

NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA



PROF.ª DOUTORA CECÍLIA
M. P. RODRIGUES
INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO
DO MEDICAMENTO
(IMED.ULISBOA). FACULDADE
DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE
DE LISBOA

A colangite biliar primária (PBC), antes designada por cirrose biliar primária, é uma doença hepática crónica, autoimune e colestática¹. Tem uma progressão variável, desde completamente assintomática, até formas mais agressivas, culminando em cirrose biliar, hipertensão portal e falência hepática, quando não é tratada. Além disso, os sintomas da doença podem ser debilitantes, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. O diagnóstico é normalmente baseado na presença de testes de função hepática indicativos de colestase e hepatite, em associação com presença de anticorpos antimitocondriais em circulação. Durante décadas, houve apenas um agente antiolestático disponível para tratar esta doença, o ácido ursodesoxicólico (UDCA), eficaz em mais de metade dos doentes, mas, no entanto, com pouco ou nenhum efeito nos sintomas. A PBC caracteriza-se por uma combinação dos processos da doença imune e colestática, ocorrendo em simultâneo². O dano progressivo dos pequenos ductos intrahepáticos é uma

característica distintiva. A inflamação e a colestase podem progredir para fibrose e cirrose, associadas às suas complicações habituais. Com o progresso na compreensão dos mecanismos patogénicos da PBC e dos alvos potenciais para tratamento farmacológico, assistiu-se a um interesse crescente por esta doença rara e de progressão lenta. Por outro lado, com uma grande coorte de doentes, até cerca de 40%, que não respondem à terapêutica de primeira linha com o UDCA (13-15 mg/kg/dia), houve necessidade de encontrar novas soluções. Em 2016, o ácido obeticólico (OCA), tornou-se o primeiro tratamento aprovado para PBC em mais de 20 anos. O OCA demonstrou resultados convincentes em estudos de fase II e III, na melhoria dos parâmetros bioquímicos do fígado, com normalização da fosfatase alcalina em quase 90% dos doentes. No entanto, as preocupações com o prurido poderão limitar a sua utilização em doentes com esta sintomatologia. Além disso, estão ainda em curso estudos de eficácia a longo prazo. O OCA (INT-747) é uma molécula semissintética,

derivada de um ácido biliar primário, o ácido quenodesoxicólico. Como ligando do recetor farnesóide X (FXR), o OCA é cerca de 100 vezes mais potente do que o ligando natural. O FXR é um recetor nuclear de esteroides, predominantemente expresso no trato gastrointestinal, com um papel importante na circulação enterohepática de ácidos biliares. A ativação do FXR inibe a síntese e ácidos biliares a partir do colesterol, em hepatócitos, para além de facilitar a eliminação de ácidos biliares. Resulta daqui uma diminuição dos níveis de ácidos biliares que, por sua vez, protege dos efeitos nefastos resultantes da acumulação das espécies mais tóxicas. Em estudos pré-clínicos, o OCA demonstrou possuir propriedades antiolestáticas, para além de efeitos antifibróticos e anti-inflamatórios, bem como reduzir a pressão portal em fígados cirróticos. Apesar deste enorme passo no tratamento da PBC, outras moléculas novas estão, atualmente, em estudo, sendo de esperar terapias ainda mais eficazes num futuro próximo.

REFERÊNCIAS

1. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427765> | 2. Webb GJ, Hirschfield GM. High definition PBC: biology, models and therapeutic advances. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;14(2):76-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28074075>