



## ***Opções medicamentosas na abordagem da colangite biliar primária***

Ana Cecília Alvarenga Queiroz <sup>1</sup>, Liz Amorim Fernandes Lopes <sup>1</sup>, Ana Clara Veloso de Oliveira <sup>2</sup>, Adler Alencar dos Santos <sup>3</sup>, Janaína do Vale Lopes <sup>4</sup>.

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

A Colangite Biliar Primária (CBP) é uma doença hepática crônica caracterizada por colestase persistente no fígado. O tratamento da CBP visa controlar os sintomas, retardar a progressão da doença, prevenir complicações hepáticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A terapia com UDCA é considerada o tratamento de primeira linha para pacientes com CBP. A CBP é uma condição que apresenta variedade clínica, podendo ter variabilidade de tratamento. Sendo assim, é importante avaliar métodos de tratamentos atuais, para avaliar os avanços nas opções medicamentosas para o tratamento da colangite. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que avaliou os avanços terapêuticos na abordagem da CBP, com base em ensaios clínicos produzidos nos últimos 5 anos, a partir das bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo. Portanto, este artigo revisou uma variedade de ensaios clínicos recentes que exploraram diferentes abordagens terapêuticas para a CBP, uma doença autoimune que afeta o fígado. Os estudos investigaram o uso de medicamentos como elafibranor, seladelpar, OCA, linerixibat e budesonida, cada um mostrando resultados variados em termos de eficácia na melhoria dos sintomas e biomarcadores da CBP. Futuras pesquisas são essenciais para avaliar combinações terapêuticas, long-term effects, e o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, visando otimizar o manejo desta condição complexa e melhorar os resultados clínicos a longo prazo.

**Palavras-chave:** Colangite Biliar Primária; Doenças autoimunes; Tratamento.

# Medication options in the management of primary biliary cholangitis

## ABSTRACT

Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a chronic liver disease characterized by persistent cholestasis in the liver. PBC treatment aims to control symptoms, slow disease progression, prevent liver complications and improve patients' quality of life. UDCA therapy is considered first-line treatment for patients with PBC. PBC is a condition that presents clinical variety and may have treatment variability. Therefore, it is important to evaluate current treatment methods to evaluate advances in drug options for treating cholangitis. This is a systematic review of the literature that evaluated therapeutic advances in the approach to PBC, based on clinical trials produced in the last 5 years, based on the electronic databases PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo. Therefore, this article reviewed a variety of recent clinical trials that explored different therapeutic approaches for PBC, an autoimmune disease that affects the liver. Studies have investigated the use of medications such as elafibranor, seladelpar, OCA, linerixibat, and budesonide, each showing varying results in terms of effectiveness in improving symptoms and biomarkers of PBC. Future research is essential to evaluate therapeutic combinations, long-term effects, and the impact on patients' quality of life, aiming to optimize the management of this complex condition and improve long-term clinical results.

**Keywords:** Primary Biliary Cholangitis; Autoimmune diseases; Treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>UNIFIPMOC; <sup>2</sup>UNIVÉRTIX; <sup>3</sup>FMIT; <sup>4</sup>FESAR.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 27 de Abril e publicado em 17 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1165-1176>

**Autor correspondente:** Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara [nepomucenolucas@hotmail.com](mailto:nepomucenolucas@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A colangite biliar primária (CBP), anteriormente conhecida como cirrose biliar primária, é uma doença hepática crônica caracterizada por colestase persistente no fígado, que pode levar à cirrose e insuficiência hepática se não for tratada adequadamente. A CBP afeta principalmente mulheres de meia-idade, mas também pode ocorrer em mulheres jovens e homens. É considerada um modelo de doença autoimune devido à presença de autoanticorpos específicos da doença, como os anticorpos antimitocondriais (AMAs), intensa infiltração de células mononucleares nos ductos biliares e alta prevalência de doenças autoimunes como comorbidades (Sarcognato et al., 2021).

Do ponto de vista histológico, a CBP é caracterizada por degeneração e necrose das células epiteliais biliares intra-hepáticas, cercadas por uma densa infiltração de células mononucleares, denominada colangite crônica destrutiva não supurativa. Isso leva a alterações destrutivas e desaparecimento dos ductos biliares de pequeno ou médio calibre. Desde 1990, o diagnóstico precoce com a detecção de AMAs e a introdução do ácido ursodesoxicólico como tratamento de primeira linha alteraram significativamente o curso clínico da CBP. A sobrevida livre de transplante de fígado dos pacientes com CBP agora é comparável à da população em geral (Sarcognato et al., 2021).

A fisiopatologia da CBP envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, autoimunes e ambientais. A CBP é considerada uma doença autoimune, e a presença de autoanticorpos específicos, como os AMAs, é uma característica distintiva da doença. Assim, a presença de AMAs direcionados contra antígenos mitocondriais é uma característica marcante da CBP. Esses autoanticorpos podem desencadear uma resposta autoimune contra os ductos biliares intra-hepáticos, levando à inflamação e lesão dos mesmos. Além disso, a infiltração de células mononucleares ao redor dos ductos biliares intra-hepáticos, conhecida como colangite crônica destrutiva não supurativa, é uma característica patológica da CBP. Essa inflamação crônica leva à destruição progressiva dos ductos biliares e à formação de fibrose (Trivella, John, Levy, 2023).

Ainda sobre a fisiopatologia, a inflamação crônica e a destruição dos ductos

biliares podem levar à fibrose hepática progressiva, culminando eventualmente em cirrose hepática. A perda dos ductos biliares funcionais compromete a capacidade do fígado de realizar funções essenciais, levando à insuficiência hepática. Por fim, a resposta imune desregulada observada na CBP envolve a ativação de células imunes, liberação de citocinas pró-inflamatórias e dano tecidual contínuo. Essa resposta imune anômala contribui para a progressão da doença e para a fibrogênese hepática (Tanaka, 2021).

As manifestações clínicas da CBP podem variar amplamente, mas existem alguns sintomas e sinais comuns que são frequentemente observados em pacientes com essa condição. Os sintomas iniciais da CBP podem ser inespecíficos e incluem fadiga, fraqueza, prurido e desconforto abdominal. Esses sintomas podem ser atribuídos a várias condições, o que pode dificultar o diagnóstico precoce da CBP. A icterícia, caracterizada pela coloração amarelada da pele e dos olhos devido ao acúmulo de bilirrubina no organismo, é uma manifestação comum da CBP. A obstrução dos ductos biliares devido à inflamação e fibrose pode levar a esse sintoma (Cordell et al., 2021).

O prurido intenso é uma queixa frequente em pacientes com CBP e está relacionado ao acúmulo de substâncias tóxicas na corrente sanguínea devido à disfunção hepática. O prurido pode ser debilitante e afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O aumento do tamanho do fígado, conhecido como hepatomegalia, pode ser observado em pacientes com CBP devido à inflamação crônica e à progressão da doença. Conforme a CBP progride, os pacientes podem desenvolver sinais de cirrose hepática, como ascite, esplenomegalia e telangiectasias. Além das manifestações hepáticas, a CBP também pode estar associada a manifestações extra-hepáticas, como distúrbios ósseos, doenças da tireoide, síndrome de Sjögren e outras condições autoimunes (You et al., 2022).

O diagnóstico da CBP envolve uma abordagem multidisciplinar que combina dados clínicos, exames laboratoriais, imagem e histologia hepática. A presença de AMAs, especialmente os direcionados contra antígenos mitocondriais, é uma característica distintiva da CBP. A detecção desses autoanticorpos é um dos principais marcadores diagnósticos da doença. Os exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da CBP. Alterações nos níveis séricos de enzimas hepáticas, como a



fosfatase alcalina e a gamaglutamil transferase, podem ser observadas. Além disso, a presença de marcadores sorológicos específicos, como os AMAs, é importante para o diagnóstico. A realização de uma biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico de CBP. A histologia hepática revela características patológicas típicas da doença, como inflamação dos ductos biliares, fibrose e destruição dos ductos biliares (Cho, 2023).

A CBP pode ser diagnosticada com base em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos estabelecidos. A presença de sintomas clínicos típicos, como fadiga, prurido e icterícia, juntamente com achados laboratoriais e histológicos compatíveis, é essencial para o diagnóstico preciso da doença. Exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, ressonância magnética e colangiografia por ressonância magnética, podem ser úteis para avaliar a anatomia dos ductos biliares e excluir outras condições hepáticas. É importante realizar um diagnóstico diferencial adequado para descartar outras condições que possam apresentar sintomas semelhantes à CBP, como colestase intra-hepática idiopática, colangite esclerosante primária e outras doenças hepáticas autoimunes (You et al., 2022).

O tratamento da CBP visa controlar os sintomas, retardar a progressão da doença, prevenir complicações hepáticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A terapia com UDCA é considerada o tratamento de primeira linha para pacientes com CBP. O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um ácido biliar que tem propriedades hepatoprotetoras e pode melhorar a função hepática, reduzir a colestase e retardar a progressão da doença. Em casos de CBP que não respondem adequadamente à UDCA, o ácido obeticólico (OCA) pode ser considerado como terapia adicional. O OCA é um agonista do receptor FXR que demonstrou eficácia na redução da colestase e melhora dos marcadores bioquímicos da função hepática (Cordell et al., 2021).

A CBP é uma condição que apresenta variedade clínica, podendo ter variabilidade de tratamento. Sendo assim, é importante avaliar métodos de tratamentos atuais, para avaliar os avanços nas opções medicamentosas para o tratamento da colangite.

## **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em ensaios

clínicos publicados nos últimos cinco anos, abordando opções farmacológicas para o tratamento da colangite biliar primária. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Colangite Biliar Primária" e "Tratamento".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo ensaios clínicos realizados com seres humanos e publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram os tratamentos discutidos neste artigo.

A pesquisa resultou em 1.196 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 1.096 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 6 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, tratamentos para a CBP.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os tratamentos utilizados, bem como a resposta obtida, e quais ensaios apresentaram melhores resultados quando comparados, considerando-se eficazes aqueles que contribuíram para o manejo da CBP.

## **RESULTADOS**

Ensaio clínicos recentes têm sido conduzidos para mitigar os efeitos e retardar a progressão da Colangite Biliar Primária (CBP), uma doença autoimune. O objetivo é melhorar tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida dos pacientes afetados pela condição.

Schattenberg et al. conduziu um estudo duplo-cego randomizado com 45 pacientes diagnosticados com Colangite Biliar Primária (CBP) e que não responderam adequadamente ao tratamento com ácido ursodesoxicólico. Os participantes foram divididos aleatoriamente para receber elafibranor, um agonista duplo do PPAR $\alpha/\delta$ , nas doses de 80 mg ou 120 mg, ou placebo. Após um período de 12 semanas, observou-se uma redução significativa nos níveis de fosfatase alcalina (FAL) nos grupos tratados com elafibranor (redução de  $48,3\pm 14,8\%$  no grupo de 80 mg e  $40,6\pm 17,4\%$  no grupo de 120 mg), em comparação com o grupo controle, que apresentou aumento de FAL ( $3,2\pm 14,8\%$ ). Além disso, houve diminuição nos marcadores hepáticos bilirrubina e

gama-glutamiltransferase nos grupos de intervenção. Os resultados sugerem que o elafibranor foi bem tolerado pelos pacientes e mostrou-se eficaz no manejo da CBP em casos de resposta insuficiente ao ácido ursodesoxicólico.

Hirschfield et al. conduziu um ensaio clínico randomizado envolvendo 265 pacientes diagnosticados com Colangite Biliar Primária (CBP) que não responderam adequadamente ao tratamento com ácido ursodesoxicólico. Os participantes foram distribuídos em três grupos: dois grupos receberam seladelpar, um agonista seletivo do receptor  $\delta$  ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), nas doses de 5 mg (n = 89) e 10 mg (n = 89), enquanto o terceiro grupo recebeu placebo (n = 87). Aqueles tratados com 10 mg de seladelpar apresentaram melhorias significativas nos parâmetros bioquímicos hepáticos, assim como nos sintomas colestáticos, incluindo o prurido, sintoma comum na CBP.

Perez et al. conduziu um estudo multicêntrico envolvendo 4.925 pacientes distribuídos em três grupos: POISE Open-Label Extension (n = 209), Global CBP (n = 1.381) e UK-CBP (n = 2.135), todos recebendo diferentes doses de Ácido Obeticólico (OCA). Durante um acompanhamento de seis anos, foram registrados eventos combinados de morte ou transplante de fígado em 5 de 209 pacientes da coorte POISE (2,4%), 135 de 1.381 pacientes no grupo Global CBP (10,0%), e 281 de 2.135 pacientes no grupo UK-CBP (13,2%). As análises de risco (HR) para o desfecho primário mostraram HR de 0,29 (IC 95%, 0,10-0,83) para POISE versus Global CBP e 0,30 (IC 95%, 0,12-0,75) para POISE versus UK-CBP. No estudo Global CBP, os HR foram de 0,20 (IC 95%, 0,03-1,22) para pacientes com cirrose e 0,31 (IC 95%, 0,09-1,04) para aqueles sem cirrose. Incluindo descompensação hepática, o HR foi de 0,42 (IC 95%, 0,21-0,85). Pacientes tratados com OCA em ambiente experimental apresentaram significativamente maior taxa de sobrevida sem necessidade de transplante em comparação com aqueles que não receberam esse tratamento.

O estudo conduzido por Levy et al. avaliou o linerixibat, um inibidor do transportador de ácido biliar ileal, em pacientes com CBP e prurido moderado a grave. Foi um estudo de Fase 2b, randomizado, com 147 pacientes. Após quatro semanas de placebo, os pacientes com prurido persistente foram randomizados para receber linerixibat (20 mg, 90 mg, 180 mg uma vez ao dia; 40 mg duas vezes ao dia) ou placebo



por 12 semanas. Embora não tenha havido diferenças significativas em relação ao placebo na análise primária de intenção de tratar, análises adicionais mostraram reduções significativas no escore médio de coceira com linerixibat 180 mg uma vez ao dia ( $P = 0,0424$ ), 40 mg duas vezes ao dia ( $P = 0,0105$ ) e 90 mg duas vezes ao dia ( $P = 0,0370$ ). A dose diária total mostrou uma relação significativa com a resposta ( $P = 0,0542$ ). O evento adverso mais comum foi diarreia, aumentando com a dose. Concluiu-se que o linerixibat apresenta potencial para reduzir o prurido em CBP, sendo bem tolerado em doses específicas para avançar para estudos de Fase 3.

O estudo de Bager e colaboradores investigou o efeito de altas doses de tiamina na fadiga crônica em pacientes com CBP. Foi um ensaio cruzado randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 36 pacientes. Os participantes foram divididos igualmente em dois grupos: um grupo recebeu 4 semanas de altas doses de tiamina seguidas por 4 semanas de placebo, enquanto o outro grupo iniciou com 4 semanas de placebo seguidas por 4 semanas de tiamina. A gravidade da fadiga foi medida utilizando a subescala de fadiga do questionário PBC-40, com um objetivo primário de redução da fadiga de pelo menos 5 pontos após 4 semanas de tratamento com tiamina. Dos 36 pacientes inscritos, 34 completaram o estudo. O resultado mostrou uma redução média na pontuação de fadiga de 5,0 pontos (IC 95%: 2,5 a 7,5;  $p < 0,001$ ) após o tratamento combinado com tiamina nos dois grupos. No entanto, na análise cruzada, não houve diferença significativa na redução da fadiga entre o tratamento com tiamina (aumento médio de 0,3 pontos) e o placebo (redução média de 1,4 pontos) ( $p = 0,55$ ). Eventos adversos foram leves e transitórios. Concluiu-se que altas doses de tiamina foram bem toleradas e seguras para pacientes com CBP, mas não demonstraram superioridade sobre o placebo na redução da fadiga relacionada à doença.

Hirschfeld et al. realizou um estudo duplo-cego controlado por placebo, 62 pacientes com CBP e atividade inflamatória hepática confirmada foram tratados com budesonida (9 mg/dia) ou placebo, além de UDCA, por 36 meses. O objetivo primário era melhorar a histologia hepática em termos de inflamação e prevenir a progressão da fibrose. A análise revelou que a budesonida não alcançou o desfecho histológico primário em comparação com o placebo ( $p > 0,05$ ), devido ao desafio de recrutamento e ao tamanho reduzido da amostra. Entretanto, análises secundárias mostraram que mais pacientes no grupo budesonida alcançaram níveis reduzidos de fosfatase alcalina



(ALP) em comparação com o grupo placebo aos 12, 24 e 36 meses ( $p < 0,05$  para cada período). A budesonida também reduziu a ALP média significativamente, com 35% dos pacientes tratados atingindo normalização da ALP, em comparação com 9% no grupo placebo ( $p = 0,023$ ). Houve relatos de eventos adversos graves em 10 pacientes tratados com budesonida e 7 pacientes no grupo placebo. Conclui-se que, embora a budesonida não tenha melhorado a histologia hepática em pacientes com CBP e resposta insuficiente ao UDCA, houve melhorias nos marcadores bioquímicos da atividade da doença com o uso da medicação.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, este artigo revisou uma variedade de ensaios clínicos recentes que exploraram diferentes abordagens terapêuticas para a CBP, uma doença autoimune que afeta o fígado. Os estudos investigaram o uso de medicamentos como elafibranor, seladelpar, OCA, linerixibat e budesonida, cada um mostrando resultados variados em termos de eficácia na melhoria dos sintomas e biomarcadores da CBP.

Elafibranor demonstrou ser promissor na redução significativa da fosfatase alcalina (FAL) e outros marcadores hepáticos, sugerindo potencial para melhorar o manejo da CBP em pacientes com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico. Seladelpar também apresentou melhorias bioquímicas e sintomáticas, especialmente em pacientes com prurido, um sintoma prevalente da CBP. O estudo multicêntrico com OCA revelou uma redução significativa na taxa combinada de mortalidade e transplante hepático, destacando seu papel promissor na sobrevida dos pacientes.

Linerixibat, por sua vez, mostrou eficácia variável na redução do prurido, dependendo da dose, embora não tenha atingido significância estatística na análise primária. Já altas doses de tiamina, embora bem toleradas, não demonstraram superioridade sobre o placebo na redução da fadiga relacionada à CBP.

O estudo com budesonida não alcançou seu desfecho histológico primário, mas revelou melhorias significativas na redução da fosfatase alcalina e outros marcadores bioquímicos hepáticos, destacando seu potencial para controlar a atividade da doença.

Em conclusão, esses estudos fornecem insights valiosos sobre várias estratégias terapêuticas para CBP, destacando a necessidade contínua de investigação para melhor entender os mecanismos subjacentes da doença e identificar tratamentos mais eficazes.



Futuras pesquisas são essenciais para avaliar combinações terapêuticas, long-term effects, e o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, visando otimizar o manejo desta condição complexa e melhorar os resultados clínicos a longo prazo.

## **REFERÊNCIAS**

BAGER, P. et al. High-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with primary biliary cholangitis: A crossover randomized clinical trial. *PloS one*, v. 19, n. 3, p. e0301354–e0301354, 2024.

CHO, E. J. Predicting Risk in Primary Biliary Cholangitis. *Gut and liver*, v. 17, n. 4, p. 491–492, 2023.

CORDELL, H. J. et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *Journal of hepatology*, v. 75, n. 3, p. 572–581, 2021.

HIRSCHFIELD, G. M. et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *Journal of hepatology*, v. 74, n. 2, p. 321–329, 2021.

HIRSCHFIELD, G. M. et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology*, v. 78, n. 2, p. 397–415, 2023.

LEVY, C. et al. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Limerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. *Clinical gastroenterology and hepatology*, v. 21, n. 7, p. 1902-1912.e13, 2023.

PEREZ, F. M. et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology*, v. 163, n. 6, p. 1630-1642.e3, 2022.

SARCOGNATO, S. et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, v. 113, n. 3, p. 170–184, 2021.



SCHATTENBERG, J. M. et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *Journal of hepatology*, v. 74, n. 6, p. 1344–1354, 2021.

TANAKA, A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clinical and molecular hepatology*, v. 27, n. 1, p. 1–21, 2021.

TRIVELLA, J.; JOHN, B. V.; LEVY, C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatology communications*, v. 7, n. 6, 2023.

YOU, H. et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology international*, v. 16, n. 1, p. 1–23, 2022.