

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 12

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA E COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
FERNANDA AUGUSTA DE BORTOLI DE CAMPOS¹
GUSTAVO RATZLAFF BUENO¹
ISADORA SUSIN FABIANI¹
JÚLIA BRUM DA LUZ¹
KEILA SALVA²
LAURA MARTENS FISCHER¹
MANUELA GRIGOLETTO ANGNES¹
MARIA EDUARDA SONDA PIEREZAN¹
MARIA EDUARDA VELOSO DA SILVA¹
MILENA MORAES¹
NICOLE CARBONI²
OTÁVIO MAGNANTI¹
VERÔNICA VEIZ SALBEGO¹
VICTÓRIA SBERSE GIRARDI¹

1. Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo.

2. Discente - Medicina na Atitus Educação.

Palavras-chave: Colangite Esclerosante Primária; Colangite Biliar Primária; Revisão de Bibliografia.

INTRODUÇÃO

As doenças colestáticas autoimunes do fígado constituem um grupo heterogêneo de hepatopatias crônicas caracterizadas por inflamação imunomediada do sistema biliar, levando à redução ou interrupção do fluxo biliar, colestase persistente e progressão para fibrose hepática, cirrose e insuficiência hepática em estágios avançados. Nesse contexto, destacam-se a colangite biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP), entidades distintas do ponto de vista clínico, epidemiológico e fisiopatológico, mas que compartilham mecanismos imunológicos complexos e impacto clínico significativo (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020; LINDOR *et al.*, 2021; KARLSEN *et al.*, 2023).

A colestase crônica é definida pela retenção de componentes da bile no fígado e na circulação sistêmica, decorrente de alterações estruturais ou funcionais dos ductos biliares. Nas doenças colestáticas autoimunes, esse processo resulta principalmente de respostas imunes desreguladas contra o epitélio biliar, envolvendo linfócitos T, citocinas pró-inflamatórias e mecanismos de autoanticorpos. A inflamação persistente do espaço portal e periportal promove remodelamento ductal, fibrose progressiva e perda da arquitetura hepática normal, culminando em hipertensão portal e falência hepática (LINDOR *et al.*, 2021).

A CBP é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela destruição progressiva dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos. Apresenta forte associação com autoanticorpos, especialmente os anticorpos antimitocondriais (AMA), detectados em cerca de 90–95% dos pacientes, além de marcadores sorológicos como ANA específicos. A CBP acomete predominantemente mulheres de meia-idade e frequentemente se associa a outras doenças autoimunes sistêmicas, como síndrome de Sjögren,

tireoidite autoimune e esclerose sistêmica limitada. O curso clínico pode ser assintomático por anos, sendo comum o diagnóstico incidental a partir de alterações bioquímicas colestáticas (HARMS *et al.*, 2022).

Por sua vez, a colangite esclerosante primária é uma colangiopatia colestática progressiva caracterizada por inflamação, fibrose concêntrica e estenoses multifocais dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. Diferentemente da CBP, a CEP não apresenta um marcador sorológico específico e possui forte associação com a doença inflamatória intestinal, especialmente a colite ulcerativa, presente em até 70% dos casos. A etiopatogênese da CEP permanece incompletamente elucidada, sendo considerada multifatorial, envolvendo predisposição genética, alterações da microbiota intestinal, disfunção imunológica e mecanismos inflamatórios crônicos da interface intestino-fígado (KARLSEN & FOLSERÅS, 2022).

A relevância clínica dessas doenças decorre não apenas de sua evolução silenciosa e progressiva, mas também das complicações associadas. Ambas podem evoluir para cirrose biliar, insuficiência hepática e necessidade de transplante hepático. A CEP, em particular, associa-se a risco significativamente aumentado de colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer colorretal em pacientes com DII, configurando importante desafio prognóstico e de vigilância clínica. Além disso, sintomas como fadiga intensa, prurido colestático e impacto psicossocial contribuem de forma relevante para a redução da qualidade de vida dos pacientes (DYSON *et al.*, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, tanto a CBP quanto a CEP são consideradas doenças raras, porém, sua prevalência tem aumentado progressivamente nas últimas décadas. Estimativas recentes indicam que a prevalência da CBP varia entre 15 e 40 casos por 100 mil habitantes, com

maior concentração em países da Europa e América do Norte, enquanto a incidência anual situa-se entre 0,3 e 5,8 casos por 100 mil habitantes. Esse aumento tem sido atribuído à maior conscientização clínica, ampliação do acesso a testes diagnósticos e maior sobrevida dos pacientes tratados adequadamente (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020).

A CEP apresenta prevalência estimada entre 5 e 16 casos por 100 mil habitantes, com predominância no sexo masculino e diagnóstico geralmente realizado em adultos jovens. Apesar de menos frequente, a CEP representa uma das principais indicações de transplante hepático em pacientes com colestase crônica, devido à ausência de terapias farmacológicas comprovadamente modificadoras da história natural da doença até o momento (KARLSEN *et al.*, 2023).

Nesse cenário, a compreensão aprofundada das doenças colestáticas autoimunes, em especial da CBP e da CEP, é fundamental para o diagnóstico precoce, a estratificação prognóstica e o manejo adequado dos pacientes (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020; LINDOR *et al.*, 2021; KARLSEN *et al.*, 2023).

MÉTODO

O presente capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura sobre colangite esclerosante primária e colangite biliar primária e suas principais diferenças. Buscou-se artigos acerca do tema nas bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva, tais como “colangite esclerosante primária”, “colangite biliar primária”, “manifestações clínicas”, “fisiopatologia”, “tratamento”.

Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 a novembro de 2025, pu-

blicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo. Ao todo, foram selecionados 18 artigos principais que foram citados no decorrer deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da CEP

A CEP é uma doença hepática colestática crônica caracterizada por inflamação progressiva e fibrose dos ductos biliares intra- e extra-hepáticos, resultando em estenoses multifocais e obliteração gradual das vias biliares. A progressão do processo inflamatório leva à fibrose periportal, desenvolvimento de hipertensão portal e, em estágios avançados, cirrose biliar secundária (KARLSEN *et al.*, 2022).

A etiopatogênese da CEP permanece incompletamente elucidada, porém há consenso de que se trata de uma doença fibroinflamatória imuno-mediada que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis expostos a fatores ambientais. A forte associação da CEP com doenças inflamatórias intestinais, especialmente a colite ulcerativa, reforça o papel do eixo intestino-fígado e da resposta imune aberrante à microbiota intestinal na fisiopatologia da doença (KARLSEN *et al.*, 2022).

No nível celular, acredita-se que estímulos provenientes do intestino promovem ativação anormal dos colangiócitos, com expressão aumentada de moléculas de adesão e liberação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo o recrutamento de células imunes para o espaço portal. Esse processo inflamatório crônico resulta em fibrose periductal concêntrica, classicamente descrita como lesão em “anel de cebola”, culminando em colestase crônica e perda progressiva da arquitetura biliar normal (KARLSEN *et al.*, 2022).

Além disso, fatores genéticos, particularmente variantes associadas ao complexo principal de histocompatibilidade (HLA), contribuem para a suscetibilidade à doença, reforçando o papel da imunogenética na CEP. Até o momento, não foi identificado um único fator etiológico ou via patogênica isolada capaz de explicar completamente a doença, sendo a CEP compreendida como resultado da interação entre imunidade, genética e fatores ambientais (KARLSEN *et al.*, 2022).

Fisiopatologia da CBP

A CBP é uma doença colestática crônica de natureza autoimune caracterizada pela destruição progressiva dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, levando à inflamação portal, colestase persistente e, em estágios avançados, cirrose hepática (HIRSCHFELD *et al.*, 2024).

O mecanismo central da CBP envolve a perda de tolerância imunológica a autoantígenos mitocondriais, particularmente o complexo piruvato-desidrogenase E2 (PDC-E2), que é reconhecido por anticorpos antimitocondriais (AMA) presentes na maioria dos pacientes (HIRSCHFELD *et al.*, 2024).

A interação entre predisposição genética, incluindo alelos específicos de HLA, e fatores ambientais desencadeia ativação de linfócitos T e B autorreativos, promovendo inflamação crônica dirigida ao epitélio biliar (TRIVEDI & HIRSCHFELD, 2021). Essa resposta imune mediada por células leva à apoptose dos colangiócitos, ductopenia progressiva e retenção intra-hepática de ácidos biliares, o que amplifica o dano hepatocelular e a colestase (TRIVEDI & HIRSCHFELD, 2021).

Um mecanismo adicional relevante é a disfunção da chamada “bicarbonate umbrella”, na qual há redução da secreção de bicarbonato pelos colangiócitos, diminuindo a proteção

contra a toxicidade dos ácidos biliares e favorecendo a lesão celular contínua. Alterações na microbiota intestinal e na sinalização dos ácidos biliares também participam da modulação da resposta imune e da progressão da doença, reforçando o papel do eixo intestino-fígado na CBP (BEUERS *et al.*, 2023).

Como resultado desses mecanismos, ocorre colestase crônica, inflamação portal persistente e progressiva fibrose hepática, que definem a evolução clínica da colangite biliar primária (HIRSCHFELD *et al.*, 2024).

Etiologia e fatores de risco

Tanto a CBP quanto a CEP são doenças colestáticas autoimunes; contudo, seus gatilhos e mecanismos específicos de desenvolvimento apresentam características distintas (SARCOGNATO *et al.*, 2021).

O entendimento atual sobre a CBP sugere que o desenvolvimento da doença ocorre quando fatores ambientais desencadeiam um processo autoimune contra o epitélio dos ductos biliares em indivíduos que já possuem uma predisposição genética (LEVY *et al.*, 2023). As mulheres totalizam mais de 90% dos diagnósticos totais, com uma idade média de 55 anos no momento da detecção (SARCOGNATO *et al.*, 2021).

Essa predisposição envolve fatores de risco genéticos variados, abrangendo tanto genes do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) quanto não-HLA (LEVY *et al.*, 2023). A prevalência é significativamente maior em famílias que já possuem um membro afetado, com uma probabilidade 10,7 vezes maior de ocorrência em parentes de primeiro grau e uma concordância de 60% em gêmeos monozigóticos (TRIVEDI *et al.*, 2024).

O ataque autoimune pode estar relacionado à perda de tolerância ao complexo piruvato desidrogenase E2 (PDC-E2) nas mitocôndrias e de outros fatores mitocondriais durante a apoptose

das células epiteliais biliares (LEVY *et al.*, 2023). O PDC-E2 possui homologia estrutural com proteínas de algumas bactérias. Exposições a compostos orgânicos, xenobióticos e o tabagismo também são apontados como gatilhos que induzem a reatividade imunológica em indivíduos suscetíveis (TRIVEDI *et al.*, 2024).

Como resultado, observa-se a presença de anticorpos antimitocôndrias (AMA), que são altamente específicos para a CBP e estão presentes em mais de 90% dos pacientes, além de um agrupamento de células T autorreativas (CD4+ e CD8+) específicas para o PDC-E2 concentradas no local de destruição do ducto biliar (LEVY *et al.*, 2023). Além disso, os receptores farnesoides X, fundamentais no metabolismo dos ácidos biliares, desempenham um papel na patologia (SARCOGNATO *et al.*, 2021).

A interação entre os gatilhos ambientais e a biologia celular agrava o quadro, pois ocorre uma alteração na homeostase do colangiócito (célula epitelial biliar), especificamente a perda da secreção de bicarbonato que age como um protetor contra ácidos biliares. Sem essa defesa, os colangiócitos tornam-se mais sensíveis à apoptose induzida por ácidos biliares hidrofóbicos citotóxicos, o que perpetua a inflamação crônica e a destruição progressiva dos ductos, resultando em colangite linfocítica granulomatosa e fibrose biliar (LEVY *et al.*, 2023).

Na CEP, assim como na CBP, sua patogênese envolve fatores genéticos e ambientais; embora algumas teorias sejam propostas, a causa exata permanece desconhecida (SARCOGNATO *et al.*, 2021). O perfil típico de maior suscetibilidade é um homem entre 30 e 40 anos, geralmente já diagnosticado com colite ulcerativa. Contudo, pesquisas sugerem que a doença pode ser tão comum em mulheres quanto em homens, mas nelas o curso clínico

tende a ser mais silencioso e menos agressivo (KARLSEN *et al.*, 2023).

A fibrose concêntrica ao redor dos ductos biliares, que representa uma via final comum para a lesão biliar crônica, é um processo que envolve uma interação complexa e ainda não totalmente esclarecida entre colangiócitos ativados, células do sistema imune, como células T, macrófagos e neutrófilos, e células estreladas hepáticas que promovem a fibrose (KARLSEN *et al.*, 2023).

Os fatores genéticos são componentes fundamentais do risco, embora não determinantes por si sós. Irmãos de pacientes com CEP possuem um risco 11 vezes maior de desenvolver a condição, e estudos genômicos identificaram mais de 20 *loci* de suscetibilidade. A associação genética mais robusta ocorre no complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) no cromossomo 6, o que reforça a natureza autoimune da doença e o papel das respostas imunes adaptativas. No entanto, estima-se que a genética represente menos de 10% da responsabilidade total pela doença, sugerindo que os fatores ambientais detêm mais de 50% da influência sobre o risco de desenvolvimento (KARLSEN *et al.*, 2023).

Devido à forte associação com doenças inflamatórias intestinais (DII), presente em cerca de dois terços dos pacientes, sugere-se que moléculas microbianas provenientes de disbiose intestinal cheguem ao fígado através da circulação portal. Isso iniciaria uma resposta colangiocítica aberrante e a senescência celular (SARCOGNATO *et al.*, 2021). Pacientes com CEP apresentam uma redução na diversidade microbiana intestinal, com enriquecimento de gêneros como *Veillonella*, *Enterococcus* e *Klebsiella*. Esses patógenos podem aumentar a permeabilidade intestinal e promover a translocação de toxinas e o recrutamento de células Th17 pró-inflamatórias para o fígado (TRIVEDI *et al.*, 2024).

Uma das hipóteses supõe que células T intestinais, estimuladas no tecido linfóide associado

ao intestino, sejam recrutadas para o fígado devido à expressão anormal de moléculas de adesão nas células endoteliais periportais, iniciando o dano imunomediado. Acredita-se também que os próprios colangiócitos participem ativamente da patogênese ao secretar citocinas pró-inflamatórias, mediando o recrutamento de células T ou adquirindo um fenótipo senescente (SARCOGNATO *et al.*, 2021). Defeitos nos mecanismos de proteção dos colangiócitos contra a bile tóxica são considerados fatores contribuintes para a lesão biliar progressiva (KARLSEN *et al.*, 2023).

Manifestações clínicas

A CEP é uma doença hepática crônica caracterizada por inflamação progressiva e fibrose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, levando à colestase e a um curso clínico heterogêneo. As manifestações clínicas da CEP variam amplamente, podendo incluir desde indivíduos completamente assintomáticos até pacientes com sintomas intensos e marcantes. Aproximadamente metade dos pacientes é diagnosticada de forma incidental durante a investigação de alterações laboratoriais hepáticas, especialmente em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais (DII) associadas (FREIRE *et al.*, 2024).

Entre os pacientes sintomáticos com CEP, a fadiga crônica e o prurido colestático são as manifestações clínicas mais frequentes e clinicamente relevantes. O prurido pode ser intenso, resultando em escoriações cutâneas, distúrbios do sono e importante prejuízo da qualidade de vida, mesmo na ausência de alterações dos marcadores hepáticos. A fadiga, por sua vez, apresenta fisiopatologia ainda pouco compreendida e pode persistir independentemente da gravidade bioquímica da colestase. Em fases mais avançadas, podem surgir icterícia per-

sistente, hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de hipertensão portal, refletindo progressão da doença. Além das manifestações colestáticas, pacientes com CEP podem apresentar episódios de febre, calafrios e dor no quadrante superior direito do abdome, frequentemente relacionados a colangite bacteriana secundária à obstrução biliar. Esses episódios agudos costumam cursar com piora transitória dos testes hepáticos e podem acelerar a deterioração clínica do paciente (FREIRE *et al.*, 2024).

A CBP, por outro lado, é uma doença colestática autoimune caracterizada pela destruição progressiva dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, com manifestações clínicas que por vezes se assemelham a CEP. Assim como na CEP, muitos pacientes com CBP são assintomáticos no momento do diagnóstico, sendo identificados a partir de alterações laboratoriais sugestivas de colestase crônica. Entre os sintomas iniciais mais comuns destacam-se fadiga persistente e prurido, que frequentemente precedem o aparecimento de icterícia clínica. Esses sintomas podem ocorrer independentemente do estágio histológico da doença, o que dificulta a correlação clínica direta com a gravidade estrutural hepática (HIRSCHFIELD, 2021).

Com a progressão da CBP, surgem manifestações clínicas relacionadas à colestase crônica e à disfunção hepática, incluindo icterícia, xantelasmas, xantomas e osteodistrofia hepática. A fadiga associada à CBP é descrita como multifatorial e pode persistir mesmo após adequado controle bioquímico da doença, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Em estágios avançados, a CBP pode evoluir para cirrose biliar, com desenvolvimento de ascite, encefalopatia hepática e sangramento por varizes esofágicas. Dessa forma, o conhecimento das manifestações clínicas da CEP e CBP é necessário para conseguir distinguir essas duas patologias, além de ser útil para o diagnóstico precoce das doenças que possibilita evitar a

progressão do quadro para cenários mais graves (HIRSCHFIELD, 2021).

Diagnósticos

O diagnóstico das colangites crônicas autoimunes baseia-se na integração entre dados clínicos, laboratoriais, sorológicos, radiológicos e, em situações específicas, histopatológicos, sendo fundamental para a definição prognóstica e para o manejo adequado da CEP e da CBP (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020). Embora compartilhem manifestações de colestase crônica, CEP e CBP apresentam critérios diagnósticos distintos, refletindo diferenças na fisiopatologia, no padrão de acometimento das vias biliares e nos marcadores imunológicos envolvidos (LINDOR *et al.*, 2021).

Diagnóstico da CBP

A CBP é diagnosticada, na maioria dos casos, a partir da combinação de alterações bioquímicas colestatas persistentes e marcadores sorológicos específicos, dispensando a necessidade de biópsia hepática em grande parte dos pacientes (LINDOR *et al.*, 2021). O principal achado laboratorial é a elevação sustentada da fosfatase alcalina, geralmente superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade por período maior que seis meses, associada ou não ao aumento da gama-glutamilttransferase (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020).

Do ponto de vista sorológico, a presença de anticorpos antimitocondriais (AMA), especialmente do subtipo M2, constitui o principal marcador diagnóstico, sendo detectada em aproximadamente 90 a 95% dos indivíduos com CBP (LINDOR *et al.*, 2021). Em pacientes AMA-negativos, o diagnóstico pode ser sustentado pela identificação de autoanticorpos antinucleares específicos, como anti-gp210 e anti-sp100, os quais apresentam alta especificidade para CBP e estão associados a

formas mais agressivas da doença (HARMS *et al.*, 2022).

A biópsia hepática não é rotineiramente indicada, sendo reservada para casos atípicos, como pacientes soronegativos, suspeita de sobreposição com hepatite autoimune ou quando há discordância entre achados clínicos, laboratoriais e sorológicos (LINDOR *et al.*, 2021). Quando realizada, a histologia evidencia inflamação portal com destruição não supurativa dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, infiltrado linfoplasmocitário e, em fases mais avançadas, fibrose periportal progressiva (HARMS *et al.*, 2022).

Métodos de imagem, como ultrassonografia abdominal, são utilizados principalmente para excluir causas secundárias de colestase, não apresentando alterações estruturais significativas das vias biliares na CBP (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020). Técnicas não invasivas de avaliação de fibrose, como a elastografia hepática transitória, têm sido incorporadas à prática clínica para estadiamento da doença e monitoramento da progressão fibrogênica ao longo do seguimento (HARMS *et al.*, 2022).

Diagnóstico da CEP

O diagnóstico da CEP é mais complexo e depende fundamentalmente de achados colangiográficos característicos associados a um padrão bioquímico colestatóico persistente (KARLSEN *et al.*, 2023). Laboratorialmente, observa-se elevação da fosfatase alcalina e da gama-glutamilttransferase, frequentemente flutuantes ao longo do tempo, sem marcador sorológico específico que confirme a doença (DYSON *et al.*, 2021).

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é o exame de escolha para o diagnóstico da CEP, por ser método não invasivo e altamente sensível para a identificação de estenoses multifocais e dilatações segmentares

dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, configurando o padrão clássico em “colar de contas” (KARLSEN *et al.*, 2023). A colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE) passou a ser reservada para situações específicas, como intervenção terapêutica em estenoses dominantes ou quando a CPRM é inconclusiva (DYSON *et al.*, 2021).

A exclusão de causas secundárias de colangite esclerosante, como colangiopatias isquêmicas, infecciosas, associadas ao HIV, doenças infiltrativas ou lesões iatrogênicas das vias biliares, constitui etapa obrigatória do processo diagnóstico (KARLSEN *et al.*, 2023). A forte associação entre CEP e doença inflamatória intestinal, especialmente a retocolite ulcerativa, justifica a realização sistemática de colonoscopia com biópsias múltiplas no momento do diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos do ponto de vista intestinal (DYSON *et al.*, 2021).

A biópsia hepática não é necessária na maioria dos casos, sendo indicada principalmente quando há suspeita de CEP de pequenos ductos, caracterizada por colestase bioquímica com colangiografia normal (KARLSEN *et al.*, 2023). Nessas situações, o exame histopatológico pode revelar fibrose periductal concêntrica, frequentemente descrita como padrão em “casca de cebola”, além de inflamação portal e ductopenia progressiva (DYSON *et al.*, 2021).

Ferramentas não invasivas de avaliação de fibrose, incluindo elastografia por onda transitória e por ressonância magnética, têm ganhado relevância na estratificação prognóstica e no acompanhamento longitudinal dos pacientes com CEP (KARLSEN *et al.*, 2023). Além disso, modelos prognósticos recentes, como o *PSC Risk Score*, auxiliam na estimativa de progressão da doença e no planejamento do seguimento clínico e da vigilância para complicações malignas (DYSON *et al.*, 2021).

Tratamento

Apesar de compartilharem aspectos fisiopatológicos, a colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária diferem-se quanto à resposta terapêutica e ao prognóstico, o que se reflete nas estratégias de tratamento desenvolvidas nos últimos anos (KARLSEN *et al.*, 2021).

Tratamento da CBP

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) permaneceu, entre 2020 e 2025, como o tratamento de primeira linha da CBP, com evidências na redução da fosfatase alcalina, da gama-glutamyl-transferase e na estabilização da bilirrubina total, além do aumento da sobrevida livre de transplante hepático, especialmente quando iniciado em fases precoces da doença (POUPON *et al.*, 2025). Pacientes que atingem resposta bioquímica adequada apresentam prognóstico semelhante ao da população geral. Entretanto, 30 a 40% dos indivíduos mantêm resposta incompleta ao UDCA, permanecendo sob maior risco de progressão da doença (CORPECHOT *et al.*, 2022).

Nesse contexto, é importante destacar que o período entre 2020 e 2025 foi marcado pela introdução de terapias adjuvantes mais eficazes. A exemplo disso, os agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR), como seladelpar e elafibranor, demonstraram redução significativa da fosfatase alcalina e de outros marcadores de colestase, além de melhora do prurido em parte dos pacientes (HIRSCHFIELD *et al.*, 2023). Apesar da análise a longo prazo dos desfechos clínicos ser recente, tais terapias têm se associado a maior proporção de pacientes que atingem resposta bioquímica adequada.

Ademais, como opção adjuvante os fibratos, especialmente o bezafibrato, também se consolidaram ainda que de forma *off-label* em diversos países, incluindo o Brasil. Estudos clínicos

demonstraram que a associação com UDCA potencializa o tratamento, resultando em redução mais acentuada da fosfatase alcalina, das transaminases e da IgM sérica. O ponto negativo, no entanto, se dá pela exigência de monitorização rigorosa devido a efeitos adversos (CORPECHOT *et al.*, 2022).

Além do mais, na linha de tratamento da colangite biliar primária, o ácido obeticólico, um agonista do receptor FXR, mostrou ausência de comprovação consistente de melhora em desfechos clínicos relevantes e maior risco de eventos adversos em pacientes com doença hepática avançada, levando à reavaliação de sua indicação em diretrizes mais recentes (LINDOR *et al.*, 2021).

Tratamento da CEP

Comparando-se com a CBP, a CEP permaneceu até 2025 sem terapia farmacológica eficaz, o que resumiu tratamento no manejo das complicações clínicas, como estenoses dominantes, colangites recorrentes e prurido, além da vigilância rigorosa para colangiocarcinoma. Diante disso, o transplante hepático tornou-se a única opção potencialmente curativa nos estágios avançados (KOWDLEY *et al.*, 2025).

Desde 2020, ensaios clínicos avaliaram novas abordagens terapêuticas, destacando-se o nor-ursodesoxicólico (norUDCA), que demonstrou melhora significativa, especialmente, da fosfatase alcalina e na fibrose hepática em comparação ao placebo (FICKERT *et al.*, 2023).

O uso do UDCA na CEP permanece controverso, porque alguns estudos com revisões sistemáticas e metanálises não demonstraram benefício consistente em sobrevida ou redução de complicações, além de sugerirem possíveis efeitos deletérios em doses elevadas, razão pela qual não é recomendado como tratamento

modificador da doença (KARLSEN *et al.*, 2021).

Portanto, fica claro que houve avanços no tratamento, mas que esses ainda dependem de uma análise futura de seus resultados.

CONCLUSÃO

A colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária são doenças colestatas autoimunes caracterizadas por inflamação progressiva das vias biliares, colestase persistente e risco de evolução para cirrose, fibrose e insuficiência hepática. Apesar de compartilharem dos mesmos mecanismos imunomediados, diferem quanto à fisiopatologia, epidemiologia e resposta terapêutica (HIRSCHFIELD *et al.*, 2020; KARLSEN *et al.*, 2023).

Na colangite biliar primária, o uso de ácido ursodesoxicólico é reconhecido como tratamento de primeira linha, com impacto comprovado na sobrevida livre de transplante hepático. Em pacientes que não se beneficiaram, terapias adjuvantes como fibrados e agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissomo ampliaram possibilidades terapêuticas (LINDOR *et al.*, 2021; CORPECHOT *et al.*, 2022).

Em contrapartida, a colangite esclerosante primária permanece sem terapia farmacológica eficaz, permanecendo o transplante hepático como única opção curativa em estágios avançados. Novas abordagens terapêuticas apresentam resultados promissores, embora ainda careçam de dados quanto aos benefícios a longo prazo (KARLSEN *et al.*, 2021; FICKERT *et al.*, 2023).

Dessa forma, o diagnóstico precoce, o acompanhamento clínico contínuo e a vigilância das complicações são fundamentais para o manejo adequado dessas doenças e para a redução da morbimortalidade associada (DY-SON *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEUERS, U. *et al.* Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.
- CORPECHOT, C. *et al.* Long-term impact of bezafibrate add-on therapy in primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*, v. 76, p. 1081, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa1714519.
- DYSON, J.K. *et al.* Primary sclerosing cholangitis: clinical features, management and future directions. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 6, p. 395, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
- FICKERT, P. *et al.* Norursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 401, 2023. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
- FREIRE, R.J.B. *et al.* Colangite esclerosante primária: revisão acerca de suas manifestações clínicas em adultos. *Periódicos Brasil: Pesquisa Científica*, v. 3, p. 1523, 2024. doi: 10.36557/pbpc.v3i2.189.
- HARMS, M.H. *et al.* Epidemiology and natural history of primary biliary cholangitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, p. 151, 2022. doi: 10.1038/ctg.2017.43.
- HIRSCHFIELD, G.M. Primary biliary cholangitis: clinical insights into diagnosis and staging. *Gastroenterology & Hepatology*, v. 17, p. 49, 2021.
- HIRSCHFIELD, G.M. *et al.* Primary biliary cholangitis: current and future therapeutic options. *Hepatology*, v. 72, p. 367, 2020.
- HIRSCHFIELD, G.M. *et al.* Primary biliary cholangitis. *The Lancet*, v. 404, n. 10457, p. 1053, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
- KARLSEN, T.H. & FOLSERÅS, T. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Clinics in Liver Disease*, v. 26, p. 203, 2022. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.009.
- KARLSEN, T.H. *et al.* Primary sclerosing cholangitis: a comprehensive review. *Journal of Hepatology*, v. 78, p. 646, 2023. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- KOWDLEY, K.V. Primary sclerosing cholangitis in adults: management. In: POST, T.W., editor. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, 2025.
- LEVY, C. *et al.* New treatment paradigms in primary biliary cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, n. 8, p. 2076, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
- LINDOR, K.D. *et al.* AASLD practice guidance on primary biliary cholangitis. *Hepatology*, v. 73, p. 394, 2021. doi: 10.1002/hep.32117.
- POUPON, R. Overview of the management of primary biliary cholangitis. In: POST, T.W., editor. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, 2025.
- SARCOGNATO, S. *et al.* Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, v. 113, n. 3, p. 170, 2021. doi: 10.32074/1591-951X-245.
- TRIVEDI, P.J. & HIRSCHFIELD, G.M. Recent advances in clinical practice: primary biliary cholangitis. *Gut*, v. 70, n. 10, p. 1989, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322362.
- TRIVEDI, P.J. *et al.* Immunopathogenesis of primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis: themes and concepts. *Gastroenterology*, v. 166, n. 6, p. 995, 2024. doi: 10.1053/j.gastro.2024.01.049.