

# Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas

Associação Europeia para o Estudo do Fígado\*

**Palavras-chave:** cirrose biliar primária; colangite esclerosante primária; síndrome de sobreposição; colangite associada a imunoglobulina G4; doença hepática colestática induzida por fármacos; doença hepática colestática genética; doenças hepáticas colestáticas na gravidez; colestase intra-hepática da gravidez; fadiga; prurido

## 1. Introdução

As Normas de Orientação Clínica da EASL (CPG) sobre a abordagem de doenças hepáticas colestáticas definem o uso de modalidades de diagnóstico, terapêuticas e preventivas, incluindo procedimentos não invasivos e invasivos, no tratamento de doentes com doenças hepáticas colestáticas. Destinam-se a ajudar os médicos e outros prestadores de cuidados de saúde, bem como doentes e pessoas interessadas, no processo de tomada de decisão clínica, através da descrição de uma série de métodos geralmente aceites para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças hepáticas colestáticas específicas. A abordagem aos doentes com doenças hepáticas colestáticas tem avançado consideravelmente durante as décadas recentes, graças ao crescente conhecimento sobre os mecanismos patofisiológicos e os desenvolvimentos metodológicos e técnicos notáveis em procedimentos de diagnóstico, bem como as abordagens terapêuticas e preventivas. Ainda assim, vários aspetos do cuidado de doentes com distúrbios colestáticos ainda não estão completamente resolvidos. As CPG da EASL sobre a abordagem de doenças hepáticas co-

lestáticas têm como objetivo proporcionar recomendações atualizadas sobre as seguintes questões:

- Abordagem de diagnóstico ao doente com doença colestática.
- Diagnóstico e tratamento da cirrose biliar primária (CBP).
- Diagnóstico e tratamento da síndrome de sobreposição CBP-hepatite autoimune (HAI).
- Diagnóstico e tratamento da colangite esclerosante primária (CEP).
- Diagnóstico e tratamento da síndrome de sobreposição CEP-HAI.
- Diagnóstico e tratamento da colangite G4-associada de imunoglobulina (IAC).
- O diagnóstico e o tratamento de doenças hepáticas colestáticas induzidas por fármacos.
- Diagnóstico e tratamento de doenças hepáticas colestáticas genéticas.
- Diagnóstico e tratamento de doenças hepáticas colestáticas na gravidez.
- Tratamento de manifestações extra-hepáticas de doenças hepatopatias colestáticas.

\*EASL Office, 7 rue des Batoirs, 1205 Genebra, Suíça.

Tel.: +41 22 8070360; Fax: +41 22 3280724.

Endereço de correio eletrónico: easloffice @ easloffice.eu

**Abreviaturas:** HAI, hepatite autoimune; AIP, pancreatite autoimune; AMA, anticorpos antimitocondriais; FA, fosfatase alcalina no soro; ASMA, anticorpos antimúsculo liso; BRIC, colestase intra-hepática recorrente benigna; CCA, colangiocarcinoma; CF, fibrose cística; CFALD, doença hepática associada a fibrose cística; CPG, Normas de Orientação Clínica; TC, tomografia computadorizada; DILI, lesão hepática induzida por fármacos; EASL, Associação Europeia para o Estudo do Fígado; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; EUS, ecografia endoscópica; FDG-PET, tomografia de emissão de positrões (18F) -fluoro-desoxi-D-glucose; FXR, farnesoid X recetor;  $\gamma$ GT,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase no soro; HCC, carcinoma hepatocelular; IAC, colangite associada à imunoglobulina G4; IHAIG, Grupo de Hepatite Autoimune Internacional; DII, doença intestinal inflamatória; IgG, imunoglobulina G no soro; IgG4, imunoglobulina G4 no soro; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; NASH, esteatohepatite não alcoólica; CBP, cirrose biliar primária; PDC-E2, subunidade E2 do complexo de desidrogenase de piruvato; CEP, colangite esclerosante primária; PIINP, propéptido do procologénio-3-amino-terminal; UC, colite ulcerosa; ULN, limite superior do normal; US, ecografia.

**Contribuintes:** Painel das Normas de Orientação Clínica: Ulrich Beuers, Kirsten M. Boberg, Roger W. Chapman, Olivier Chazouillères, Pietro Invernizzi, David E.J. Jones, Frank Lammert, Albert Parès, Michael Trauner; **Reviewers:** Antonio Benedetti, Peter L.M. Jansen, Hanns-Ulrich Marschall, James Neuberger, Gustav Paumgartner, Raoul Poupon, Jesús Prieto.

## Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

**Tabela 1a**  
**Categorias das evidências.**

Grau	de evidência
I	ensaios clínicos aleatorizados
II-1	Ensaio clínico controlado sem aleatorização
II-2	Estudos analíticos de coorte ou caso-controle
II-3	Série temporal múltipla, experiências dramáticas descontroladas
III	Opiniões de autoridades respeitadas, epidemiologia descritiva

Um painel de especialistas selecionados pelo Conselho Diretivo da EASL em maio 2008 escreveu e discutiu essas normas de orientação entre junho e novembro de 2008. Essas normas de orientação foram produzidas através de evidências das pesquisas das bases de dados PubMed e Cochrane antes de 1 de outubro de 2008. Sempre que possível, o nível de evidência e recomendação é citado (Tabelas 1a, 1b). As evidências e as recomendações nestas normas de orientação foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation – GRADE) [1]. A força das recomendações reflete deste modo a qualidade das evidências subjacentes, que têm sido classificadas num dos três níveis: indícios elevados [A], moderados [B] ou de baixa qualidade [C]. O sistema GRADE oferece dois graus de recomendação: fortes [1] ou fracos [2] (Tabela 1b). As CPG levam assim em conta a qualidade dos indícios: quanto maior, maior a probabilidade de uma forte recomendação ser justificada; quanto maior a variabilidade nos valores e preferências, ou a maior a incerteza, maior a probabilidade de uma recomendação mais fraca se justificar. Quando não exista qualquer evidência clara, a orientação é baseada no conselho de consenso de opinião de especialistas na literatura e do comité de redação.

## 2. Abordagem de diagnóstico à colestase

A colestase é uma deficiência de formação de biliar e/ou fluxo biliar que pode apresentar-se clinicamente com fadiga, prurido e, na sua forma mais evidente, icterícia. Marcadores bioquímicos precoces em doentes frequentemente assintomáticos incluem aumentos na fosfatase alcalina (FA) e da  $\gamma$ -glutamiltanspeptidase ( $\gamma$ GT) seguido por hiperbilirrubinemia conjugada em estádios mais avançados. A colestase pode ser classificada como intra-hepática ou extra-hepática. A Colestase intra-hepática pode resultar de defeitos funcionais hepatocelulares ou de lesões obstrutivas do distal das vias biliares intra-hepáticas de canalículos biliares. A colestase também pode estar relacionada com os mecanismos mistos em

Tabela 1b  
 Classificação dos indícios (adaptada a partir do sistema GRADE [1]).

Notas sobre	os Indícios	
Alta qualidade	É muito improvável que uma pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Qualidade moderada	Mais pesquisas são suscetíveis de ter um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e podem mudar a estimativa	B
Baixa qualidade	É muito provável que uma pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa. Qualquer mudança de estimativa é incerta	C
Recomendação		
Fortes	Fatores influenciadores da força da recomendação incluíram a qualidade do indício, dos resultados presumidos como importantes para o doente e custo	1
Fracos	Variabilidade nas preferências e valores, ou mais incerteza. É feita uma recomendação com menos certeza, maior custo ou consumo de recursos	2

doenças tais como linfoma [2]. Por convenção, a colestase é considerada crônica se se prolongar >6 meses. A maioria das doenças colestáticas crônicas são puramente intra-hepáticas, enquanto a colangite esclerosante pode afetar pequenas e grandes vias biliares intra-hepáticas e/ou extra-hepáticas. Os doentes assintomáticos são geralmente identificados quando são realizados testes laboratoriais de rotina ou durante o trabalho de diagnóstico de uma outra doença e se observa um aumento no nível sérico de FA e/ou  $\gamma$ GT. Uma elevação do  $\gamma$ GT sérico isolado tem pouca especificidade para a colestase e pode também ser provocado por indução enzimática em resposta à ingestão de álcool ou fármacos. Uma elevação de FA do soro isolado é vista em doenças hepáticas colestáticas, incluindo certas doenças raras (por exemplo, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) 1 & 2, defeitos na síntese de ácidos biliares), mas também pode resultar de um rápido crescimento do osso (por exemplo, em crianças), doença nos ossos (por exemplo, doença de Paget) ou gravidez. São debatidos os níveis de soro FA e  $\gamma$ GT que requeiram um trabalho de diagnóstico: Níveis de PA maiores que 1,5 vezes o limite superior do normal (LSN) e níveis  $\gamma$ GT >3×LSN têm sido propostos O diagnóstico diferencial de distúrbios colestáticos pode ser grande (Tabela 2). No entanto, a primeira etapa crítica é diferenciar a colestase intra e extra-hepática. Exames históricos e físicos cuidadosos do doente são essenciais para o processo de diagnóstico e podem fornecer informações valiosas para que um médico experiente possa prever a natureza da colestase em muitos casos [3]. A presença de doenças extra-hepáticas tem de ser registada. É imperativo que se recolha a história completa das ocupações e dos fármacos e quaisquer medicamentos tomados nas 6 semanas anteriores à apresentação podem ser incriminados (e descontinuados); isto inclui medicamentos à base de plantas, vitaminas e outras substâncias. Uma história de febre, especialmente quando acompanhada por calafrios ou dor abdominal no quadrante superior direito, é sugestiva de colangite devido a doenças obstrutivas (particularmente coledocolitíase), mas pode ser vista na doença alcoólica, e raramente hepatites virais. Uma história de cirurgia biliar anterior também aumenta a probabilidade de que uma obstrução biliar esteja presente. Por fim, um histórico familiar de doença hepática colestática sugere a possibilidade de uma desordem hereditária. Alguns distúrbios colestáticos são observados apenas em determinadas circunstâncias (por exemplo, gravidez, infância, transplante de fígado, infecção por VIH), e pode exigir investigações específicas que não sejam relevantes em outras populações.

A ecografia abdominal é geralmente o primeiro passo para excluir canais intra e extra-hepáticos dilatados e lesões de massa porque é bastante sensível e específica, não-invasiva, portátil e relativamente barata. As desvantagens são que os resultados estão dependentes do operador e as alterações das vias biliares, como as que são observadas na colangite esclerosante, podem ser ignoradas. Além disso, o canal biliar comum mais baixo e o pâncreas geralmente não são bem representados. A tomografia computadorizada do abdómen é menos dependente do intérprete, mas está associada a uma exposição à radiação e pode não ser tão boa como a ecografia em delinear a árvore biliar.

Se estiverem presentes anormalidades biliares, o trabalho de diagnóstico depende da causa presumida. A partir de uma perspectiva puramente de diagnóstico, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é uma opção segura para explorar a árvore biliar. A sua precisão para a deteção de obstrução das vias biliares aproxima-se da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), quando realizada em centros experientes com tecnologia topo de gama. A ecografia endoscópica (EUS) é equivalente à CPRM na deteção de cálculos biliares e de lesões que provoquem obstrução extra-hepática e pode ser preferida para CPRM em unidades endoscópicas.

A obstrução biliar extra-hepática pode ser causada por pedras, tumores, cistos ou estenoses. O padrão-ouro para a visualização do trato biliar e o tratamento da obstrução biliar extra-hepática é a colangio-pancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), mas mesmo em mãos experientes, car-

rega uma significativa taxa de complicações (pancreatite em 3-5% dos casos, quando combinada com esfínterectomia, sangramento 2%, colangite 1%, mortalidade relacionada ao procedimento 0,4% [4]). Assim, quando a obstrução extra-hepática é considerada e a necessidade de uma intervenção endoscópica é clara, devem ser realizadas uma CPRM ou uma EUS de modo a evitar a CPRE se não for necessário [3]. Se estudos de imagem não demonstrarem uma obstrução mecânica, um diagnóstico de colestase intra-hepática pode ser razoavelmente feito

No entanto, num indivíduo cuja história sugere uma causa extra-hepática (como pancreatite precoce ou carcinoma ampolular), o julgamento clínico deve prosseguir e repetir a ecografia ou deve ser realizado outro procedimento de imagem [3].

Quando a obstrução extra-hepática foi razoavelmente excluída, o trabalho de diagnóstico de colestase intra-hepática (Tabela 2) depende da situação clínica.

Em doentes adultos com colestase intra-hepática crónica, o próximo passo é o teste de anticorpos séricos antimitocondriais (AMA), uma vez que o diagnóstico de CBP, que é a principal causa de doenças biliares de pequenos cálculos [5], pode ser feito com confiança num doente com AMA de título elevado ( $\geq 1/40$ ) e um perfil de enzima de soro colestático, na ausência de uma explicação alternativa [6]. A biópsia do fígado pode ainda ser apropriada em doentes específicos. Se os anticorpos antinucleares AMA e CBP (ANA) forem negativos, o CPRM (num centro especializado) pode ser o próximo passo de diagnóstico para a maioria dos doentes com colestase intra-hepática crónica de causa desconhecida.

Subsequentemente, uma biópsia do fígado deveria ser realizada quando o diagnóstico ainda não é claro. Especial atenção à condição das vias biliares é crítica na avaliação histológica e uma biópsia de qualidade adequada deve conter campos de portal P10 por causa do alto grau de variabilidade de amostragem em doentes com doença do duto biliar pequeno. Os resultados da biópsia devem ser classificados como (i) distúrbios nos canais biliares (nos casos de lesões biliares típicas, consulte a Tabela 3) as principais causas sendo CBP AMA-negativo, duto pequeno isolado CEP, deficiência ABCB4, sarcoidose, dutopenia idiopática ou colestase induzida por fármacos prolongada; (ii) distúrbios que não envolvam vias

Tabela 2a

## Causas de colestase intra-hepática na idade adulta.

<i>Colestase hepatocelular</i>
Colestase induzida por endotoxemia, sepsis
Variabilidade colestática de hepatite viral
Hepatite alcoólica ou não alcoólica
Colestase induzida por fármacos ou nutrição parenteral
Doenças genéticas: por exemplo, BRIC, PFIC, deficiência ABCB4, colestase intra-hepática da gravidez (ICP), protoporfiria eritropoiética
Distúrbios infiltrantes malignos: por exemplo, doenças hematológicas, cancro metastático
Distúrbios infiltrantes benignos: por exemplo, amiloidose, hepatite sarcoidose e outros granulomatoses, doenças de armazenamento
Síndromes paraneoplásicas: por exemplo, doença de Hodgkin, carcinoma renal ductal
Malformações da placa ductal: por exemplo, fibrose hepática congénita
hiperplasia nodular regenerativa
Vasculopatias: por exemplo, síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva, hepatopatia congestiva
Cirrose (qualquer causa)
<i>Colestase colangiocelular</i>
Cirrose biliar primária (AMA+ /AMA-)
Colangite esclerosante primária
Síndromes de sobreposição de CBP e CEP com HAI
Colangite associada-IgG4
canalpenia na idade adulta idiopática
Malformações da placa ductal: hamartoma biliar, síndrome Caroli Fibrose cística
Colangiopatia induzida por fármacos
Doença do enxerto versus hospedeiro
Colangite esclerosante secundária: por exemplo, devido a várias formas de colangioliíase, coangiopatias isquémicas (telangiectasia hemorrágica hereditária, poliartrite nodosa e outras formas de vasculite), colangites infecciosas relacionadas com SIDA e outras formas de imunodepressão, etc.

Tabela 2b

## Causas de colestase intra-hepática na infância [2].

Doença metabólica
- com o envolvimento do trato biliar: doença de armazenamento de a1-antitripsina, fibrose cística
- sem o envolvimento do trato biliar: galactosemia, tirosinemia, defeitos de oxidação dos ácidos graxos, distúrbios lipídicos e armazenamento de glicogénio, doenças peroxissomais
- defeitos específicos na função biliar:
- distúrbios da biossíntese do ácido biliar e de distúrbios de conjugação da secreção canalicular (PFIC)
Escassez de dutos biliares
- síndrómica: síndrome de Alagille (defeito Jagged 1)
- não-síndrómica
Malformações da placa ductal
Infeções: bacterianas, virais
Tóxicas: nutrição parenteral, fármacos
Hepatite neonatal idiopática Cirrose (qualquer causa)

biliares, as principais causas sendo uma variedade de doenças de armazenamento ou doenças hepáticas infiltrantes, granulomas hepáticos (sem colangite), hiperplasia nodular regenerativa, peliose, dilatação sinusoidal e cirrose; e (iii) colestase hepatocelular com anormalidades histológicas apenas mínimas, como observado na colestase intra-hepática benigna recorrente (BRIC), tratamento com estrogénio ou terapêutica esteroide, sepsis, nutrição parenteral total ou como um fenómeno paraneoplástico.

Um algoritmo geral para a avaliação do doente adulto com colestase é apresentado na Fig. 1.

### Recomendações

1. Uma história detalhada e exame físico são essenciais (III/C1).
2. A ecografia é a procedimento não-invasivo de primeira linha, a fim de diferenciar uma colestase extra-hepática intrafórmica (III/C1).
3. O teste para deteção de anticorpos séricos antimitocondriais (AMA) é obrigatório em adultos com colestase intra-hepática crónica (III/C1).
4. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é o próximo passo a ser considerado em doentes com colestase inexplicável (III/C1).
5. A ecografia endoscópica (EUS) é uma alternativa ao CPRM para avaliação de uma obstrução do trato biliar distal (II-2/B1).
6. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica de diagnóstico (CPRE) deve estar reservada para casos altamente selecionados (II-2/A1). Se a necessidade de uma manobra terapêutica não estiver prevista, o CPRM ou o EUS deve ser preferido ao CPRE por causa da morbidade e mortalidade relacionadas com o CPRE (II-2/A1).
7. A biópsia hepática deve ser considerada em doentes com colestase intra-hepática de outra forma inexplicável e um teste AMA negativo (III/C1).
8. Testes genéticos para ABCB4 (que codifiquem a bomba de exportação fosfolipídica canalicular), quando disponível, devem ser considerados em doentes com um teste AMA negativo e resultados de biópsia que possam ser compatíveis com CBP ou CEP.

### 3. Cirrose biliar primária (CBP)

#### 3.1. Diagnóstico de CBP

Os doentes com CBP podem apresentar-se com sintomas como fadiga, prurido e/ou icterícia, mas a maioria deles são assintomáticos no momento do diagnóstico. Em primeira apresentação, muito poucos doentes presentes no estágio avançado da doença e com complicações de hipertensão portal (ascite, encefalopatia hepática ou hemorragia por varizes de esôfago). Atualmente, o diagnóstico da CBP é feito com confiança com base numa combinação de testes hepáticos séricos anormais (elevação de FA de origem hepática durante pelo menos 6 meses) e presença de AMA ( $\geq 1:40$ ) no soro [6]. O diagnóstico é confirmado ao revelar propriedades histoló-

Tabela 3

Lesões biliares típicas e respetivas causas principais (ajuste de transplante de fígado excluído) [2].

1. Colangite destrutiva não supurativa
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Hepatite autoimune
Colangite induzida por fármacos
Sarcoidose
Deficiência ABCB4 (Hepatite C, B, E)
2. Colangite fibrosa obliterativa
Colangite esclerosante primária
Colangite esclerosante secundária
Colangite associada a IgG4
Sarcoidose
3. Outra colangite (incomum)
Colangite maligna
Linfoma (Hodgkin ou não Hodgkin)
Mastocitose sistémica
Histiocitose de células de Langerhans
Colangite neutrofilica: dermatose neutrofilica
4. Malformações da placa ductal
Hamartomas biliares (complexos de von Meyenburg) Síndrome de Caroli
Fibrose hepática congénita

gicas características de lesões do canal biliar florido.

Indivíduos AMA-positivos com FA normal implicam um risco elevado de desenvolver CBP durante o seguimento [7].

#### 3.1.1. Testes laboratoriais

**Marcadores bioquímicos:** CO soro FA e  $\gamma$ GT é criado em CBP; aminotransferases (ALT e AST) e a bilirrubina conjugada po-de também ser elevada, mas não são diagnóstico. Os doentes com FA normal e  $\gamma$ GT, mas com sinais sorológicos de CBP devem ser reavaliados clínica e bioquimicamente em intervalos anuais.

Os doentes com CBP geralmente apresentam níveis elevados de imunoglobulina. O colesterol de soro é normalmente elevado como em outras condições de colestase. As alterações no tempo de protrombina, albumina do soro e bilirrubina conjugada são observadas apenas na doença avançada.

**Marcadores imunológicos:** A característica de diagnóstico de CBP é a presença de AMA, que é detetada no soro de mais de 90% dos indivíduos afetados; a especificidade de AMA no CBP é maior do que 95% [8]. A reatividade AMA é classicamente estudada por imunofluorescência e considerado positiva com um título  $\geq 1/40$  [9].

A identificação dos antígenos alvo mitocondriais moleculares permitiu a criação de ensaios imunoenzimáticos com proteínas recombinantes que aumentam a sensibilidade e especificidade do teste. Se disponíveis, anti-AAM-M2 (antiPDC-E2) pode ser uma alternativa útil. Anticorpos anti-nucleares (ANA) não-específicos são encontrados em pelo menos 30% dos soros CBP. No entanto, os ANA dirigidos contra proteínas do corpo ou envelope nuclear, tais como anti-SP100 e anti-gp210 que apresentem como pontos nucleares múltiplos [6–12] e jantes perinucleares, respetivamente, na coloração por imunofluorescência indireta, mostram uma alta especificidade para CBP (>95%) e podem ser utilizadas como marcadores de CBP quando o AMA está ausente. A sua

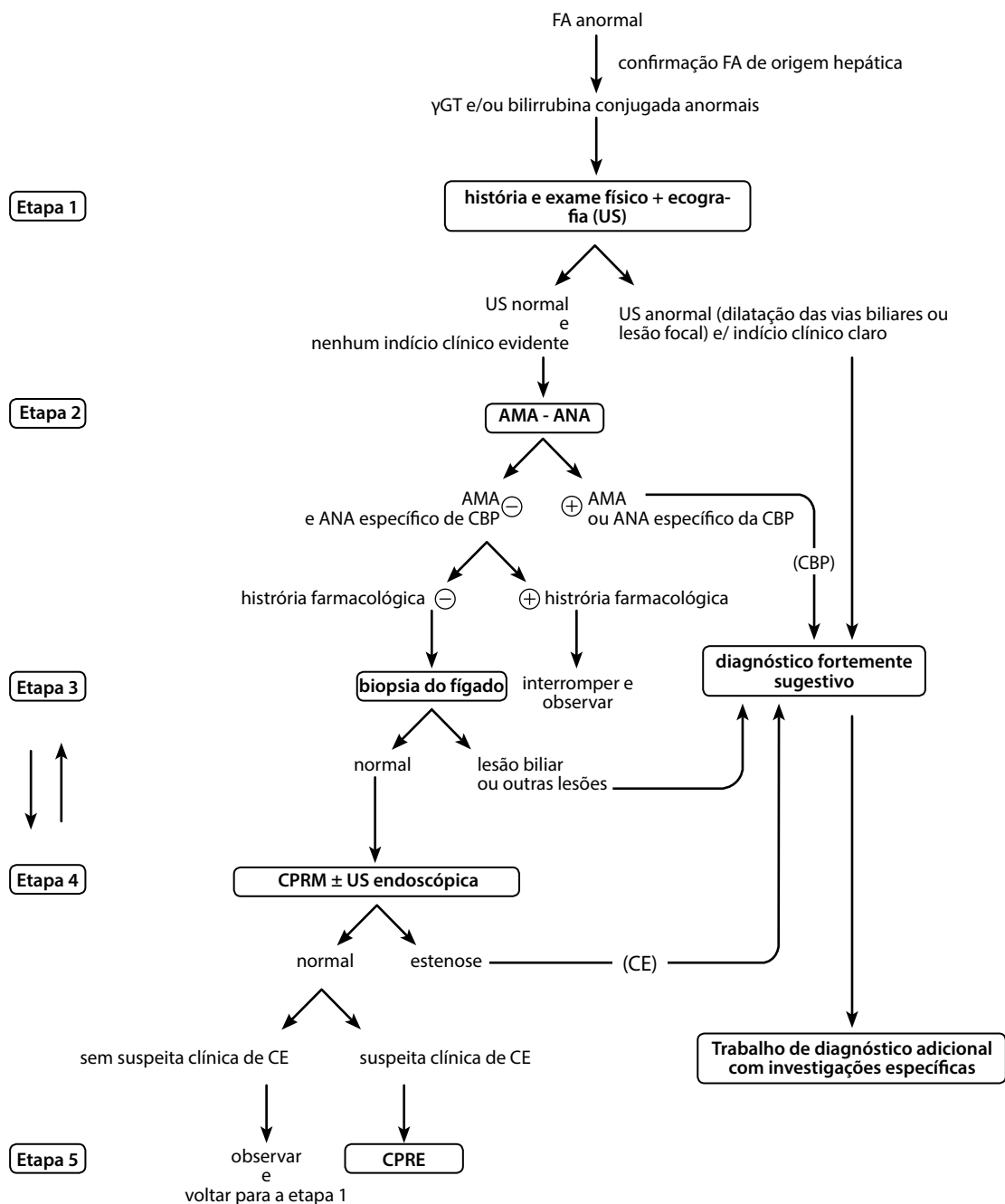


Fig. 1 Abordagem de diagnóstico para colestase em doentes adultos. *Abreviaturas:* US, ecografia; TC, tomografia computadorizada; AMA, anticorpos anti-mitocondriais; ANA, anticorpos antinucleares; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CBP, cirrose biliar primária; CE, colangite esclerosante.

sensibilidade, no entanto, é baixa.

### 3.1.2. Histologia

A biópsia hepática deixou de ser considerada como obrigatória para fazer um diagnóstico de CBP em doentes com um padrão de enzima de soro colestática e soro AMA. Pode, no entanto, ser útil para a avaliação da atividade e estadiamento da doença. O estadiamento histológico de CBP (estádios 1-4) tem sido proposta por Ludwig et al.[10] and Scheuer [11] de

acordo com o grau de lesão do canal biliar, inflamação e fibrose. Um obliteração do canal focal com formação de granulomas foi denominada de lesão do canal florido, e é considerada quase patognomónica para CBP quando presente. O fígado não está uniformemente envolvido, e as características dos quatro estádios de CBP podem co-existir simultaneamente numa única biópsia. As características histológicas mais avançadas devem ser utilizadas para o estadiamento histológico.

### 3.1.3. Imagiologia

Um ecografia abdominal está indicada em todos os doentes com elevação do soro FA e  $\gamma$ GT para revelar uma dilatação das vias biliares intra-hepáticas ou extra-hepáticas (ver acima) ou lesões hepáticas focais. Não há características específicas de CBP na ecografia; em particular, a árvore biliar parece normal. Os resultados da ecografia em CBP avançado assemelham-se às em outras formas de cirrose.

### Recomendações

1. Um diagnóstico de CBP pode ser feito com confiança em doentes adultos com elevação de outra forma inexplicável de FA e presença de AMA ( $\geq 1:40$ ) e/ou AMA do tipo M2. A biópsia hepática não é essencial para o diagnóstico de CBP nestes doentes, mas permite que a atividade e estágio da doença sejam avaliados (III/A1).
2. A biópsia hepática é necessária para o diagnóstico de CBP na ausência de anticorpos específicos CBP. A biópsia hepática também pode ser útil na presença de transaminases séricas desproporcionalmente elevadas e/ou níveis de IgG no soro para identificar processos alternativos ou adicionais (III/C1).
3. Indivíduos AMA-positivos com testes hepáticos séricos normais devem ser seguidos com reavaliação anual dos marcadores bioquímicos de colestase (III/C2).

### 3.2. Tratamento de CBP

#### 3.2.1. Ácido ursodesoxicólico (UDCA)

Ao longo das duas últimas décadas, têm aumentado indícios de que o ácido ursodesoxicólico (UDCA; 13-15 mg/kg/d) é o tratamento de escolha para doentes com CBP com base em ensaios controlados com placebo e estudos de caso-controlo mais recentes de longo prazo. O UDCA tem sido demonstrado como tendo efeitos anticoléstáticos em várias doenças colestáticas. Vários mecanismos e locais de ação de UDCA potenciais foram desvendados em estudos clínicos e experimentais e podem explicar os seus efeitos benéficos. A sua contribuição relativa à ação anticoléstática de UDCA pode depender do tipo de lesão colestática. Em CBP em estágio inicial, a proteção dos colangiócitos feridos contra efeitos tóxicos de ácidos biliares pode prevalecer, e a estimulação de secreção hepatocelular prejudicada por mecanismos principalmente pós-transcricional, incluindo a estimulação da síntese, tendo como alvo e a inserção na membrana apical de transportadores principais pode ser relevante em colestase mais avançada [12]. Além disso, a estimulação de colerese alcalina ductular e a inibição da hepatócitos da bilis induzida por ácido e apoptose colangiócita podem ter um certo papel no efeito benéfico de UDCA em CBP [12].

O UDCA tem sido demonstrado como diminuindo marcadamente a bilirrubina sérica, FA,  $\gamma$ GT, os níveis de colesterol e a imunoglobulina M, e melhorando as características histológicas em doentes com CBP em comparação com o tratamento com placebo [13–17], embora efeitos não significativos sobre a fadiga ou o prurido tenham sido observados nestes grandes ensaios. Além disso, o tratamento a longo prazo com UDCA retardou a progressão histológica da

doença em doentes nos quais o tratamento foi iniciado num estágio precoce [17,18]. Ainda assim, um efeito benéfico de UDCA em sobrevida não foi demonstrado em qualquer um dos estudos acima citados, provavelmente devido ao número limitado de doentes e aos períodos de observação limitados demasiado curtos para uma doença de progressão lenta. Um efeito benéfico de UDCA na sobrevida apenas foi demonstrado numa análise combinada dos dados brutos a partir de coortes franceses, canadianos e maio seguidos durante 4 anos [19]. Nesta análise, o tratamento com UDCA foi associado a uma significativa redução na probabilidade de transplante de fígado ou morte. Este benefício foi observado em doentes com doença moderada e grave, mas não naqueles com doença leve (concentração sérica de bilirrubina  $< 1,4$  mg/dl (24 mmol/l), alteração histológica de estágio I ou II), em cuja progressão para fase final da doença não ocorreu durante o período de observação de 4 anos [19].

Os resultados afirmativos na sobrevida foram desafiados por metanálises que incluíram a maioria dos estudos com uma duração até dois anos e ensaios utilizando doses de UDCA que são hoje conhecidos por serem ineficazes [20,21].

Inclusão de ensaios que têm uma duração de três meses a dois anos para uma doença com uma duração estimada de uma ou duas décadas sem intervenção podem ser adequados para analisar os efeitos bioquímicos do tratamento médico, mas certamente acarretam um risco para diluir as informações necessárias para uma análise de sobrevida bem fundamentada. Portanto, não é surpreendente que as metanálises que excluíram estudos de curta duração (menos de 24 meses) e aqueles que utilizaram uma dose ineficaz de UDCA (inferior a 10 mg/kg/d) concluíram que a longo prazo o UDCA melhorou significativamente a sobrevida livre de transplante e a progressão histológica atrasada em doentes em estágio inicial [22,23].

Relatórios recentes têm demonstrado efeitos favoráveis do UDCA na sobrevida a longo prazo em doentes com CBP que recebem doses padrão (13-15 mg/kg/d) [24] ao longo de 10-20 anos. O tratamento com UDCA conduziu a uma sobrevida livre de transplante semelhante à de uma população de controlo saudável pareados por idade e sexo em doentes com doença de fase inicial [25,26] e para uma melhorada sobrevida em comparação com a sobrevida estimada no início de tratamento conforme calculado pela pontuação de risco de Mayo para CBP [25–27]. Curiosamente, uma “boa resposta bioquímica” do UDCA definida como uma diminuição da FA  $> 40\%$  dos níveis de pré-tratamento ou normalização de um ano (“critérios Barcelona”) foi associada a uma sobrevida significativa, 95% livre de transplante aos 14 anos de seguimento, semelhante ao previsto para a população padronizada [27]. O impacto prognóstico dos “critérios de Barcelona” foi confirmado em um grande grupo independente de doentes CBP para o qual a bilirrubina  $\leq 1$  mg/dl (17  $\mu$ mol/l), FA  $\leq 3 \times$  LSN, and AST  $\leq 2 \times$  LSN (critérios “Paris”), após um ano de tratamento ainda melhor identificou aqueles com um bom prognóstico a longo prazo de uma sobrevida livre de transplante de dez anos de 90% (vs. 51%) [28].

Assim, as opções terapêuticas adicionais para aqueles doentes que não conseguiram chegar a uma “boa resposta bioquímica” sob UDCA são garantidas.

### 3.2.2. Corticosteroides e outros agentes imunossupressores

A prednisolona melhorou os testes hepáticos séricos e as características histológicas, mas marcadamente piorou a densidade mineral óssea em doentes com CBP [29], proibindo a sua utilização a longo prazo em CBP. Em combinação com UDCA (10 mg/kg/d), a prednisolona (10 mg/d, 9 meses) exerceu efeitos benéficos em diversas características da histologia do fígado em CBP de fase inicial em comparação com UDCA [30].

A budesonida em combinação com UDCA mostrou resultados favoráveis sobre os parâmetros bioquímicos e histológicos nos estádios iniciais da doença [31,32], mas não nos estádios avançados [33,34]. Estudos com maior tempo de seguimento usando a combinação de budesonida e UDCA em doentes com doença em estágio inicial que não respondam adequadamente a UDCA só são necessários para confirmar a sua segurança e o efeito de adiar ou evitar a necessidade de transplante de fígado. Foi relatado um desenvolvimento de trombose da veia portal, provavelmente relacionado com a administração de budesonida de curto prazo, no estágio 4 em doentes com hipertensão portal [34]. Assim, a budesonida não deverá ser administrada em doentes com cirrose hepática.

Outros agentes imunossupressores tais como azatioprina [35], ciclosporina A [36], metotrexato [37–39], clorambucil [40] e micofenolato de mofetil [41] provaram ser marginalmente eficazes, ineficazes ou potencialmente prejudiciais durante a administração a longo prazo e não podem ser recomendados para o tratamento padrão em CBP.

### 3.2.3. Agentes anti-fibróticos

A colchicina foi inferior ao UDCA no tratamento de CBP [42] e não, quando combinado com UDCA em comparação com UDCA apenas [43], melhorou significativamente os sintomas, os testes hepáticos séricos, os marcadores séricos de fibrose ou as características histológicas. Assim, a adição de colchicina para UDCA atualmente não pode ser recomendada para o tratamento de CBP.

A D-penicilamina não é eficaz em CBP e pode ser associada a efeitos colaterais graves [44,45].

### 3.2.4. Outros fármacos

A malotilate [46], a talidomida [47], a silimarina [48] e a atorvastatina [49] não foram eficazes no tratamento de CBP. O sulindaco [50] e o agonista de recetor ativado por proleferador de peroxisoma como (PPAR $\alpha$ ) bezafibrato [51] melhoraram alguns testes hepáticos séricos em grupos limitados de doentes com uma resposta incompleta a UDCA e o bezafibrato merece mais estudos. O tamoxifeno [52] diminuiu os níveis de FA em duas mulheres que estavam a tomá-lo após a cirurgia para cancro da mama.

Estratégias antirretrovirais também foram testadas em CBP: A lamivudina isoladamente ou em combinação com zidovudina (Combivir) foi associada a efeitos clínicos e bioquímicos menores. O Combivir também foi associado à melhoria de alguns aspetos histológicos, mas esta conclusão precisa de confirmação em estudos aleatorizados [53].

### 3.2.5. Transplante de fígado

A transplantação do fígado melhorou dramaticamente a sobrevivência em doentes com CBP em estágio avançado. As indicações não são diferentes das de doentes com outras etiologias de insuficiência hepática [54]: cirrose descompensada com uma qualidade inaceitável de vida ou morte antecipada no prazo de um ano devido a ascite resistente ao tratamento e a peritonite bacteriana espontânea, hemorragia por varizes recorrentes, encefalopatia ou carcinoma hepatocelular. Grave prurido, resistente ao tratamento, pode merecer consideração para transplante. Os doentes devem ser encaminhados para um centro de transplante de fígado para avaliação quando a bilirrubina se aproxima de 6 mg/dl (103  $\mu$ mol/l), sendo a pontuação de risco de Mayo de  $\geq 7,8$ , e a pontuação de risco MELD de  $> 12$ , no máximo.

Têm sido reportadas taxas de sobrevivência superiores a 90% e 80-85% em um e cinco anos, respetivamente, por muitos centros [55]. A maioria dos doentes não tem sinais de doença do fígado após transplantação do fígado ortotópica, mas o nível de anticorpos antimitocondriais não muda. A taxa calculada de recidiva ponderada da doença é de 18% [56], mas raramente é associada a falha do implante natural [54].

### Recomendações

- Os doentes com CBP, incluindo aqueles com doença assintomática, devem ser tratados com UDCA (13- 15 mg/kg/d), (I/a1) numa base de longo-termo (II-2/B1).
- Os efeitos favoráveis a longo prazo de UDCA são observados em doentes com doença inicial e naqueles com boa resposta bioquímica (II-2/B1), que devem ser avaliados após um ano. Uma boa resposta bioquímica após um ano de tratamento com UDCA é atualmente definida por uma bilirrubina  $\leq 1$  mg/dl (17  $\mu$ mol/l), FA  $\leq 3 \times$  LSN and AST  $\leq 2 \times$  LSN (“critérios de Paris”) ou por uma diminuição de 40% ou normalização do FA de soro (“critérios de Barcelona”) (II-2/B1).
- Atualmente, não há consenso sobre como tratar doentes com uma resposta bioquímica subótima a UDCA. Uma abordagem sugerida é a combinação de UDCA e budesonida (6-9 mg/d) em doentes não cirróticos (estádios 1-3) (III/C2). Estudos adicionais a este e outros regimes de combinação devem ser uma prioridade.
- O transplante de fígado deve ser fortemente considerado em doentes com doença avançada, como refletido mediante bilirrubina superior a 6 mg/dl (103  $\mu$ mol/l) ou cirrose descompensada com uma qualidade inaceitável de vida ou morte antecipada no prazo de um ano devido a ascite resistente ao tratamento e peritonite bacteriana espontânea, hemorragia por varizes recorrentes, encefalopatia ou carcinoma hepatocelular (II-2/A1).

### 4. Síndrome de sobreposição CBP-HAI

A cirrose biliar primária (CBP) e a hepatite autoimune (HAI) são classicamente vistas como doenças hepáticas distintas. No entanto, os doentes com características clínicas, bioquímicas, sorológicas e/ou histológicas que lembram ambas as doenças, simultaneamente ou consecutivamente, têm sido repetidamente reconhecidos. O termo de “síndrome de so-

breposição” é usado para descrever essas configurações [57–60]. A patogênese da síndrome de sobreposição CBP-HAI é debatida e não fica claro se esta síndrome forma uma entidade distinta ou uma variante da CBP ou da HAI. Foram discutidos mecanismos patofisiológicos diferentes: (i) uma coincidência pura de duas doenças autoimunes independentes; (ii) um diferente fundo genético que determina a aparência clínica, bioquímica e histológica de uma entidade doença autoimune; e (iii) uma representação do meio de um espectro contínuo de duas doenças autoimunes [59,60].

#### 4.1. Diagnóstico

A padronização dos critérios de diagnóstico da síndrome de sobreposição CBP-HAI não foi alcançada até agora, e a “síndrome de sobreposição” é um termo descritivo usado em demasia muito em hepatologia [61]. O diagnóstico da CBP e HAI é baseado na combinação de bioquímicos, sorológicos e características histológicas. No entanto, nenhum teste individual mostra especificidade absoluta e muito depende da ponderação relativa dos critérios de diagnóstico individuais, e dos níveis de variáveis contínuas considerados representativos para uma ou outra condição [59]. O sistema de pontuação 1999, estabelecida pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (IHAIG) para fins de pesquisa, compreende traços característicos da HAI e fornece suporte para o diagnóstico da HAI [62]. No entanto, a aplicabilidade deste sistema de pontuação permanece questionável neste cenário específico, uma vez que uma pontuação de HAI “definitiva” só pode ser observada em muito poucos doentes com síndrome de sobreposição característica, enquanto que quase 20% dos indivíduos com CBP será classificado com “provável” sobreposição HAI [61,63,64]. A simplificada pontuação de diagnóstico recentemente proposta pelo IHAIG ainda não foi validada em doentes com suspeita de síndrome de sobreposição CBP-HAI [65]. Para diferenciar a síndrome de sobreposição CBP-HAI, outra pontuação de diagnóstico foi estabelecida, mas a utilidade dessa pontuação bastante complexa precisa de confirmação por avaliação transversal antes da introdução à clínica [66]. Devido à aplicabilidade limitada de diferentes pontuações de diagnóstico, tem sido proposta uma outra abordagem com base nas principais características de CBP e HAI e requer a presença de pelo menos 2 dos 3 critérios aceites de ambas as doenças para o diagnóstico de síndrome de sobreposição CBP-HAI (Tabela 4) [57], em que evidência histológica de moderada a severa necrose linfocítica fragmentada (hepatite de interface) é obrigatória.

Além de casos com características simultâneas de CBP e HAI, que é o modo mais frequente de apresentação, as transições de CBP para HAI ou vice-versa foram descritas e denominadas de “síndromes sequenciais” ou formas consecutivas [67]. A ocorrência de HAI sobreposta não pode ser prevista a partir da linha basal e as características de resposta inicial à terapêutica com UDCA em doentes com CBP [67]. Por último, a sobreposição de CBP com AMA-negativo com HAI também tem sido relatada [57].

A prevalência precisa da síndrome de sobreposição CBP-HAI é desconhecida, mas aproximadamente 10% dos adultos com HAI ou CBP podem pertencer a esta categoria de sobreposição [67–69]. Os doentes com síndrome de sobre-

posição CBP-HAI podem ter uma doença mais grave, com piores resultados clínicos, em comparação com doentes apenas com CBP [70]. Isso enfatiza a noção de que a síndrome de sobreposição deve ser sempre considerada quando a CBP foi diagnosticada [68].

#### 4.2. Tratament

A baixa prevalência da síndrome de sobreposição CBP-HAI fez ensaios terapêuticos impossíveis nestes doentes controlados. Assim, as recomendações terapêuticas contam com a experiência no tratamento de qualquer CBP ou HAI, e em retrospectiva, estudos não aleatorizados. Se a síndrome de sobreposição CBP-HAI requer terapêutica imunossupressora, além da UDCA, é uma questão debatida. Com a terapêutica com UDCA, a resposta bioquímica em 24 meses e a sobrevida numa coorte de 12 doentes com síndrome de sobreposição CBP-HAI bem definidos foram semelhantes aos 159 doentes com “pura” CBP [71]. No entanto, foi necessária uma adjução de terapêutica imunossupressora na maioria dos doentes de outros grupos para obter uma resposta bioquímica completa [57,58]. No estudo de seguimento de longo prazo, 17 doentes estritamente definidos [64] receberam UDCA apenas ou UDCA em combinação com imunossupressores e foram seguidos durante 7,5 anos. Nos 11 doentes tratados com UDCA apenas, a resposta bioquímica em termos de características de HAI (ALT <2× LSN and IgG <16 g/l) foi observada apenas em 3 doentes enquanto que os outros 8 eram não-respondedores com fibrose aumentada em 4. No geral, a progressão de fibrose em doentes não cirróticos ocorreu mais frequentemente em monoterapêutica com UDCA (4/8) do que com terapêutica combinada (0/6) ( $p = 0,04$ ). Estes resultados sugerem fortemente que a terapêutica combinada (UDCA e corticosteroides) é a melhor opção terapêutica na maioria dos doentes com síndrome de sobreposição CBP-HAI simultânea estritamente definida. Uma abordagem alternativa é começar com UDCA apenas e para adicionar os corticosteroides se a terapêutica com UDCA não induzir uma resposta adequada em bioquímica num período apropriado (por exemplo, 3 meses) [69]. A prednisona foi utilizada a uma dose inicial de 0,5 mg/kg/d e deve ser afunilada progressivamente uma vez que os níveis de ALT mostram uma resposta [64]. A budesonida é uma opção de tratamento promissor para doentes com HAI e também tem sido utilizada com sucesso em alguns doentes com síndrome de sobreposição CBP-HAI [72]. O papel de outros imunossu-

Tabela 4

Critérios de diagnóstico da síndrome de sobreposição CBP-HAI.

##### Critérios CBP

1. FA >2× LSN ou  $\gamma$ GT >5× LSN
2. AMA  $\geq$ 1:40
3. Biópsia hepática mostrando lesões floridas do ducto biliar

##### Critérios HAI

1. ALT >5× LSN
2. IgG > 2 × LSN ou um teste positivo para anticorpos antimúsculo liso (ASMA)
3. A biópsia hepática mostrando necrose linfocítica periportal ou perisseptal em piecemeal, moderada ou grave.

Os critérios de diagnóstico da síndrome de sobreposição CBP-HAI, dos quais pelo menos 2 dos 3 critérios aceites para CBP e HAI, respetivamente, devem estar presentes (proposto por Chazouilleres et al. [57]). A evidência histológica de necrose linfocítica periportal ou perisseptal em piecemeal, moderada ou grave (hepatite de interface) é obrigatória para o diagnóstico.

pressores, por exemplo, azatioprina, na gestão a longo prazo destes doentes não é claro, mas a sua utilização com sucesso em HAI torna a azatioprina uma alternativa atraente aos corticosteroides para a terapêutica imunossupressora a longo prazo. Curiosamente, por comparação com HAI típica, tem sido sugerido que as doses de imunossupressores podem ser mais baixas e a velocidade de retirada mais elevada de sucesso [64]. Para os doentes resistentes a corticosteroides, um efeito benéfico de outros imunossupressores tais como a ciclosporina A tem sido relatado [73].

Em doentes com CBP tratados com UDCA desenvolvendo HAI (sobreposição "sequencial"), o uso de tratamento imunossupressor é obrigatório [67].

### Recomendações

- 1 A padronização dos critérios de diagnóstico de síndrome de sobreposição CBP-HAI não foi alcançada. Os critérios diagnósticos rigorosos, como mostrado na Tabela 4, fornecem um modelo de diagnóstico útil (III/C2).
- 2 A síndrome de sobreposição CBP-HAI deve ser sempre considerada, uma vez que a CBP foi diagnosticada por causa de potenciais implicações para a terapêutica (III/C2).
- 3 A terapêutica combinada de UDCA e corticosteroides é a opção terapêutica recomendada em doentes com síndrome de sobreposição CBP-HAI (III/C2). Uma abordagem alternativa é começar apenas com UDCA e adicionar corticosteroides se a terapêutica com UDCA não induziu uma resposta bioquímica adequada num período apropriado (3 meses) (III/C2). Os agentes poupadores de esteroides devem ser considerados em doentes que necessitam de imunossupressão a longo prazo (III/C2).

## 5. Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença crónica do fígado, sendo que a colestatia que é caracterizada por um processo inflamatório e fibrótico dos canais biliares intra e extra-hepáticos [74]. A doença leva à irregular obliteração do canal biliar, incluindo a formação de estenose do canal biliar multifocal. A CEP é uma doença progressiva, que eventualmente se desenvolve em cirrose do fígado e insuficiência hepática. A etiologia da CEP é desconhecida, mas há evidência de que fatores de predisposição genética estão envolvidos [75]. O rácio entre homens e mulheres é de aproximadamente 2:1. Uma CEP pode ser diagnosticada em crianças, assim como em idosos, mas a média de idade no momento do diagnóstico é de cerca de 40 anos. Até 80% dos doentes com CEP têm uma doença inflamatória do intestino (DII), que na maioria dos casos é diagnosticada como colite ulcerosa (CU). Assim, o doente com CEP "típico" é um homem de jovem a meia-idade com DII que se apresenta com sinais bioquímicos e/ou clínicos de uma doença hepática colestatia.

### 5.1 Diagnóstico de CEP

Um diagnóstico de CEP é feito em doentes com marcadores de níveis séricos de colestatia (FA,  $\gamma$ GT) elevados, anteriormente não explicado, quando a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou a colangiopancreatogra-

fia endoscópica (CPRE) mostram alterações do canal biliar características com estenose multifocais e dilatações segmentares, e as causas de colangite esclerosante secundária [76] e outros distúrbios colestatia são excluídos. Os doentes que se apresentam com características clínicas, bioquímicas e histológicas compatíveis com a CEP, mas têm uma colangiografia normal, são classificados com CEP de canal pequeno.

#### 5.1.1. Sinais e sintomas

Cerca de 50% dos doentes com CEP são sintomáticos numa primeira apresentação. Os sintomas típicos incluem prurido, dor no quadrante abdominal superior direito, fadiga, perda de peso, e episódios de febre e calafrios, que são relatados num número variável de doentes [77]. Os sintomas de cirrose hepática e hipertensão portal com ascite e hemorragia por varizes são mais raramente relatados no momento do diagnóstico de CEP. A hepatomegalia e a esplenomegalia são os resultados mais frequentes no exame clínico no momento do diagnóstico de CEP. A doença óssea osteopênica é uma complicação de CEP avançado, embora menos frequente do que a relatada em CBP. Um má absorção de gordura com esteatorreia e uma má absorção de vitaminas lipossolúveis ocorrem somente com colestatia prolongada.

#### 5.1.2. Testes bioquímicos

A elevação de sérum FA é a anormalidade bioquímica mais comum em CEP [77–79]. Contudo, uma atividade FA normal não deverá, contudo, assumir etapas adicionais para diagnosticar CEP, se existir uma suspeita em base clínica. Os níveis das transaminases séricas são elevados no momento do diagnóstico na maioria dos doentes, tipicamente a níveis de 2-3 vezes limites superiores do normal, mas níveis normais também são observados. Níveis séricos de bilirrubina são normais no momento do diagnóstico até 70% dos doentes. Os níveis elevados de IgG foram observados em 61% dos doentes, na maioria das vezes a um nível de até 1,5 vezes o limite superior do normal [80]. Numa coorte estudada retrospectivamente, 9% dos doentes com CEP foram reportados com níveis de IgG4 ligeiramente elevados, mas os níveis de IgG totais não foram relatados nestes doentes. Não está claro se alguns destes doentes sofriam de colangite associada a IgG4 (IAC), em vez de CEP [81]. O aumento dos níveis de IgM foi relatado até 45% dos casos de CEP [78].

#### 5.1.3. Autoanticorpos

Uma variedade de autoanticorpos foi detetada em CPS [82]. Os autoanticorpos mais frequentemente relatados são anticorpos perinucleares de neutrófilos citoplasmáticos (pANA) (26-94%), anticorpos antinucleares (ANA) (8-77%), e anticorpos do músculo liso (SMA) (0-83%) [82]. O padrão pANCA em CEP é "atípico", uma vez que o antigénio putativo está localizado no núcleo, em vez de no citoplasma. O pANCA atípico está frequentemente presente em CU e HAI, e a especificidade no diagnóstico da CEP é baixa. Os títulos positivos de ANA e SMA também não são específicos. A pesquisa de autoanticorpos de rotina não é necessária para estabelecer um diagnóstico da CEP. A análise da ANA e SMA pode ser relevante num subgrupo de doentes para apoiar uma suspeita de características "autoimune" que pode ter implicações terapêuticas (ver "síndrome de sobreposição CEP-HAI").

#### 5.1.4. *Biopsia do fígado*

Os resultados histológicos do fígado podem sustentar um diagnóstico de CEP, mas não são específicos e podem apresentar uma variação considerável. A CEP tem sido descrita como progredindo através de quatro estádios. As mudanças iniciais (estádio 1, estágio portal) são limitadas aos tratos portais com recursos, incluindo edema portal, hepatite portal leve, uma colangite não destrutiva com infiltração de linfócitos nas vias biliares e proliferação ductular. Fibrose periductal e colangite fibrosa-obliterante podem estar presentes. No estágio 2 (estádio periportal), a lesão evolui e inclui fibrose periportal, às vezes com hepatite interface. Tratos portais são muitas vezes alargados. No estágio 3 (estádio septal), há um desenvolvimento dos septos fibrosos de ponte, ao passo que os canais biliares degeneram e desaparecem. O estágio 4 é caracterizado por cirrose [83]. A fibrose concêntrica periductal é considerada altamente sugestiva de CEP, mas esta constatação é relativamente pouco frequente em biópsias de agulha em CEP e também pode estar associada a outras condições. As alterações histológicas podem ser muito subtis, e uma biópsia do fígado pode até parecer normal por causa da variabilidade da amostragem e uma vez que o fígado não está uniformemente envolvido. Em doentes com CEP com níveis relativamente elevados de transaminases séricas, em particular em combinação com títulos ANA ou SMA positivos e níveis de IgG acentuadamente elevados, uma biópsia hepática pode ser indicada para divulgar características de uma síndrome de sobreposição CBP-HAI.

#### 5.1.5. *Imagiologia*

*Ecografia (US):* Em CEP, a US não é diagnóstico e, muitas vezes normal, mas o espessamento da parede do canal biliar e/ou as dilatações do canal biliar focais podem ser observadas por especialistas. Um ou mais anormalidades da vesícula, incluindo a espessura da parede, o alargamento da vesícula biliar [84], cálculos biliares, lesões colecistite, e de massa, têm sido relatadas com base em US ou colangiografia ou em até 41% dos doentes com CEP [85].

*Colangiografia:* Uma avaliação colangiográfica detalhada da árvore biliar é essencial para fazer um diagnóstico da CEP [86]. Devem ser envidados esforços para visualizar adequadamente também os canais intra-hepáticos para evitar resultados falso-negativos, com vista a mudanças sutis. Os resultados colangiográficos característicos da CEP incluem irregularidades murais e estenoses multifocais, curtas, anulares distribuídas difusamente, alternando com segmentos normais ou ligeiramente dilatados produzindo um padrão “frisado” [87]. Às vezes, os divertículos têm uma aparência diverticular [87]. Com a doença num estado mais avançado, podem ser vistas estenoses prolongadas e confluentes [87]. Na maioria dos casos, ambos os canais biliares intra e extra-hepáticos estão envolvidos.

Uma parte variável dos doentes (<25%) é descrita como tendo uma doença intra-hepática isolada, enquanto lesões confinadas aos canais extra-hepáticos são raramente observadas (normalmente <5%) e só devem ser diagnosticadas na presença de um adequado enchimento dos canais intra-hepáticos. Uma vez que também podem ser observadas anormalidades do canal biliar intra-hepático em outras doenças

crônicas do fígado, é preciso ser cauteloso ao diagnosticar CEP na presença de apenas mudanças intra-hepáticas. A vesícula biliar e o canal cístico estão envolvidos em alguns casos, e anormalidades do canal pancreático que se assemelham às de pancreatite crônica têm sido observadas num número variável de doentes CEP [87].

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) tem sido o padrão ouro para o diagnóstico de CEP [86,87], mas a CPRE está associada a complicações como pancreatite e sepsis [88]. Os médicos podem estar relutantes em avançar com uma E na avaliação da colestase, e, portanto, a CEP provavelmente tem sido uma condição subdiagnosticada. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é um método não-invasivo que em centros experientes é agora geralmente aceite como uma modalidade de diagnóstico primário em casos de suspeita de CEP.

Estudos comparando a E e a CPRM mostraram uma precisão diagnóstica semelhante, embora a representação dos canais biliares possa ser mais pobre com CPRM do que com CPRE [89]. A sensibilidade e a especificidade de CPRM foi de  $\geq 80\%$  e de  $\geq 87\%$ , respetivamente, para o diagnóstico de CEP [89,90]. A CPRM é superior em visualizar os canais biliares proximais para obstrução do canal. O método também pode revelar mudanças dentro das paredes do canal biliar e patologias do parênquima do fígado, bem como em outros órgãos. No entanto, casos com alterações CEP suaves sem dilatação do canal biliar podem ser ignoradas pela CPRM e deve, portanto, ser cauteloso excluir uma CEP inicial na base de uma CPRM normal. Assim, a CPRE diagnóstica ainda tem um papel em casos duvidosos. O principal papel da CPRE, no entanto, encontra-se em procedimentos terapêuticos e em fins de diagnóstico, como a amostragem de citologia na CEP.

#### 5.1.6. *CEP de canal pequeno*

A CEP de canal pequeno refere-se a uma entidade de doença, que é caracterizada por características clínicas, bioquímicas e histológicas compatíveis com a CEP, mas tendo uma colangiografia normal [91]. Um relatório restringiu o diagnóstico de CEP de pequenos canais aos doentes com DII concomitante [92], ao passo que a DII só esteve presente numa proporção (50-88%) de casos em outros estudos [93,94]. Estes estudos têm o risco de incluir doentes com outras colangiopatias, como deficiência de ABCB4, que causam características histológicas compatíveis com CEP de pequenos canais [95]. A colangiografia de alta qualidade é obrigatória a fim de excluir CEP com a distribuição intra-hepática isolada. Uma abordagem futura para o diagnóstico da CEP de pequeno canal é o de aceitar uma MRC negativa em doentes com DII concomitante, mas requer uma CPRE normal e uma análise de mutação negativa de ABCB4 em doentes sem DII. Os critérios de diagnóstico em CEP de pequeno canal ainda estão, porém, a ser discutidos.

#### 5.1.7. *CEP em crianças*

Os critérios para o diagnóstico de CEP em adultos também se aplicam às crianças. De nota, foram observados níveis de atividade FA de soro dentro da normalidade para a faixa etária até 47% dos casos [96,97]. Os doentes com FA normal normalmente têm uma atividade  $\gamma$ GT elevada [96,97]. A apre-

sentação de CPS em crianças é frequentemente relatada com características semelhantes às de hepatite autoimune, incluindo altas concentrações de IgG, títulos de ANA e/ou SMA positivos e hepatite interfase na biópsia do fígado [96-98].

#### 5.1.8. Diagnóstico diferencial de CEP contra formas secundárias de colangite esclerosante

Antes de o diagnóstico de CEP poder ser definido, as causas de colangite esclerosante secundária, como a cirurgia biliar anterior, colangiolitíase e distúrbios que imitam a CEP tais como carcinoma dos canais biliares, têm que ser excluídos, embora a colangiolitíase e a colangiocarcinoma também possam ser a consequência de CEP [76]. Resultados clínicos e colangiográficos semelhantes aos da CEP foram mais comumente descritos em relação à doença de pedra intraductal, trauma cirúrgico da colecistectomia, lesão abdominal, quimioterapia intra-arterial e recorrente pancreatite [76]. Uma variedade de outras condições também têm sido associadas a características que imitam as da CEP, incluindo colangite/pancreatite autoimune associada-IgG4 (ver abaixo), pseudotumor hepático inflamatório, colangite eosinofílica, colangiopatia de mastócitos, biliopatia hipertensa portal, colangiopatia de SIDA, colangite piogénica recorrente, colangite isquémico, bem como outras [76]. Diferenciar entre colangite esclerosante primária e secundária pode ser particularmente difícil já que os doentes com CEP podem ter sido sujeitos a uma cirurgia às vias biliares ou ter a doença de pedras concomitantes intraductais ou mesmo colangiocarcinoma (CCA). Fatores como a história clínica, a distribuição das anormalidades colangiográficas, bem como a presença de DII, têm de ser tidas em conta quando se determina se um colangiograma patológico é devido à CEP ou secundária a um estreitamento da via biliar benigno ou maligno sem CEP [76].

#### Recomendações

1. Um diagnóstico de CEP é feito em doentes com marcadores bioquímicos de colestase não explicados de outra forma, quando o CPRM apresenta resultados normais e as causas secundárias de colangite esclerosante são excluídas (II-2/B1). A biópsia hepática não é essencial para o diagnóstico de CEP nestes doentes, mas permite que a atividade e estadiamento da doença sejam avaliados.
2. A biópsia hepática deve ser realizada para diagnosticar CEP de pequeno canal se a CPRM de alta qualidade é normal, (III/C2). A biópsia hepática também pode ser útil na presença de transaminases séricas desproporcionalmente elevadas e/ou níveis de IgG no soro para identificar processos alternativos ou adicionais (III/C1).
3. A CPRE pode ser considerada
  - (i) Se o CPRM de alta qualidade for inconclusivos (III/C2): o diagnóstico de CEP é feito caso os resultados da CPRE sejam típicos.
  - (ii) Em doentes com DII com CPRM de alta qualidade normal, mas de alta suspeita de CEP (III/C2).

#### 5.2. Seguimento da CEP

##### 5.2.1. Doença intestinal inflamatória e risco de cancro do cólon

A CEP está fortemente associada com DII, com uma prevalência de DII nos países ocidentais em geral na faixa de 60-80% [77,78], enquanto num relatório recente em 391 doentes japoneses apenas 125 tinham uma história de DII concomitante [99]. A CU representa a maioria (80%) dos casos de DII em CEP, enquanto cerca de 10% têm a doença de Crohn e outros 10% colite indeterminada [100]. A DII pode ser diagnosticada em qualquer altura durante o curso da CEP, mas na maioria dos casos, a DII precede a CEP. Uma vez que a colite na CEP, caracteristicamente, é suave e às vezes até mesmo assintomática, a colonoscopia com biópsias é recomendada como parte do trabalho de rotina num doente diagnosticado com CEP. Um diagnóstico de DII tem implicações para o seguimento e vigilância da displasia/cancro, uma vez que os doentes com CU e CEP têm um maior risco de displasia e de cancro do cólon do que doentes com CU apenas [101,102]. Em comparação com doentes CU sem CEP, a colite em CEP com mais frequência é uma pancolite (87% vs. 54%), com retrolavagem ileíte (51% vs. 7%) e sparing retal (52% vs. 6%) [100]. Os doentes com CEP e doença de Crohn, caracteristicamente, só têm o envolvimento do cólon. Recomendamos que os doentes com CEP com colite estejam registados num programa de vigilância com colonoscopia anual com biópsias a partir do momento do diagnóstico da CEP [102].

##### 5.2.2. Doenças malignas hepatobiliares em CEP

A CEP está associada a um risco aumentado de doenças malignas hepatobiliares, em particular, colangiocarcinoma (CCA). Numa coorte de 604 doentes com CEP suecos seguido durante (mediana) 5,7 anos, foram observadas malignidades hepatobiliares (CCA, carcinoma hepatocelular (HCC), e carcinoma da vesícula biliar), em 13,3%; o que corresponde a um risco de 161 vezes maior do que a população em geral [103]. O CCA é de longe a doença maligna hepatobiliar mais comum em CEP, com uma incidência de tempo de vida cumulativa de 10-15% [104], enquanto que o carcinoma da vesícula biliar [85] e o HCC [105] são observados em até 2% de doentes com CEP, cada um. Até 50% dos CCAs são diagnosticados dentro do primeiro ano de diagnóstico da CEP. Depois do primeiro ano, a taxa de incidência anual é de 0,5-1,5% [104]. Embora fatores como a idade avançada, o consumo de álcool e tabaco, a longa duração de DII antes do diagnóstico de CEP, e uma história de malignidade colorretal, têm sido associados a um risco aumentado de CCA na CEP, variáveis de prognóstico clinicamente úteis foram identificadas até agora. Marcadores genéticos possíveis devem ser mais explorados [75]. Os sintomas de CCA complicando a CEP podem ser muito difíceis de diferenciar dos de CEP sem malignidade concomitante, mas a consciência de CCA deve, em especial, ser levantada em caso de deterioração clínica rápida. Níveis medianos do antígeno de carboidratos do marcador do tumor do soro 19-9 (CA 19-9) são significativamente maiores em doentes com CEP com CCA do que naqueles sem [104], mas, no caso individual, o CA 19-9 não pode ser invocado no diagnóstico diferencial entre CEP com e sem

CCA [104]. Distinguir alterações benignas de malignas na CEP por modalidades de imagem como US, TC, CPRM/MRI, bem como CPRE, é igualmente difícil [104,106]. O soro CA 19-9 combinado com imagiologia do fígado em corte transversal pode ser útil como uma estratégia de rastreio [107], mas é necessária mais uma validação. Se a tomografia dinâmica (18F) -fluoro-desoxi-glicose-D por emissão de pósitrons (FDG-PET) [108] for mais eficaz quando combinada com tomografia computadorizada ou ressonância magnética, precisa ser mostrado. A amostragem por escova de citologia e biópsia, quando for possível, durante a CPRE, aumenta a precisão do diagnóstico de CCA na CEP [104,107,109], mas o refinamento metodológico incluindo a validação da análise de imagem digital (DIA) e a hibridização por fluorescência no local (FISH) de amostras de células é necessária [107].

As lesões da massa da vesícula biliar em CEP frequentemente (>50%) representam adenocarcinomas, independentemente da sua dimensão [85]. A colecistectomia é recomendada em doentes com CEP e uma massa de vesícula biliar <1 cm de diâmetro [85]. O risco de carcinoma pancreático foi 14 vezes mais elevado numa coorte sueca de doentes com CEP, em comparação com uma população de controlo em correspondência [103], mas a sua incidência de CEP é marcadamente menor do que a de doenças malignas hepatobiliares, e as estratégias de triagem regulares não são, portanto, recomendadas no presente.

### Recomendações

- 1 A colonoscopia total com biópsias deverá ser realizada em doentes nos quais foi estabelecido o diagnóstico de CEP, sem DII conhecido (III/C1) e deve ser repetida anualmente (ou a cada 1-2 anos em doentes individualizados) em doentes com CEP com colite a partir do momento de diagnóstico de CEP (III/C1).
2. A ecografia abdominal anual deve ser considerada para anomalias da vesícula biliar (III/C2).
- 3 Não existe atualmente nenhum marcador bioquímico ou modalidade de imagem que possa ser recomendado para a deteção precoce de colangiocarcinoma. A CPRE com citologia (e/ou biópsia) de amostragem deve ser efetuada quando for clinicamente indicado (III/C2).

## 5.3 Tratamento da CEP

### 5.3.1 Ácido ursodesoxicólico (UDCA)

UDCA e progressão da doença: O UDCA é um tratamento eficaz da cirrose biliar primária (CBP), conforme descrito acima (2.2.1). O UDCA tem, assim, sido investigado como potencial candidato para o tratamento da CEP. Ensaios-piloto pequenos do UDCA no início dos anos 90 demonstraram uma melhoria bioquímica, e em alguns casos histológica, em doentes com CEP com doses de 10-15 mg/kg/dia [110-113]. Um ensaio mais substancial foi publicado por Lindor em 1997 [114]. Um ensaio duplo-cego, controlado por placebo de 13-15 mg/kg de UDCA durante 2 anos para o qual foram recrutados 105 doentes. Os resultados indicaram uma melhoria nos testes hepáticos séricos, mas não nos sintomas e, mais importante ainda, nenhuma melhoria na histologia do

fígado, avaliada com base no estágio da doença [114]. Foram estudadas doses mais elevadas de UDCA com o argumento de que poderiam ser necessárias doses mais elevadas para enriquecer o conjunto de ácidos biliares o suficiente no contexto da colestase e que estas doses podem também aumentar o potencial efeito imunomodulador do fármaco. Estudos de 20-25 mg/kg/dia demonstraram uma melhoria significativa no grau histológico da fibrose do fígado e nas apresentações colangiográficas de CEP, para além da melhoria bioquímica esperada [115]. Um ensaio mais curto, aberto de 25-30 mg/kg/dia mostrou uma melhoria significativa na sobrevida prevista usando a escala de risco Mayo, mas nenhuma medição direta da progressão da doença, tais como a biópsia do fígado ou colangiografia, foi realizada. Estes dados foram confirmados pelo resultado de um estudo piloto de dose variável de 2 anos com 30 doentes, em que a dose baixa (10 mg/kg/d) e a dose padrão (20 mg/kg/d) demonstraram uma tendência para melhorar e a dose mais elevada (30 mg/kg/d) melhorou significativamente a sobrevida prevista [116].

O ensaio escandinavo do UDCA merece ser reconhecido por ter recrutado o maior número de doentes com CEP (n = 219) durante o período de tratamento mais longo (5 anos) relativamente a todos os outros estudos com uma dose de 17–23 mg/kg/dia. Este ensaio demonstrou uma tendência para o aumento da sobrevida no grupo tratado com UDCA, quando comparado com placebo [117]. Mas apesar do número relativamente grande de doentes recrutados, não tinha potência suficiente para produzir um resultado estatisticamente significativo. Em comparação com outros estudos, a resposta bioquímica foi surpreendentemente fraca neste ensaio, o que levantou questões sobre uma correta adesão de uma parte da população do estudo. Recentemente, um estudo multicêntrico de altas doses, de 28-30 mg/kg/d de UDCA, em 150 doentes com CEP, durante 5 anos foi cancelado devido a um risco aumentado no grupo de tratamento com UDCA para atingir objetivos primários, tais como a transplantação do fígado ou o desenvolvimento de varizes, num estágio mais avançado da doença, ao passo que as características bioquímicas melhoraram em todo o grupo com UDCA [118]. Assim, o papel do UDCA no abrandamento da progressão da doença hepática relacionada com a CEP é ainda incerto e doses elevadas de UDCA podem ser prejudiciais num estágio avançado da doença.

UDCA e a quimioprofilaxia: Trabalhos recentes sugerem que o UDCA pode ter um papel na prevenção de neoplasia do cólon em doentes com CEP associada a doença intestinal inflamatória subjacente. Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* sugerem que o UDCA pode prevenir o desenvolvimento de carcinoma do cólon. Um estudo transversal de 59 doentes com CEP com colite ulcerosa (CU) submetidos a vigilância colonoscópica encontrou uma redução significativa do risco de displasia do cólon em doentes a tomar UDCA, embora o grupo de controlo tivesse uma taxa excepcionalmente alta de displasia [119]. Um estudo de coorte histórica comparou 28 doentes com CEP e CU tratados com UDCA e 92 doentes com CEP e CU não tratados com UDCA [120] e detetou uma tendência de redução do risco de displasia do cólon e de neoplasia com o tratamento com UDCA (risco relativo ajustado 0,59, IC de 95% 0,26–1,36, p = 0,17) para além de uma redu-

ção na mortalidade (risco relativo ajustado 0,44, IC de 95% 0,22–0,90,  $p = 0,02$ ) [120]. Um terceiro estudo acompanhou 52 doentes com CEP e CU num ensaio UDCA aleatorizado, controlado por placebo num total de 355 doentes-ano e demonstrou uma redução significativa de 0,26 (IC de 95% 0,06–0,92,  $p = 0,03$ ) no risco relativo de desenvolver displasia ou carcinoma colorretal nos doentes tratados com UDCA [121]. Existem evidências limitadas de um efeito benéfico do UDCA no risco de desenvolver CCA em estudos observacionais. Os ensaios aleatorizados e controlados por placebo escandinavos e americanos sobre o UDCA, com 219 e 150 doentes com CEP, respetivamente, não encontraram diferenças entre os doentes tratados com UDCA e os doentes tratados com placebo em relação ao desenvolvimento de CCA [117]. Um estudo de coorte alemão com 150 doentes seguidos durante uma mediana de 6,4 anos de tratamento com UDCA, em média, detetou CCA em 5 doentes (3,3%), o que representa cerca de metade da incidência esperada de CCA com CEP [122]. Um estudo escandinavo de 255 doentes com CEP em lista de espera para transplantação do fígado ao longo de 11 anos revelou que a falta de tratamento com ácido ursodesoxicólico era um fator de risco independente para o desenvolvimento de malignidade hepatobiliar [123].

### 5.3.2 *Imunossuppressores e outros agentes*

Corticosteroides e outros imunossuppressores não demonstraram melhoria na atividade da doença ou nos resultados de CEP. Pequenos ensaios piloto aleatorizados e controlados por placebo têm investigado o papel de agentes com propriedades imunossupressoras como prednisolona, budesonida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato, tacrolimus, agentes antagonistas de TNF $\alpha$ , como pentoxifilina, etanercept e anticorpos monoclonais anti-TNF e agentes antifibróticos como colchicina, penicilamina ou pirfenidona. Não existem evidências de que estes fármacos sejam eficazes e, por conseguinte, nenhum pode ser recomendado para a CEP clássica. Estes fármacos podem também ter um papel no contexto de uma síndrome de sobreposição CEP-HAI (ver abaixo), pois os doentes pediátricos e aqueles com evidências de síndrome de sobreposição CEP-HAI têm mais hipóteses de responder ao tratamento imunossupressor [59,60,98]. Um estudo retrospectivo em adultos também sugeriu um papel benéfico dos esteroides num subgrupo com características de sobreposição HAI [124].

### 5.3.3 *CPRE e terapêutica endoscópica*

A CPRE de diagnóstico tem sido o procedimento de escolha em caso de suspeita de CEP, mas está associada a riscos significativos, incluindo pancreatite e colangite [125,126]. Embora tenha um baixo índice de complicações em doentes submetidos a CPRE “de diagnóstico”, a taxa de complicações sobre para 14% quando se realizam intervenções como dilatação de balão, esfínterectomia endoscópica e colocação de stent [4,127].

A definição usada para estenoses dominantes dos canais biliares são estenoses <1,5 mm de diâmetro no canal biliar comum e <1 mm nos canais biliares direito e esquerdo [128]. A prevalência relatada de estenoses dominantes dos canais biliares na CEP dos grandes canais biliares varia en-

tre 10-50%. Estudos em animais e seres humanos sugerem que a descompressão das obstruções biliares pode prevenir danos futuros e reverter a doença hepática fibrótica [129]. O tratamento endoscópico das estenoses biliares muitas vezes melhora a bioquímica hepática e o prurido e pode reduzir o risco de recidiva de colangite. Devido a este facto, foram realizadas repetidas dilatações endoscópicas de estenoses biliares dominantes em doentes sintomáticos [130–132]. Os estudos não aleatorizados que comparam as taxas de sobrevivência de icterícia, colangite, transplantes e atuariais com estimativas de modelos prognósticos sugerem uma tendência de benefício relativamente à intervenção endoscópica para as estenoses biliares dominantes, embora os doentes também tivessem tomado UDCA [131,133]. Em contraste, um estudo sueco que comparou bioquímica hepática em pessoas com e sem estenoses dominantes sugere que as variações na colestase e na icterícia são uma característica da doença hepática CEP que não está relacionada com a dilatação das estenoses dominantes [128]. Não é claro qual o método e a frequência ideais para a dilatação das estenoses dominantes. A técnica mais utilizada para facilitar a drenagem biliar tem sido a inserção de stent de plástico, com ou sem dilatação prévia. O problema com esta abordagem é a necessidade de CPRE adicionais para remover ou substituir o stent e o facto de existir uma alta taxa de oclusão do stent e/ou colangite nos 3 meses após a inserção. Um estudo avaliou a eficácia e a segurança da implantação de stents a curto prazo (média de 9 dias), os quais apresentaram melhores resultados, particularmente no que diz respeito às taxas de colangite e oclusão stent [134]. A estratégia de implantação de stent a curto prazo durante 2-3 semanas foi adotada por alguns centros experientes. Outros estudos compararam o papel do stent com dilatação de balão, em que as taxas de complicações são mais baixas, tais como a colangite (18% vs. 50%) do que aquelas associadas à dilatação de balão sozinha [135]. Geralmente, são necessárias várias dilatações durante meses ou anos para manter a patência depois da identificação e tratamento das estenoses dominantes e nem todas as estenoses podem sofrer intervenção endoscópica. Nesses doentes, deve ponderar-se uma abordagem de tratamento conservadora, radiológica ou cirúrgica (incluindo transplantação do fígado).

### 5.3.4 *Transplante do fígado*

A transplantação do fígado é a única terapêutica capaz de curar a CEP em estágio avançado. Recentemente, a sobrevivência após um ano e após dez anos da transplantação do fígado tem sido ficado acima de 90% e 80%, respetivamente, em centros experientes. A resseção da árvore biliar extra-hepática e acoledocojejunostomia em Y de Roux são geralmente consideradas como os melhores métodos para a reconstrução biliar após a transplantação do fígado relacionada com CEP [136]. Foram relatadas diferentes taxas de recidiva de CEP após a transplantação do fígado, podendo atingir até um terço dos doentes transplantados, embora seja difícil de definir devido à semelhança dos danos nos canais biliares àqueles provocados por lesões biliares de tipo isquémico, infeções, lesões induzidas por fármacos, lesões de preservação ou a rejeição crónica [137]. Em diferentes coortes, a recidiva de CEP foi associada a rejeição resistente a esteroides, utilização de OKT3, lesão de preservação, incompatibilidade ABO, infeção a cito-

megalovírus, sexo masculino ou incompatibilidade de gênero entre dador–recetor [138]. A realização de colectomia antes da transplantação do fígado em casos de colite ou displasia do cólon avançados protegia contra a recidiva de CEP, assim como a ausência de colite ulcerosa [139].

### Recomendações

1. A base de dados disponíveis mostra que o UDCA (15–20 mg/d) melhora os testes hepáticos séricos e marcadores substitutos de prognóstico (I/B1), mas não revela um benefício comprovado na sobrevida (III/C2). O facto de a base de dados ser limitada não permite que se faça uma recomendação específica quanto à utilização geral do UDCA para a CEP.
2. Atualmente existem evidências, se bem que limitadas, que apontam para a utilização de UDCA como quimio-profilaxia para o cancro colorretal em CEP (II-2/C2). O UDCA pode ser considerado especialmente em grupos de alto risco, como aqueles com uma forte história familiar de cancro colorretal, neoplasia colorretal anterior ou colite extensa de longa data (III/C2).
3. Os corticosteroides e outros imunossuppressores não estão indicados para o tratamento de CEP em adultos, exceto nos casos em que haja evidência de síndrome de sobreposição (III/C2).
4. As estenoses dominantes dos canais biliares com colestase significativa devem ser tratadas com dilatação biliar (II-2/B1). A implantação de stent biliar deve ser reservada para os casos em que a dilatação da estenose e a drenagem biliar são insatisfatórias (III/C2). Neste cenário recomenda-se a utilização de antibióticos profiláticos (III/C1).
5. A transplantação do fígado é recomendada em doentes com CEP em estágio avançado (II-2/A1) e pode ser considerada para doentes com evidência de displasia dos colangiócitos ou colangite bacteriana recorrente grave (III/C2).

## 6. Síndrome de sobreposição CEP-HAI

### 6.1 Diagnóstico

A síndrome de sobreposição CEP-HAI é uma perturbação imunomediada mal definida, que ocorre sobretudo em crianças, adolescentes e adultos jovens [98,140–148]. É caracterizada por elementos clínicos, bioquímicos e histológicos da HAI, resumidos na escala HAI modificada, criada por um grupo de especialistas internacional para pesquisa [62], e por características colangiográficas típicas da CEP [60]. O diagnóstico retrospectivo de síndrome de sobreposição foi realizado através da escala HAI modificada em 8% dos casos dos 113 doentes com CEP nos Países Baixos [149] e em 1,4% dos 211 doentes com CEP nos EUA (embora os dados disponíveis para a análise retrospectiva estivessem um pouco incompletos) [150]. Uma análise prospetiva consecutiva de 41 doentes com CEP de Itália quanto a: (i) uma pontuação HAI revista > 15; (ii) anticorpos ANA ou ASMA presentes num título de pelo menos 1:40; e (iii) a histologia hepática com necrose fragmentada, rosetas de linfócitos e inflamação periportal periseptal moderada ou grave, revelou uma síndrome de sobreposição CEP-HAI, como definido por estes critérios, em 17% dos casos [151]. Estes doentes foram tratados com

UDCA (15–20 mg/kg por dia), prednisolona (0,5 mg/kg por dia, reduzida para 10–15 mg/d) e 50–75 mg de azatioprina com boa resposta bioquímica.

A maior série de casos relatados até agora consistiu em 27 crianças com síndrome de sobreposição CEP-HAI na Inglaterra [98] de entre 55 crianças com sinais clínicos, bioquímicos e histológicos de HAI, seguidas prospectivamente durante 16 anos. As crianças e adolescentes com síndrome de sobreposição CEP-HAI tinham mais frequentemente DII e eram mais frequentemente positivos para pANCA atípica no soro do que aqueles que tinham apenas HAI. À exceção do anterior, os sinais e sintomas eram semelhantes. As transaminases séricas tinham tendência a ser mais altas com HAI, mas a FA sérica, apesar de estar elevada na maioria dos casos de CEP, pode ser normal, tanto na síndrome de sobreposição CEP-HAI e como na HAI. O aumento de sensibilização para a síndrome de sobreposição CEP-HAI conduziu à observação de que a HAI e a CEP podem ocorrer sequencialmente e isto tem sido observado em crianças [98] e adultos [152]. Assim, em doentes com HAI que se torna colestática e/ou resistentes à imunossupressão, a CEP tem de ser excluída.

### 6.2. Terapêutica

O UDCA é amplamente usado no tratamento de CEP, embora a sua eficácia a longo prazo não tenha sido comprovada até agora [112–117]. O UDCA tem sido utilizado em combinação com regimes de imunossuppressores para o tratamento da síndrome de sobreposição CEP-HAI [98,151]. A resposta à terapêutica imunossupressora tem sido documentada em crianças [98]. O UDCA em combinação com um regime imunossupressor pode, portanto, ser um tratamento médico adequado para a maioria dos doentes com síndrome de sobreposição CEP-HAI [151], embora não existam dados de ensaios controlados. Os relatos indicam que o prognóstico para a síndrome de sobreposição CEP-HAI é melhor do que para a CEP [151], mas pior do que para a HAI [148]. A transplantação do fígado é indicada em doenças em fase terminal.

### Recomendações

1. A síndrome de sobreposição CEP-HAI é uma perturbação imunomediada mal definida com características histológicas da HAI e resultados de colangiografias típicos para a CEP (III/C2).
2. Recomenda-se o tratamento médico da síndrome de sobreposição HAI-CEP com UDCA e terapêutica imunossupressora, mas esta recomendação não se baseia em evidências devido, à falta de estudos adequados (III/C2). A transplantação do fígado é o tratamento de eleição para a doença em fase terminal (III/A1).

## 7. Colangite associada a imunoglobulina G4

### 7.1. Diagnóstico

A colangite associada a imunoglobulina G4 (IAC) é uma doença biliar descrita recentemente de etiologia desconhecida, que se apresenta com características bioquímicas e colangiografias indistinguíveis de CEP, frequentemente envolve os canais biliares extra-hepáticos, responde a terapêutica inflamatória, está frequentemente associada à pancreatite

autoimune e outras patologias fibrosantes, e que é caracterizada por IgG4 sérico elevado e infiltração de células plasmáticas IgG4 positivas nos canais biliares e tecido hepático [153–159]. Em contraste com a CEP, a IAC não está associada à DII. Dados preliminares sugerem que imunopatogênese da IAC é bastante diferente da de outras doenças hepáticas colestatas imunomediadas, como a CEP e a CBP, devido à superexpressão de citocinas T helper 2 (Th2) e T reguladoras (Treg) em doentes com IAC [158]. Nas maiores coortes de 53 e 17 doentes com IAC, respetivamente [159,157], a idade mediana no diagnóstico dos doentes, maioritariamente do sexo masculino, (7/8) foi de cerca de 60 anos.

Foi recentemente proposto que o diagnóstico de IAC deveria ser definitivo se um doente com estenoses biliares nos canais biliares intra-hepáticos, extra-hepáticos proximais e/ou intrapancreáticos:

- (i) recentemente submetido a cirurgia biliar/pancreática ou biópsia de fragmento do pâncreas apresentasse características de diagnóstico de pancreatite autoimune (PAI)/IAC; ou
- (ii) apresentasse resultados imagiológicos clássicos de PAI e IgG4 elevada; ou
- (iii) satisfaça dois dos seguintes critérios (IgG4 sérica elevada; resultados imagiológicos pancreáticos sugestivos; outras manifestações de órgãos, incluindo sialadenite esclerosante, fibrose retroperitoneal ou envolvimento gastrointestinal e linfadenopatia abdominal com infiltração de células plasmáticas IgG4 positivas; células plasmáticas IgG4 positivas >10 por campo de alta potência em biópsias dos canais biliares) e apresente uma resposta adequada a um curso de 4 semanas de tratamento com corticosteroide, para permitir a remoção de stent, sem recidiva da colestase obstrutiva, de modo a se alcançar testes hepáticos séricos <2 × LSN e para se obter uma redução da IgG4 e do CA 19-9 [159].

Embora ainda não tenha sido sujeita a uma validação cruzada numa coorte independente de doentes IAC, esta recomendação de diagnóstico pode servir temporariamente como guia para o diagnóstico da IAC.

## 7.2. Terapêutica

Foi demonstrado que o tratamento imunossupressor exerce um efeito significativo sobre a atividade inflamatória do IAC e existem relatos de remissão completa a longo prazo após três meses de tratamento. No entanto, o grau da doença pode afetar a resposta a longo prazo e uma análise retrospectiva mostrou que os doentes com alterações dos canais biliares extra-hepáticos e intra-hepáticos proximais têm tendencialmente maior risco de recidiva após se parar o tratamento, do que os doentes com apenas estenoses dos canais biliares distais [159]. Assim, os corticosteroides são considerados como o tratamento inicial de escolha para esta doença e a azatioprina, em doses até 2 mg/kg/d, deve ser considerada para aqueles doentes com estenoses intra-hepáticas proximais e aqueles que sofrem recidiva durante/após a terapêutica com corticosteroides. Os 3 meses de duração do tratamento podem ser suficientes para alguns doentes, mas a terapêutica de manutenção a longo prazo em doses baixas pode ser necessá-

ria quando a atividade da doença não fica totalmente estática tem ocorre uma recidiva.

## Recomendações

1. A IAC é uma colangite esclerosante (II-2/C2) que responde a corticosteroides de imunopatogênese desconhecida, que, ao contrário da CEP, afeta sobretudo doentes mais velhos e que tem um bom prognóstico a longo prazo, após se obter uma resposta adequada ao tratamento imunossupressor (II-2/C2).
2. Propõe-se que um doente seja diagnosticado com IAC se apresentar resultados de colangiografias típicos de colangite esclerosante, com base em (i) características histológicas de pancreatite autoimune (PAI)/IAC ou (ii) resultados imagiológicos clássicos de PAI e IgG4 elevada; ou (iii) dois critérios de diagnóstico bioquímicos, histológicos ou imagiológicos e uma resposta adequada a um tratamento de 4 semanas com corticosteroides, de modo a permitir a remoção do stent biliar sem relapso da colestase obstrutiva e para obter resultados de testes hepáticos séricos <2 × LSN (III/ C2).
3. A IAC pode exigir tratamento a longo prazo com corticosteroides e/ou azatioprina após recidiva ou resposta inadequada (III/C2).

## 8. Doenças hepáticas colestatas genéticas

### 8.1 Doença hepática associada a fibrose cística

A doença hepática associada a fibrose cística (CFALD) foi observada em até 27% dos doentes com FC durante o seguimento a longo prazo, definida por hepatomegalia, elevação persistente de pelo menos dois testes hepáticos e anomalias nos resultados de ecografia [160] e pode manifestar-se como colestase neonatal, esteatose hepática focal ou cirrose multilobular. As complicações da CFALD são hoje a segunda causa mais frequente de morte relacionada com a doença em doentes com FC.

#### 8.1.1. Diagnóstico

Os critérios de diagnósticos para CFALD não estão bem definidos. A hepatomegalia relacionada com FC ocorre em cerca de um terço dos doentes com FC e pode ser causada por CFALD ou como consequência de coração pulmonar com congestão hepática. Recomenda-se a realização de testes hepáticos séricos (FA, ALT, AST, bilirrubina) anualmente em doentes com FC [161]. Elevações superiores a 1,5 x LSN nos testes séricos hepáticos deve levar a um controlo após 3-6 meses e, se persistir, deve levar a outros exames complementares de diagnóstico para se avaliar com mais detalhe os danos no fígado (tempo de protrombina, albumina) e excluir outras causas de doença hepática (por exemplo, fármacos, toxinas, infeções, atresia biliar, cálculos biliares, deficiência de antitripsina, hepatite autoimune, CEP ou outras causas de obstrução dos canais biliares). A ecografia pode revelar sinais de CFALD, como hepatomegalia ou alterações dos canais biliares [161]. A biópsia do fígado é debatida mas é controversa devido à natureza focal da fibrose/cirrose em muitos casos.

### 8.1.2. Terapêutica

Não existe nenhuma terapêutica com benefícios comprovados para o prognóstico a longo prazo da CFALD. Recomenda-se a otimização do estado nutricional dos doentes com colestase para evitar deficiências de vitaminas e malnutrição, mas a eficácia deste procedimento não foi comprovada. Demonstrou-se que o UDCA em doses de 20-30 mg/kg/d melhorou consistentemente os resultados dos testes hepáticos séricos [162,163], estimulou a secreção biliar deficiente, melhorou a aparência histológica (ao longo de 2 anos) [164] e o estado nutricional.

A dose ideal de UDCA e seu impacto na sobrevida na FC ainda não foram estabelecidos. Tratamento das complicações da cirrose não é diferente de outras doenças do fígado. O tratamento médico da hipertensão portal com bloqueadores beta e/ou o tratamento endoscópico das varizes não foram adequadamente avaliados para a CFALD, ao passo que a cirurgia de shunt eletiva em doentes com hipertensão portal tem permitido a sobrevida a longo prazo em vários casos [165]. O resultado da transplantação do fígado é comparável à de outras doenças do fígado em fase terminal.

### Recomendações

1. A CFALD afeta cerca de um terço dos doentes com FC submetidos a seguimento a longo prazo, mas não está bem definida. Pode ser diagnosticada por deteção de hepatomegalia (III/C2), o desempenho anual em testes hepáticos séricos (III/C2), e, se estes apresentarem resultados anormais, ecografia do fígado (III/C2).
2. O UDCA (20-30 mg/kg/d) melhora os testes hepáticos séricos (I/C1) e os parâmetros histológicos (III/C1) na CFALD. Não existe nenhuma terapêutica médica com benefícios comprovados a longo prazo para a CFALD (III/C2). A transplantação do fígado é o tratamento de eleição para a CFALD em fase terminal (III/B1).

## 8.2. Colestase intra-hepática familiar progressiva

### 8.2.1 Classificação

A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) engloba um grupo de três doenças colestáticas hereditárias que podem começar cedo após o nascimento ou em idade jovem e que podem evoluir rapidamente para a fase terminal da doença [166]. Mutações em genes transportadores canaliculares da cassete de ligação a ATP (ABC) são responsáveis por estas doenças raras.

A *PFIC tipo 1* (anteriormente “doença de Byler”) normalmente aparece no período neonatal com sinais e sintomas (prurido!) de doença hepática. Elevação de transaminases séricas, bilirrubina e ácidos biliares em contraste com baixos níveis de cGT (em contraste com atresia biliar e síndrome de Alagille). A histologia hepática revela fibrose, mas não a proliferação dos canais biliares. A maioria dos doentes desenvolvem doença hepática de fase terminal antes do final da primeira década de vida. Diarreia, pancreatite, insuficiência de desenvolvimento geral e deficits auditivos são manifestações extra-hepáticas deste defeito genético provocado por mutações no gene ATP8B1 que codifica flipase fosfolipídica (de fosfatidilserina?), FIC1 [167,168].

A *PFIC tipo 2* (anteriormente “síndrome de Byler”) apresenta-se, tal como a *PFIC tipo 1*, na infância, com sinais clínicos e bioquímicos e sintomas de doença hepática progressiva, mas baixos níveis de  $\gamma$ GT. A histologia revela inflamação portal e hepatite de células gigantes. Os estudos com microscópicos eletrónicos mostram bilis granular grosseira na *PFIC1* e bilis amorfa na *PFIC2*. A *PFIC2* é causada por mutações no gene que codifica a ABCB11 a bomba de exportação de sais biliares canalicular, ABCB11/BSEP [169]. O curso da *PFIC2* é complicada pelo desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em taxas consideráveis [170], o que torna a transplantação do fígado uma opção de tratamento atraente.

A *PFIC tipo 3* normalmente apresenta-se no início da infância como colestase progressiva [171], embora recentemente tenham sido descritas manifestações da doença e cirrose em adultos [95]. Em contraste com as *PFIC1* e *PFIC2*, a  $\gamma$ GT está geralmente significativamente elevada na *PFIC3* e a histologia revela, além da inflamação portal e fibrose/cirrose, a proliferação maciça dos canais biliares. A *PFIC3* pode estar associada a litíase biliar com cálculos. A *PFIC3* é causada por mutações no gene ABCB4 que codifica o transportador de fosfolipídico canalicular, ABCB4/MDR3 [171].

### 8.2.2. Terapêutica

Não existe nenhuma terapêutica médica com benefícios comprovados para o prognóstico a longo prazo da PFIC. A suplementação com triglicéridos de cadeia média e vitaminas solúveis em gordura é geralmente recomendada nas crianças. Existem relatos de que o UDCA melhora os testes bioquímicos em quase 50% dos doentes com *PFIC3* [172], mas no geral, não afeta a *PFIC1* e a *PFIC2*. A rifampicina pode aliviar o prurido. Existem relatos de em séries de casos em que o desvio biliar parcial e a exclusão ileal melhoraram os sinais e sintomas da *PFIC1* particularmente e também da *PFIC2* [173,174]. A transplantação de fígado é o tratamento recomendado para a *PFIC* em fase terminal.

### Recomendações

1. As *PFIC* tipo 1, 2 e 3 são perturbações colestáticas raras progressivas e crónicas do início da infância e da adolescência. As *PFIC* tipo 1 e 2 são caracterizados por  $\gamma$ GT baixa, prurido grave e várias manifestações extra-hepáticas.
2. Não existe nenhuma terapêutica médica com benefícios comprovados para o prognóstico a longo prazo da *PFIC* (III/C2). O UDCA melhora os testes hepáticos séricos numa parte dos doentes com *PFIC3* (III/C2). A rifampicina pode aliviar prurido (III/C2). O desvio biliar parcial mostrou efeitos clínicos e bioquímicos benéficos na *PFIC1* e na *PFIC2* (III/C2). A transplantação do fígado é recomendado para a doença em fase terminal (III/B1).

## 8.3 Colestase intra-hepática recidivante benigna

As colestases intra-hepáticas recidivantes benignas (BRIC) de tipo 1 e 2 são perturbações colestáticas de adolescentes e adultos e são os formas benignas da *PFIC1* e *PFIC2*, causadas sobretudo por mutações mutação missense nos genes ATP8B1 e ABCB11 [166,171]. As BRIC são caracterizadas por episódios agudos de colestase, icterícia e prurido grave causados por fatores desconhecidos que após semanas ou

meses se resolvem completamente e reaparecem após um período assintomático que pode durar de meses a anos. A BRIC1, como a PFIC1, pode ser acompanhado por pancreatite, ao passo que a BRIC2 pode ser acompanhada de litíase biliar [166]. A fibrose do fígado tem sido descrita em casos de BRIC, o que indica um contínuo entre a BRIC e a PFIC em alguns casos [175].

Não existe uma terapêutica médica eficaz para a BRIC. Existem relatos pontuais de que o UDCA e a rifampicina afetam o curso da BRIC, assim como a drenagem nasobiliar [176].

### Recomendações

1. A BRIC caracteriza-se por episódios agudos de colestase, icterícia e prurido grave que se resolvem completamente passadas semanas ou meses (III/C1).
2. Não se conhece nenhum tratamento com base em evidências para a BRIC. As tentativas de tratamento com UDCA, rifampicina ou drenagem nasobiliar estão ainda em fase experimental (III/C2).

### 8.4 Síndrome de Alagille

A síndrome de Alagille é uma doença autossômica dominante de múltiplos órgãos que se manifesta em crianças e adolescentes e se caracteriza por colestase crônica progressiva com dutopenia sem alterações inflamatórias relevantes na histologia do fígado [177]. Os sinais e sintomas extra-hepáticos com envolvimento de quase todos os sistemas de órgãos, incluindo coração, rins, esqueleto, sistema nervoso central e fácies típicas com hipertelorismo, olhos fundos e uma ponte nasal plana pode levar ao diagnóstico da síndrome de Alagille em doentes colestatícos jovens que sofram de prurido grave frequente. A doença é provocada por mutações no gene JAG1 em 70% dos doentes. Não existe um tratamento médico eficaz. Curiosamente, o desvio biliar parcial foi relatado para causar alívio de prurido intenso.

### Recomendações

1. A síndrome de Alagille é caracterizada por colestase com prurido e dutopenia em jovens, em combinação com vários sinais e sintomas extra-hepáticos que indicam o envolvimento de múltiplos órgãos em consequência das mutações no JAG1 (III/C2).
2. Não é conhecido um tratamento médico eficaz (III/C2).

## 9. Doença hepática colestatíca induzida por drogas

A lesão colestatíca aguda induzida por drogas representa uma das três principais formas de lesão hepática induzida por drogas (DILI) e tem sido definida por um painel de consenso internacional por uma elevação isolada de fosfatase alcalina de sêrum (FA)  $>2 \times$  LSN ou uma proporção de aminotransferase de alanina (ALT)/FA (ambas elevadas acima do LSN)  $<2$  [178]. Em comparação, a lesão hepatocelular induzida por drogas como a forma predominante de DILI é definida por ALT isolada  $>2 \times$  LSN ou uma proporção ALT/FA (ambas elevadas acima do LSN)  $>5$ , enquanto que a lesão do tipo misto é definida por uma proporção ALT/FA de 2-5. A lesão colestatíca induzida por drogas tem um prognóstico melhor do que lesão hepatocelular [179]. Foi relatado que várias centenas de drogas, remédios de ervas e compostos ilegais provo-

cam lesão colestatíca induzida por drogas. As reações adversas do fígado só são previsíveis e estão dependentes da dose em muitos poucos casos. Na grande maioria, são provocadas por mecanismos idiossincráticos ou hipersensibilidade. Para muitos fármacos, a prevalência relatada de DILI é entre 1 em 10 000 e 1 em 100 000 doentes e cerca de 30% dos casos com DILI são colestatícos. No entanto, estas estimativas são enfraquecidas pela subnotificação considerável de DILI. Ambos os fatores ambientais e genéticos podem determinar a susceptibilidade [180]. Variações determinadas geneticamente da expressão dos transportadores hepatobiliares e das enzimas de biotransformação podem ser fatores de risco importantes para a suscetibilidade do indivíduo à colestase sob condições de stresse xenobiótico provocado por fármacos.

### 9.1. Diagnóstico

Como não existem testes de diagnóstico específicos, o diagnóstico requer suspeita clínica, uma história cuidadosa dos fármacos, a consideração da relação temporal entre o consumo dos fármacos e as doenças do fígado e a exclusão de outras perturbações. A reintrodução do fármaco poderia confirmar o diagnóstico, mas é potencialmente prejudicial, antiético e não está indicada na prática clínica; no entanto, a reintrodução inadvertida pode às vezes levar a um diagnóstico. Quando se suspeita de lesão colestatíca induzida por fármacos, a biópsia hepática geralmente não é necessária, seguindo-se o curso natural após a interrupção da administração do fármaco até à normalização dos testes hepáticos séricos, na maioria dos casos, no espaço de 3 meses. Um curso grave, progressivo ou prolongado pode exigir a realização de uma biópsia hepática para obter informações adicionais sobre o tipo de lesão hepática e para excluir outras causas de colestase hepática. A ecografia abdominal é indicada para excluir outras doenças hepáticas (consulte a Introdução 1).

### 9.2 Mecanismos patogénicos e fármacos mais frequentes

A colestase induzida por fármacos pode ter base em dois principais mecanismos e locais de ação, [1] inibição da expressão do transportador hepatocelular e/ou função com alteração da secreção biliar ao nível hepatocelular (tabela 5) e [2] indução de uma reação idiossincrática inflamatória ou hipersensível ao nível ductular/colangiocelular biliar com colestase ductular/ductal, que também pode interferir com a secreção biliar dos hepatócitos (tabela 5). Raramente, os fármacos induzem uma síndrome de desaparecimentos dos canais biliares (VBDS) que pode progredir para cirrose biliar [181,182]. Vários fatores, tais como idade, sexo, dose ou medicamentos coadministrados podem afetar o risco de desenvolvimento de lesão hepática induzida por fármacos [183].

### 9.3. Tratamento

Não há tratamento eficaz para a colestase induzida por fármacos, exceto a retirada do fármaco [184]. A prevenção e a deteção precoce de testes hepáticos séricos anormais, juntamente com a retirada imediata do fármaco suspeito são cruciais para evitar lesões hepáticas graves. Em alguns casos, a hepatotoxicidade é grave, incapacitante ou com risco de vida e pode ser necessário o transplante de fígado. Alguns estudos relataram que o ácido ursodesoxicólico (UDCA) pode afetar benéficamente a colestase em dois terços dos casos [185]. O

potencial benefício do corticosteroide em casos de colestase induzida por fármacos tem sido relatado ocasionalmente e pode ser particularmente esperado em colestase induzida por hipersensibilidade, mas não há estudos controlados relevantes sobre este assunto [182]. O resultado de lesão colestática induzida por fármacos, após a retirada do fármaco, é geralmente boa [186]. Ocasionalmente é seguido pela colestase prolongada. O fármaco protótipo que causa colestase por mais de 6 meses é a clorpromazina; pode causar a «síndrome de desaparecimentos dos canais biliares em doença hepática induzida por fármacos», levando a danos permanentes no fígado [187]. Uma minoria dos doentes que tiveram uma lesão hepática relacionada com o fármaco mostra, durante o seguimento, testes hepáticos anormais e danos persistentes no fígado na histologia [186].

### Recomendações

1. O diagnóstico da doença hepática colestática induzida por fármacos (FA >2x LSN ou ALT (xULN)/FA (xULN) rácio <2) é suportado principalmente por uma relação temporal entre o consumo de fármacos e o início do quadro clínico e exclusão de outras causas (III/C1). A biópsia hepática não é obrigatória (III / C2).
2. Recomenda-se a retirada aguda do fármaco suspeito e cuidadosa monitorização clínica e bioquímica (III/C2). As tentativas terapêuticas com UDCA ou corticosteroides são considerados experimentais devido à falta de ensaios controlados adequados (III / C2).

## 10. Distúrbios colestáticos na gravidez

### 10.1. Colestase intra-hepática da gravidez (ICP)

A colestase intra-hepática da gravidez (ICP, também conhecida como colestase obstétrica) é uma forma reversível da colestase caracterizada por (i) prurido intenso durante a gravidez (a partir do segundo ou terceiro trimestre de gravidez na maioria das doentes), (ii) níveis elevados de atividades de ALT no soro e de ácidos biliares em jejum no soro, e (iii) alívio espontâneo dos sinais e sintomas após o parto (dentro de 4-6 semanas) [188,189]. Na Europa, cerca de 0,4-2,0% das gestações são afetadas [188,190]. A importância clínica da ICP reside nos potenciais riscos fetais (prematuridade espontânea ou iatrogénica, eventos asfíxicos durante o parto, morte intrauterina), ainda que as taxas de mortalidade perinatal de estudos recentes (9/1000) sejam comparáveis aos números de toda a população, muito provavelmente devido às melhorias nos cuidados obstétricos e neonatais [191]. O prurido (geralmente pior à noite) compromete a qualidade de vida da mãe. Apenas raramente, a ICP está associada a esteatorreia e hemorragia pós-parto, devido à deficiência de vitamina K.

A patogénese da ICP é multifatorial, com fatores genéticos, hormonais e ambientais a desempenhar papéis importantes. Durante a ICP, há um aumento do fluxo de ácidos biliares da mãe para o feto, como indicado pelos níveis elevados de ácido biliar em fluido amniótico, sangue do cordão umbilical e mecónio [192]. O papel central de fatores hormonais é suportado pela maior incidência de ICP em gestações gemelares e a observação de que doses elevadas de contrace-

tivos orais e progesterona podem desencadear ICP [188]. Um aumento da incidência de ICP em membros da família e diferenças étnicas apontam para fatores genéticos. Estudos genéticos recentes identificaram variantes genéticas de proteínas de transporte hepatocanicular (transportador de cassetes de ligação de ATP [ABC] B4 = fosfatidilcolina flofase, transportador ABC B11 = bomba de saída dos sais biliares, transportador ABC C2 = transportador conjugado de aniões orgânicos, ATP8B1 = FIC1) e os seus reguladores (por exemplo, o recetor farnesoide X de sensor de ácido biliar, FXR) em alguns doentes com ICP [189]. Uma anomalia moderada destes transportadores hepatocaniculares poderia desencadear colestase se a sua capacidade de transporte de hormonas ou outros substratos fosse excedida durante a gravidez. Atualmente, os testes genéticos são realizados apenas em laboratórios de investigação e não são aplicáveis para o diagnóstico ou a estratificação dos riscos.

No entanto, a análise de mutações de ABCB4 pode ser considerada no futuro, se a colestase (com níveis aumentados de  $\gamma$ GT) persistir após o parto.

#### 10.1.1. Diagnóstico

A pele deve ser inspecionada para diferenciar lesões de escarificação de outras doenças da pele, tais como eczema e erupção pruriginosa da gravidez. Embora o prurido possa preceder quaisquer anomalias na função hepática, devem ser realizados testes hepáticos séricos (ALT, bilirrubina,  $\gamma$ GT, ácidos biliares, tempo de protrombina) em todas as mulheres grávidas que tenham prurido e os testes devem ser repetidos, se o resultado for normal em caso de prurido persistente. O diagnóstico de colestase da gravidez tem base no prurido inexplicável e nas concentrações elevadas de ácidos biliares no soro ( $\geq 11 \mu\text{mol/l}$ ) [192]. Pode ocorrer elevação isolada dos ácidos biliares, mas é incomum; na maioria dos doentes, as atividades de ALT também são elevadas. Os ácidos biliares são o indicador mais sensível de colestase da gravidez e podem preceder as anomalias de outros testes hepáticos séricos. Níveis de ácidos biliares  $>40 \mu\text{mol/l}$  em qualquer altura durante a gravidez e o início precoce da ICP ( $<33$  semanas de gestação) pode estar associado a taxas de complicações fetais significativamente superiores [190,193–195]. Doentes com ICP e variantes ABCB4 tendem a apresentar níveis de  $\gamma$ GT elevados, que são normais na ICP. A icterícia ligeira com níveis séricos de bilirrubina conjugada ocorre apenas moderadamente elevada em 10-15% dos casos. A biópsia hepática geralmente não se justifica.

A pré-eclâmpsia e esteatose hepática aguda da gravidez são causas de testes hepáticos séricos anormais específicos da gravidez, que podem fazer parte do diagnóstico diferencial em casos atípicos ou precoces de ICP (tabela 6).

Anomalias persistentes após o parto devem exigir a reconsideração de outras doenças hepáticas crónicas como CBP, CEP, deficiência de ABCB4 ou hepatite C crónica, o que pode ser associado ao desenvolvimento do prurido durante o final da gravidez.

#### 10.1.2. Terapêutica

O ácido ursodesoxicólico (UDCA, 10-20 mg/kg por dia) é considerado como o tratamento de primeira linha para ICP

**Tabela 5**  
Fármacos que mais frequentemente causam colestase hepatocelular ou ductular/ductal.

Colestase hepatocelular	Colestase ductular/ductal
Hormonas sexuais	Alopurinol
Carbamazepina	Amoxicilina + Ácido clavulânico
Clorpromazina	Azatioprina
Amoxicilina + Ácido clavulânico	Barbitúricos
Trimetoprim-sulfametoxazol	Captopril
Eritromicina, claritromicina	Carbamazepina
Nitrofurantoína	Clorpropamida
Clorpropamida	Clindamicina
Azatioprina	Fenitoína
Ciclosporina	Sulpirida
Propafenona	Trimetoprim-sulfametoxazol
Nifedipina	Ervas medicinais
Ervas medicinais	
NSAIDS, nimesulida	

com base em evidências obtidas de ensaios clínicos aleatorizados [193,194,197-200]. O UDCA pode melhorar o prurido e os testes hepáticos séricos em 67–80% dos doentes com ICP, mas não é certa a redução das taxas de complicações fetais, visto que as taxas de complicações fetais foram baixas em ensaios recentes, tanto em doentes tratados com UDCA como com placebo.

A dexametasona (12 mg/dia durante 7 dias) promove a maturidade pulmonar fetal, mas é ineficaz na redução dos níveis de prurido e de ALT em doentes com ICP [197]. Assim, este fármaco não é um tratamento adequado da ICP [191].

A S-Adenosil-l-metionina é menos eficaz do que o UDCA [200], mas pode ter um efeito aditivo [199]. Se o prurido não responder adequadamente à terapêutica padrão com UDCA durante vários dias, a dose pode ser aumentada até 25 mg/k/dia [201], ou alternativamente, pode ser considerado o tratamento com S-adenosilmetionina (combinado com UDCA) ou rifampicina numa base individual (ver secção 4.1). Emolientes tópicos são seguros, mas a sua eficácia é desconhecida.

Foi relatada uma gestão obstétrica ativa (incluindo amniocopia e indução generosa de trabalho) para reduzir a mortalidade perinatal, mas aumenta as taxas de intervenção e de complicações [194,202,203]. A prática de se considerar o parto às (36 a) 38 semanas de gestação aparece para evitar a morte fetal depois dessa gestação, mas não é baseada em evidências [191].

### 10.2. Diagnóstico e tratamento de colestase obstrutiva durante a gravidez

Apesar de até 10% das doentes desenvolverem pedras ou resíduos durante uma gravidez, os cálculos biliares sintomáticos ocorrem em apenas 1,2% das gestações [204].

O diagnóstico é baseado em sintomas clínicos, testes hepáticos séricos (ALT, bilirrubina,  $\gamma$ GT, FA) e radiografia abdominal (ou endoscópica). A colestase obstrutiva devido a um cálculo no canal biliar comum com impacto ou agravamento de pancreatite com cálculo são indicações para avançar para colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE), esfincterectomia e extração de cálculos sob cobertura antibiótica. Várias séries demonstraram a segurança da CPRE na gravidez [205,206]. Um médico experiente deve realizar a intervenção.

A orientação por radiografia pode ser útil para minimizar a radiação ionizante do feto (dose no útero de 24 mSv/min). Para sedação profunda, recomenda-se consultar um médico anestesiológico e um obstetra. Pode-se utilizar meperidina, propofol, fentanil e midazolam em doses baixas [207]. A ampicilina é o antibiótico preferido e é compatível com a amamentação [207] (tabela 7).

### 10.3. Fármacos para condições colestáticas durante a gravidez

As mulheres com doenças hepáticas colestáticas podem estar na idade fértil, e espera-se uma gravidez sem complicações, sem episódio de doença nas mulheres com doença moderada ou inativa. O curso da hepatite autoimune ou síndrome de sobreposição durante a gravidez é altamente variável e pode ocorrer um episódio de atividade durante a gravidez ou, mais provavelmente, no período pós-parto. A tabela 7 resume a segurança dos fármacos para doenças hepáticas colestáticas [208].

UDCA. Embora o UDCA não seja aprovado, apesar da possível compatibilidade, para uso durante a gravidez precoce, é possível a sua administração na doença hepática colestática, quando a gestante é sintomática durante o segundo ou terceiro trimestre [209]. Não foram observados efeitos adversos nas mães ou nos recém-nascidos [210], incluindo RCT recente, usando o UDCA até 8 semanas [189,197–199]. O UDCA não é aprovado durante a amamentação, mas é provável que seja seguro para o bebê, uma vez que não há detecção de quantidades significativas de UDCA no leite durante a lactação.

*Corticosteroides.* O uso de prednisolona é considerado seguro durante a gravidez e a lactação, mas está associado a um risco aumentado de fenda palatina em crianças nas mulheres que usam o fármaco no primeiro trimestre [211]. Foi relatado um aumento do risco de rutura prematura de membranas e insuficiência adrenal num cenário de transplante [212].

*Azatioprina.* A azatioprina parece ser um fármaco seguro durante a gravidez, embora seja teratogénica em animais. Têm vindo a ser relatadas cada vez mais experiências em mulheres com hepatite autoimune, artrite reumatoide, doenças intestinais inflamatórias, e após o transplante de órgãos [208,213]. Os benefícios e os riscos da terapêutica devem ser discutido em detalhes com a doente. Embora muito pouca azatioprina seja excretada no leite materno, a amamentação deve ser discutida numa base individual.

### Recomendações

1. O diagnóstico da ICP baseia-se em (i) prurido na gravidez, (ii) níveis elevados de atividades de ALT sérico e de ácido biliar em jejum, e (iii) exclusão de outras causas de disfunção hepática ou prurido (II-2/C2). A ICP é confirmada quando os testes hepáticos séricos normalizam completamente após o parto.
2. Mulheres com ICP devem ser avisadas de que a incidência de parto prematuro é maior, tanto espontâneo como iatrogénico (II-2/B1). Não é possível recomendar nenhuma monitorização fetal específica (III/C2). O UDCA melhora o prurido e os séricos hepáticos ensaios (I/B1), mas existem dados insuficientes em matéria de proteção contra as complicações fetais (II-1/C2). Deve-se administrar vitamina K como suplemento quando o tempo de protrombina é

prolongado (III/C2). O momento do parto deve ser discutido numa base individual (II-2/C2).

3. O UDCA pode ser administrado a mulheres grávidas com doenças hepáticas colestáticas durante o segundo ou terceiro trimestre, quando as doentes são sintomáticas (I/B1). A terapêutica de prednisolona ± azatioprina para o tratamento de hepatite autoimune deve ser continuada durante a gravidez para prevenir episódios da doença, o que pode ser mais prejudicial para o resultado da gravidez do que qualquer risco potencial da medicação (III/C2).
4. Os cálculos biliares sintomáticos na gravidez são tratados por esfínterectomia endoscópica e extração de cálculo (II-3/B1). Os raios-X não são absolutamente contraindicados mesmo no primeiro trimestre (III/C2). As doentes com cálculos simultâneos na vesícula biliar e no canal biliar e que sejam assintomáticas após a clearance do canal biliar devem ser submetidas a colecistectomia pós-parto (III/C2).

## 11. Gestão de manifestações extra-hepáticas

### 11.1. Prurido

O prurido pode ser uma característica de qualquer doença colestática e pode ser de gravidade suficiente e, em alguns casos, também incapacitante. O mecanismo preciso do prurido colestático permanece por esclarecer [214]. A flutuação é característica (no mesmo dia e durante longos períodos de tempo), e o prurido pode diminuir à medida que se desenvolve doença hepática terminal. Na ausência de lesões obstructivas biliares passíveis de correção endoscópica, radiológica ou cirúrgica (Fig. 2), o tratamento concentra-se totalmente na medicação sistémica (nenhum agente tópico demonstrou eficácia). Não há evidências que sugiram que o UDCA diminui o prurido colestático (na verdade, há relatos anedóticos de pioria paradoxal do prurido após a introdução deste agente), exceto no contexto de colestase intra-hepática da gravidez. A colestiramina é amplamente utilizada como tratamento de primeira linha, apesar de bases de evidências de sustentação limitadas, em grande parte porque o agente entrou em uso generalizado antes da era da medicina baseada em evidências [215]. A baixa tolerância devido ao sabor deste agente pode

ser um problema (o que pode, por vezes, ser resolvido por toma com sumo de fruta). Quando ambos os agentes são usados, o UDCA e a colestiramina devem ser administrados com intervalos mínimos de quatro horas para prevenir a ligação e a perda de eficácia [216].

O agonista do recetor pregnano X (PXR), rifampicina, é amplamente utilizado como tratamento de segunda linha e tem uma forte base de evidências [217,218]. É relatada eficácia em curso até 2 anos de tratamento (refletindo experiência clínica) [219]. Urina, lágrimas e outras secreções corporais são descoloridos durante o tratamento e, em diversos casos, há relatos de hepatite induzida por fármacos e disfunção hepática significativa após dois a três meses em até 12% dos doentes com colestase [220]. À luz disto, é recomendada a iniciação com baixa dose e monitorização antes de aumento da dose.

Podem ser utilizados antagonistas de opiáceos orais como agentes de terceira linha [218]. No entanto, têm sido relatados problemas com uma reação ou iniciação semelhante a retirada de opiáceo (que pode ser melhorada, até certo ponto, pela utilização de uma fase de indução IV de naloxona, em que a dose é rapidamente aumentada para um nível em que pode ser instituída a preparação para conversão para a dose mais baixa de antagonista opiáceo por via oral [221,222]) e problemas em curso resultantes da dor e confusão.

Há evidências para apoiar o uso da sertralina, embora o mecanismo da sua ação ainda não seja claro [223]. A experiência clínica dos antagonistas opiáceos e da sertralina, utilizados para o tratamento do prurido foi dececionante para muitos médicos e é enfatizada a importância de explorar plenamente o uso da terapêutica de colestiramina e rifampicina antes de recorrer a estes agentes. Existem observações anedóticas para apoiar o uso de gabapentina e cimetidina em casos de prurido resistente. O uso de anti-histamínicos, ondansetron e fenobarbital não é recomendado por razões de falta de eficácia, e eficácia limitada e perfil de efeitos secundários excessivos, respetivamente.

Há evidências de relatos de casos para defender o uso de abordagens físicas invasivas em caso de prurido resistente. Estas abordagens incluem diálise albumina extracorporeal [224], plasmaférese [225,226] e drenagem do canal biliar [176,227]. A natureza invasiva destas abordagens torna-as adequadas

**Tabela 6**  
Caraterísticas de ICP, síndrome HELLP e esteatose hepática aguda da gravidez [196].

	ICP	HELLP	AFLP
% gravidezes	0,1-1,0	0,2-0,6	0,005-0,01
Trimestre	(2 ou) 3	3 ou pós-parto	3 ou pós-parto
História de família	Frequentemente	Não	Ocasionalmente
Presença de pré-eclampsia	Não	sim	50%
Caraterísticas clínicas típicas	prurido Elevação da ALT/AST e ácidos biliares em jejum	Hemólise Elevação das provas hepáticas	Insuficiência hepática com icterícia moderada, coagulopatia, encefalopatia, hipoglicemia, DIC
ALT (acima do normal)	Moderada a 10-20 vezes	Moderada a 10-20 vezes	5-15 vezes, variável
Bilirrubina	<5 mg/dl (<85 µmol/l)	Maioritariamente <5 mg/dl (<85 µmol/l)	Frequentemente <5 mg/dl (<85 µmol/l)
Exames hepáticos	Normal	Infartos hepáticos, hematomas, rutura hepática	Infiltração em tecido gordo
Mortalidade materna (%)	0	1-25	7-18
Mortalidade perinatal/fetal (%)	0,4-1,4	11	9-23
Recidiva em gestações subsequentes (%)	45-70	4-19	20–70 (portadores de mutações LCHAD) Raros (outros)

LCHAD: subunidade- $\alpha$ , 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa.

apenas em doentes que são resistentes a terapêuticas médicas. O transplante é eficaz para o controlo do prurido colestático, mas levanta questões de prioridade de alocação de órgãos e risco para o doente em doentes que, de outra forma, não necessitariam de transplante [228]. A quantificação do prurido utilizando uma escala analógica visual pode ajudar na avaliação da resposta a intervenções. A objetificação do prurido através de medição física da atividade de escarificação tem sido defendida como uma medida mais precisa. Na prática, está limitada a utilização como uma ferramenta de investigação. O tratamento de prurido na doença hepática colestática foi submetido a avaliação sistemática [217,218].

### Recomendações (Рис. 2)

1. A colestiramina 4 g até quatro vezes por dia ou outras resinas são consideradas tratamento de linha primeiro do prurido (II-2/B1). As resinas devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 4 horas em relação à administração de UDCA e de outros fármacos (II-3 / B1).
2. A rifampicina é considerada um tratamento de segunda linha iniciada a 150 mg, com monitorização de testes hepáticos séricos, podendo ser aumentada para um máximo de 600 mg por dia (I/a1).
3. A naltrexona, um antagonista opiáceo por via oral, a uma dose de 50 mg por dia deve ser considerada como tratamento de terceira linha a partir de uma dose baixa de 25 mg de (I/B1). Apenas deve ser considerada depois de comprovada a falta de eficácia, intolerância ou o efeitos secundários com a colestiramina ou outras resinas e rifampicina (III/C1).
4. A sertralina pode ser considerada para os doentes resistentes aos tratamentos acima mencionados como tratamento da quarta linha (II-2/C2).
5. Doentes resistentes aos agentes acima podem ser tratados com fármacos com sustentação anedótica, ou encaminhados para centros especializados, onde devem ser consideradas abordagens mais invasivas (III/C2).
6. O transplante de fígado é eficaz, mas só deve ser considerado quando todas as intervenções disponíveis acima mostrarem ser ineficazes (III/C1).

### 11.2 Fadiga

A CBP pode ser caracterizada por fadiga, cujo grau não está relacionado com a gravidade da doença hepática subjacente. Ainda há poucos estudos que abordem a questão de até que ponto outras doenças hepáticas colestáticas podem estar associados a fadiga. Antes de atribuir a fadiga à CBP é essencial excluir outras causas de fadiga associadas ou não-associadas que possam ser passíveis de intervenção específica. Isto inclui a presença de características semelhantes a HAI, que possam ser passíveis de terapêutica imunossupressora. A fadiga em CBP mostra apenas uma associação limitada à depressão [229], mas associações mais fortes com disfunção autonómica (em particular hipotensão ortostática [230]) e distúrbios do sono (em particular excessiva sonolência diurna [230]) e que podem ser eles próprios passíveis de intervenção específica (há, em particular, a evidências de séries de casos que apoiam a utilização de modafinil em doentes com fadiga as-

Tabela 7

Opções de tratamento médico em distúrbios colestáticos durante a gravidez [207,208].

Indicação/fármaco	Risco fetal (Categoria da FDA)	Utilização e segurança
<b>Distúrbios imunomediados</b>		
UDCA	B	Baixo risco
Prednisolona	C	Baixo risco: aumento do risco de fissura palatina [211], insuficiência adrenal [212]
Azatioprina	D	Baixo risco
<b>Colangite bacteriana</b>		
Ampicilina	B	Baixo risco
<b>Sedação e analgesia</b>		
Fentanil	C	Utilização em doses baixas
Meperidina	B	Utilização em doses baixas
Midazolam	D	Utilização em doses baixas
Propofol	B	Evitar no primeiro (e segundo) trimestre

Categorias de risco fetal (FDA): A - nenhum risco; B - risco em estudos com animais, mas não em humanos; C - o risco humano não pode ser excluído; D - risco; X - contraindicação absoluta.

sociada a sonolência diurna prominente [231–233]). Não há intervenções específicas capazes de reverter a fadiga em CBP, mas cuidados clínicos de apoio e compreensão melhoram a capacidade dos doentes de lidar com esse problema [234].

A fadiga pode não melhorar significativamente após transplante do fígado, que, por isso, não é adequado em doentes em que faltam outras indicações.

### Recomendações

1. Doença associada (por exemplo, hipotireoidismo, anemia, diabetes, depressão etc.) ou uso de medicamentos caracterizados por fadiga devem ser excluídos de forma ativa (III/C2).
2. Devem ser consideradas medidas de suporte, incluindo a minimização dos fatores suscetíveis de agravar a disfunção autonómica (por exemplo, medicação anti-hipertensiva excessiva) e distúrbios do sono (por exemplo, cafeína à noite) (III/C2). Deve ser considerado o apoio psicológico para ajudar no desenvolvimento de estratégias para lidar com a doença (II-2 e II-3/C2).
3. O transplante de fígado não é adequado para o tratamento da fadiga, na ausência de outras indicações (III/C1).

### 11.3 Osteoporose

Não é claro até que ponto os doentes com doença hepática colestática estão em maior risco de osteoporose, com relatos contraditórios na literatura. Isso reflete em grande parte a mistura em diferentes centros (com diferenças significativas de idade, gravidade da doença e grau de colestase). Um ponto de vista consensual seria de que os doentes com doença hepática em fase terminal e/ou um elevado grau de colestase estão em maior risco de desenvolver osteoporose, com um risco significativamente menor noutros grupos. Nestes últi-

mos grupos, fatores de risco da população estabelecidos para a osteoporose (tabagismo, sedentarismo, história familiar, baixo peso corporal, idade e sexo feminino) superam qualquer risco relacionado à colestase. Em comparação com controlos saudáveis, os doentes do sexo masculino com doença hepática colestática têm um maior aumento do risco de osteoporose relacionada com a doença (embora o risco absoluto seja menor) do que doentes do sexo feminino. O uso de suplementos de cálcio e de vitamina D é suportado por dados epidemiológicos (redução ou reversão da taxa natural de perda óssea), mas não existem dados de ensaios para apoiar ou refutar esta abordagem de tratamento [235]. A terapêutica de reposição hormonal é eficaz em doentes do sexo feminino na pós-menopausa [236,237]. A terapêutica de testosterona deve ser evitada em doentes do sexo masculino por causa do risco de carcinoma hepatocelular. Existem dados de ensaios para apoiar o uso de bifosfonatos (particularmente alendronato), nos casos em que a osteoporose está presente [238,239]. Existem poucos dados para apoiar o uso de raloxifeno e de fluoreto de sódio [240,241]. A avaliação da densidade mineral óssea (DEXA) é um guia útil para o tratamento e deve ser feita, sempre que possível, em todos os doentes no momento da apresentação, com avaliação de seguimento entre 1 e 5 anos, dependendo do resultado e do risco geral de osteoporose [242].

#### Recomendações

1. O risco de osteoporose deve ser avaliado clinicamente para todos os doentes com colestase, com ênfase em fatores de risco reversíveis e conselhos de estilo de vida (III/C2).
2. A densidade mineral óssea deve ser avaliada por DEXA na doença hepática colestática crónica na apresentação (III/C2). A repetição do rastreio deve ser realizada até anualmente, dependendo do grau de colestase ou de outros fatores de risco individuais (III/C2).
3. A suplementação com cálcio (1000-1200 mg/dia) e vitamina D (400-800 UI/dia) em todos os doentes com doença hepática colestática deve ser considerada, mas não é baseada em evidências (III/C2).
4. Alendronato ou outros bifosfonatos são indicados em caso de uma pontuação T < -2,5 (DEXA) ou após fratura patológica (I/B1) e pode ser apropriado no caso de uma pontuação T < -1,5 (III/C2).

#### 11.4 Substituição de vitamina lipossolúvel

A má absorção de gordura pode complicar variantes da doença altamente colestáticas, embora o risco seja menor em doentes menos colestáticos do que o que foi anteriormente considerado como sendo o caso (com a exceção de crianças, onde os graus de má absorção de gordura são normalmente mais elevados). A suplementação parenteral de vitamina K deve ser administrada de forma profilática em colestase evidente antes de qualquer procedimento invasivo e no contexto de sangramento. A avaliação dos níveis sanguíneos de vitaminas lipossolúveis foi preconizado para guiar a necessidade de suplementação, mas esta abordagem não é amplamente utilizada e não é recomendada.

#### Recomendações

1. A suplementação enteral de cálcio e vitamina D deve ser considerada em todos os doentes com colestase, como parte do protocolo de prevenção da osteoporose (III/C2).
2. Deve ser realizada a suplementação de vitamina A, E e K por via enteral em adultos, no contexto da colestase evidente, onde as características clínicas de esteatorreia estiverem presentes ou onde os níveis de vitaminas lipossolúveis mostrem ser baixos (III/C2).
3. A administração parenteral de vitamina K deve ser realizada profilaticamente antes de procedimentos invasivos na colestase evidente e no contexto de hemorragia (II-2/C1).

#### 11.5 Varizes e carcinoma hepatocelular

O desenvolvimento de varizes e carcinoma hepatocelular (HCC) ocorre na doença hepática colestática avançada como noutras formas de doença hepática crónica e está associado a prognóstico comprometido [243,244].

Deve-se realizar triagem e profilaxia e adotar abordagens de tratamento, tal como noutros cenários doença hepática crónica [245,246]. No entanto, uma contagens plaquetárias de <200.000/mm<sup>3</sup>, albumina sérica <40 g/l e bilirrubina sérica >20 μmol/l foram fatores de risco independentes para a presença de varizes esofágicas numa coorte de doentes colestáticos com CBP (> 90%) e CEP [247]. O limite proposto de rastreio endoscópico para varizes esofágicas pode ser válido para CBP, em vez de doença hepática colestática em geral.

#### Divulgação de conflitos de interesse

- Ulrich Beuers recebeu honorários por palestras da Fundação Falk, Gilead, Roche, Schering-Plough e Zambon.
- Kirsten M. Boberg recebeu financiamento para investigação por parte da Meda A/S.
- Roger W. Chapman recebeu apoio à investigação e honorários por palestras da Fundação Falk.
- Olivier Chazouillères não tem nada a divulgar.
- Pietro Invernizzi atuou como consultor e conferencista para Instrumentation Laboratory, Inova Diagnostics, Menarini Diagnostics e Euroimmun.
- David E.J. Jones não tem nada a divulgar.
- Frank Lammert não tem nada a divulgar.
- Albert Parès recebeu apoio para investigação da Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, Alemanha.
- Michael Trauner recebeu apoio à investigação e honorários por palestras da Fundação Falk.
- Antonio Benedetti não tem nada a divulgar.
- Peter L.M. Jansen está a atuar como um conselheiro para a Biorex e a Debiopharm e recebeu fundos dos Produtos Especiais.
- Hanns-Ulrich Marschall recebeu apoio à investigação por parte da Fundação Falk e MEDA AB.
- James Neuberger recebeu apoio como orador da Fundação Falk, Roche e Astellas e tem sido um investigador principal para a Roche.
- Gustav Paumgartner recebeu apoio como orador da Fun-

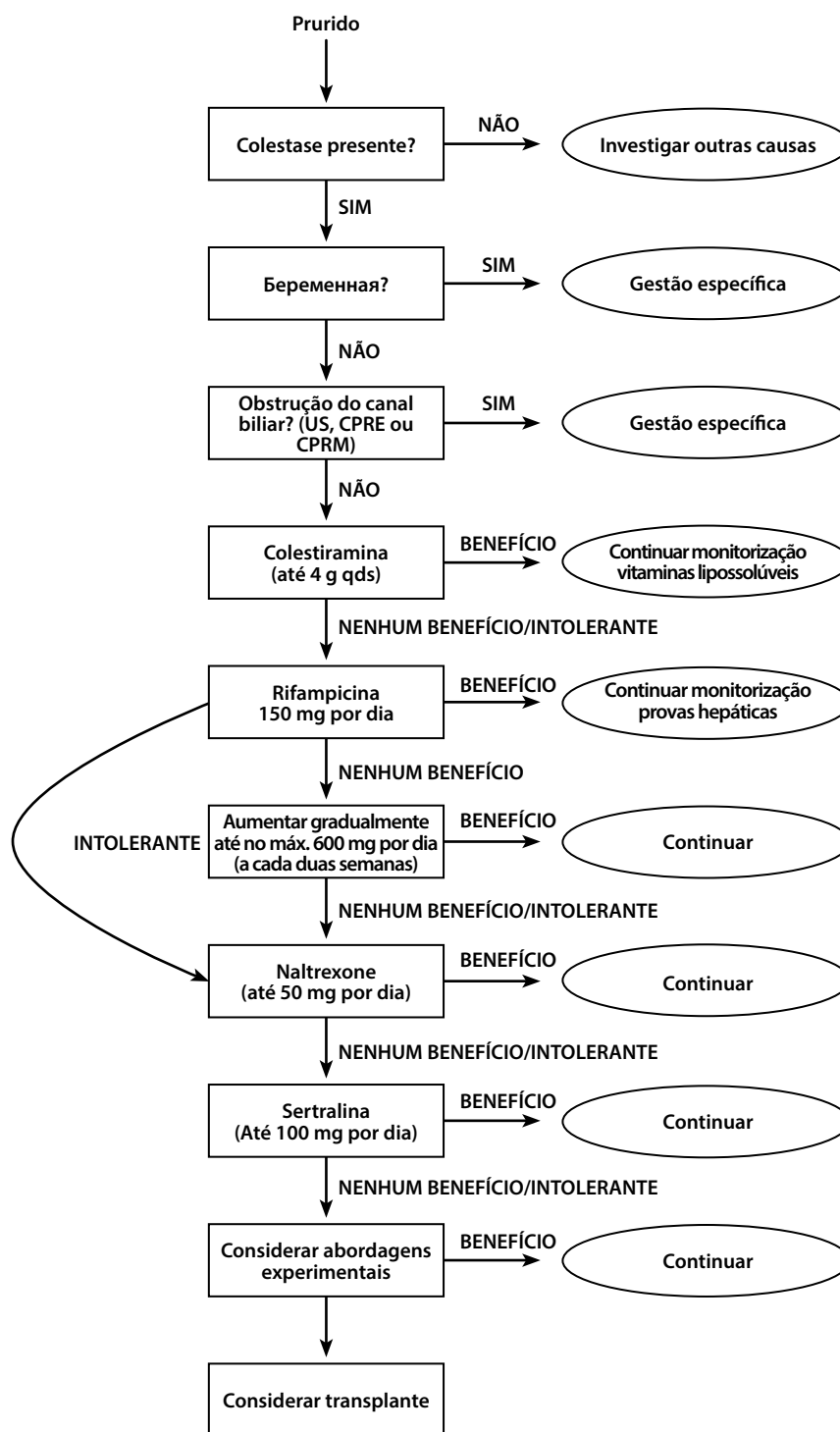


Fig. 2. Gestão de prurido na colestase. Abreviaturas: US, radiografia; CPRM, colangiopancreatografia por ressonância magnética; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

dação Falk.

- Raoul Poupon recebeu honorários por palestras da Fundação Falk, Sanofi-aventis, Schering-Plough, Roche e Axcan.
- Jesús Prieto recebeu honorários por palestras da Fundação Falk.

#### Referências

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [2] Chazouilleres O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rodes J, editor. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. Oxford: Blackwell; 2007. p. 1481-1500.
- [3] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-782.
- [4] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
- [5] Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo*

- Clin Proc 1998;73:285-291.
- [6] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005-1013.
- [7] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-1402.
- [8] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-172.
- [9] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
- [10] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.
- [11] Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983;59:106-115.
- [12] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:318-328.
- [13] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-1554.
- [14] Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149-1156.
- [15] Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1284-1290.
- [16] Combes B, Carithers Jr RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:759-766.
- [17] Pares A, Caballeria L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32:561-566.
- [18] Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-1199.
- [19] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
- [20] Goulis J, Leandro G, Burroughs A. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.
- [21] Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1799-1807.
- [22] Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-1538.
- [23] Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000;355:657-658.
- [24] Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.
- [25] Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
- [26] ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044-2050.
- [27] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
- [28] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- [29] Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420-429.
- [30] Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
- [31] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
- [32] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-752.
- [33] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318-323.
- [34] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
- [35] Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89: 1084-1091.
- [36] Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993;104:519-526.

- [37] Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-407.
- [38] Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143-149.
- [39] Combes B, Emerson SS, Flye NL, Munoz SJ, Luketic VA, Mayo MJ, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:1184-1193.
- [40] Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M, Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91: 1327-1334.
- [41] Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:168-171.
- [42] Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995;108:1470-1478.
- [43] Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1996;24:1098-1103.
- [44] Neuberger J, Christensen E, Portmann B, Caballeria J, Rodes J, Ranek L, et al. Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:114-119.
- [45] Gong Y, Klingenberg SL, Gluud C. Systematic review and metaanalysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis-Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1535-1544.
- [46] The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. A European multicentre study group. *J Hepatol* 1993;17:227-35.
- [47] McCormick PA, Scott F, Epstein O, Burroughs AK, Scheuer PJ, McIntyre N. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol* 1994;21:496-499.
- [48] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;32:897-900.
- [49] Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, Stadlbauer V, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776-784.
- [50] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, Leuschner U. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds incompletely to ursodeoxycholic acid: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1369-1376.
- [51] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557-564.
- [52] Invernizzi P, Alvaro D, Crosignani A, Gaudio E, Podda M. Tamoxifen in treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1175-1176.
- [53] Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2348-2355.
- [54] MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:941-956.
- [55] Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:461-472.
- [56] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-1824.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- [58] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29: 1078-1084.
- [59] Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
- [60] Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005;25:311-320.
- [61] Heathcote EJ. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1090-1092.
- [62] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
- [63] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197.
- [64] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-406.
- [65] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
- [66] Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003;38:52-59.
- [67] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
- [68] Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-598.
- [69] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-3373.
- [70] Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-1250.
- [71] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409-413.

- [72] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362-1366.
- [73] Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoreistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1069-1073.
- [74] Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:377-383.
- [75] Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421-5431.
- [76] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-1074.
- [77] Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
- [78] Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-877.
- [79] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114.
- [80] Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369-1376.
- [81] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070-2075.
- [82] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-3791.
- [83] Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:43-49.
- [84] van de Meeberg PC, Portincasa P, Wolfhagen FH, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;39:594-599.
- [85] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
- [86] Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-933.
- [87] MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149:39-44.
- [88] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-860.
- [89] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514-520.
- [90] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527.
- [91] Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-980.
- [92] Broome U, Glaumann H, Lindstom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PICX). *J Hepatol* 2002;36:586-589.
- [93] Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
- [94] Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
- [95] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher C, Wirtenberger M, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008;48: 1157-1166.
- [96] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-1422.
- [97] Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-217.
- [98] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
- [99] Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2008;28:983-989.
- [100] Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PICX-B3K: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
- [101] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
- [102] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
- [103] Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
- [104] Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:42-51.
- [105] Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997;27:512-516.
- [106] Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-3135.

- [107] Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, визуализация, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-1117.
- [108] Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, et al. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with ПСХ listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006;44:1572-1580.
- [109] Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-574.
- [110] Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-123.
- [111] O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14: 838-847.
- [112] Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-714.
- [113] Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;204: 59-61.
- [114] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
- [115] Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-907.
- [116] Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman R. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008;48:792-800.
- [117] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
- [118] Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:378A.
- [119] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
- [120] Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:783-788.
- [121] Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893.
- [122] Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:487-491.
- [123] Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-822.
- [124] Boberg KM, Egeland T, Schrupf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991-995.
- [125] Etzel JP, Eng SC, Ko CW, Lee SD, Saunders MD, Tung BY, et al. Complications after ЭРХПГ in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 643-648.
- [126] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ЭРХПГ complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
- [127] van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch ПСХ Study Group. *Endoscopy* 2000;32:779-782.
- [128] Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502-508.
- [129] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418-423.
- [130] Stiehl A, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36: 151-156.
- [131] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308-312.
- [132] Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38-43.
- [133] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-566.
- [134] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, Mulder CJ, Jones EA, Tytgat GN, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344-347.
- [135] Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059-1066.
- [136] Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004;77:602-604.
- [137] Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12:S73-S75.

- [138] LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.
- [139] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143.
- [140] el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, Mieli-Vergani G, Chong SK, Williams R, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226-1235.
- [141] Minuk GY, Sutherland LR, Pappas G, Kelly JK, Martin SE. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females. *Can J Gastroenterol* 1988;2:22-27.
- [142] Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, Van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:1606-1611.
- [143] Lawrence SP, Sherman KE, Lawson JM, Goodman ZD. A 39 year old man with chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:97-105.
- [144] Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
- [145] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-1422.
- [146] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699-705.
- [147] McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-784.
- [148] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-220.
- [149] van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-548.
- [150] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
- [151] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blason L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516-1522.
- [152] Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393-1399.
- [153] Stathopoulos G, Nourmand AD, Blackstone M, Andersen D, Baker AL. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:143-148.
- [154] Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43-44.
- [155] van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreato-cholangitis: a series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;243:70-78.
- [156] Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
- [157] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007;46:463-471.
- [158] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45:1538-1546.
- [159] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.
- [160] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374-1382.
- [161] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1-S13.
- [162] Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1484-1490.
- [163] van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:369-373.
- [164] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166-174.
- [165] Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sartet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31:77-83.
- [166] Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006;130:908-925.
- [167] de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 282-287.
- [168] Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44: 195-204.
- [169] Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-238.
- [170] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA,

- Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-486.
- [171] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77-98.
- [172] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001;21:551-562.
- [173] Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intrahepatic pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
- [174] Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008;43: 1312-1320.
- [175] van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36:439-443.
- [176] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-53.
- [177] Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21:525-534.
- [178] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
- [179] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
- [180] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-499.
- [181] Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm* 2007;4:895-910.
- [182] Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83-S89.
- [183] Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26:S1-S4.
- [184] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
- [185] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-217.
- [186] Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-735.
- [187] Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26:S31-S35.
- [188] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
- [189] Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
- [190] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
- [191] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG Guideline No. 43, 2006:1-10.
- [192] Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20-28.
- [193] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-1028.
- [194] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-681.
- [195] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerti M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-345.
- [196] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47: 1067-1076.
- [197] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
- [198] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
- [199] Binder T, SalajP, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383-391.
- [200] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17-21.
- [201] Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-508.
- [202] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282-288.
- [203] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167-170.
- [204] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359-365.
- [205] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ЭПХИГ in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287-292.
- [206] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ЭПХИГ during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308-311.
- [207] Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675-701.
- [208] Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283-311.

- [209] Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418-419.
- [210] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963-972.
- [211] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
- [212] Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-2375.
- [213] Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-2488.
- [214] Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-2182.
- [215] Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-332.
- [216] Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135-139.
- [217] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-948.
- [218] Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-1536.
- [219] Bachs L, Pares A, Elena M, Perea C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-2080.
- [220] Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-439.
- [221] Jones EA, Dekker RL. Flord opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;118:431-432.
- [222] Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q J Med* 2002;95:547-552.
- [223] Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-674.
- [224] Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intracTable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-1110.
- [225] Pusch T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intracTable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:887-891.
- [226] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008;22: 505-507.
- [227] Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intracTable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:280-281.
- [228] Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356-364.
- [229] Jones DEJ. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *J Hepatol* 2007;46:992-994.
- [230] Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DEJ. A predictive model for fatigue and its aetiological associations in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:228-233.
- [231] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91-98.
- [232] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:471-476.
- [233] Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2008 Dec 12. [Epub ahead of print].
- [234] Jones DEJ, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008;101:535-543.
- [235] Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407-424.
- [236] Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abraha H, Buxton-Thomas M, et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;19:563-570.
- [237] Boone RH, Cheung AM, Gurlan M, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1103-1112.
- [238] Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-2274.
- [239] Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:873-874.
- [240] Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:345-349.
- [241] Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25:117-121.
- [242] Newton JL, Francis R, Prince M, James OFW, Bassendine MF, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49:282-287.
- [243] Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-1559.
- [244] Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138-1142.

- [245] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
- [246] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- [247] Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection. *Gut* 2005;54:407-410.