco, with subsequent crossing of data between the two groups analyzed. **Methods:** Cross-sectional study, carried out at the Hepatology Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco and the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira, whose data were collected through medical records from may to July 2021. **Results:** Twenty-nine patients were analyzed, 13 pediatric and 16 adults. In pediatric patients, a mean diagnostic age of 10.8 years was observed, while in adult patients it was 27.3 years. It was found that 34.4% of the patients used the UDCA regularly, while 65.5% took it irregularly, with most of the latter group being

adult patients. In the intervals analyzed within 1 year, there was no therapeutic response to UDCA in the adult population group. In the paediatric group, a therapeutic response was observed from 6 months from the beginning of the UDCA. In the comparison of the laboratory variables analyzed between these two groups, a statistically significant difference was observed in the Gamma-Glutamyltransferase (GGT), with a therapeutic response in the pediatric group. **Conclusion:** No definitive association was established between the use of UDCA and therapeutic benefit in PSC, but improvements in serum enzyme levels were observed, especially in the pediatric group.

**Key words:** Inflammatory Bowel Diseases, Cholangitis, Sclerosing, Ursodeoxycholic Acid, Hepatitis, Autoimmune.

## INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica autoimune, cuja etiologia é uma provável combinação multifatorial envolvendo fatores genéticos e ambientais<sup>1,2</sup>. É caracterizada por inflamação com fibrose progressiva e estenoses multifocais dos ductos biliares intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos, podendo resultar em cirrose do fígado<sup>3</sup>. A fibrose em torno dos ductos biliares intra-hepáticos leva a laminações concêntricas e circunferenciais denominada “fibrose em casca de cebola”, as quais reduzem ou impedem o fluxo da bile no sentido extra-hepático, o que acarreta a colestase e, posteriormente, em colangite<sup>4</sup>.

Há uma forte associação da Doença Inflamatória Intestinal (DII) no desenvolvimento da CEP, especialmente a Retocolite Ulcerativa (RCU)<sup>5</sup>. A prevalência de DII em pacientes com CEP varia de 60 a 100%; mas apenas 2-8% dos pacientes com DII têm CEP<sup>3</sup>.

A taxa de incidência da doença é maior em adultos quando comparada à faixa etária pediátrica, com idade média de diagnóstico entre 30-40 anos, além de ser duas vezes mais prevalente no sexo masculino<sup>3,5,6</sup>.

A CEP possui subtipos: o tipo clássico, mais comum, o de pequenos ductos biliares intra-hepáticos, e a sobreposição da CEP com hepatite autoimune, mais visualizada na faixa etária pediátrica<sup>7</sup>. O diagnóstico baseia-se na combinação de achados clínicos, laboratoriais, imagiológicos e, em alguns casos, histológicos, na exclusão de causas de colangite esclerosante secundária<sup>8,9,10</sup>. Deve haver desarranjo colestático de enzimas hepáticas - fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamil transferase (GGT) - com evidências imagiológicas na colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) de irregularidades murais e/ ou

múltiplas estenoses difusas na árvore biliar intra e/ou extra-hepática, alternadas por segmentos normais ou dilatados<sup>9</sup>. Ocorre aumento de transaminases séricas, com níveis de bilirrubina sérica normais ou flutuantes na evolução da doença<sup>1,8,9</sup>. A biópsia é usualmente reservada quando há suspeita de CEP de pequenos ductos ou suspeita de CEP sobreposta com hepatite autoimune<sup>7,11</sup>.

Apesar do transplante hepático ser o único tratamento definitivo que altera a progressão da CEP, o ácido ursodesoxicólico (AUDC) é o fármaco mais estudado e utilizado no seu manejo clínico, mesmo com todas as lacunas e incertezas quanto ao seu uso ideal e aos seus reais impactos no desfecho da doença<sup>12,16,17</sup>. Dada a carência de estudos acerca do AUDC e seus reais impactos na melhora laboratorial dos pacientes, este estudo tem como objetivo primário avaliar e comparar a evolução laboratorial dos pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com CEP após a introdução do medicamento.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, do tipo corte transversal, ancorado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), hospitais de referência em hepatologia clínica e pediátrica na cidade do Recife e região metropolitana.

O objetivo primordial foi avaliar as características epidemiológicas e a evolução laboratorial de todos os pacientes adultos do HC-UFPE e pediátricos do IMIP diagnosticados com colangite esclerosante primária após a introdução do AUDC, com posterior comparação dos dados entre estas populações. Foram excluídos da amostragem os pacientes com diagnóstico de hepatite B, hepatite C ou doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

A coleta dos dados foi realizada através de questionário padrão elaborado e preenchido pelos pesquisadores a partir dos dados coletados em prontuário médico. As variáveis analisadas consistiram em: gênero, idade, idade ao diagnóstico da doença, exame realizado para diagnóstico e achados (CPRM e/ou biópsia hepática), valores de AST, ALT, GGT e FA ao diagnóstico e nos períodos 3, 6 e 12 meses após a introdução do AUDC, a dose média e tempo médio necessário para resposta terapêutica das enzimas hepáticas. Além da associação de CEP com DII e/ou com HAI e evolução para transplante hepático.

O critério de resposta terapêutica utilizado baseou-se em alterações nos níveis de FA para os adultos e GGT para crianças após o início do AUDC nos intervalos analisados num período de um ano. Foi considerada como resposta satisfatória: os pacientes adultos que apresentaram

normalização e/ou redução maior ou igual que 40% nos níveis de FA; e os pacientes pediátricos que apresentaram normalização e/ou redução maior ou igual que 75% nos níveis de GGT.

A análise dos dados foi realizada através do Softwares SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows e o Excel 2010, com intervalo de confiança de 95%. Os dois grupos (IMIP e HC-UFPE) foram analisados como amostras independentes para realizar a comparação dos resultados ao final, utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

O presente estudo está de acordo com os requisitos da “Declaração de Helsinque” para pesquisa em seres humanos, e com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, além de ter sido aprovado pelos comitês de ética do IMIP (CAAE: 25063119.1.0000.5201) e HC-UFPE (CAAE: 25063119.1.3001.8807).

## **RESULTADOS**

No total, foram selecionados 37 pacientes para a pesquisa, dos quais 8 foram excluídos (2 no grupo IMIP e 6 no grupo HC-UFPE) por insuficiência de dados para processamento estatístico.

Foram coletados dados de 29 pacientes, dos quais, 13 (44,8%) eram acompanhados pelo serviço de hepatologia pediátrica do IMIP, e 16 (55,2%) pelo serviço de hepatologia adulta do HC-UFPE. Quanto ao perfil epidemiológico, no grupo HC-UFPE foi observado que 11 pacientes eram homens (68,75%) e 6 mulheres; já no grupo IMIP, 7 pacientes eram do sexo masculino (53,84%) e 6 correspondiam ao sexo feminino. Foi evidenciado uma variação de idade de 7 até 18 anos na faixa etária pediátrica (média de 14 anos) e de 24 a 52 anos na população adulta (média de 35 anos), com uma idade média total de 26 anos.

O tempo médio de atendimento no serviço ambulatorial foi em torno de 7 anos, com média de 7,8 anos no IMIP e 6,4 anos no HC-UFPE. Observou-se uma idade média ao diagnóstico de 10,8 anos nos pacientes do IMIP, já no HC-UFPE a idade média obtida foi 27,3 anos.

No que tange o método utilizado para a realização do diagnóstico, a CEP foi confirmada pela CPRM em 25 pacientes (86,2%), sendo 16 (64%) do HC-UFPE e 9 (36%) do IMIP. Dessa amostra, 14 (56%), apresentaram o achado clássico de áreas de estenose entremeadas por áreas de dilatação das vias biliares, sendo o percentual deste achado mais frequente na população adulta. No grupo IMIP, apenas 4 pacientes não obtiveram o diagnóstico por CPRM, ou seja, foram considerados com diagnóstico presuntivo de CEP pois se baseavam em exames laboratoriais e na resposta terapêutica ao uso do ácido ursodesoxicólico.

Foram realizadas 3 biópsias, duas no grupo IMIP e uma no grupo HC-UFPE. Apenas o paciente do grupo HC-UFPE apresentou achado típico da fibrose concêntrica em casca de cebola dos ductos biliares. Os pacientes do grupo IMIP, submetidos à biópsia, não apresentaram achados diagnósticos definitivos de CEP.

Constatou-se que 34,4% (7 IMIP e 3 HC-UFPE) dos pacientes faziam uso regular do AUDC, enquanto 65,5% (6 IMIP e 13 HC-UFPE) tomavam de forma irregular, sendo a maioria decorrente da falta da medicação na Secretaria Estadual de Saúde (SES).

Com relação à associação da CEP com Doença Inflamatória Intestinal (Retocolite Ulcerativa e/ou Doença de Crohn) e/ou hepatite autoimune (HAI), 23 pacientes (79,3%) tiveram algum tipo de associação, sendo 14 adultos (60,8%) e 9 pediátricos (39,1%). A maioria dos pacientes da amostra total (58,6%) apresentaram associação apenas com RCU, tanto na faixa etária adulta (75%) quanto na pediátrica (38,5%). Na amostra total, outras associações apresentaram percentuais menores: DC isoladamente (3,4%), hepatite autoimune isoladamente (6,9%), DC e RCU em conjunto (3,4%) e RCU e hepatite autoimune em conjunto (6,9%).

Do total de pacientes da amostra, apenas 2 (6,9%) realizaram transplante hepático, sendo ambos do HC-UFPE. O único óbito (3,4%) foi oriundo de um destes pacientes, devido a complicações do pós-operatório.

No grupo do HC-UFPE, sete (43,75%) pacientes obtiveram resposta satisfatória ao tratamento. Destes, quatro pacientes evoluíram com queda maior ou igual a 40% da FA, dois apresentaram normalização, mas sem redução maior ou igual a 40%, e apenas um paciente apresentou queda de FA maior ou igual a 40% e atingiu os valores normais de referência. Por outro lado, no grupo IMIP, nove (69,23%) pacientes responderam ao tratamento. Destes, cinco evoluíram com queda  $\geq 75\%$  e normalização dos níveis séricos de GGT; do restante, três evoluíram com apenas a queda da GGT maior ou igual a 75% e o outro apenas normalização dos níveis séricos da enzima. Estes dados são apresentados na tabela 01.

**TABELA 01:** Quantidade de pacientes que responderam nos intervalos de tempo de 3, 6 e 12 meses e o tempo médio para resposta terapêutica.

<i>Hospital</i>	<i>Enzimas</i>	<i>Pacientes com resposta em 3 meses</i>	<i>Pacientes com resposta em 6 meses</i>	<i>Pacientes com resposta em 12 meses</i>	<i>Tempo médio de resposta (meses)</i>
<b>HC-UFPE</b> (n=16)	FA	3	1	3	7,28
<b>IMIP</b> (n=13)	GGT	5	3	1	6,00

No grupo HC-UFPE, a dose média utilizada nos pacientes responsivos foi de 717,85 mg/dia, sendo a dose máxima de 1200 mg/dia e mínima de 300 mg/dia. Por outro lado, no grupo IMIP foi utilizado uma dose padrão de 20mg/kg/dia em todos os pacientes.

Em relação ao perfil epidemiológico da amostra responsiva, foi evidenciado uma melhor resposta do sexo feminino (75%) quando comparado ao sexo masculino no grupo IMIP. Por outro lado, no grupo HC-UFPE, não houve diferenças significativas quando comparado o sexo, com prevalência de 57,14% em homens.

Na comparação dos parâmetros séricos avaliados entre os serviços analisados, a fim obter uma maior precisão na análise estatística, foi calculada a mediana dos dados, dada a grande variabilidade entre os valores destes parâmetros laboratoriais. Assim, os dados foram estruturados de forma a comparar se houve significância estatística nas variáveis analisadas, conforme apresentado na tabela 02.

**TABELA 02:** Comparação das medianas dos valores das enzimas hepáticas entre os hospitais

Variáveis	Hospital		p-valor *
	IMIP Mediana (Q1; Q3)	HC Mediana (Q1; Q3)	
<b>AST</b>			
Antes	84,0 (36,5; 118,5)	68,6 (35,3; 96,4)	0,496
3 meses	47,5 (23,5; 86,8)	50,7 (26,9; 74,9)	0,869
6 meses	40,0 (26,3; 82,3)	46,0 (26,5; 100,3)	0,553
12 meses	34,0 (24,5; 59,5)	40,0 (24,5; 66,0)	0,603
<b>ALT</b>			
Antes	56,0 (30,5; 106,0)	74,8 (43,0; 139,0)	0,380
3 meses	40,5 (21,3; 72,3)	54,3 (23,8; 95,6)	0,598
6 meses	39,0 (20,8; 52,3)	72,0 (30,3; 93,8)	<b>0,048</b>
12 meses	31,0 (16,5; 47,8)	45,0 (25,5; 79,7)	0,242
<b>FA</b>			
Antes	248,0 (167,5; 489,5)	210,5 (142,4; 736,8)	0,861
3 meses	225,5 (165,0; 552,8)	189,5 (100,3; 595,3)	0,440
6 meses	229,0 (144,0; 526,0)	313,0 (108,0; 496,0)	0,818
12 meses	238,0 (166,5; 375,5)	333,0 (126,0; 778,6)	0,843
<b>GGT</b>			
Antes	151,0 (57,5; 451,5)	444,5 (235,3; 812,1)	<b>0,011</b>
3 meses	115,5 (25,0; 297,5)	231,0 (51,6; 572,5)	0,316
6 meses	48,0 (26,5; 111,3)	168,0 (67,5; 413,3)	<b>0,015</b>
12 meses	46,0 (25,0; 97,0)	270,0 (111,0; 587,2)	<b>0,003</b>

(\*) Teste de Mann-Whitney

Observa-se, na Tabela 02, que houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis “ALT (6 meses)” e “GGT (Antes, 6 meses e 12 meses)” em relação aos hospitais analisados.

## DISCUSSÃO

A CEP é uma doença colestática crônica de etiologia desconhecida, com uma prevalência de 1-6/100.000, com dois terços dos doentes pertencentes ao sexo masculino. No presente estudo, tanto no grupo pediátrico quanto nos adultos, houve prevalência do sexo masculino. O diagnóstico é mais frequente entre a terceira e a quinta décadas de vida<sup>18</sup>. Conforme visto na literatura, a média de idade dos pacientes adultos ao diagnóstico da doença foi de 35 anos e das crianças primeira década de vida. Estudo multicêntrico envolvendo 781 crianças com diagnóstico de CEP, evidenciam uma média de idade ao diagnóstico de 12 anos<sup>20</sup>.

Na casuística deste trabalho, observou-se uma maior prevalência da doença nos pacientes adultos jovens do sexo masculino, dado compatível com a epidemiologia da doença descrita na literatura<sup>1,6, 19</sup>. Além disso, falando especificamente da faixa etária pediátrica, a média de idade no diagnóstico foi na décima década de vida, o que se assemelha a dados de um estudo multicêntrico envolvendo 781 crianças com diagnóstico de CEP<sup>20</sup>.

A Sociedade Brasileira de Hepatologia recomenda a realização de CPRM para todo paciente com suspeita clínico-laboratorial de CEP<sup>21</sup>. Em consonância a esta recomendação, a maioria dos pacientes tiveram o diagnóstico da doença baseado nos achados vistos nesse exame (86,2%). Todos os pacientes adultos obtiveram o diagnóstico firmado pela CPRM, enquanto apenas seis crianças apresentavam alterações típicas de CEP ao exame de imagem (69,23%). As crianças com CPRM normal tiveram o diagnóstico firmado de maneira presuntiva, isto é, com a análise laboratorial e presença de resposta à prova terapêutica com AUDC. O achado característico de estenose entremeada por áreas de dilatação das vias biliares esteve presente em 56% dos pacientes que fizeram uso da CPRM para chegar ao diagnóstico final.

Apenas três pacientes realizaram biópsia na tentativa de firmar o diagnóstico, sendo dois pacientes na faixa etária pediátrica, e um no grupo de pacientes adultos. A literatura atual recomenda que a biópsia não deve ser indicada rotineiramente, mas apenas nos casos atípicos, onde haja suspeita de CEP de pequenos ductos, sobreposição com hepatite autoimune ou achados inconclusivos na CPRM<sup>8, 12</sup>.

A associação entre Doença Inflamatória Intestinal (DII) e CEP já é bem estabelecida na literatura, aparecendo em 60% a 80% dos pacientes diagnosticados, com uma predominância estimada de 80% na Retocolite ulcerativa (RCU) e 20% na Doença de Crohn (DC)<sup>7</sup>. De maneira semelhante, a associação de CEP e DII foi observada, e a que mais prevaleceu foi a associação com RCU de forma isolada. Já a associação de CEP com HAI foi observada apenas no grupo pediátrico, dado que corrobora o trabalho de Adike et al, em que a associação de AIH

e CEP estavam presentes em 25-35% dos pacientes pediátricos, enquanto na população adulta apenas 7-10% dos pacientes apresentavam tal associação<sup>3</sup>.

Infelizmente, a patogênese da CEP é pouco compreendida, sendo esta uma doença idiopática e cujo arsenal terapêutico é bastante limitado, de modo que o único tratamento comprovadamente efetivo e capaz de salvar vidas é o transplante hepático<sup>22, 23</sup>. Como um número importante de pacientes com CEP desenvolve uma doença progressiva no fígado, requerendo transplante futuramente, ou até mesmo chegando a morrer por falência hepática, é evidente a necessidade do desenvolvimento de novas terapias medicamentosas.

O medicamento mais estudado e utilizado no tratamento é o ácido ursodesoxicólico, um ácido biliar hidrofílico que possui mecanismos protetores dos colangiócitos. Acredita-se que sua principal ação advinha da redução da hidrofobicidade e toxicidade da bile através da estimulação de secreção hepatobiliar, além de ter um efeito direto na adaptação da imunidade<sup>25</sup>. Apesar desse provável benefício terapêutico, muitas são as controvérsias que rodeiam sua eficácia, seja no manejo de pacientes adultos, seja no de pacientes pediátricos<sup>22, 25</sup>.

A literatura atual mostra benefícios na evolução laboratorial com o uso do fármaco, porém sem evidências que ocorram mudanças nos desfechos a longo prazo, com os pacientes inexoravelmente evoluindo para insuficiência hepática com necessidade de transplante<sup>8, 23</sup>. Sabe-se também que o uso de doses elevadas do AUDC (28-30mg/kg/dia) se associam a um aumento importante de eventos adversos, como cirrose, varizes, transplante de fígado e morte<sup>26</sup>. Por outro lado, o uso de doses consideradas padrão (13-15mg/kg/dia) e de doses intermediárias (17-23mg/kg/dia) mostraram melhora bioquímica sem a ocorrência de eventos adversos graves<sup>8</sup>.

A despeito das incertezas nas evidências, o AUDC é amplamente utilizado para CEP em diversos centros de saúde. Um total de 29 pacientes envolvidos neste trabalho faziam uso do medicamento.

Muitos estudos na população adulta sobre a doença mostram melhores desfechos clínicos, com redução no risco de malignidade, transplante e morte, quando os níveis de fosfatase alcalina (FA) estão normais ou quando apresentam redução  $\geq 40\%$  durante o intercurso da doença<sup>12, 27-30</sup>. Diante disso, um dos principais objetivos desse projeto foi observar se os pacientes adultos que fizeram o tratamento com AUDC apresentaram redução  $\geq 40\%$  nos níveis de FA ou sua normalização, visto que outros trabalhos utilizaram estes intervalos como critério de resposta ao uso da medicação<sup>28, 30</sup>.

Analisando-se a mediana de resposta à medicação na população adulta, observou-se que a análise deste grupo como um todo não apresentou redução significativa nos valores da

FA nos intervalos analisados no período de 1 ano. Porém, ao analisar individualmente cada paciente, sete (43,75%) apresentaram algum critério de resposta preconizado pelo projeto: quatro evoluíram com queda maior ou igual a 40% da FA, dois apresentaram normalização dos níveis séricos da enzima, e apenas um paciente respondeu com queda de FA maior ou igual a 40%, atingindo os valores normais de referência. Isso mostra o potencial da droga em relação à terapêutica da CEP, visto que parcela significativa da amostra apresentou resposta à medicação.

A FA não é um bom parâmetro isolado para a averiguação da resposta terapêutica da CEP em crianças e adolescentes, visto que seus níveis séricos tendem a passar por flutuações fisiológicas, devido ao metabolismo ósseo acelerado. Diante disso, a análise da resposta terapêutica na população pediátrica é mais fidedigna ao se observar os valores de GGT<sup>3, 31, 32</sup>.

Nesta perspectiva, na análise da população pediátrica foi considerada como resposta ao tratamento a redução > 75% nos níveis de GGT ou a normalização de seus níveis, considerada aqui como um valor < 50UI/L, visto que esses parâmetros se associaram a um melhor desfecho em 5 anos na população pediátrica<sup>32, 33</sup>. A análise da mediana do grupo como um todo demonstrou benefício do uso do AUCD no decorrer de um ano de acompanhamento, com os pacientes apresentando queda dos valores da GGT a partir de 6 meses do início do tratamento. Quando este grupo é analisado individualmente, observa-se uma resposta em 9 pacientes (69,23%) do grupo, com seis pacientes apresentando a normalização dos níveis séricos da enzima. Este achado é superior ao encontrado em um estudo retrospectivo multicêntrico internacional, onde a normalização e/ou redução significativa desta enzima foi observado em 46% dos pacientes. Este estudo envolveu 49 centros e 263 pacientes pediátricos, com uma média de idade de 12 anos e dose média de AUCD utilizada de 15mg/kg/dia<sup>33</sup>.

Ao comparar os critérios de resposta terapêutica do grupo adulto com a do grupo pediátrico, foi observado que o segundo apresentou melhor desempenho no uso do AUCD. Esse dado foi observado tanto na análise da mediana dos resultados dos grupos, quanto na análise individual, já que no grupo pediátrico oito pacientes apresentaram a resposta esperada ao medicamento contra sete pacientes do grupo adulto. Além disso, no grupo IMIP, foi visto que mais pacientes conseguiram normalizar os valores de GGT, cinco pacientes contra três do grupo HC-UFPE.

Muitos foram os contrapontos enfrentados durante o desenvolvimento do presente trabalho. Um dos principais, consistiu no uso irregular das medicações pelos pacientes (65% da amostra total). A maioria desses casos de descontinuação se deu em adultos, e a principal justificativa apontada foi a falta de medicação disponível na Secretaria Estadual de Saúde

(SES). Tal situação impediu uma melhor avaliação da comparação da real eficácia do medicamento dificultando uma análise comparativa precisa entre os dois grupos etários analisados no estudo.

Não foram incluídos na amostra deste estudo aqueles pacientes diagnosticados com CEP e que não estavam em uso do AUDC. Este fato torna-se relevante na medida em que as evidências atuais demonstram que, em média, até um terço dos pacientes pediátricos podem apresentar redução espontânea nos níveis de GGT e que até 40% dos pacientes adultos podem apresentar redução espontânea da FA após um ano do diagnóstico<sup>27, 33</sup>. Novos estudos prospectivos com grupo controle fazem-se necessários para avaliar a verdadeira eficácia do medicamento.

## **CONCLUSÃO**

O AUDC é uma medicação com potencial promissor em relação ao tratamento da CEP, porém as evidências ainda são inconsistentes em relação ao seu uso. O presente estudo não permitiu o estabelecimento de uma associação definitiva do uso do AUDC e do benefício terapêutico na CEP, porém melhoras nos níveis séricos de enzimas, especialmente as canaliculares na população pediátrica, foram observadas. Diante disso, reforça-se a necessidade de mais estudos a fim de esclarecer as lacunas que se mantiveram abertas em relação ao tratamento medicamentoso da doença por meio do AUDC.

## **PARTICIPAÇÃO DOS AUTORES NO TEXTO**

Todos os autores participaram de todas as fases do desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, preparação e revisão do manuscrito.

## **REFERÊNCIAS**

1. Almeida, D., Paraná, R. Utilização do Ácido Ursodesoxicólico em Hepatologia: Colangite Esclerosante Primária. Vol. 1, nº 2. Universidade Federal da Bahia. 2003.
2. Lazaridis KN., Larusso NF. The cholangiopathies. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(6): 791–800. Doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.017.
3. Adike A, Carey EJ, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2018; 12:1025–32. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1521719>.

4. Prashanth R, Hrishikesh S. Primary Sclerosing Cholangitis [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Sep 19]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537181/?report=printable>.
5. Boonstra, K., Beuers, U., Ponsioen, C. Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012; 56(5), 1181–1188. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
6. Razzak, A., & Kozarek, R. Diagnosis and endoscopic management of primary sclerosing cholangitis. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2016; 18(3), 158–167. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.05.003>.
7. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Research* 2017; 1:221–30. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.12.002>.
8. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Digestive Diseases and Sciences* 2019; 64:632–42. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05484-y>.
9. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *British Medical Bulletin* 2015; 114:53–64. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv019>.
10. Rojas CP et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol*. 2014; 33: 202-209 <https://doi.org/10.3109/15513815.2014.898721>
11. Ponsioen CY. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Epidemiology of Primary Sclerosing Cholangitis. *Digestive Diseases* 2015; 33:134–9. <https://doi.org/10.1159/000440823>.
12. Horsley-Silva JL, Carey EJ, Lindor KD. Advances in primary sclerosing cholangitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016;1: 68–77. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30010-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30010-3).
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*, 2009; 51(2), 237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
14. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51:660–78. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>.
15. Sarkar S, Bowlus CL. Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinics in Liver Disease* 2016; 20:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.005>.

16. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110:646–59. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>.
17. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World Journal of Hepatology* 2019; 11:19–36. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i1.19>.
18. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-933. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321406>.
19. Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, Queiroz TCN. PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arquivos de Gastroenterologia* 2017; 54:286–91. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-50>.
20. Deneau MR et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017; 66:518–27. <https://doi.org/10.1002/hep.29204>.
21. Silva AEB, Porta G. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. *Atha Comunicação e Editora*. 2015; 2: 14-19. Disponível em: [https://sbhepatologia.org.br/pdf/RECOMENDACOES\\_DA\\_SBH\\_PARA\\_COLESTATICAS\\_PARTE\\_1\\_05\\_08\\_2105.pdf](https://sbhepatologia.org.br/pdf/RECOMENDACOES_DA_SBH_PARA_COLESTATICAS_PARTE_1_05_08_2105.pdf)
22. Iravani S et al. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(2):115-124. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149806/pdf/GHFBB-13-115.pdf>
23. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatology International* 2020; 15:6–20. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10118-x>.
24. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *Journal of Gastroenterology* 2020; 55:588–614. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01681-z>.
25. Black DD, et al. A Prospective Trial of Withdrawal and Reinstitution of Ursodeoxycholic Acid in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology Communications* 2019; 3:1482–95. <https://doi.org/10.1002/hep4.1421>.

26. Lindor KD, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50:808–14. <https://doi.org/10.1002/hep.23082>.
27. Stanich PP, et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43:309–13. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.12.008>.
28. Lindström L, et al. Association Between Reduced Levels of Alkaline Phosphatase and Survival Times of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11:841–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.032>.
29. Hilscher M, et al. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *Annals of Hepatology* 2016; 15:246–53. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193721>.
30. Talwalkar JA, Chapman RW. The Resurgence of Serum Alkaline Phosphatase as a Surrogate Biomarker for Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11:847–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.029>.
31. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* 2002; 39:22–5. <https://doi.org/10.1258/0004563021901685>.
32. Deneau MR, et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated with Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology Communications* 2018; 2:1369–78. <https://doi.org/10.1002/hep4.1251>.
33. Deneau M, et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: Predictors of Gamma Glutamyltransferase Normalization and Favorable Clinical Course. *The Journal of Pediatrics* 2019; 209:92-96.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.039>.