

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
Colangite Biliar Primária

Nº 470  
Julho/2019



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de



toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## APRESENTAÇÃO

A proposta de PCDT da Colangite Biliar Primária foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 77ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 77ª reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de maio de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 30/2019 foi realizada entre os dias 28/05/2019 a 17/06/2019. Foram recebidas 21 contribuições, sendo 19 (90,5%) por pessoa física e 2 por pessoa jurídica (9,5%). Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC. As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas segundo região do país, faixa etária, cor ou etnia e sexo. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC ([http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP\\_CONITEC\\_30\\_2019\\_PCDT\\_-\\_Colangite\\_Biliar\\_Primria.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_30_2019_PCDT_-_Colangite_Biliar_Primria.pdf)).



## Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foram realizadas por pessoas físicas (90,5%), brancas (95%), do sexo masculino (53%), residentes na região sudeste do país (67%) e com idade entre 25 e 39 anos (47%).

Das 21 contribuições, 38% ficou sabendo da consulta pública por meio de amigos, familiares ou profissionais de trabalho e 19% por meio do site da CONITEC. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2, a seguir.

**TABELA [01] – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 30/2019.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto</b>
<b>Pessoa física</b>	<b>19</b>
Paciente	5
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1
Profissional de saúde	11
Interessado no tema	1
Especialista no tema do protocolo	1
<b>Pessoa jurídica</b>	<b>2</b>
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedades médicas	1
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outras	0

**TABELA [02] - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 30/2019.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	9 (47)
Masculino	10 (53)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	0 (0)
Branco	18 (95)
Indígena	0 (0)
Pardo	0 (0)
Preto	1 (5)
<b>Faixa etária</b>	
0 a 17 anos	0 (0)
18 a 24 anos	1 (5)



25 a 39 anos	9 (47)
40 a 59 anos	7 (37)
60 anos ou mais	2 (11)

#### Regiões brasileiras

Norte	0 (0)
Nordeste	1 (5)
Sul	3 (14)
Sudeste	14 (67)
Centro-oeste	3 (14)

### Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das contribuições recebidas, a avaliação geral do PCDT de Colangite Biliar Primária foi considerada muito boa em 18 registros e boa em 3. A tabela abaixo apresenta uma análise geral das contribuições recebidas.

	Contribuições	Respostas
1	Foram encaminhadas contribuições relacionadas ao tratamento para CBP, a saber: <i>“Adicionar <b>bezafibrato</b> ou <b>ciprofibrato</b> aos pacientes não respondedores ao ácido ursodesoxicólico”</i> e <i>“A literatura atualmente considera que para os pacientes não respondedores ao AUDC seria indicado uma droga de segunda linha na tentativa de normalizar a fosfatase alcalina. O <b>ácido obeticólico</b> foi aprovado nos EUA, na Europa e em outros países do mundo para tratamento de segunda linha após estudos de fase 2 mostrarem benefício na redução da FA. Os <b>fibratos (bezafibrato)</b> tem propriedades coleréticas e tem sido utilizados em estudos clínicos e na prática clínica com bons resultados na redução da FA”</i> .	O ácido obeticólico não está presente na lista de registros de medicamentos da ANVISA e, conforme art. 15, § 1º, incisos II e VI, do Decreto nº 7.646/2011, a CONITEC é impedida por lei para avaliar tal tecnologia. Os fibratos não possuem indicação em bula para esse fim e são considerados de uso <i>off-label</i> para tal indicação.
2	Em relação tratamento para prurido, ressalta-se: <i>“A <b>colestiramina, rifampicina, naltrexone, sertralina</b> e mais recentemente o <b>bezafibrato</b> são drogas recomendadas para o tratamento do prurido e devem ser prescritas de forma escalonada para o controle do prurido colestático.”</i> e <i>“...a Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) concorda com a recomendação do Protocolo no que se refere ao tratamento medicamentoso com o AUDC, acrescenta a necessidade <b>de inclusão do tratamento medicamentoso para manejo do prurido</b> e também a necessidade da avaliação de drogas de segunda linha para o tratamento da CBP”</i> .	Até o momento, não existe solicitação de incorporação de colestiramina no SUS para tratamento de prurido na CBP. Os demais medicamentos (rifampicina, naltrexone, sertralina e bezafibrato) não possuem indicação em bula para esse fim e são considerados de uso <i>off-label</i> para tal indicação.
3	Sobre diagnóstico, houve o seguinte questionamento: <i>“Fui diagnosticada já em fase 3, aos 42 anos, após biópsia. Até então nunca havia tido nenhum sintoma. Seria bom se nos exames anuais, nos ginecologistas pelo SUS, fossem solicitados exames de sangue para acompanhar as taxas das enzimas do fígado. Atualmente sou transplantada”</i>	A solicitação não é pertinente. O diagnóstico é determinado conforme o item 3 do PCDT.



## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Colangite Biliar Primária. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 459/2019.



## DECISÃO

### PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 09 DE SETEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Colangite Biliar Primária.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a colangite biliar primária no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 459/2019 e o Relatório de Recomendação no 470 – Julho de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Colangite Biliar Primária. Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da colangite biliar primária, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da colangite biliar primária.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

## 1. INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária (CBP), anteriormente denominada cirrose biliar primária, é uma doença hepática coleostática crônica progressiva, autoimune com reatividade sorológica para anticorpos antimitocondriais (AAM) e anticorpo antinúcleo (AAN), caracterizada pela inflamação e destruição progressiva dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre. Apresenta evidência histológica de colangite crônica não-supurativa, granulomatosa, linfocitária de ductos biliares de pequeno calibre<sup>1-3</sup>.

A etiologia da doença não é clara, contudo, interações imunogenéticas e ambientais<sup>2</sup> parecem desencadear uma intensa resposta autoimune contra as células epiteliais biliares, levando à lesões hepato-biliares<sup>4</sup>.

A CBP deve ser suspeitada em pacientes com anormalidades coleostáticas persistentes, por mais de 6 meses, em testes bioquímicos séricos hepáticos, ou sintomas como fadiga e prurido<sup>1</sup>. Trata-se de um distúrbio hepático raro que afeta predominantemente as mulheres (10:1), com a mediana de idade do início da doença de 50 anos<sup>5</sup> e raros relatos de caso na adolescência<sup>6,7</sup>. Os pacientes mais jovens são os mais afetados, com comprometimento da qualidade de vida devido aos sintomas da doença. Neste sentido, a menor capacidade funcional imposta pela fadiga e as implicações sociais do prurido, limitam a vida social destes pacientes<sup>8</sup>. Esta doença pode evoluir para cirrose, doença hepática terminal ou a morte<sup>1,2,9</sup>.

No momento do diagnóstico cerca de metade dos pacientes são assintomáticos<sup>10,11</sup>. Entretanto, mesmo em fase assintomática, o tratamento pode retardar a progressão e melhorar a sobrevida do paciente livre de transplante<sup>12</sup>.

Uma revisão sistemática que avaliou estudos epidemiológicos de base populacional de diversos países, apontou incidência variando de 0,33 a 5,8 por 100 mil habitantes e prevalência variando de 1,91 a 40,2 por 100 mil habitantes, evidenciando grande incerteza nestes parâmetros<sup>13</sup>. Todavia, atualmente não existem estudos que descrevam dados epidemiológicos para a CBP na população brasileira.

Neste contexto, o presente documento tem como objetivo orientar os profissionais de saúde quanto ao diagnóstico e tratamento adequado da CBP a fim de evitar complicações.

## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS

### RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K74.3 Cirrose biliar primária (Colangite destrutiva não-supurativa crônica)



### 3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de CBP é baseado em achados clínicos, laboratoriais e exames de imagem.

#### Diagnóstico Clínico

O paciente típico com doença sintomática é mulher de meia idade com queixas de fadiga e prurido. Outros sinais e sintomas, incluem dor abdominal no quadrante superior direito, dor, anorexia, hiperpigmentação, xantelasma, hepatoesplenomegalia, icterícia, alteração no padrão do sono, osteoporose e síndrome de má-absorção. A icterícia costuma ocorrer no curso mais avançado da doença <sup>14</sup>.

Outras doenças autoimunes podem ser vistas com uma maior frequência em pacientes com CBP, como síndrome de Sjögren (Sicca síndrome), esclerodermia, síndrome de CREST, tireoidite, artrite, síndrome de Raynaud, doença celíaca e lúpus eritematoso sistêmico <sup>15,16</sup>.

O diagnóstico da CBP deve ser suspeitado nos pacientes com colestase crônica, por mais de 6 meses, depois da exclusão de outras causas de doença do fígado, particularmente em mulheres com elevação inexplicada de fosfatase alcalina sérica (FA) <sup>17</sup>.

Os diagnósticos diferenciais incluem colestase medicamentosa, obstrução biliar, sarcoidose, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária <sup>17</sup> e hepatites virais <sup>18</sup>.

#### Imagem

A avaliação não-invasiva por imagem do fígado e da árvore biliar é mandatória em todos os pacientes com evidência bioquímica de colestase <sup>17</sup>. A ausência de dilatação do ducto biliar indica que a causa da colestase deve ser intra-hepática, enquanto que a dilatação dos ductos sugere a avaliação de causas extra-hepáticas <sup>14</sup>. Usualmente, a ultrassonografia é o primeiro exame a ser feito para excluir obstrução extra-hepática biliar, que é parte do diagnóstico diferencial da CBP <sup>15</sup>. Pode-se também usar tomografia computadorizada ou ressonância magnética <sup>14</sup>.

A colangiopâncreatografia por ressonância magnética é um exame seguro e com acurácia para detecção de estenose e dilatação de ductos intra- e extra-hepáticos, sendo fundamental para diagnóstico de colangite esclerosante primária ou secundária <sup>1</sup>. A colangiopancreatografia retrógrada por via endoscópica é clinicamente equivalente na detecção de lesões e litíase por ductos biliares causada por obstrução extra-hepática, particularmente no ducto biliar distal <sup>1</sup>.



### 3.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de CBP envolve métodos bioquímicos, imunológico e, eventualmente, histológicos. A confirmação diagnóstica é realizada na presença de 2 dos 3 critérios apresentados a seguir<sup>1,19,20</sup> e de acordo com o fluxograma de Diagnóstico de Colangite Biliar Primária abaixo.

- Elevação de enzimas colestáticas, especialmente da FA;
- Presença de anticorpos antimitocondriais (AAM) e/ou anticorpo antinúcleo (AAN) por imunofluorescência indireta, padrões nucleares tipo membrana nuclear e nuclear pontilhado com pontos isolados ou por Elisa, anti-gp210 e anti-sp-100<sup>1,17</sup>;
- Evidência histológica de colangite destrutiva não-supurativa.

#### Marcadores Bioquímicos

No início do curso da doença, a CBP é caracterizada por níveis séricos elevados de FA e gama-glutamilttransferase (GGT), enquanto no curso mais tardio da doença há níveis séricos elevados de bilirrubina e diminuição da albumina sérica, sendo considerados como importantes marcadores<sup>18</sup>. A elevação da FA e da bilirrubina correlaciona-se com a progressão da doença, enquanto valores mais baixos são preditores de maior sobrevida e de menor necessidade de transplante hepático<sup>21</sup>.

Quase todos os pacientes têm aumento de FA, tipicamente  $\geq 1,5$  vezes o limite superior da normalidade, e elevação de GGT<sup>14,15</sup>. As aminotransferases séricas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), estão levemente aumentadas (geralmente,  $<3$  vezes o limite superior normal). Elevações de AST e ALT acima de 5 vezes o limite superior da normalidade são incomuns e sugerem síndrome de sobreposição de hepatite autoimune e CBP ou coexistência de hepatites virais<sup>14</sup>.

Uma queda na albumina sérica e na contagem de plaquetas são indicadores do desenvolvimento de cirrose e de hipertensão portal<sup>17</sup>.

#### Marcadores Imunológicos

Em pacientes com colestase intra-hepática crônica, a pesquisa de AAM é útil para confirmação diagnóstica. Títulos séricos elevados são detectados em cerca de 95% dos doentes, a reatividade AAM é classicamente estudada por imunofluorescência indireta ou por ELISA. Não há evidências de superioridade de uma técnica sobre a outra e a técnica escolhida é baseada na experiência local e na disponibilidade<sup>18</sup>. A titulação do AAM é considerada positiva quando for  $\geq 1/40$ <sup>16,17,22,23</sup>. Indivíduos assintomáticos, AAM positivos, podem eventualmente desenvolver a doença<sup>23</sup>.



Em indivíduos com AAM negativo, recomenda-se pesquisa de AAN, que pode ser realizada por imunofluorescência indireta, padrões nucleares tipo membrana nuclear (*perinuclear rims*) e nuclear pontilhado com pontos isolados (*nuclear dots*) ou por Elisa, gp210 e sp-100, os quais são encontrados em até 30%-50% dos pacientes com CBP<sup>16,23</sup>.

### Métodos Histológicos

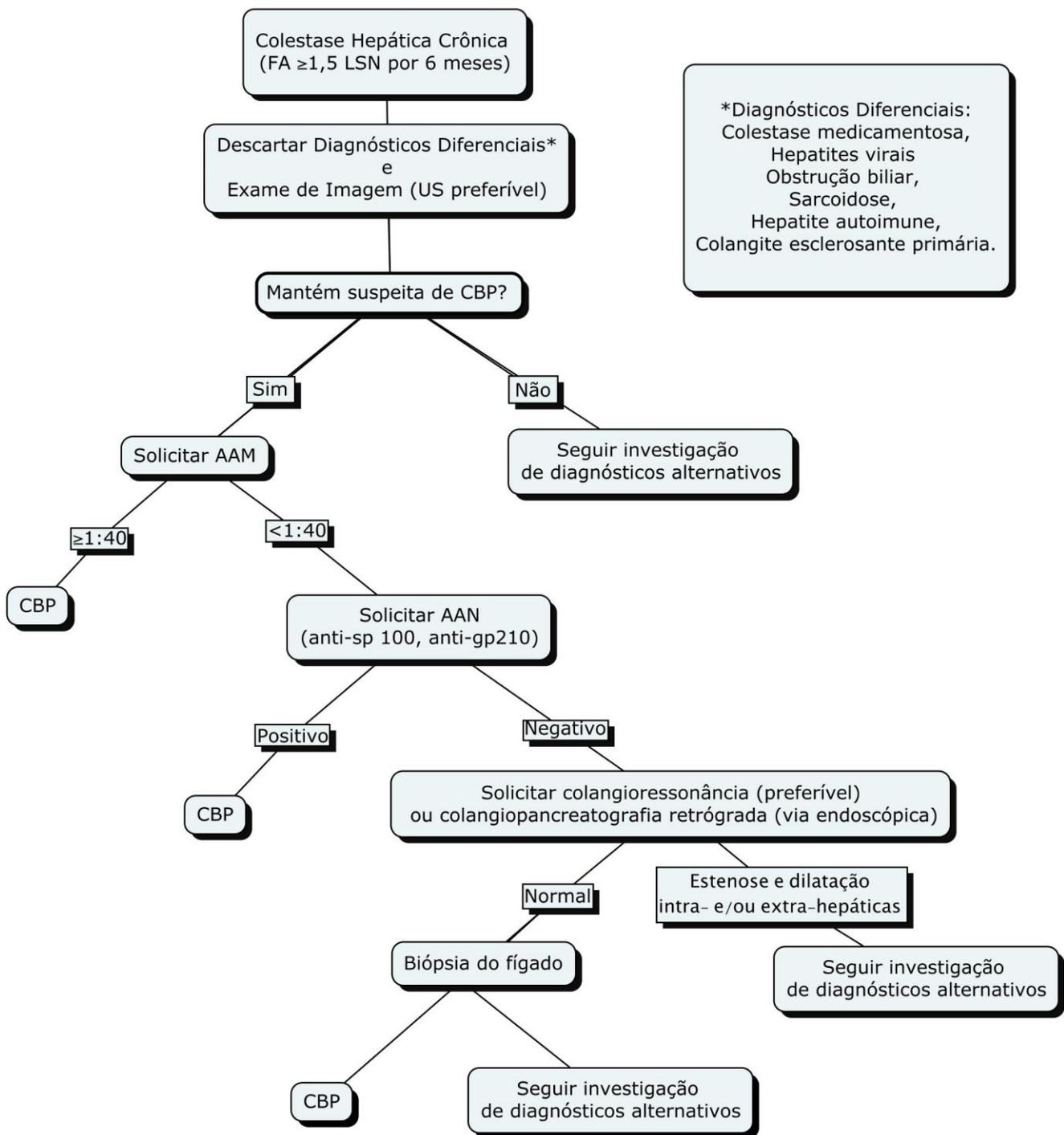
A biópsia hepática é recomendada para o diagnóstico de CBP em indivíduos com AAM negativo e AAN (padrões específicos de CBP) negativo, colangiorrressonância ou colangiopancreatografia retrógrada por via endoscópica normais, com quadro clínico sugestivo de CBP, conforme o fluxograma de diagnóstico de CBP. Em pacientes com AAM positivos e bioquímica hepática colestática, a biópsia não é recomendada, visto que não aumenta a acurácia diagnóstica<sup>18,24</sup>. Na prática clínica, a maior parte dos pacientes é diagnosticada clínica e laboratorialmente de forma adequada e segura sem a necessidade da biópsia hepática<sup>18</sup>. Ainda, a biópsia, pode ser útil para a avaliação da atividade e estadiamento da doença. As lesões histológicas da CBP classicamente dividem-se em quatro estágios, como proposto por Ludwig et al.<sup>25</sup> e Scheuer<sup>26</sup>, de acordo com o grau de lesão do canal biliar, inflamação e fibrose. A tabela 1 demonstra o sistema de estadiamento das lesões histológicas da CBP<sup>22</sup>.

**Tabela 1 - Estadiamento das lesões histológicas da CBP.**

<b>Estadiamento</b>	<b>Scheuer</b>	<b>Ludwig</b>
<b>I (Portal)</b>	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida
<b>II (Periportal)</b>	Reação ductular (fibrose periportal presente)	Inflamação periportal (fibrose periportal presente)
<b>III (Septal)</b>	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)
<b>IV (Cirrose)</b>	Cirrose biliar	Cirrose biliar



## Fluxograma de Diagnóstico de Colangite Biliar Primária (CBP)



Legenda: FA, fosfatase alcalina; LSN, limite superior da normalidade; AAM, anticorpo antimitocôndria; AAN, anticorpo antinúcleo; CBP, colangite biliar primária.



#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de CBP, de acordo com o item 3 de diagnóstico, de ambos os sexos, que preencham pelo menos, 2 de 3 dos seguintes critérios diagnósticos:

- Elevação de enzimas colestáticas, especialmente da FA;
- Presença de AAM ou AAN (padrões específicos à imunofluorescência ou anti-gp210 e anti-sp-100 por Elisa);
- Evidência histológica de colangite destrutiva não-supurativa.

#### 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do tratamento com o ácido ursodesoxicólico os pacientes que se enquadrem nas seguintes situações:

- Alergia a ácido ursodesoxicólico e/ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Úlcera péptica (gástrica ou duodenal) em fase ativa;
- Doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, cólon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática dos sais biliares (ressecção ileal e estoma, colestase intra e extra-hepática, doença hepática severa);
- Cólicas biliares frequentes;
- Inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar;
- Oclusão do trato biliar (oclusão do ducto biliar comum ou um ducto cístico);
- Contratilidade comprometida da vesícula biliar;
- Cálculos biliares calcificados radiopacos;
- Pacientes com intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase, ou má absorção de glicose galactose.

#### 6. CASOS ESPECIAIS

A evidência científica apontada na literatura para tratamento de gestantes com CBP com ácido ursodesoxicólico é limitada a série de casos<sup>27</sup>. Portanto, recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos em mulheres em idade fértil com diagnóstico de CBP. Em gestantes, quando o tratamento medicamentoso for claramente necessário, o hepatologista deve ser consultado e o tratamento deve ser individualizado.



## 7. TRATAMENTO

### 7.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Os pacientes com CBP devem ser orientados a suspender o consumo de álcool e/ou tabaco e evitar o uso alimentos e bebidas com a presença de cafeína. Deve ser incentivada prática de exercícios físicos regulares, e a adoção de uma dieta balanceada<sup>10</sup>.

Pacientes com prurido intratável grave, resistência ao tratamento medicamentoso e complicações cirróticas devem ser avaliados para receber transplante hepático. O transplante de hepático é eficaz, mas só deve ser considerado quando as demais intervenções disponíveis mostrarem ineficácia.

O transplante hepático melhorou drasticamente a sobrevida em doentes com CBP em estágio avançado. As indicações para transplante hepático em pacientes com CBP são as mesmas que para pacientes com outras etiologias de insuficiência hepática<sup>28-30</sup>. As taxas de sobrevida são superiores a 90% e, após cinco anos, as taxas de sobrevida são de 80-85%<sup>31</sup>.

Estes doentes devem ser encaminhados para um centro de transplante hepático, habilitado pelo SUS, conforme preconizado na Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.

### 7.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO – Ácido ursodesoxicólico

O primeiro tratamento aprovado pela agência *U.S. Food and Drug Administration* para CBP foi o ácido Ursodesoxicólico<sup>15</sup>. O ácido ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico que inibe a síntese hepática do colesterol e estimula a síntese de ácidos biliares, reestabelecendo o equilíbrio entre eles. Deste modo, o medicamento possui propriedades citoprotetoras, coleréticas, imunomoduladoras, anti-inflamatórias, baixa propriedade hepatotóxica, ou seja, é seguro<sup>10</sup>. O tratamento com ácido ursodesoxicólico é considerado o esquema de primeira linha para todos os pacientes com CBP e usualmente é mantido por vida toda. A medicação pode ser utilizada em qualquer estágio da CBP, desde que as enzimas hepáticas colestáticas sejam anormais<sup>1</sup>. Pacientes que são diagnosticados em idade mais precoce (<50 anos) tem maior probabilidade de apresentar sintomas mais intensos, diminuição da qualidade de vida, menor probabilidade de responder ao tratamento com ácido ursodesoxicólico e apresentam um curso mais agressivo da doença<sup>32</sup>.

As evidências que fundamentam a eficácia e segurança deste medicamento são encontradas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

Os estudos não evidenciaram diferença estatisticamente significantes para os desfechos eventos adversos graves e mortalidade quando comparado ao placebo/não tratamento. O ácido ursodesoxicólico é bem tolerado e seguro com mínimos efeitos adversos. O efeito adverso mais comum é ganho de peso. Outros efeitos adversos mais comuns da ácido ursodesoxicólico: diarreia e fezes pastosas. Outros efeitos adversos mais raros (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): severa dor abdominal superior direita durante tratamento de colangite biliar primária; descompensação hepática foi observada em



terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regrediu parcialmente após a descontinuidade do tratamento; urticária; calcificação de cálculos<sup>33</sup>. Já com relação à eficácia, os estudos apontaram sobrevida global maior no grupo tratado com ácido ursodesoxicólico<sup>34</sup>.

A sobrevida livre de transplante no acompanhamento em longo prazo foi maior no grupo de pacientes tratados com ácido ursodesoxicólico a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significantes para os anos 5, 8 e 10 ( $p < 0,01$ )<sup>34</sup>.

Aproximadamente 65% dos pacientes com CBP respondem integralmente ao tratamento com ácido ursodesoxicólico e têm uma expectativa de vida normal<sup>35</sup>.

## **8. FÁRMACOS**

- Ácido ursodesoxicólico: comprimido de 50 mg, 150 mg e 300 mg.

### **8.1. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

- Ácido ursodesoxicólico: 13 mg a 15 mg/kg/dia, via oral, dose única ou dividida em até quatro doses diárias.

Caso seja necessário o uso concomitante de drogas que inibem a absorção intestinal de ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol ou antiácidos à base de alumínio, estas devem ser tomadas ao menos 2 horas antes ou após o ácido ursodesoxicólico<sup>33</sup>.

### **8.2. CONTRAINDICAÇÕES**

Efeitos colaterais são mínimos e infrequentes, havendo relatos de pequeno ganho de peso no primeiro ano de tratamento e efeitos gastrointestinais<sup>10</sup>.

## **9. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

O tempo de tratamento não é pré-determinado e deve ser realizado a longo prazo. Espera-se benefícios em termos de retardo ou interrupção da evolução da doença, quando realizado de maneira contínua<sup>36</sup>.

## **10. BENEFÍCIOS ESPERADOS**

Espera-se com este protocolo o diagnóstico ágil para os pacientes com CBP e o tratamento adequado contribua para a redução dos sintomas, prurido e fadiga, por meio de diagnóstico precoce e reversão ou regressão das lesões hepáticas, aumento na sobrevida livre de transplante, melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes.



## 11. MONITORIZAÇÃO

A resposta bioquímica ao tratamento é avaliada após um ano, depois do início do tratamento com testes bioquímicos hepáticos, mais especificamente FA e bilirrubina total, usando um dos critérios estabelecidos na Tabela 2<sup>17</sup>. O paciente que não respondeu adequadamente deve ser avaliado em relação à adesão terapêutica e quanto à possibilidade de outros diagnósticos associados, tais como síndrome de sobreposição ou doença celíaca<sup>16,18</sup>.

As medidas FA e bilirrubinas são duas fortes variáveis usadas para prever prognóstico.

Mais da metade dos pacientes, 60%, tratados apresentam melhora nos marcadores bioquímicos, a qual pode ser observada entre um e seis meses após o início, sendo que a maioria dos casos responde ao tratamento ainda nos primeiros três meses<sup>10</sup>.

**Tabela 2** - Avaliação da resposta ao tratamento com ácido ursodesoxicólico em pacientes com CBP<sup>1</sup>.

<b>Definições qualitativas</b>	<b>binárias</b>	<b>Tempo (meses)</b>	<b>Falha ao tratamento</b>	
Barcelona		12	Redução < 40% na ALP e ALP $\geq$ 1 x LSN	
Paris I		12	ALP $\geq$ 3 x LSN ou AST $\geq$ 2 x LSN ou bilirrubina >1mg/dl	
Roterdã		12	Bilirrubina $\geq$ 1 x LSN e/ou albumina <1 x LSN	
Toronto		24	ALP >1,67 x LSN	
Paris II		12	ALP $\geq$ 1,5 x LSN ou AST $\geq$ 1,5 x LSN ou bilirrubina > 1mg/dl	
<b>Sistema de contínuos</b>	<b>de</b>	<b>escores</b>	<b>Tempo (meses)</b>	<b>Parâmetros de pontuação</b>
UK-CBP			12	Bilirrubina, ALP e AST (ou ALT) em 12 meses. Albumina e contagem de plaquetas no baseline
GLOBE			12	Bilirrubina, ALP, albumina, contagem de plaquetas em 12 meses. Idade no baseline.

Legenda: GGT: gama-glutamilttransferase; ALP: fosfatase alcalina; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior do normal.

Alguns pacientes podem apresentar piora do quadro clínico no início do tratamento, por exemplo, piora do prurido ou diarreia. Neste caso a dosagem do ácido ursodesoxicólico deve ser reduzida até a melhora dos sintomas e gradualmente aumentado de acordo com a tolerância do paciente. Em caso de persistência dos sintomas a terapia deve ser descontinuada<sup>33</sup>.



## 12. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com CBP devem ser atendidos em serviços especializados de Hepatologia, preferentemente em centros de referência, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

## 13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste PCDT, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## 14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; **67**: 145–72.
- 2 Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol* 2016; **8**: 1157–68.
- 3 Harinck F. Primary biliary cholangitis, let's try to keep the new nomenclature correct! *Neth J Med* 2016; **74**: 229–30.
- 4 Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis (Review). 2012.
- 5 Griffiths L, Dyson JK, Jones DEJ. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; **34**: 318–28.
- 6 Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, *et al.* Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1476–9.
- 7 Kitic I, Boskovic A, Stankovic I, Prokic D. Twelve-Year-Old Girl with Primary Biliary Cirrhosis. *Case Rep Pediatr* 2012; **2012**. DOI:10.1155/2012/937150.
- 8 Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, *et al.* The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **44**: 1039–50.
- 9 Lleo A, Jepsen P, Morengi E, *et al.* Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25906.
- 10 Sociedade Brasileira de Hepatologia. Recomendações da sociedade brasileira de hepatologia para diagnóstico e tratamento das doenças colestáticas e hepatite autoimune - parte II. 2015.
- 11 Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **3**: CD011648.
- 12 Gatselis NK, Dalekos GN. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; **16**: 1001–10.
- 13 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; **56**: 1181–8.
- 14 Qayed E, Srinivasan S, Shahnava N. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment, 10e. 2016.
- 15 Boyer TD, Wright TL, Manns MP. Zakim and Boyer's Hepatology. 2006 DOI:10.1016/B978-1-4160-3258-8.X5001-3.
- 16 Bittencourt PL, Cançado ELR, Couto CA, *et al.* Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol* 2015; **52 Suppl 1**: 15–46.
- 17 Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; **69**: 394–419.
- 18 Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, *et al.* The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; **67**: 1568–94.
- 19 Huang Y-Q. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol* 2016; **8**: 1419–41.
- 20 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, *et al.* Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; **50**: 291–308.



- 21 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 631–43.
- 22 Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas. *J Hepatol* 2009; **51**: 237–67.
- 23 Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol* 2016; **8**: 1157–68.
- 24 Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2003; **1**: 89–95.
- 25 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**: 103–12.
- 26 Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983; **59 Suppl 4**: 106–15.
- 27 Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, *et al.* Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2014; **12**: 1179-1185.e1.
- 28 Kuiper EMM, Hansen BE, Metselaar HJ, *et al.* Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC Gastroenterol* 2010; **10**: 144.
- 29 Levy C. Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2018; **24**: 1508–11.
- 30 MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; **7**: 941–56, ix.
- 31 Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; **12**: 461–72; xi.
- 32 Carbone M, Mells G, Pells G, *et al.* Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. 2012 DOI:10.1053/j.gastro.2012.12.005.
- 33 Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda. Ursacol®. 2015; published online Sept 1.
- 34 Ministério da Saúde. Relatório 392 - Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar. 2018; published online Oct 17.
- 35 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology Baltim Md* 2008; **48**: 871–7.
- 36 David E. J. Jones, James Neuberger, Ian R. Mackay, Ned Snyder. Colangite biliar primária - Referências | BMJ Best Practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/344/references> (accessed Feb 20, 2019).
- 37 Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas, 1º edição. Brasília: Editora MS/CGDI [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes\\_Metodologicas\\_WEB.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes_Metodologicas_WEB.pdf).



## APÊNDICE 1

### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

#### ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do **ácido ursodesoxicólico**, indicadas para o tratamento de **colangite biliar primária**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

Não há dados quanto ao uso de ácido ursodesoxicólico, particularmente em mulheres grávidas. Experimentos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva durante os estágios iniciais da gravidez.

- Os riscos do uso de ácido ursodesoxicólico para o bebê durante a gestação são improváveis; Entretanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos mais comuns da ácido ursodesoxicólico:** Ganho de peso, diarreia e fezes pastosas.
- **efeitos adversos mais raros** (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): severa dor abdominal superior direita durante tratamento de colangite biliar primária; descompensação hepática foi observada em terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regrediu parcialmente após a descontinuidade do tratamento; urticária; calcificação de cálculos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim      ( ) Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		



## METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O processo de desenvolvimento deste Protocolo utilizou como base a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde <sup>37</sup>. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foram consultados para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da Colangite Biliar Primária.

A Portaria nº 47, de 16 de outubro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar o ácido ursodesoxicólico para Colangite Biliar Primária no âmbito do SUS e, deste modo, o medicamento foi incluso neste PCDT. Neste sentido, este PCDT utilizou as buscas de evidência, resultados e referências do relatório de recomendação nº 392/2018, ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária, disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_Acidoursodesoxicolico\\_ColagiteBiliar.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Acidoursodesoxicolico_ColagiteBiliar.pdf) para elaborar as recomendações do tratamento medicamentoso.

Para elaboração dos demais itens deste documento foram utilizados guidelines internacionais e nacionais.