

Colangite: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico

Cholangitis: Epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management

DOI:10.34119/bjhrv6n3-356

Recebimento dos originais: 09/05/2023

Aceitação para publicação: 15/06/2023

João Vitor Gontijo Araujo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, S/N, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: jvava1002@gmail.com

Daniele do Nascimento Lino

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Atenas Paracatu (UNIATENAS)

Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, 60, Lavrado, Paracatu - MG, CEP: 38602-018

E-mail: daniele.n.lino@gmail.com

Felipe Narciso

Graduado em Medicina pela Instituição: Universidade Brasil

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba - SP

Endereço: R. Floriano Peixoto, 896, Centro, Araçatuba - SP, CEP: 16015-000

E-mail: narcisofelipe@outlook.com

James Fernando Machado Muniz de Souza

Graduado em Medicina pela Universidad de Aquino Bolivia

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba - SP

Endereço: R. Floriano Peixoto, 896, Centro, Araçatuba - SP, CEP: 16015-000

E-mail: med.jamesfernando@hotmail.com

Larissa Oliveira e Borges

Graduada em Medicina pela Imepac Araguari - MG

Instituição: Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina - Unidades de Atendimento Integrado (SPDM – UAIs) - Morumbi

Endereço: Avenida Felipe Calixto Milken, 47, Morumbi, Uberlândia - MG

E-mail: lalaoliveiraborges01@gmail.com

Lucas Amadeus Garcez Costa

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Instituição: Central de Regulação das Urgências do Samu 192 - Sergipe

Endereço: Praça General Valadão, 32, Centro, Aracaju - SE, CEP: 49010-520

E-mail: lucasamadeus05@hotmail.com

Amanda Dolores Gonçalves Carneiro

Graduado em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)
Instituição: Unidade Básica de Saúde Ana Florência
Endereço: Av. João Mayrink, 67, Ana Florência, Ponte Nova - MG
E-mail: amandadolores.ad@gmail.com

Bruna Forte Giacheto

Graduado em Medicina pela Universidade de Franca
Instituição: Estratégia de Saúde da Família - Milton Martins Perches
Endereço: Rua Coronel Militão, 1280, CEP: 15170-000, Tanabi - SP
E-mail: bruna.giacheto.forte@gmail.com

Gabriella Maia Moratti

Graduanda em Medicina
Instituição: Anhembi Morumbi
Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1134, Centro, São Paulo - SP
E-mail: gabriella_moratti@hotmail.com

Luaan Silva Rossati

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI - BH)
Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis, Belo Horizonte - MG,
CEP: 30575-180
E-mail: luaanrossati@gmail.com

RESUMO

A colangite consiste na inflamação das vias biliares e é provocada principalmente pela coledocolitíase, mas também pode ter como causa obstrução maligna, estenoses biliares benignas, colangite esclerosante primária (CEP) e colangite biliar primária (CBP) - principais etiologias relacionadas. Este último é mais comum em mulheres mais velhas, enquanto a CEP é mais frequente em homens com idades entre 30 e 40 anos e está intimamente relacionada à doença inflamatória intestinal (DII), sendo a retocolite ulcerativa a mais comum. No entanto, à medida que os recursos diagnósticos avançam, a incidência está em processo de aumento para ambas as doenças. Cerca de metade dos pacientes com colangite não apresentam sintomas nas fases iniciais da doença, geralmente sendo detectada durante uma avaliação de saúde rotineira ou triagem de pacientes com fatores de risco. Os sintomas mais comuns são dor, prurido, icterícia e fadiga. Ademais, a CEP e CBP são colangiopatias crônicas que ocorrem quando ocorre a fibrose dos canais biliares intra-hepáticos; a causa exata destas doenças não está claramente definida e a fisiopatologia ainda está sendo aprofundada, mas há algumas teorias que sugerem seu surgimento devido às reações imunológicas, fatores ambientais, predisposições genéticas e alterações na microbiota intestinal. Essa agressão constante associada à fragilidade de mecanismos de proteção é uma condição multifatorial que desencadeia o bloqueio dos ductos biliares. O tratamento do paciente com CEP ainda é incipiente e deve incluir o tratamento para a doença hepática primária e as condições coexistentes. Embora existam novas terapias sendo estudadas, o transplante hepático ainda é o único recurso terapêutico viável com altos índices de sucesso, mesmo com o risco de recorrência da doença. Ademais, o manejo da CBP é semelhante, sendo o transplante hepático o tratamento mais efetivo.

Palavras-chave: Colangite, etiologia, epidemiologia, tratamento.

ABSTRACT

Cholangitis consists of inflammation of the biliary tract and is mainly caused by choledocholithiasis, but it can also cause malignant obstruction, benign biliary strictures, primary sclerosing cholangitis (PSC) and primary biliary cholangitis (PBC) - the main related etiologies. The latter is more common in older women, while CEP is more frequent in men aged between 30 and 40 years and is closely related to inflammatory bowel disease (IBD), with ulcerative colitis being the most common. However, as diagnostic resources advance, the incidence is in the process of increasing for both diseases. About half of patients with cholangitis have no symptoms in the early stages of the disease, usually being detected during a routine health assessment or screening patients for risk factors. The most common symptoms are pain, itching, jaundice and fatigue. Furthermore, CEP and PBC are chronic cholangiopathies that occur when fibrosis of the intrahepatic bile ducts occurs; the exact cause of these diseases is not clearly defined and the pathophysiology is still being studied in depth, but there are some theories that suggest that they arise due to immunological reactions, environmental factors, genetic predispositions and alterations in the intestinal microbiota. This constant aggression associated with the weakness of protective mechanisms is a multifactorial condition that triggers blockage of the bile ducts. Treatment of the PSC patient is still in its infancy and should include treatment for the primary liver disease and coexisting conditions. Although there are new therapies being studied, liver transplantation is still the only viable therapeutic resource with high success rates, even with the risk of disease recurrence. Furthermore, the management of PBC is similar, with liver transplantation being the most effective treatment.

Keywords: Cholangitis, etiology, epidemiology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A colangite é uma doença resultante da obstrução do sistema ductal biliar, levando a uma inflamação das vias biliares. A principal etiologia é a coledocolitíase, responsável por quase dois terços dos casos. Podemos citar ainda a obstrução maligna, estenoses biliares benignas, colangite esclerosante e colangite biliar primária como causas da colangite. Nesse estudo, iremos abordar principalmente a CBP e a CEP, ambas doenças imuno mediadas. A CBP é uma doença hepática colestática autoimune inflamatória crônica, que acomete principalmente mulheres com idade média de 55 anos. Os principais sintomas são fadiga e prurido, e a longo prazo pode levar a quadros de osteopenia e osteoporose, hiperlipidemia e deficiências vitamínicas, bem como podem estar presentes sinais típicos de cirrose e hipertensão portal (NAVULURI et al., 2020; SARCOGNATO et al., 2021).

A CEP é uma rara doença hepática colestática crônica na qual a inflamação e a fibrose levam a estenoses biliares e progressão para doença hepática terminal. Se observa uma estreita associação com a DII, afetando cerca de dois terços dos pacientes. Acomete mais adultos jovens (30 -40 anos) do sexo masculino. Trata-se de uma doença insidiosa, pouco sintomática no

momento do diagnóstico. Quando presentes, os sintomas incluem dor abdominal, prurido, icterícia e fadiga (RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes a colangite, sobretudo aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico da colangite biliar primária, colangite esclerosante primária e a colangite infecciosa.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *primary, sclerosing, biliary e cholangitis*. Foram encontrados 167 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 16 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A CBP ocorre predominantemente em mulheres acima de 40 anos, com uma média de incidência aos 55 anos de idade. A relação de novos casos para mulher/homem chega a aproximadamente 10:1. Estudos mostram que a incidência e prevalência da doença vem aumentando com o passar do tempo, mas ainda é algo questionável, devido aos avanços dos recursos diagnósticos. Além disso, a associação da genética de um indivíduo com fatores ambientais indicam contribuição importante para o seu desenvolvimento. É importante ressaltar também a frequente associação com outras doenças autoimunes como tireoidite de Hashimoto e artrite reumatóide (LOUIE et al., 2020; PRIETO; BANALES; MEDINA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021).

Por outro lado, a CEP é uma doença rara cuja incidência é significativamente maior em homens, chegando a 65-70%, grande parte entre 30 e 40 anos. A doença está muito associada à DII, em até 80%, sendo a retocolite ulcerativa a principal doença associada, com forte correlação entre ambas as patologias. Geralmente a DII é diagnosticada anos antes da CEP; estudos apontam a prevalência de CEP em até 16,2 para cada 100.000 habitantes e incidência por ano de até 1 caso por 100.000 habitantes, mesmo assim há limitações nas pesquisas de

incidência e prevalência da doença (RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021; MORGAN et al., 2022).

5 SÍNDROME COLESTÁTICA

Cerca de metade dos pacientes com quadro de colangite encontram-se assintomáticos nas fases iniciais da doença. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito quando a colestase é detectada durante a avaliação de saúde de rotina ou na triagem de pacientes com presença de fatores de risco. Dentre os pacientes com sintomas, a dor é o mais comum, mas também pode ser observado prurido, icterícia e fadiga, embora a incidência das manifestações clínicas possa ser variável. Para aqueles pacientes que são portadores de DII, por exemplo, a dor abdominal, diarreia e sangramento gastrointestinal podem ser os únicos indicadores, associados à bioquímica hepática anormal (RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021).

Além disso, o aumento das manifestações clínicas pode indicar o avanço da doença, bem como o desenvolvimento de complicações, como o colangiocarcinoma e a doença hepática terminal. Nestes, podem ser encontrados sintomas como hepatoesplenomegalia, febre e dor abdominal, que são possíveis indicadores de obstrução das vias biliares. Também pode ocorrer sangramento varicoso, ascite e encefalopatia hepática (RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021; MORGAN et al., 2022).

6 FISIOPATOLOGIA

6.1 COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

A CBP pertence ao subgrupo de doenças hepáticas colestáticas crônicas. Por definição, trata-se de uma colangiopatia fibrosante progressiva dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos. A etiologia da doença não está definida e fatores genéticos assim como ambientais, imunológicos e infecciosos abrangem a etiopatogenia da doença. A prevalência na população de CBP varia de 1,91 a 40,2 por 100.000 habitantes em diferentes regiões geográficas. Ademais, os pacientes sintomáticos apresentam sintomas limitantes como fadiga e prurido crônico e o grau de acometimento está relacionado com a progressão da doença. Em 50% dos casos a hiperpigmentação da pele pode estar presente devido a deposição de melanina e, no decorrer do tempo, as complicações como osteopenia, osteoartrose, hiperlipidemia e deficiência de vitaminas englobam a sintomatologia da doença. Em casos tardios a cirrose e o risco aumentado de carcinoma hepatocelular coexistem (SARCOGNATO et al., 2021; PARK et al., 2022)

A CPB possui como particularidades a positividade de anticorpos anti-mitocondriais (AMA) ou antinucleares específicos (ANA), além do padrão colestático laboratorial - aumento

de bilirrubina, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT). A alteração histopatológica típica evidencia colangite crônica, granulomatosa e linfocítica de pequenos ductos biliares. Nos pacientes com CBP, a lesão biliar direcionada pelo próprio organismo confere o padrão autoimune da doença, ou seja, ocorre uma reação do organismo a uma enzima de fosforilação oxidativa conhecida como componente E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2). As lesões crônicas das células epiteliais biliares expõem o componente E2, desencadeando assim a resposta auto imune direcionada do organismo (GERUSSI et al., 2022).

6.2 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

A fisiopatologia da CEP ainda não foi completamente desvendada, contudo existem algumas teorias que sugerem sua origem. Sabe-se que histologicamente ela é marcada por achado patognomônico - porém presente em apenas 1/4 dos pacientes - de fibrose periductal concêntrica e obliterante em “casca de cebola”, e que, diferentemente da CBP, acomete em especial os ductos biliares intra e extra-hepáticos de médio e grande calibre. Essa agressão constante ao ductos biliares associada à fragilidade de mecanismos protetores, com progressiva fibrose e estenose da via biliar, é deflagrada por estímulos ambientais e devido a interação de uma resposta imunológica desregulada, predisposição genética, alterações da microbiota intestinal e da bile, assumindo essa condição um caráter multifatorial (AHN et al., 2020; VLĂDUȚ et al., 2020; PARK et al., 2022).

Alguns fatores ambientais estudados como tabagismo, hábitos alimentares, uso de contraceptivos, infecções do trato urinário, entre outros, parecem interferir no curso da CEP em mais de 50% dos casos; nesse sentido, essa interação em indivíduos geneticamente predispostos gera uma resposta imunológica, com migração predominante de linfócitos T, produção de citocinas pró-inflamatórias e agressão às células epiteliais dos ductos biliares. Além disso, também são implicados no processo as células estreladas do fígado e os miofibroblastos portais, responsáveis pela deposição colágena e consequente fibrose/cirrose hepatobiliar e estreitamento ductal. Por vezes e não incomumente, esse estado inflamatório crônico predispõe e se associa ao surgimento de doença maligna, como o colangiocarcinoma, câncer de vesícula, hepatocelular e até colorretal, motivo pelo qual os pacientes são constantemente monitorizados, de forma semelhante ao que ocorre na CBP (AHN et al., 2020; MORGAN et al., 2022; PARK et al., 2022)

Outrossim, uma característica marcante e já bem estabelecida que influencia diretamente a fisiopatologia da CEP é sua correlação com a doença inflamatória intestinal - como já ressaltado anteriormente - , especialmente a retocolite ulcerativa, estando associadas

em mais de 70% dos pacientes. Mecanismos relacionados a um mimetismo molecular entre o epitélio biliar e colônico, um microbioma intestinal disbiótico com potencial de induzir senescência e resposta anômala dos colangiócitos, além de mudanças na composição do ácido biliar, parecem estar envolvidos. Somado-se a isso, é reiterada sua forte associação com alelos do gene HLA - classes I e II principalmente - e seu caráter autoimune, com uma maior circulação e menor clearance de imunocomplexos no desenvolvimento da doença (VLĂDUȚ et al., 2020; RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO et al., 2021; MORGAN et al., 2022; PARK et al., 2022).

Quanto à abordagem diagnóstica, além dos aspectos clínicos que vão desde a ausência de sintomas à presença de dor abdominal, prurido importante e fadiga, muitos são os métodos complementares disponíveis. Laboratorialmente, percebe-se aumento em padrão colestático da FA e GGT, com transaminases tocadas, bilirrubina total normal ou flutuante e albumina reduzida nas descompensações. Já os principais marcadores imunológicos, mesmo pouco específicos, são o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (presente em 80% dos casos), os anticorpos antinucleares, o antimúsculo liso (20-50%), a anticardioplipina (66%) e a IgG4 (10%), relacionadas essas duas últimas a piores desfechos. Radiologicamente, o exame de escolha atual é a colangiorressonância, assumindo a colangiopancreatografia retrógrada e a colangiografia invasiva, indicações particulares. Por fim, histologicamente, a biópsia hepática, prescindível para o diagnóstico de CEP, também pode estar indicada, sobretudo nos casos de suspeita de acometimento de vias biliares menores ou hepatite autoimune sobreposta (AHN et al., 2020; VLĂDUȚ et al., 2020; RABIEE; SILVEIRA, 2021).

6.3 COLANGITE INFECCIOSA

A colangite infecciosa (CI) é uma doença na qual o seu estágio inicial, caracterizado por inflamação, ocorre tipicamente de forma estéril. Nas condições normais, o esfíncter de Oddi impede que ocorra refluxo do conteúdo intestinal para os ductos biliares, o que garante a proteção da árvore biliar. Na patologia em questão, a presença de obstrução biliar facilita a translocação bacteriana, o que gera a distensão da vesícula biliar e edema; neste processo acarreta uma infecção grave que, caso não tratada, resulta em isquemia e necrose. Ademais, por apresentar um amplo espectro de gravidade ela pode de forma rápida, passar de uma infecção local, para uma falência múltipla de órgãos e sepse. Outrossim, no que tange ao agentes etiológicos de maior prevalência, bactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterococcus* estavam presentes em culturas de vesícula biliar em 46% dos pacientes que apresentaram colecistite aguda (NAVULURI et al., 2020; ENTEZARI et al., 2021).

Além disso, em relação à sintomatologia, a colangite bacteriana se manifesta comumente com os sintomas da Tríade de Charcot - caracterizada por icterícia, febre e dor no quadrante superior direito do abdome. Para o devido diagnóstico, faz-se necessário não só a investigação laboratorial do quadro - através de exames complementares como hemograma, amilase, lipase sérica, transaminases hepáticas, albumina, bilirrubina e cálcio -, mas também a presença de um exame de imagem. Nesse sentido, o propósito da imagem é descobrir não só se há um bloqueio, mas também sua causa e gravidade. Além disso, é necessário distinguir possíveis complicações, como abscessos, trombose da veia porta, colangite supurativa e peritonite biliar (NAVULURI et al., 2020; ENTEZARI et al., 2021).

O ultrassom e a tomografia computadorizada (TC) são os métodos mais utilizados para determinar a presença de obstrução biliar, bem como a causa e o nível de obstrução. Dessa forma, a ultrassonografia é boa para identificar cálculos biliares e dilatações ductais; por outro lado, a TC é utilizada para identificar dilatação ductal e complicações da colangite, incluindo abscesso hepático e pneumobilia, mas tem baixa sensibilidade na detecção de cálculos biliares. Ademais, a ressonância nuclear magnética (RM) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) são úteis na avaliação de complicações como trombose e abscesso, bem como qualquer massa que possa estar causando obstrução. Em suma, o ultrassom e a TC são os métodos de diagnóstico mais confiáveis para determinar a presença de obstrução biliar. Ambos têm limitações em relação à detecção de cálculos biliares. A RM e a CPRM podem ajudar a identificar complicações, mas não têm a mesma aplicabilidade do ultrassom e da TC (NAVULURI et al., 2020; ENTEZARI et al., 2021).

7 TRATAMENTO

7.1 MANEJO DA COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

7.1.1 Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (AUD) é um composto biliar hidrofílico que foi primeiramente elaborado com o propósito de tratar litíase biliar e recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em 1997 como o primeiro medicamento destinado ao tratamento da CBP. É reconhecido por seus efeitos abrangentes, incluindo a proteção das células epiteliais biliares e mitocôndrias, a redução de citocinas pró-inflamatórias, a alteração do perfil de ácidos biliares, o aumento da proporção de ácidos biliares hidrofílicos e a modificação da sinalização celular. Essa ação combinada, retarda a progressão histológica da doença, reduz o desenvolvimento de varizes e prolonga a sobrevida livre de transplante. Ademais, desde a publicação inicial que comprovou sua eficácia, o AUD foi aprovado como a

terapia principal para o tratamento da CBP, sendo preconizado a dose de 13-15mg/kg/dia, a qual é recomendada para todos os pacientes com CBP que apresentam níveis elevados de marcadores bioquímicos (LASCHTOWITZ et al., 2020; LI et al., 2021; TANAKA, 2021).

7.1.2 Ácido Obeticólico

O ácido obeticólico (AOBT), ao atuar como um ativador do receptor farnesóide x- o qual é um regulador-chave nuclear que controla vários processos do metabolismo hepático -, exibe propriedades com efeitos anti-colestáticos, anti-inflamatórios e anti fibrinolíticos, desempenhando o papel de terapia de segunda linha para o tratamento da CBP. Em 2016, o AOBT recebeu aprovação do FDA para pacientes que não respondem adequadamente ao AUD; todavia, alguns estudos apontam que a combinação dos dois fármacos é mais eficaz a longo prazo do que o uso isolado, resultando em uma redução significativa nas mortes relacionadas ao fígado, de 16,2% para 5,7%. Contudo, é relevante ressaltar que a terapia exclusiva com AOBT tem evidenciado eficácia no tratamento da CBP, embora esteja associada a efeitos colaterais, como prurido. Adicionalmente, têm sido relatados casos de lesões hepáticas e óbito em pacientes que fizeram uso desse medicamento, tornando fundamental a vigilância regular da função hepática em pacientes sob tratamento (LASCHTOWITZ et al., 2020; LI et al., 2021).

7.1.3 Fibratos

Os fibratos agem como estimuladores dos receptores alfa ativados pelo proliferador de peroxissomas (PPAR- α) e do receptor X pregnano (PXR), resultando na modulação negativa da síntese de ácidos biliares e na regulação dos transportadores de ácidos biliares, promovendo sua atividade e função de maneira favorável. Fibratos têm sido indicados como opções off-label para pacientes; entretanto, foram relatados efeitos colaterais, como aumento da creatinina sérica e hepatotoxicidade, além de episódios ocasionais de mialgia e, em casos raros, rabdomiólise (LASCHTOWITZ et al., 2020; LOUIE et al., 2020; TANAKA, 2021).

7.1.4 Transplante Hepático

Apesar dos notáveis avanços no âmbito terapêutico da CBP, a realização de um transplante hepático permanece como o único recurso terapêutico viável para pacientes que enfrentam episódios de descompensação ou sofrem de prurido intolerável. Cumpre salientar que, embora a probabilidade de recorrência da CBP possa atingir até 35% dos casos, os transplantes hepáticos têm registrado resultados extremamente satisfatórios. Pesquisas recentes indicam que a administração profilática do AUD após um transplante hepático pode ser

altamente benéfica no que tange à prevenção da recorrência da CBP e à melhoria da sobrevivência dos pacientes (LOUIE et al., 2020; TANAKA, 2021).

7.2 MANEJO DA COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

O tratamento do paciente com CEP ainda é incipiente, fazendo-se necessário tratar a doença hepática primária e as condições coexistentes, bem como terapia subsequente para possíveis complicações da doença hepática em estágio terminal. Nos dias atuais ainda existem muitos conflitos sobre diretrizes e tratamentos da CEP, algumas recomendam o uso de AUD em doses moderadas; outrossim, atuais ensaios clínicos estudam novos tratamentos com AOBT e simtuzumab, porém sem eficácia comprovada (VLĂDUŢ et al., 2020; RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO, 2021; MORGAN et al., 2022; PARK et al., 2022).

O AUD foi usado amplamente para tratar a doença, mas os estudos não apontam grandes benefícios. Em um estudo randomizado com duplo-cego controlado, as doses de 13 a 15 mg/kg/dia de AUD não demonstram ser significativamente mais eficazes que o placebo em relação aos desfechos clínicos, como tempo para transplante de fígado, progressão para cirrose ou mortalidade. Vários medicamentos estão sendo testados em ensaios clínicos, priorizando alvos como colestase e fibrose, sem sucesso. Um estudo recente de fase 3 de simtuzumabe, um anticorpo monoclonal contra LOXL2 com propriedades anti fibróticas, não mostrou melhora clínica nem histológica em relação ao grupo com placebo após 96 semanas em um estudo com 234 pacientes (VLĂDUŢ et al., 2020; RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO, 2021; MORGAN et al., 2022; PARK et al., 2022)..

Considera-se que existem algumas condições coexistentes associadas a CEP, em razão da forte associação entre CEP e DII. Portanto, se torna essencial a solicitação de colonoscopia anual e biópsia de vigilância para todos os pacientes que receberam o diagnóstico prévio de CEP. Pacientes com CEP dispõem, em adjunto, a um fator de risco quatrocentas vezes maior para desenvolver colangiocarcinoma quando confrontados a população geral. Devido ao risco anual de 2% para desenvolver tal patologia, é imperiosa a solicitação anual de ultrassonografia hepática e teste sérico de CA 19.9. Outrossim, ainda não foi retificado terapia médica que retarde a progressão da CEP. Contudo, atualmente podemos lançar mão da colangiopancreatografia retrograda (CPRE) para obter amostra tecidual ou realizar drenagem da via biliar, sendo necessário na suspeita clínica de colangite aguda ou colangiocarcinoma (AHN, 2020; VLĂDUŢ et al., 2020; RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARCOGNATO, 2021; MORGAN et al., 2022; PARK et al., 2022).

7.3 MANEJO DA COLANGITE INFECCIOSA

O manejo da CI concentra-se no tratamento da infecção biliar e obstrução biliar. Inicialmente, deve-se realizar a fluidoterapia acompanhada da correção de coagulopatia e distúrbios eletrolíticos. Em seguida, a terapia antibiótica intravenosa empírica deve ser administrada assim que a doença for suspeitada e deve cobrir tanto organismos gram-negativos quanto anaeróbios; normalmente, os antibióticos que são escolhidos para tratar infecções relacionadas ao ducto biliar são aqueles capazes de atravessar este canal. Seleções comuns incluem cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos e fluorquinolonas, tais como ceftriaxona, ciprofloxacina, levofloxacina, clindamicina e metronidazol (TINUSZ et al., 2018; ENTEZARI et al., 2021).

Ademais, a duração prolongada de antibiótico está associada a taxas mais altas de resistência em infecções do trato respiratório e urinário, assim como a complicações bem documentadas de hospitalização prolongada, como pneumonia, tromboembolismo venoso e perda muscular, especialmente em idosos. Embora a duração tradicionalmente recomendada do tratamento antimicrobiano seja de 4 a 7 dias, há estudos recentes controversos demonstrando que o uso de antibióticos por até 3 dias pode ser satisfatório, entretanto uma drenagem biliar adequada sempre deve ser acompanhada visando a maior eficácia dos antibióticos e, conseqüentemente, encurtar a duração dos de seus efeitos colaterais. Ao longo do tempo, foram desenvolvidas diferentes modalidades para estabelecer a drenagem biliar, incluindo drenagem cirúrgica aberta, drenagem biliar transpapilar endoscópica, drenagem biliar trans hepática percutânea e drenagem guiada por ultrassom endoscópico (TINUSZ et al., 2018; ENTEZARI et al., 2021; HAAL et al., 2021).

8 CONCLUSÃO

A colangite possui inúmeras etiologias, sendo mais frequente a causa infecciosa; todavia, doenças imunomediadas crônicas, apesar da baixa incidência, possuem elevada morbimortalidade e são causas importantes de colangite, principalmente a CBP e a CEP. Em relação a estas últimas, a CBP é uma doença que carece de cura no tratamento atual. O uso de medicação agrava ainda mais alguns dos seus sintomas, gerando grandes impactos para a qualidade de vida dos pacientes. É necessário, portanto, direcionar esforços para obter maior compreensão desta enfermidade, explorando a etiologia ambiental, genética, molecular e o viés de gênero. Outrossim, a CEP também ainda é uma enfermidade mal entendida carecendo de tratamento médico, apesar dos muitos avanços na ciência nos últimos anos. Biomarcadores são necessários para funcionarem como resultados sucedâneos em ensaios clínicos e mais estudos

são essenciais nas áreas de patogênese, tratamento, comorbidades, risco de câncer e complicações pós transplante hepático. A CI corresponde a principal forma de inflamação das vias biliares e possui caráter autolimitado, sendo tratado com antibioticoterapia e intervenção cirúrgica em casos complicados.

REFERÊNCIAS

- AHN, D.-W. **Novel Insights of Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cholangitis**. *The Korean Journal of Gastroenterology*, v. 75, n. 5, p. 246–256, 25 maio 2020.
- ENTEZARI, P. et al. **Role of Interventional Radiology in the Management of Acute Cholangitis**. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 38, n. 03, p. 321–329, ago. 2021.
- GERUSSI, A. et al. **The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 9, p. 4873, 28 abr. 2022.
- HAAL, S. et al. **Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute Cholangitis: A Systematic Review**. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 66, n. 12, p. 4128–4139, 19 jan. 2021.
- LASCHTOWITZ, A. et al. **Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis**. *United European Gastroenterology Journal*, v. 8, n. 6, p. 667–674, jul. 2020.
- LI, H. et al. **The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 140, p. 111754, ago. 2021.
- LOUIE, J. S. et al. **Primary Biliary Cholangitis: A Brief Overview**. *Clinical Liver Disease*, v. 15, n. 3, p. 100–104, mar. 2020.
- MORGAN, M. A. et al. **Primary sclerosing cholangitis: review for radiologists**. *Abdominal Radiology*, 5 set. 2022.
- NAVULURI, R. et al. **Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis**. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 37, n. 01, p. 014–023, mar. 2020.
- PARK, J.-W. et al. **Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis: Current Knowledge of Pathogenesis and Therapeutics**. *Biomedicines*, v. 10, n. 6, p. 1288, 31 maio 2022.
- PRIETO, J.; BANALES, J. M.; MEDINA, J. F. **Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms**. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 37, n. 2, p. 91–98, 1 mar. 2021.
- RABIEE, A.; SILVEIRA, M. G. **Primary sclerosing cholangitis**. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, v. 6, p. 29–29, abr. 2021.
- SARCOGNATO, S. et al. **Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis**. *Pathologica*, v. 113, n. 03, p. 170–184, jun. 2021.
- TANAKA, A. **Current understanding of primary biliary cholangitis**. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 27, n. 1, p. 1–21, 1 jan. 2021.
- TINUSZ, B. et al. **Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review**. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 64, n. 2, p. 307–315, 27 out. 2018.
- VLĂDUȚ, C. et al. **An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis**. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 3, p. 754, 1 mar. 2020.