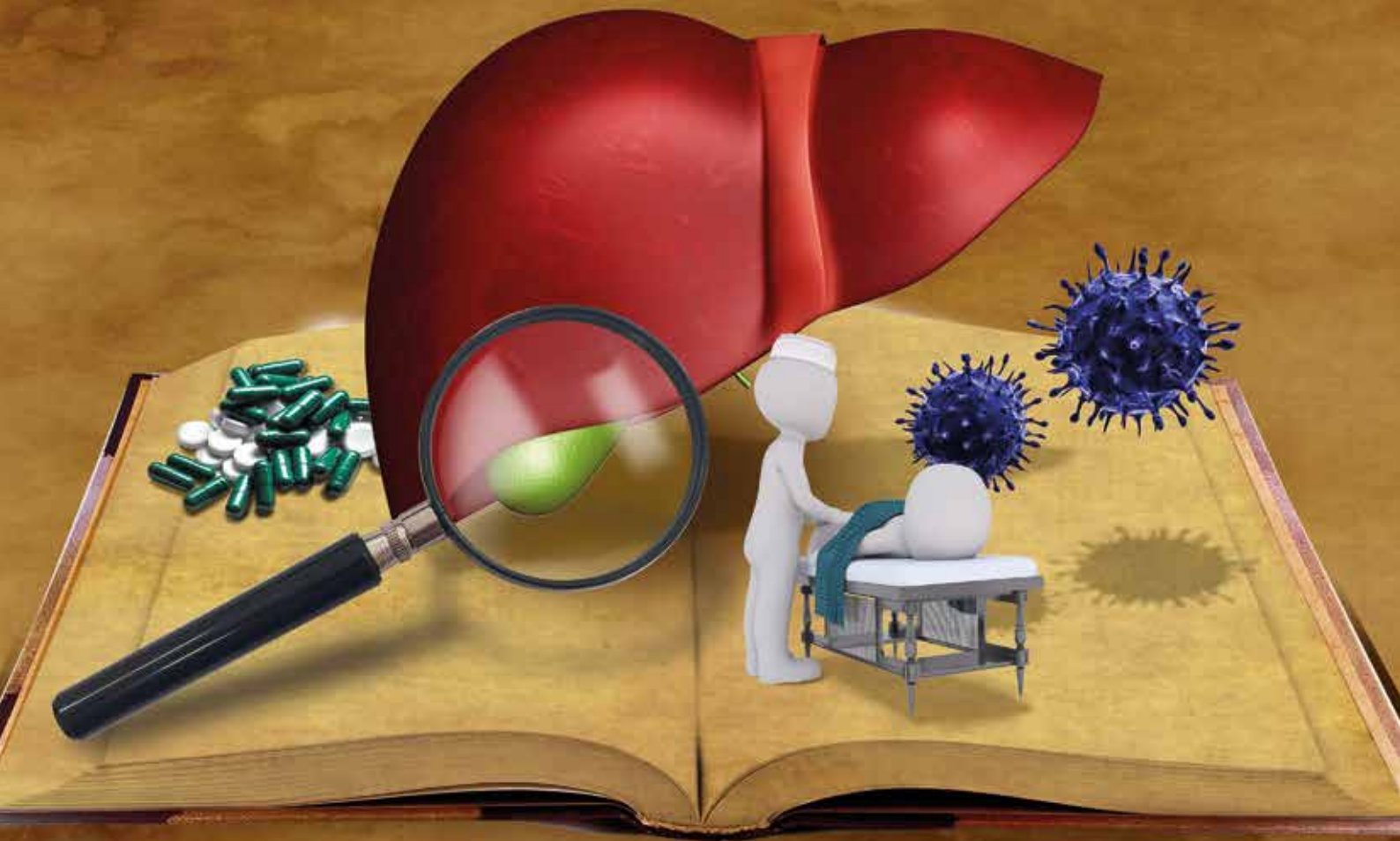




# REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH  
Ano 2 • Edição 1/2018



## UMA BREVE HISTÓRIA SOBRE AS HEPATITES

MANEJO DA TRANSIÇÃO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS  
DIAGNOSTICADAS NA INFÂNCIA PARA A IDADE ADULTA

USO DE FIBRATOS NA CEP  
Pró e Contra

SITUAÇÃO ESPECIAL PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO:  
Um panorama do que vem acontecendo no Brasil

FOTOGRAFIA CONTEMPORÂNEA  
Arte e Cultura

Acompanhe a programação dos EVENTOS 2018

# Eventos Científicos 2018

<b>26 a 30.06</b> São Paulo - SP Ganepão 2018	<b>03 a 04.08</b> Juazeiro do Norte - CE Gastro Cariri 2018	<b>06 a 07.08</b> Cabo do Sto Agostinho - PE VII Joint Meeting Liver & IBD - Gastroenterology & Therapeutics	<b>10.08</b> Goiania - GO 4º Simpósio de Atualização em Hepatologia	<b>11.08</b> São José dos Campos - SP II Encontro de Hepatites Virais do Vale do Paraíba
<b>09 a 11.08</b> São Paulo - SP Congresso da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular	<b>16 a 18.08</b> São Paulo - SP Congresso Paulista de Fígado - Diretriz SBH - III Fórum de Jovens Pesquisadores e Monotemático de Fígado e Rim	<b>23 a 24.08</b> Juiz de Fora - MG 3º Encontro Minas-Rio de Hepatologia	<b>29 a 31.08</b> São Paulo - SP USP Barcelona	<b>12 a 14.09</b> Salvador - BA XVIII Hepatologia do Milênio
<b>20 a 23.09</b> República Dominicana Congresso ALEH	<b>28 e 29.09</b> Chapecó - RS Jornada Catarinense de Hepatologia	<b>28 e 29.09</b> Rio Quente - GO Hot Gastro 2018	<b>17 a 20.10</b> São Paulo - SP Congresso da SBI - Paulista	<b>25 a 27.10</b> São Paulo - SP Curso Gastro e Hepato na EPM
<b>17 a 21.11</b> São Paulo - SP SBAD - Semana Brasileira do Aparelho Digestivo				

**Revista SBH**  
Cristiane A. Villela Nogueira  
Mário Guimarães Pessoa  
Paulo L. Bittencourt  
Maria Lúcia G. Ferraz

**Assertiva Comunicação e Editora**  
Coordenação editorial:  
Alex Franco  
franco.alex@gmail.com

**Diagramação:**  
Sergio Tanaka

O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seus autores. As opiniões apresentadas não refletem necessariamente a opinião desta publicação.



## sumário

5

**Editorial**  
Palavra do Presidente - Paulo L. Bittencourt

7

**História**  
A brief history of Hepatitis milestones

12

**Revisão sumarizada**  
Manejo da transição das doenças hepáticas diagnosticadas na infância para a idade adulta

16

**Conduitas em consultório**  
Situação especial para transplante de fígado: um panorama do que vem acontecendo no Brasil.

22

**Pró e Contra**  
Role of Fibrates in PSC - Pro  
Uso de fibratos na CEP - Contra

28

**Arte e Cultura**  
Fotografia Contemporânea: Gall Opido  
Arte Contemporânea: Rubem Valentim



**HEPATO 2019**  
XXV CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA  
03 A 06 DE OUTUBRO DE 2019

SAVE THE DATE



Paulo L. Bittencourt  
Presidente



Francisco Souto  
1º Vice Presidente



Cristiane Tovo  
2ª Vice Presidente



Renata Perez  
3ª Vice Presidente



Maria Lúcia Ferraz  
Secretária Geral



Hugo Cheinquer  
Secretário Geral



Rodrigo Sebba Aires  
1º Tesoureiro



Liana Codes  
2ª Tesoureira

#### Representantes junto à AMB

Roberto Carvalho  
Edna Strauss

#### Conselho Fiscal

Alex Vianey C. França  
Marcia Iasi  
Luciana Lofego  
Gilmar Amorim (suplente)  
Maria Alice Soares (suplente)

#### Comissão de Admissão

Giovani F. Silva  
Adalgisa Ferreira  
Raquel Garcia

#### Comissão de Título de Especialista

Alberto Q. Farias  
José Milton C. Lima  
Liliana S. C. Mendes

#### Comissão Nacional de Residência

Maria da Penha Zago

#### Comissão Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais - CNAIDS

Henrique Sergio Coelho  
Paulo Roberto Lérias de Almeida

#### Comissão de Defesa Profissional APM

Isaac Altikes  
Debora Terrabuio

#### Comissão de Mídias Digitais

Claudia Ivantes  
Janaina Schiavon  
Monica Viana

#### Comissão de Eventos

Andrea Ribeiro Cavalcanti  
Patrícia Lofego

#### Mario Guimarães Pessoa

Editor da Arquivos de Gastroenterologia

#### Alfeu de Medeiros Fleck

Editor da GED

#### Jorge Segadas

Diretor de Relações Institucionais

#### Raymundo Paraná

Diretor para Defesa/Implementação de Políticas Públicas em Hepatologia

#### Leonardo Schiavon

Responsável pela Coordenação de Diretrizes/Consensos

#### Rita Silva

Representante da SBH no SNT

#### Cristiane A. Villela Nogueira

Editora da revista Hepato Brasil

## Prezados Colegas,



E se o AgHbs não tivesse sido descrito em 1950 e a causa da hepatite não-A não-B não fosse revelada em 1989? E se acordássemos nos idos de 1995, o que faríamos para tratar a hepatite C sem nenhuma droga de ação direta imaginável? Se deixarmos nossa história de lado, iremos esquecer nossas grandes conquistas, as contribuições dos nossos mestres e nosso próprio legado. Por isto Raymundo Paraná e Christian Trepo nos trazem neste fascículo a história das hepatites virais contada por quem fez do seu estudo boa parte de sua trajetória de vida. Quem nunca teve receio de atender um adolescente com uma daquelas doenças de fígado comuns na mais tenra infância e excepcionais ou infrequentes na vida adulta? Ninguém melhor do que Gilda Porta para compartilhar conosco este momento delicado de transição da hepatologia pediátrica para a hepatologia do adulto. Como deixar também de abordar nossos questionamentos acerca da alocação de órgãos para transplante de fígado no Brasil? Existe equidade e justiça no nosso meio para concessão de situação especial com pontuação adicional extra-MELD? Dr. José Huygens e Dra. Hulda Noujaim - representantes da ABTO

- vem esclarecer o assunto com texto atual de leitura imprescindível. E para abordar um doença ainda considera órfã na hepatologia, Dra. Cynthia Levy e Cláudia Couto debatem na sessão pró e contra os efeitos terapêuticos dos fibratos na colangite esclerosante primária.



Paulo L. Bittencourt  
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Aproveito para convidar a todos para apreciar na seção cultural o espaço e fotografia brasileira contemporânea com fotos de Gal Oppido e texto de Paulo Kassab e na seção inaugural do Venha conhecer uma Bahia que você nunca viu no Hepato 2019 trazemos como cortesia da Galeria Paulo Darzé texto e fotos das obras de Rubem Valentim com matéria completa na nova seção do nosso site SBH Arte e Cultura.

Aproveitem.

Paulo L Bittencourt



# A brief history of Hepatitis milestones



**CHRISTIAN TREPO**  
Professor Emérito da  
Faculdade de Medicina  
– Universidade Claude  
Bernard-França



**RAYMUNDO PARANÁ**  
Professor Titular da  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal da  
Bahia

Hepatologia Hematologia Oncologia Infectologia  
Reprodução Assistida Neurologia Dermatologia  
Ortopedia Ginecologia Endocrinologia Mastologia

O melhor em medicamentos de alta complexidade, com a qualidade de serviço que você precisa.

**prescrita**  
medicamentos

0800 201 5100

www.prescrita.com.br

## I- FROM DISEASES TO VIRUSES' ALPHABET (A TO E)

### 1- Jaundice at the dawn of Medicine 5000 years ago.

Hepatitis was a mystery over centuries. The first description emerged in Sumerian time (3rd millennium B.C.) and indeed one could find the first description of jaundice on clay tablets, which were the first medicine handbook. The etiologic agent was a devil by the name of Ahhazu.<sup>1-2</sup> Hippocrates (460 to 375 b. J.C.) described the first clinical features of epidemic jaundice including a fulminant course. Therapy recommended a honey and water diet<sup>3</sup>. It is in the Hippocratic corpus that the word icterus emerged<sup>4</sup>.

### 2- Emergence of transmissible hepatitis

Epidemic jaundice was reported by the Greeks and Romans but it was probably

confused with malaria and leptospirosis etc... During the **Middle Ages**, jaundice was well recognized as a divine malediction. Pop Zackary recommended isolation as the best approach in dealing with a epidemic jaundice. During the 18th century, many outbreaks were reported among soldiers in particular in the Siège de Saint-Jean-d'Acre in 1799 and that of Paris in 1870. American Secession war (1861-1865) was also plagued by 52000 cases of hepatitis. In 2nd World War, hepatitis was estimated at 16 million cases. The USA Army numbered 150.000 cases while 4 million were "the censed data" in German military and civil population<sup>3</sup>.

### 3- Individualization of two types of hepatitis a) Identification of syringe/vaccine/serum hepatitis.

During this profusion of cases, careful descriptions contributed to identify some specific epidemiologic aspects.

In 1885 Lührman studied a Bremen shipyard epidemic. He observed that only those who were vaccinated against small pox developed hepatitis but none of the employees who did not receive the vaccine. He concluded that

the source of infection was probably human lymph administered with small pox vaccine. Incubation period was from 1 to 7 months. Many outbreaks were reported following IV injections of arsenic for syphilis or intramuscular injections of gold salts or bismuth further bringing water to the mill of parenteral transmission. Finally, it is in 1942 that occurs the major outbreak in the US Navy when 56.000 patients<sup>1-3</sup> were infected following administration of the yellow fever vaccine contaminated with normal human plasma<sup>5</sup>. In this context Mac Callum in 1947<sup>6</sup> suggested the first historical distinction between 2 forms of hepatitis. The epidemic type of short incubation and serum hepatitis type of long incubation (hundred day fever).

#### **b) Confirmation of the existence of 2 distinct forms of hepatitis A and B**

From 1942 to 1950, a series of experiments in "volunteers" carried out in Germany, England and USA did confirm the transmissibility of viral hepatitis A and B defined and their clinico-epidemiological characteristics.

The ultimate crucial experimental confirmation of two distinct viral hepatitis forms was provided by Saul Krugman between 1964 and 1967 at the Willowbrook School (for mentally retarded children) in New York State. After authorization from institutions and parents he proceeded to controlled inoculations which generated distinct plasma incubation pools designated MS1 and MS2 which were infectious and could transmit either hepatitis A of short incubation (30 to 45 days/MS1) or long incubation hepatitis (60-90 days/MS2). In the fifties and sixties, human experimentation was relatively common and generally condoned. Remarkably, JAMA Editorial comments were on line<sup>7</sup>.

### **II- THE BIG BANG: DISCOVERY OF HEPATITIS B VIRUS.**

#### **1- Australia Antigen and HBV structure**

In 1963, Baruch Blumberg, at NIH (National Institute of Health), observed an unusual reaction between the serum of a poly-transfused

hemophiliac and that of an Australian aborigine in an immunodiffusion gel. He thought to have identified a new lipoprotein. But the red staining of this reaction was different<sup>8</sup>. The new antigen was coined Australian antigen (AU). Serendipity of a lab technician turning yellow together with follow up studies prompted Blumberg to suggest in 1967 that Australia antigen was indeed linked to viral hepatitis<sup>9</sup>. In 1968, Alfred Prince at the New York Blood Center also reported by immuno-electrophoretic<sup>10</sup>. The AU Ag was demonstrated as virus like particles<sup>10</sup>. In 1970, David Dane identified the virion called as Dane particle<sup>11</sup>.

The protective role of anti-HBs immunoglobulins was documented for the prophylaxis of exposed health care workers and needle stick exposure. Blumberg soon conceived the principle of the first generation vaccine that he predicted could be obtained from high titer HBs antigen plasmas. The proof of concept was demonstrated in chimpanzees and Blumberg was awarded the Nobel Prize in Medicine in 1976. The vaccine was soon developed<sup>12</sup>.

In France, Philippe Maupas developed the 1st at the Pasteur Institute<sup>13</sup>. Finally, **cloning of HBV** was achieved by Pierre Tiollais from the Pasteur Institute in Paris opened the way for genetic engineering vaccine. This also led to fine molecular studies identification of 8 genotypes and high sensitivity HBV DNA testing.

#### **2- HBe Ag negative mutants**

Careful clinical-virological studies soon identified a subgroup of HBV carriers negative for HBe antigen but presenting an active disease<sup>14</sup>. Later, mutations occurring in one of two sites in the pre-core region were described<sup>15,16</sup>.

#### **3- Virological assays and occult hepatitis B**

Thanks to the understanding of viral structures highly sensitive diagnostic tools have been developed especially the exquisitely sensitive real time PCR with its large dynamic range enabling the optimal monitoring of

antiviral therapy. This led to the identification of a new form of hepatitis B designated occult hepatitis B characterized by negativity of HBs Ag in the presence of HBV DNA in the liver and in serum. This cryptic hepatitis B form is relevant since it favors oncogenicity but is also susceptible of reactivation<sup>17,18</sup>.

#### **4- Hepadnaviruses**

HBV was only transmissible to chimpanzees. The probability of its transmission to small primates is a recent breakthrough<sup>19,20</sup>. Other animal Hepadnavirus wrer identified in woodchuck, Tupaias but also birds (ducks, herons, geese), and latest in bats.

### **III- IDENTIFICATION OF HEPATITIS DELTA VIRUS (HDV)**

Mario RIZZETTO in Torino demonstrated in 1977, by liver immunostaining, a new nuclear antigen distinct from HBc antigen. Since this antigen was distinct from HBcAg and HBe Ag, it was named Delta antigen. This marker was associated with specific HBV clinical forms<sup>21,22</sup>. HDV is endemic in certain populations and is mysteriously spread in Great Equatorial Forests of Amazonia and Central Africa where it is still responsible for fulminant hepatitis outbreaks<sup>23</sup>.

Although affecting 25 million people worldwide HDV remains a neglected disease.

### **IV- IDENTIFICATION OF HEPATITIS A VIRUS (HAV)**

As early as 1979, Fritz Deinhardt succeeded to transmit clinical and histological short incubation hepatitis to marmosets<sup>24</sup>. The absence of HBs antigen helped in the identification of the agent of epidemic hepatitis characterized clinically and epidemiologically as a orofecal infection.

In 1977, Stephen Finestone working at NIH and Kapikian who worked with immune-electron microscopy, succeeded in identifying a new agent in stool specimens from acute hepatitis A outbreaks (25). Soon after, specific serology

for HAV antigen in stools and HAV antibody in serum (IgM and IgG) was developed.

### **V- HEPATITIS C VIRUS (HCV)**

#### **1- Identification of non-A non-B hepatitis**

In 1974, soon after the identification of HAV, the groups of Purcell and Finestone at NIH and Prince at the New York Blood Center independently stressed that most post-transfusion hepatitis were HBs negative and therefore were neither consecutive to HAV nor to HBV infections. They were designated non-A non-B hepatitis<sup>26,27</sup>.

Experimental transmission to chimpanzees was successfully achieved by several groups with well characterized inocula from pedigreed transfusion hepatitis cases but also, anti-hemophilic Factor VIII and IX which were readily infectious and contributed to fully characterize the post-transfusion hepatitis chimpanzee model<sup>28</sup>.

#### **Identification of HCV: the molecular virology revolution.**

The final identification of HCV was made by Michael HOUGHTON and the group of Daniel BRADLEY at the Center for Disease Control (CDC), Atlanta, Georgia. In fact this discovery opened the area of a new dimension in virus discovery: **the molecular virology revolution**<sup>29</sup>. Then, HCV and its nucleic acid structure were identified in 1989. The International Taxonomy Committee classified HCV in the new genus of hepaciviruses in the family of Flaviridae.

#### **VI- DISCOVERY OF HEV**

The study of large epidemics in India, China, suggested the existence a peculiar water borne hepatitis with short incubation distinct from HAV and HCV. Clinically one of the hallmarks of this form of hepatitis was the high mortality (20 %) among pregnant women at the third trimester. A unique and giant waterborne epidemic raised major attention when in December 1955, 29300 residents of New Delhi Suburb<sup>30,31,32</sup>. Mikhail BALAYAN, a Russian virologist from the Poli-

omyelitis Institute in Moscow, reported about his self-inoculation prompted by an outbreak in Tashkent<sup>33</sup>.

Nowadays, HEV is the only one of all hepatitis viruses showing animal reservoirs. The main one is in pigs and **HEV should be now considered as a zoonosis** as confirmed by phylogenetic studies that could trace uncooked meat of pigs and deers to human outbreaks.

## VII- VACCINE AND TREATMENTS

### 1- HBV Vaccine

Soon after the identification of hepatitis B, and its antigens, immunization was on the agenda on both sides of the Atlantic<sup>35,36</sup>. Large clinical efficacy studies of this HB vaccine were by Szmunn and co-workers in the New-York homosexual MSM community<sup>37</sup>. Following the cloning of HBV, this first wave of first generation plasma derived vaccine soon followed the cloning of HBV and a recombinant vaccine.

The implementation of vaccine and the famous landmark studies of Beaseley in Taiwan confirmed its dramatic efficacy in the reduction of hepatocellular carcinoma.

### 2- Milestones in HBV treatment

#### a) History

In the fifties therapy for acute hepatitis was strict/absolute bed rest. Thomas Chalmers during the 1950-53 corean war<sup>38</sup> demonstrated that it was both unwarranted and detrimental (most cases were of course probably due to HAV). Soon after in the early sixties the tradition was to treat all hepatitis cases by steroids since that normalized ALT<sup>39</sup>. This study ended the practice in most but not all countries for acute hepatitis, but not for chronic cases and it is only in 1981, when it was demonstrated that steroids were deleterious<sup>40</sup>.

The First approved medication for HBV was the standard interferon alpha 2a/2b in 1992 followed by the introduction of lamivudine in 1998 and 2002<sup>41</sup>.

#### b) Interferon alpha

Peg-interferon alpha 2a and alpha 2b were introduced in 2005 as a finite duration therapy for HBeAg positive patients providing seroconversion in about 30 %. But the rate of HBsAg seroconversion remained low (5-7%) up to 10-12 % 3 to 5 years later.

#### c) Oral antivirals : Nucleoside analogs

The First drug to show efficacy was VIDARABINE MONOPHOSPHATE. Unfortunately the activity was limited by side effects. Finally in the mid-1990s reverse transcriptase inhibitor **LAM-IVUDINE** extensively used in **the treatment of HBV**<sup>42</sup>, however it soon appeared that resistance developed rapidly within a few months.

Rapidly, adefovir-dipivoxil was demonstrated as active against Lamivudine resistant strains. Unfortunately its use was limited by its nephrotoxicity and resistance profile.

The new generation of nucleoside/nucleotide with fortunately high genetic barrier resolved resistance limitations. Indeed **ENTECAVIR** and **TENOFOVIR** provide optimal viral suppression with limited side effects. Remarkably durable viral suppression is associated with reversibility of hepatic fibrotic lesions even at the early stage of cirrhosis with dramatic histological improvement. These drugs have also revolutionized the management of HBV liver transplantation by controlling HBV recurrence together with anti-HBs immunoglobulin. Remarkably there is one situation that illustrates the existing potential of cure for chronic HBV infection with frequent HBsAg clearance and seroconversion associated with cure. This is polyarteritis nodosa<sup>43,44,45</sup>.

### 3- Treatment of chronic hepatitis C

The first therapy success in hepatitis C by Jay Hoofnagle preceded the identification of the virus. Despite the proof of concept results were poor since less than 10 % of patients normalized their transaminases durably without a relapse. Then Ola Weiland from Stockholm showed that **RIBAVIRIN** had some activity on Flaviviruses<sup>46</sup>. Combining ribavirin with

interferon alpha increased therapy responses from 17 to 40 %<sup>47,48</sup>. In 2000, the peg-interferon provided an additional 20 % benefit when combined with RIBAVIRIN (SVR).

Thanks to in vitro cellular models of HVC replication combined with the identification of the full cycle of HCV replication and its enzymes made it possible to design optimal drugs<sup>49</sup>. The first generation antiproteases, **BOCE-PREVIR** and **TELAPREVIR**, increased SVR

by 30 %. Second and third generation direct antivirals (DAAs) combinations are now achieving over 90 % of SVR for all genotypes after only 3 months of treatment and IFN free regimens are coming of age.

Contrary to HIV these combinations are able to eradicate the virus and equate to cure for most patients. Moreover like for HBV clearance of virus is associated with regression of fibrotic and inflammatory lesions.

#### REFERENCES

- 1) Payen JL. "De la jaunisse à l'hépatite C, 5000 ans d'histoire". Editions EDK Paris. 2002.
- 2) Payen JL, Rongières M. "History of hepatitis. I. From jaundice to viruses. Rev Prat. 2002 Dec; 1;52(19):2097-137.
- 3) OON GCJ. "Viral hepatitis - The silent killer". Annals Academy of Medicine. 2012; 41:279-80.
- 4) Tygstrup N. "Viral Hepatitis". Clinics in Gastroenterology. 1980;3:281.
- 5) Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, et al. "A serological follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army". N Eng J Med 1987;316:965-70.
- 6) MacCallum F. "Homologous serum hepatitis". Lancet 1947;2:691-2.
- 7) Krugman S, Giles J, Hammond J. "Infectious hepatitis - Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological type of infection". JAMA 1967;200:365-73.
- 8) Alter HJ. "The road not taken or how I learned to love the liver : a personal perspective on hepatitis history" doi:10.1002/hep.26787.
- 9) Blumberg BS, Alter HJ, Visnich A. "A "new" antigen in leukemia sera". JAMA 1965;191:541-546.
- 10) Prince A. "An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1968;60:814-21.
- 11) Dane D, Cameron CN, Briggs M. "Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis". Lancet 1970;1:695-8.
- 12) Blumberg BS. "Hepatitis B : The hunt for a killer virus". Princeton University Press, New Jersey, 2003.
- 13) Magnius L, Espmark J. "New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the "Le Bouvier" determinants. J. Immunology 1972;109:1017-21.
- 14) Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al. "Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe". Gastroenterology 1986;90:1268-73.
- 15) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. "Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection". Lancet 1989;2:588-91.
- 16) Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Trépo C. "Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant : possible contribution of a single nucleotide in the precore region". J Virol. 1993 Sep;67(9):5402-10.
- 17) Chérin I, Guillaud O, Chevallier P, Trépo C. "Close monitoring of serum, DNA levels and liver enzymes levels is most useful in patients with occult HBV infection". J Hepatol. 2009; 51(4):824-5.
- 18) Chérin I, Trépo C. "Clinical impact of occult HBV infections". J Clin Virol. 2005 Dec;34 Suppl 1:S15-21. Review.
- 19) Dupinay, T. et al. "Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among Macaca fascicularis from Mauritius Island". Hepatology (2013) doi:10.1002/hep.26428.
- 20) Bukh J, Lanford RE, Purcell RH. "Persistent Human Hepatitis B Virus Infection in Cynomolgus Monkeys: A Novel Animal Model in The Search for a Cure?". Editorial - Hepatology (J. Bukh May 23, 2013) doi: 10.1002/hep.26560.
- 21) Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trépo C, Bonino F, et al. "Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (Delta/anti-Delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers". GUT 1977;18:997-1003.
- 22) Purcell RH. "The discovery of the hepatitis viruses". Gastroenterology 1993;104:955-63.
- 23) Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Parana R, Prata A, Barberino JS, Trépo C. "Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil - Labrea hepatitis - and in Central Africa - Bangui hepatitis". Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Juil-sept 1992;25(3):155-160.
- 24) Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. "Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of diseases, serial passages, and description of liver lesions". J Exp Med 1967;125:673-88.
- 25) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. "Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of virus like antigen associated with acute illness". Science 1973;200:365-373.
- 26) Prince A, Brotman B, Grady G et al. "Long incubation post transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus". Lancet 1974;2:2416.
- 27) Feinstone S, Kapikian A, Purcell R, Alter H, Holland P. "Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B". N Engl J Med 1975;292:767-70.
- 28) Bradley D, MacCausland K, Cook E, Shable C, Erbert J, Maynard J. "Post transfusion non A-non B hepatitis in chimpanzees : physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus". Gastroenterology 1985;88:773-9.
- 29) Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-brone non A-non B viral hepatitis genome". Science 1989;244:359-62.
- 30) Wiewanath R. "Epidemiology : infectious hepatitis in Delhi 1955-56". Indian J Med Res 1957;45 (Suppl.1):1-29.
- 31) Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. "Epidemic and endemic hepatitis in India : evidence for non A- non B hepatitis virus etiology". Lancet 1980;2:876-9.
- 32) Khuroo M, Deurmeyer W, Zargar S, Ahanger MA, Shah MA. "Acute sporadic non A-non B hepatitis in India". Am J Epidemiol 1983 ;118 :360-4.
- 33) Balayan M, Andajaparidze A, Savinskaya S et al. "Evidence for a virus in non A-non B hepatitis transmitted via the fecal-oral route". Intervirology 1983;20:23-31.
- 34) Krawczynski K, Bradely D. "Enterically transmitted non A-non B hepatitis : identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques". J Infect Dis 1989;159:1042-9.
- 35) Krugmann S, Giles JP, Hammond J. "Viral hepatitis, type B (MS-2 strain) prevention with specific hepatitis B immune serum globulin". JAMA 1971;218:1665-70.
- 36) Soulier JP, Biatix C, Couroucé AM, et al. "Prevention of virus B hepatitis (SH hepatitis)". Am J Dis Child 1972;123:429.
- 37) Szmunn W, Stevens C, Harley E, et al. "Hepatitis B vaccine : demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United-States". N Engl J Med 1980;303:833-41.
- 38) Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynolds WE, Cigarroa JG, Jr, Deane N, Reifstein RW, Smith CW, Davidson CS, Maloney MA, Bonnel M, Niya M, Stang A, McD. O'Brien A. "The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities". J Clin Invest. 1955 July; 34(7 Pt 2): 1163-1235
- 39) Blum AL, Stutz R, Haemmerli UP, Schmid P, Grady GF. "A fortuitously controlled study of steroid therapy in acute viral hepatitis" The American Journal of Medicine (Vol.47, Issue 1) July 1969; 82-92.
- 40) Lam KC, Lai CL, Trepo C, Wu PC. "Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis". N Engl J Med. 1981 Feb 12;304(7):380-6.
- 41) Brunetto MR, Oliveri F, Colombaro P, et al. "Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon-alpha". J Hepatol 1995;22:42-4.
- 42) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. "Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States". N Engl J Med 1999;341:1256-63.
- 43) Prince AM, Trepo C. "Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa". Lancet 1971;1:1309-12.
- 44) Trepo C, Amiri M, Guillevin L. "Extrahepatic manifestations of hepatitis B infection". In : Thomas HC, Loc AS, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editors. Viral Hepatitis 4th ed. Wiley Blackwell;2013.
- 45) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie AM, Peters MD, Waggoner JG, et al. "Treatment of chronic non A-non B with recombinant human alpha interferon. A preliminary report". N Engl J Med 1986;315:1575-8.
- 46) Reichard O, Andersson J, Schwarcz R, Weiland O. "Ribavirin treatment for chronic hepatitis C". Lancet. 1991 May 4;337(8749):1058-61.
- 47) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, et al. "A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C". Hepatology 2001;34:395-403.
- 48) Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. "Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial". Lancet 2001;358:358-65.
- 49) Schinazi RF, Bassit C, Gavegnano C. "HCV drug discovery aimed at viral eradication". J Viral Hepatitis 2010;17:77-90.

# Manejo da transição das doenças hepáticas diagnosticadas na infância para a idade adulta



**GILDA PORTA**  
Professora Livre Docente em Pediatria USP

Grupo de Hepatologia / Transplante hepático  
H. Menino Jesus/ H. Sírio Libanês

Um aumento considerável de pacientes portadores de doenças hepáticas da infância sobreviveram até fase adulta neste últimos 20 anos. Isto muito provavelmente é decorrente do diagnóstico etiológico mais preciso e tratamento precoce. Em decorrência disto hepatologistas de adultos devem ter melhor conhecimento no espectro das doenças hepáticas da infância para tratar-lhes adequadamente. Atualmente é muito importante a fase de transição da faixa etária pediátrica para o adulto. Não devemos considerar transferência e sim transição. Este momento é muito importante porque na fase da adolescência há diminuição da adesão, além da conscientização da doença crônica que pode muitas vezes ser consideradas graves e progressivas levando a sérios problemas psicológicos. Esta fase deve ser lenta preparando os jovens se tornar independentes, assumindo um papel mais ativo no cuidado com a doença e medicamentos de uso contínuo<sup>1,2,3</sup>.

Descreveremos algumas doenças hepáticas mais frequentes da infância que podem ser vistas na faixa etária adulta<sup>4</sup>.

## 1. Atresia biliar:

É o resultado final de um processo inflamatório, destrutivo, idiopático que acomete vias biliares intra e extra hepáticas, levando a fibrose e obliteração do trato biliar. Na maioria dos casos evolui para cirrose biliar. É a causa

mais comum de colestase neonatal, sendo a maior indicação de transplante hepático na infância. O diagnóstico deve ser feito nas primeiras 4 a 6 semanas de vida e clinicamente caracteriza-se pela tríade icterícia, colúria e acolia fecal. Progredir rapidamente para cirrose biliar e o óbito ocorre nos primeiros 2 anos de vida na ausência de tratamento precoce com a cirurgia de Kasai (portoenterostomia). As complicações que podem ocorrer na fase adulta são a hipertensão portal, síndrome hepatopulmonar, colangites de repetição e evolução para colangite esclerosante intra-hepática. As indicações para transplante hepático em adultos com atresia biliar são decorrentes destas complicações. Raramente há evolução para hepatocarcinoma. O seguimento com métodos de imagem e alfa fetoproteína sérica é obrigatória anualmente.<sup>5</sup>

## 2. Colestases familiares<sup>6,7</sup>

As colestases familiares intra-hepáticas compreendem um grupo heterogêneo de doenças genéticas autossômicas recessivas, crônicas, que na grande maioria das vezes se iniciam precocemente na infância com características clínicas semelhantes, mas patogênese e implicações prognósticas diferentes. Em relação à patogênese, podem ser decorrentes de alterações na embriogênese, no transporte canalicular (ácido biliar ou fosfolípido) ou na biossíntese dos ácidos biliares. Isoladamente, essas

entidades são raras, mas em conjunto são comuns. Podem estar presente em adultos, e se apresentam com episódios de colestase e/ou prurido podendo ser desencadeados por pílulas anticoncepcionais, gravidez, antibióticos. Atualmente há 6 tipos de acordo com os defeitos genéticos de transportadores canaliculares. O diagnóstico é variável, podendo se iniciar nos primeiros meses de vida com colestase, prurido intratável (após 6 meses de vida) e falência hepática. Outras manifestações podem se iniciar mais tardiamente, sem icterícia, com prurido, e presença de cálculos biliares. Diarréia crônica pode ocorrer na colestase tipo 1 e pode evoluir até a fase adulta. Os exames laboratoriais mostram para os tipos 1, 2, 4, 5 e 6 níveis normais de GGT. Somente no tipo 3 a GGT está elevada. Evolução para a idade adulta é rara na colestase tipo 2, 4,5 pois estas doenças são muito graves ainda nos primeiros anos de vida, levando a óbito ou transplante hepático.

Na colestase tipo 3 as manifestações podem se iniciar na idade adulta, com colelitíase (com baixo teor de fosfolípido), colestase induzida por drogas e colestase da gravidez (pacientes heterozigotos). Os achados laboratoriais mostram elevação de BD, das transaminases e da GGT. Como a GGT é elevada, em adultos, o diagnóstico diferencial é com colangite esclerosante. Atualmente a colestase familiar tipo 3 deve ser sempre pesquisada em adultos com prurido, GGT elevada e níveis variados de elevações de transaminases e bilirrubinas. A histologia hepática mostra proliferação ductal, infiltrado inflamatório, fibrose portal e periportal, podendo ter progressão para cirrose. O diagnóstico das colestases familiares é feito através do sequenciamento genético. O tratamento é de suporte e relaciona-se às consequências da colestase e da hepatopatia progressiva.

A derivação biliar externa parcial e a exclusão do íleo terminal podem ser consideradas nos pacientes com prurido de difícil controle nas colestases tipo 1 e 2 na infância. Tratamento clínico pode ser com ácido ursodesoxicólico com melhora da função hepática e do prurido. O transplante hepático é necessário em muitos casos.

## 3. Síndrome de Alagille<sup>8,9</sup>

É a colestase familiar intra-hepática mais frequente, com padrão autossômico dominante. Na grande maioria das vezes decorre de mutações do gene JAGGED-1, localizado no braço curto do cromossomo 20. Em geral

o diagnóstico é realizado na primeira infância, com icterícia às custas de BD, colúria, hipocolia/acolia fecal. Pode haver evolução para colestase crônica com prurido que pode ser leve ou muito intenso e cirrose hepática. Esta síndrome pode ser vista em adultos com sinais de colestase crônica, icterícia, e prurido. Outras anomalias são muito frequentes como cardiopatia congênita (mais frequente estenose de um ramo periférico da artéria pulmonar); anomalias esqueléticas (vértebras em forma de asa de borboleta); presença de embriotoxon posterior, fâcies característica com nariz plano com a ponta bulbosa, olhos profundos e espaçados, mandíbula pequena com queixo pontiagudo, rima bucal para baixo e fronte proeminente. O diagnóstico baseia-se no achado de pelo menos três das características descritas. Podem ocorrer complicações decorrentes da colestase, como deficiência de vitaminas lipossolúveis e doença óssea. Outras anormalidades podem ser encontradas como: voz estridente e aguda; nefropatias; insuficiência pancreática; baixa estatura, retardo mental; acometimento auditivo; hipogonadismo. Aparecimento de xantomas é secundário, decorrente da colestase crônica. Os achados bioquímicos mostram elevação em graus variáveis da BD, aminotransferases, GGT, ácidos biliares e colesterol. As alterações histopatológicas mostram ductopenia com ou sem cirrose. O prognóstico é variável. A progressão para cirrose ocorre em 10% a 20% dos casos e para carcinoma hepatocelular principalmente na fase adulta. O manejo terapêutico em qualquer idade inclui prevenção e tratamento das complicações da colestase crônica e das manifestações extra-hepáticas. A resposta com ácido ursodesoxicólico e a rifampicina no prurido é variável. Nos casos em que não há resposta ao tratamento clínico ou com prurido intratável a cirurgia de derivação biliar parcial e o transplante hepático devem ser considerados, para melhora da qualidade de vida.

## 4. Deficiência de Alfa-1 antitripsina<sup>10,11</sup>

A deficiência de alfa-1-antitripsina (def. A1-AT) é a doença genética mais frequente da infância, autossômica recessiva. Apenas 10-15% dos acometidos desenvolvem doença hepática sendo a principal causa genética que leva a transplante hepático.

O evento inicial do dano hepático é o acúmulo anormal da A1-AT mutante Z (A1-AT-Z) dentro dos hepatócitos por apresentar uma conformação anormal. Em consequência há acúmulo desta proteína no RE e que correspon-

de aos glóbulos de A1-AT observado na microscopia em fragmentos de fígado.

As manifestações clínicas são inespecíficas, podendo se iniciar ainda nos dois primeiros meses de vida com quadro de colestase, ou, mais tardiamente, em adolescentes e adultos jovens, com sinais de doença hepática crônica avançada. São considerados indicadores evolutivos desfavoráveis: aumento dos níveis de bilirrubina direta persistente, hepatomegalia de consistência aumentada e endurecida, esplenomegalia, tempo de protrombina prolongado e níveis diminuídos de albumina sérica. Estes sinais definem o momento exato do transplante hepático.

A maioria dos adultos com def. A1-AT são assintomáticos, ou apresentam níveis de enzimas hepáticas com alterações mínimas. A def a1-AT é um fator de risco para o desenvolvimento de cirrose em adultos e a prevalência com fenótipo ZZ varia de 2 a 43% dos casos e pode haver evolução para hepatocarcinoma. Níveis de alfa-1 globulina sérica estão diminuídos, a dosagem de Alfa 1 AT sérica é baixa e a fenotipagem é o padrão ouro para o diagnóstico. Fenótipos que levam a def A1-AT são: PIZZ, PiZS, PiSS. A histologia hepática mostra glóbulos citoplasmáticos corados intensamente pelo PAS, e alterações como esteatose, cirrose hepática e mais raramente hepatocarcinoma. Não há tratamento específico. Nos casos que evoluem com falência hepática ou hepatocarcinoma deve-se indicar transplante hepático.

**4. Outras doenças metabólicas podem estar presentes em adultos (tabela 1)**

Tabela 1: Doenças metabólicas que acometem adultos <sup>4</sup>

Doença	Defeito genético	Achados clínicos
Glicogenoses	Tipo 1 – Glicose -6 -fosfatase	Hepatomegalia, acidose láctica, hipoglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia <b>Tratamento:</b> maisena crua, dieta sem lactose, frutose e sacarose. <b>Monitorar:</b> risco de adenoma hepático
	Tipo III- enzima derramificadora	Hipoglicemia, cetose, hepatomegalia <b>Tratamento:</b> maisena crua, dieta hiperproteica <b>Monitorar:</b> risco de adenoma hepático, cirrose hepática
	Tipo IV – enzima ramificadora	Hepatoesplenomegalia, hipoglicemia. Cirrose <b>Tratamento:</b> transplante hepático
Deficiência de lipase ácida lisossomal	Doença autossômica recessiva	Esteatose microgoticular, Cirrose hepática. Hipercolesterolemia. HDL baixo, LDL elevado, hipertrigliceridemia, enzimas hepática pouco alteradas. <b>Tratamento:</b> enzimas de reposição. Transplante nos pacientes com falência hepática
Doenças do ciclo da uréia	Def. ornitina transcarbamilase Def. arginino succinase sintetase Def. arginino succinase liase Def. Carbamil fosfato sintetase 1 Def Arginase	Hiperamonemia, convulsões Hiperamonemia, convulsões Hiperamonemia, convulsões Hiperamonemia, convulsões

**5. Hepatite autoimune (HAI) / colangite esclerosante autoimune (CEA) <sup>12,13</sup>**

Estas doenças podem acometer adultos, crianças e adolescentes. Há diferenças quanto a prevalência dos tipos na infância e no adulto. Na infância apesar do predomínio do tipo 1 ( fator anti núcleo positivo associado ou não ao anti-músculo liso), o tipo 2 ( presença de anti-LKM1) é muito mais comum do que no adulto. As manifestações clínicas são diferentes, sendo a forma aguda e fulminante mais frequente na criança e adolescente jovem. Hipertensão portal é mais comum nos adultos com HAI.

A CEA tem manifestações laboratoriais semelhantes a HAI, porém GGT mais elevada, colangioressonância com alterações nas vias biliares intra e/ou extra-hepáticas e pior resposta a prednisona e azatioprina.

O tratamento da HAI é semelhante a do adulto com a combinação de prednisona e azatioprina e ursodexolico nos casos de CEA. Casos refratários podem ser tratados com outras medicações como micofenolato mofetila, inibidores de calcineurina ( ciclosporina, tacrolimus). As recaídas são frequentes e iguais em qualquer faixa etária. Transplante hepático está indicado em cerca de 5-10% dos casos. Aproximadamente 20% dos pacientes com CEA vão para transplante hepático. Raramente há suspensão do tratamento e nunca na HAI tipo 2.

**6. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) <sup>14,15,16</sup>**

A obesidade é uma doença crônica que cresce de forma epidêmica em todo o mundo e em todas as idades. No Brasil, nos últimos 30 anos, o número de crianças e adolescentes de ambos os sexos com sobrepeso e obesidade aumentou de 4 para 18% e de 7,5 para 15,5%, respectivamente. A obesidade na infância associa-se à sua persistência na vida adulta e também a uma série de co-morbidades como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática, alterações do metabolismo da glicose, problemas ortopédicos, apneia do sono, síndrome dos ovários policísticos e problemas psicossociais. Pode se apresentar como esteatose hepática simples (EH) e esteato-hepatite e evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Os pacientes são geralmente assintomáticos e o diagnóstico da esteatose é realizado por métodos de imagem (ultrassonografia abdominal, ressonância magnética). Dois padrões histológicos podem ser encontrados na infância. **Tipo 1-** (padrão tipo “adulto”): com esteatose

com balonização e /ou fibrose perisinusoidal, ausência de inflamação portal ou periportal. **Tipo 2-** (“padrão infantil”): esteatose, presença de inflamação portal ou periportal sem balonização ou fibrose perisinusoidal. Mais recentemente a presença de inflamação portal está associado com doença avançada de DHGNA na infância e achados de síndrome metabólica.

As opções de tratamento ainda são limitadas. Exercícios físicos diários, mudanças nos hábitos alimentares com dietas com baixa quantidade de calorias são intervenções importantes para diminuir os efeitos da DGNA. Pacientes com obesidade mórbida, sem cirrose hepática e particularmente em adolescentes, a cirurgia bariátrica é uma opção atualmente aceita. Equipe multiprofissional é fundamental no acompanhamento das crianças obesas com ou sem cirurgia bariátrica.

**7. Doença de Wilson <sup>17,18,19</sup>**

Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva, cuja mutação está no gene ATP7B localizado no cromossomo 13. Os sintomas e/ou alterações de enzimas hepáticas podem se iniciar ainda na infância a partir de 1 ano de idade e a maioria não apresenta sintomas. Pode haver manifestações clínicas de hepatite aguda, doença hepática crônica, insuficiência hepática aguda em qualquer idade. Alterações neurológicas são raras na infância diferente do que acontece no adulto assim como a presença de anel de Kayser-Fleischer. Quando o diag-

nóstico é realizado na infância e o tratamento é iniciado precocemente os pacientes evoluem bem, atingem a idade adulta com boa qualidade de vida.

O diagnóstico laboratorial mostra níveis baixos de ceruloplasmina, cobre urinário de 24 hs maior 100 ucg/24 hs e após teste D-penicilamina > 1000 ucg/24 hs. Biópsia hepática pode mostrar esteatose, hepatite crônica, cirrose hepática e cobre em tecido hepático maior que 250 ucg. Como o diagnóstico clínico laboratorial pode ser difícil, o sequenciamento genético pode auxiliar no diagnóstico da doença

O tratamento é igual ao de adulto com uso de D-penicilamina, trientina, sulfato ou acetato de sódio e piridoxina. Transplante hepático está indicado nos casos de insuficiência hepática aguda, nos casos refratários ao tratamento clínico.

**Conclusões:**

Doenças hepáticas da infância que até pouco tempo pareciam ser exclusivas desta faixa etária atualmente se prolongam até a idade adulta com tratamentos e complicações decorrentes de cada enfermidade. Os hepatologistas de adultos atualmente deverão estar mais atentos às doenças hepáticas que se iniciam na faixa etária pediátrica, levando-se também em consideração o período de transição. Portanto é fundamental uma equipe multiprofissional para auxiliar a transição.

**BIBLIOGRAFIA**

- Shemesh E et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics* 2004;113:825-832.
- Kieckhefer GM, Trahms CM. Supporting development of children with chronic conditions: from compliance toward shared management. *Pediatr Nurs* 2000;26:354-363.
- Fredericks EM et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:944-953
- Joshi D, Gupta N, Samyn M, et al The management of childhood liver diseases in adulthood. *J, Hepatol* 2017 ;66(3):631-644
- Balistreri, W.F. Neonatal cholestasis: medical progress. *J. Pediatr.* 1985;106:171-183
- Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, Lammert F. Genetics determinants of cholangiopathies: Molecular and systems genetics. *Biochim Biophys Acta.* 2018 ;1864:1484-1490
- van der Woerd WL, Houwen RH, van de Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 7;23(5):763-775.
- Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic Review: the Epidemiology, Natural History and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar 14
- SC Ling. Congenital cholestatic syndromes: What happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007; 21(11):743-751
- Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):877-885
- Mitchell EL, Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(3):243-252
- Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Paediatric Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis* 2015;33(suppl 2):36-46
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-360
- Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(4):397-402
- Mann JP, Valenti L, Scorletti E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis.* 2018 ;38(1):1-13
- Padilha PC, Rocha HF, Alves N, et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(4):387-93.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *European Association for Study of Liver. J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671-85.
- Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson’s disease: a review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015 ; 7(29):2859-70
- Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson’s disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6419-31.





# Situação especial para transplante de fígado: um panorama do que vem acontecendo no Brasil.



**JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA**  
 Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Chefe dos Serviços de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio e do Hospital São Carlos; Membro da Câmara Técnica de Transplante de Fígado do SNT/MS



**HUDA M NOUJAIM**  
 Médica cirurgiã de Transplantes de Órgãos Abdominais, atuando nos Hospitais Leforte, Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Beneficência Portuguesa em São Paulo.

Em julho de 2006, após ampla discussão na Câmara Técnica Nacional (CTN) do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), foi implantado o sistema MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) no Brasil, substituído a priorização cronológica. Esse escore quantificado por 3 parâmetros ( creatinina, bilirrubina total e RNI) é simples e objetivo. Foi um grande avanço, pois pacientes mais graves passaram a ser transplantados. Esse sistema, de acordo com a portaria de 2009, prioriza carcinoma hepatocelular, tumor neuroendócrino metastático, heman-

gioma gigante e doença policística com síndrome compartimental, síndrome hepatopulmonar, adenomatose múltipla irrissecável, polineuropatia amiloidótica familiar e outras condições metabólicas.

O carcinoma hepatocelular (CHC), em pacientes com cirrose hepática, corresponde a cerca de 30% das indicações de transplante no Brasil. De acordo com a última portaria do SNT de 2009, o CHC precisa estar dentro dos Critérios de Milão (nódulo único < 5 cm ou até 3 nódulos < 3 cm), sem invasão macro-

vascular, e sem doença extra-hepática comprovada por Tomografia de tórax e cintilografia óssea. O diagnóstico é por imagem, baseado nos Critérios de Barcelona. No Brasil, diferente da Europa e Estados Unidos, nódulos mesmos típicos de CHC menores que 2 cm não são contabilizados. É preciso que seja comprovado que o tumor não pode ser tratado com sucesso por ressecção. Os critérios de irrissecabilidade definidos pela CTN são cirrose descompensada, caracterizada por Child B ou C ou escore MELD maior que 10. Tumores múltiplos ou com hipertensão portal avançada também são considerados como de alto risco para ressecção. Esses casos são analisados pelas câmaras técnicas estaduais que emitem o parecer final baseado nessas diretrizes.

Posteriormente, observou-se que 15-20% dos pacientes com doenças hepáticas graves, não eram contempladas pelo MELD. Pacientes com CHC precoce recebiam pontuação extra, enquanto alguns pacientes com escore baixo, mas com alta mortalidade sem o transplante, não eram tratados. Em 2011, foi publicado o Consenso Francês sobre situações de exceção do MELD, onde os autores estabeleceram critérios para priorizar ascite refratária, encefalopatia, colangites de repetição e prurido intratável. Baseado nesse consenso, a CTN de transplante de fígado, estabeleceu diretrizes e elaborou formulários, que foram distribuídos para todas as centrais estaduais de transplantes.

As situações de exceção ao MELD passaram a ser analisadas de rotina pela CTN a partir de outubro de 2011. Ascite refratária, definida de acordo com o Clube Internacional de Ascite, é a condição mais solicitada pelas equipes de transplantes. Dos 335 casos avaliados em 2017, 218 (65%) apresentavam ascite refratária.

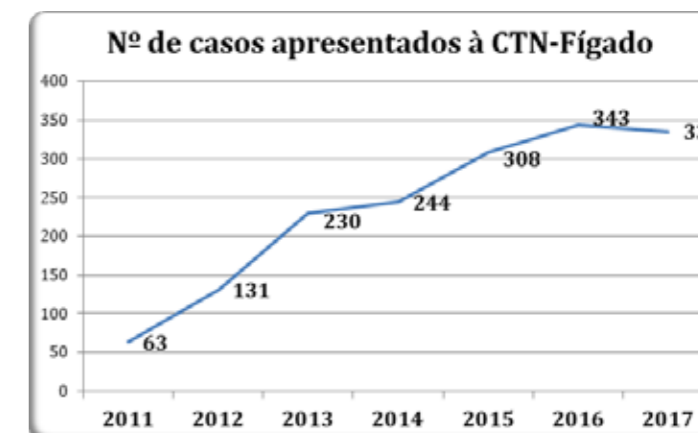
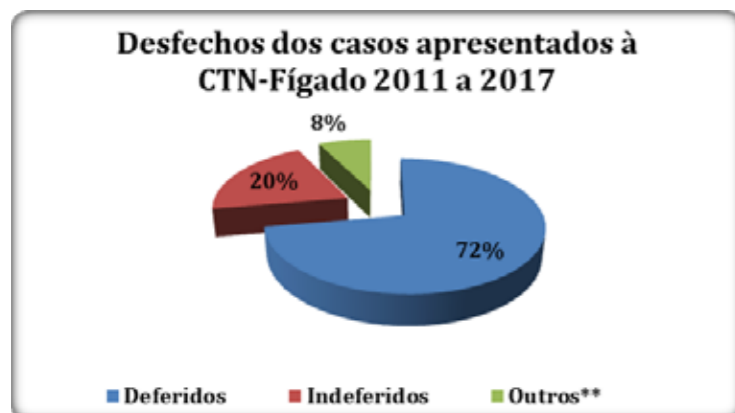


Gráfico 1 - Evolução do número de solicitações por situação especial

O processo de avaliação desses casos é prático e ágil. A equipe preenche os formulários padrões, elabora relatórios médicos, anexa laudos de exames, comprovantes de internação e procedimentos, específicos

de cada situação, e envia para a Central de Transplantes do seu Estado, que de imediato encaminha para o Sistema Nacional de Transplantes. O SNT, em forma de rodízio, escala um dos seus 9 membros da CTN para emitir um parecer dentro das diretrizes estabelecidas. O prazo máximo é de 3 dias úteis. Após o parecer, os outros membros tem o mesmo tempo para se manifestarem. Caso concorde com o parecer, não é necessário manifestação e o caso é deferido. O relator pode, a seu critério, solicitar opinião dos demais colegas. No entanto, se qualquer membro discordar do parecer, faz-se necessário a opinião dos demais membros. Nessa situação, o caso será deferido ou indeferido de acordo com a maioria simples.

Dos 1654 casos enviados para a CTN, no período de 2011 a 2017, 72% foram deferidos.

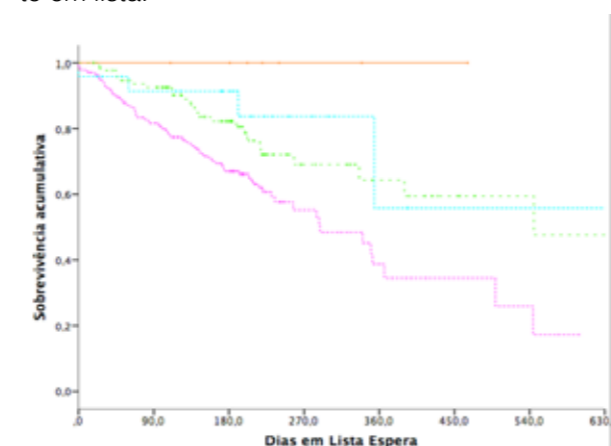


No período de 2011 a 2016, o SNT recebeu 1135 solicitações de situações especiais de exceção assim distribuídas: 59% (n=669) por ascite refratária, 31% (n=354) por encefalopatia persistente ou recorrente, 7% (n=81) por colangite de repetição e 3% (n=31) por prurido intratável. Neste mesmo período, ocorreu um aumento ascendente nas solicitações, que passaram de 61 casos em 2011 para 343, em 2016. Outro fator a se destacar, é a grande disparidade regional referente as solicitações entre os estados. Os cinco estados que mais solicitaram foram: São

Paulo com 60% (n=686), seguido por Ceará em 12% (n=140), Rio Grande do Sul em 9% (n=98), Rio de Janeiro em 7% (n=83) e Minas Gerais em 3% (n=35).

Foram analisados 10 anos de implantação do escore MELD no Brasil, desde julho 2006 a dezembro de 2016, no Estado de São Paulo, através de dados do SNT e da Central Estadual de Transplantes. Nesse período, ocorreram 5477 transplantes hepáticos, sendo 34% (n=1860) por todas as situações especiais e destas, 14% (n=262) por exceções do MELD assim distribuídas: ascite refratária (n=155), encefalopatia hepática (n=74), colangite de repetição (n=17) e prurido intratável (n=6). Vale ressaltar que neste período foram deferidos 425 casos e somente 62% (n=262) transplantados. A mortalidade em lista para os pacientes com ascite refratária variou de 33-40%, encefalopatia hepática de 22-31%, colangite de repetição de 14-28% e o grupo prurido intratável não teve óbito.

No gráfico abaixo, observa-se a probabilidade dos pacientes evoluírem à óbito em função dos dias que esperam pelo transplante em lista.



Sobrevivência em lista de espera por ascite refratária (AR), encefalopatia hepática (EH), colangite de repetição (CR), Prurido Intratável (PI) no Estado de São Paulo, p<0,001. Fonte - Central Estadual de Transplantes de São Paulo. hepática (EH), colangite de repetição (CR), Prurido Intratável (PI) no Estado de São Paulo, p<0,001. Fonte - Central Estadual de Transplantes de São Paulo.

No Estado do Ceará, 201 transplantes de fígado foram realizados em 2017, sendo 89 (44%) por situações especiais. Dentro dessas situações, 52 casos (58%) por CHC

, 26 (29%) por ascite refratária e 07 casos (7,8%) por encefalopatia. A quase totalidade desses pacientes foram transplantados entre 3-4 meses, com MELD corrigido entre 20-24. Essa situação é semelhante a maioria dos outros estados brasileiros e, bem diferente, da realidade do Estado de São Paulo.

### Diretrizes da CTN de fígado das situações de exceção do MELD

#### 1. Ascite refratária

Ascite refratária é definida por ascite persistente, mesmo com dieta pobre em sal, otimização das doses de diuréticos ou quando os diuréticos são suspensos por efeitos adversos. As doses máximas preconizadas diárias são 400 mg de espirolactona e 160 mg de furosemida. Os efeitos colaterais mais comuns que impedem essas doses são disfunção renal, encefalopatia e hiponatremia. É imprescindível, como comprovação de aderência do paciente à restrição de sal, uma dosagem de sódio urinário de 24 horas < 80 mmol/dia. Pelo menos 3 paracenteses de grande volume, nos últimos 3 meses, devem ser comprovadas com documentos. Alguns pacientes desenvolvem hidrotórax com necessidade de toracocentese de repetição; essa complicação aumenta risco de pneumotórax, hemotórax e empiema.

Deve ainda ser anexado um exame de imagem do fígado, com validade de 6 meses, excluindo a presença de carcinoma hepatocelular. Vários estudos mostraram que shunt portossistêmico transjugular intrahepático (TIPSS) é mais efetivo que paracentese para controlar a ascite; no entanto, não aumenta a sobrevivência quando comparado com paracenteses de repetição. Por outro lado, é um procedimento de alto custo, não disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS), na maioria dos serviços de transplante hepático. Por esses motivos, esse procedimento não é exigido pela CTN.

A implantação do MELD sódio nos Estados Unidos diminuiu a mortalidade em lista de espera, beneficiando principalmente os

pacientes com ascite. Estudos mostram que hiponatremia é um fator independente de mortalidade pré-transplante. A CTN aprovou, por unanimidade, há cerca de 4 anos, a implantação do MELD – Na no Brasil. No entanto, até o presente momento, o SNT/MS, não publicou a portaria para validar esse sistema.

#### 2. Encefalopatia Persistente

Encefalopatia crônica é relacionada com descompensação da função hepática e com escore MELD elevado. No entanto, uma parte desse grupo apresenta encefalopatia recorrente, mesmo com função hepática preservada e sem fatores precipitantes; nesse contexto, a encefalopatia é decorrente, geralmente, de um shunt cirúrgico ou de um largo shunt portossistêmico espontâneo.

Estudos demonstram que encefalopatia grau 2 ou mais na classificação de West-Haven, é fator independente de mau prognóstico em cirróticos. Pelos motivos expostos, esse grupo de pacientes precisa de um escore adicional para competir por um enxerto na fila de transplante.

A diretriz da CTN sugere que os seguintes pacientes podem receber pontuação especial:

Pacientes com encefalopatia crônica persistente ou episódica grau 2, não responsivos a tratamento clínico e sem fatores precipitantes (hemorragia, infecção, constipação), com documentação de internamento pelo menos por um agravo para grau 3 ou 4. Exame de imagem contrastado (TC ou RMN) evidenciando um largo shunt espontâneo (esplenorrenal, veia paraumbilical ou veia gástrica esquerda calibrosas) ou shunt cirúrgico (TIPPS, esplenorrenal ou outros). Relatório detalhado do médico assistente sobre intercorrências e internamentos. Necessário também relatório de um neurologista para afastar outras etiologias.

#### 3. Colangites de repetição

Colangite recorrente pode acontecer, prin-

principalmente, na cirrose biliar secundária, na colangite esclerosante primária e nas doenças biliares congênitas. Pode ainda ser secundária à complicações biliares pós-transplante de fígado, onde apresenta maior gravidade. Opções terapêuticas endoscópicas, percutâneas e cirúrgicas para correções de estenoses biliares já foram realizadas ou não são adequadas. Esses casos poderão ser priorizados pela CTN nas seguintes condições:

- a) Doença biliar refratária com 2 ou mais episódios de bacteriemia em um período de 6 meses;
- b) Doença biliar refratária com pelo menos 1 episódio grave com abscesso hepático ou a distância;
- c) Choque séptico ou infecção por bactérias multirresistentes

e candidatos a retransplante por complicações biliares intratáveis. Documentação comprobatória de internamentos e procedimentos realizados e laudos de exames de imagens devem ser anexados.

**4. Prurido intratável**

Prurido é uma condição relativamente comum nas cirroses colestáticas, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária. Pode ser controlado com fármacos como ácido ursodeoxicólico, colestiramina, rifampicina e sertralina. No entanto, em uma minoridade de pacientes, o tratamento clínico é ineficiente, e o prurido acarreta distúrbios do sono, lesões cutâneas com infecções e problemas psicossociais.

Dentre as situações aqui expostas, o prurido refratário apresenta o maior grau de subjetividade. Por esse motivo, a CTN adicionou ao formulário padrão, questionários específicos que devem ser respondidos pelo próprio paciente e por um médico dermatologista. Faz-se necessário o envio de fotos do tronco e membros, evidenciando lesões cutâneas crônicas ocasionadas pelo prurido intenso. É uma situação incomum e poucos casos são enviados para análise da CTN do SNT.

**Considerações finais**

Os dados confiáveis e concretos acima apresentados, retratam as situações especiais de exceção do MELD no Brasil.

Dentre uma análise profunda da situação atual, dois pontos são relevantes e merecem destaques. O primeiro é a disparidade

regional entre as solicitações, nos diversos Estados do país, sendo São Paulo responsável por mais de 60% destas. Isto é o reflexo da situação do transplante hepático no Estado de São Paulo, onde claramente há uma demanda muito maior do que a quantidade de órgãos ofertados.

O segundo ponto a ser discutido, é a elevada mortalidade em lista de espera para este grupo de pacientes, variando para ascite refratária de 33 – 40%, encefalopatia hepática de 22 – 31%, e colangite de repetição de 14 -28%, conforme apresentado no gráfico acima. Este grupo de pacientes, mesmo recebendo pontuação extra (score MELD de 20, aumentando para 24 no 3o mês e, 29 no 6o mês), não conseguem sobreviver e padecem pela espera em lista em São Paulo. No entanto, nos outros Estados, esses pacientes tem acesso bem mais rápido ao transplante. Esses dados favorecem a discussão

de um score MELD estadual ou regional.

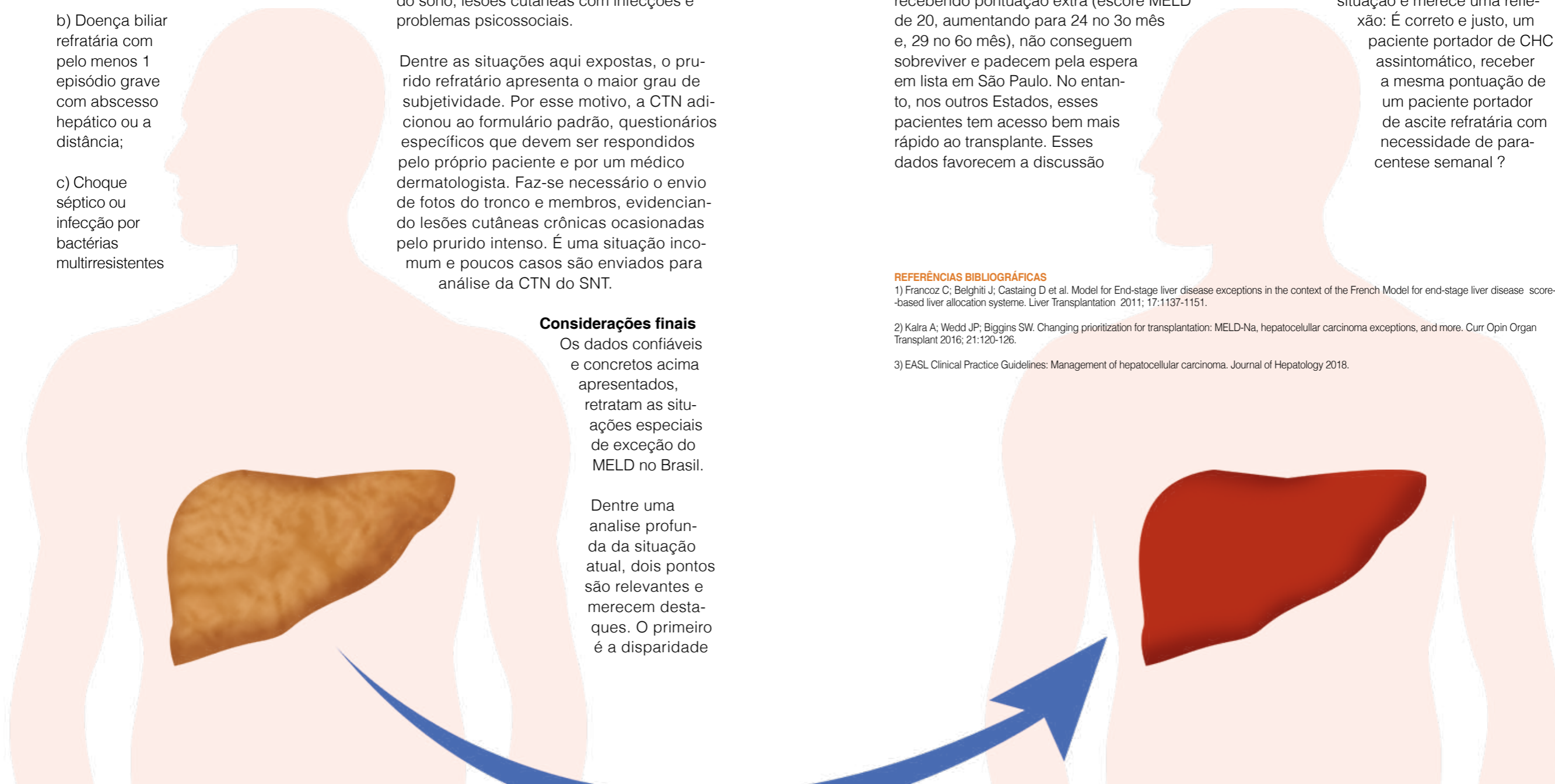
Estudos estatísticos e epidemiologistas, sobre o real impacto na mortalidade em lista para os outros pacientes, são essenciais para a proposição de elevar a pontuação do score MELD no grupo de ascite refratária e encefalopatia hepática.

Discussões emergenciais entre as diversas classes e associações, tais como SBH, ABTO, SNT e Centrais Estaduais de transplantes, se fazem necessárias.

Na prática clínica e diária é comum essa situação e merece uma reflexão: É correto e justo, um paciente portador de CHC assintomático, receber a mesma pontuação de um paciente portador de ascite refratária com necessidade de paracentese semanal ?

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1) Francoz C; Belghiti J; Castaing D et al. Model for End-stage liver disease exceptions in the context of the French Model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. Liver Transplantation 2011; 17:1137-1151.  
 2) Kalra A; Wedd JP; Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. Curr Opin Organ Transplant 2016; 21:120-126.  
 3) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018.



# Role of Fibrates in PSC – Pro



**CYNTHIA LEVY, MD, FAASLD**  
Associate Professor of Medicine  
Program Director, Transplant Hepatology Fellowship  
Assistant Director, Schiff Center for Liver Diseases  
University of Miami Miller School of Medicine

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an inflammatory, fibrostenotic disease of the bile ducts that eventually leads to biliary cirrhosis, portal hypertension and end-stage liver disease<sup>1, 2</sup>. The disease is more common in males and the mean age at presentation is 30-40 years. Approximately two-thirds of patients with PSC have co-existing inflammatory bowel disease, the majority with ulcerative colitis. Notably, patients with PSC have an increased risk for malignancies, including cholangiocarcinoma, gallbladder cancer and, for those with associated inflammatory bowel disease, colorectal neoplasia<sup>3, 4</sup>. Unfortunately, no medical therapy has been shown to modify the course of the disease, and the median survival free of liver transplantation is 13 to 21 years from the time of diagnosis<sup>3, 5</sup>.

Fibrates are peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists. PPARs exist in three isoforms -  $\alpha$ ,  $\gamma$  and  $\delta$  - each with different function and distribution. Fenofibrate is a selective PPAR- $\alpha$  agonist and bezafibrate is

considered a pan-PPAR agonist, with activity on all 3 isoforms. Through PPAR  $\alpha$  activation, fibrates can modulate synthesis and metabolism of bile acids, stimulate biliary secretion of phospholipids and downregulate inflammatory pathways<sup>6, 7</sup>. In addition, it is thought that bezafibrate can also activate Pregnane X receptor (PXR) to further inhibit synthesis of bile acids, enhance detoxification and stimulate various hepatic transporters to excrete toxic metabolites<sup>8</sup>.

Fibrates have been evaluated in another cholestatic liver disease – primary biliary cholangitis (PBC) – with several studies demonstrating improvement in liver biochemistries and itching<sup>9-12</sup>. A recent randomized controlled study also showed improvement in markers of fibrosis and liver stiffness scores<sup>13</sup>. As expected, patients without advanced fibrosis or significant ductopenia are more likely to respond to fibrates. Elevation in transaminases and mild increase in creatinine not accompanied by a decrease in glomerular filtration rate were transient adverse events. Given these encouraging results, use of fibrates has also been explored in PSC.

After a few sporadic case reports, the Japanese published the first case series of seven PSC patients treated with bezafibrate 400 mg/day for 6 to 27 months<sup>14</sup>. Ursodeoxycholic acid (UDCA) was given to 6 of the 7 patients. Use of bezafibrate was associated with significant improvement of alkaline phosphatase in 3 of the 7 patients. The first prospective study was published in 2015: an open-label, proof-of-concept study of 12 patients with PSC treated with bezafibrate 200 mg twice daily for 12 weeks<sup>15</sup>. One patient discontinued the study early due to an allergic reaction. Improvements in alkaline phosphatase levels were noted in all treated patients, and 7 of the 11 patients also had reduction in serum aminotransferase levels. This biochemical improvement was independent of use of UDCA. The same authors later reviewed the combined Japanese experience with fibrates

for PSC in a total of 25 patients, including the 18 mentioned above, and concluded that bezafibrate was effective in lowering all liver enzymes for 15/25 patients (60%). Patients with Child A cirrhosis were more likely to respond compared to those with Child B or C disease<sup>16</sup>.

Moreover, two small studies investigated the use of fenofibrate in PSC and were published in abstract format only. One included 8 patients from the United States treated with fenofibrate 160 mg/day for 6 months. Both alkaline phosphatase and alanine aminotransferase levels dropped significantly; the median reduction in alkaline phosphatase was of 47% (range 21-70%)<sup>17</sup>. In the other study, 13 patients from France received fenofibrate 200 mg/day for 6 to 12 months in addition to UDCA, which they were previously taking. The mean alkaline phosphatase level reduced from 2.6 times upper limit of normal to 1.2 times upper limit of normal<sup>18</sup>.

The main question is whether this reduction in liver biochemistries, especially alkaline phosphatase, is clinically relevant and associated with improvement in long term prognosis. The clinical course of PSC is quite heterogeneous, with liver failure and cholangiocarcinoma being common causes of death. However, patients are also plagued by other complications including dominant biliary strictures, bacterial cholangitis, and a decreased quality of life in part due to symptoms such as itching and fatigue.

Designing clinical trials for PSC is extremely challenging. First, PSC is a rare disease. Second, given the disease heterogeneity and its slow rate of progression, with an event rate of approximately 5% per year, the number of patients and the duration of follow-up required to properly power the study make it unfeasible: we would need 400 patients followed for at least 5 years to attain a power of 80%. Finally, a reliable biomarker that could reasonably predict clinical outcomes

is not yet available. Therefore, the American Society for Study of Liver Diseases (AASLD) and the US Food and Drug Administration (FDA) organized a workshop on trial design and endpoints for clinical trials in PSC<sup>19</sup>. The group concluded that for proof-of-concept studies it is reasonable to use a biochemical endpoint based on the mechanistic pathway for that drug. It was suggested that surrogate endpoints measuring more than one aspect of disease would be ideal – for instance, a combination of serum alkaline phosphatase and assessment of fibrosis. The effect of drugs on specific symptoms, such as itching, could be used as an intermediate clinical endpoint for accelerated drug approval.

Thus, we need to demonstrate that improvement in alkaline phosphatase is associated with the mechanism of action of fibrates, and that PSC patients with lower alkaline phosphatase levels have better outcomes. Given the anti-cholestatic and anti-inflammatory effects of PPAR- $\alpha$  agonists, a reduction in alkaline phosphatase levels is expected. Regarding

the impact of lowering alkaline phosphatase, in recent years several studies have shown that patients with PSC who achieve normalization or reduction of alkaline phosphatase to < 1.5 times upper limit of normal, either spontaneously or as a result of an intervention, have better prognosis with improved survival free of liver transplantation<sup>20</sup>. In some studies, even the rates of cholangiocarcinoma were reduced in these biochemical responders. Despite its limitations and the fact that, in itself, this is insufficient for drug approval by the FDA, serum alkaline phosphatase is currently the best available surrogate marker to predict the course of PSC.

In conclusion, the study of fibrates in patients with PSC is in its infancy. However, results are promising, with a consistent reduction in liver biochemistries, and support development of a larger phase 3 study for further evaluation of long-term benefits. Moreover, the effect of fibrates on itching also needs to be assessed, since a beneficial effect was found in patients with PBC.

## REFERENCES

- Sclair SN, Little E, Levy C. Current Concepts in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e109.
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):646-59; quiz 60.
- Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045-55.
- Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84 e8.
- Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2017;37(4):305-13.
- Levy C. Fibrates for Primary Biliary Cholangitis: What's All the Hype? *Ann Hepatol*. 2017;16(5):704-6.
- Ghonen NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. 2015;62(2):635-43.
- Honda A, Ikegami T, Nakamura M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2013;57(5):1931-41.
- Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(3):296-306.
- Levy C, Lindor KD. Editorial: Itching to Know: Role of Fibrates in PBC. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):56-7.
- Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):49-55.

- Yin Q, Li J, Xia Y, Zhang R. Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis [Erratum]. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5947.
- Corpechot C, Chazouilleres O, Roussesau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *Journal of Hepatology*. 2017;66(1, Supplement):S89.
- Mizuno S, Hirano K, Tada M, Yamamoto K, Yashima Y, Yagioka H, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2010;45(7):758-62.
- Mizuno S, Hirano K, Isayama H, Watanabe T, Yamamoto N, Nakai Y, et al. Prospective study of bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(10):766-70.
- Mizuno S, Isayama H, Hirano K, Watanabe T, Takahara N, Kogure H, et al. Factors predictive of the efficacy of bezafibrate therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res*. 2017;47(11):1102-7.
- Dejman A, Clark V, Martin P, Levy C. Fenofibrate improves alkaline phosphatase in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2013;144:S1028.
- Chazouilleres O, Corpechot C, Gaovar F, Poupon R. Fenofibrate improves liver tests in primary sclerosing cholangitis with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2010;52:488A.
- Ponsioen CY, Lindor KD, Mehta R, Dimick-Santos L. Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2018.
- Williamson KD, Chapman RW. Editorial: further evidence for the role of serum alkaline phosphatase as a useful surrogate marker of prognosis in PSC. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):149-51.

# Uso de fibratos na CEP- contra



**CLAUDIA ALVES COUTO**

Prof<sup>a</sup>. Associada do Departamento de Clínica Médica  
Instituto Alfa de Gastroenterologia/Hospital das Clínicas - UFMG

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica progressiva, caracterizada por inflamação difusa, fibrose e estenoses dos dutos biliares intra e extra-hepáticos frequentemente associada à doença inflamatória intestinal. O curso clínico de pacientes com CEP pode ser complicado pelo desenvolvimento de estenoses dominantes da árvore biliar, de complicações da colestase e de neoplasias, como colangiocarcinoma e câncer de cólon. Além disso, pode ocorrer progressão com complicações secundárias à hipertensão portal e à insuficiência hepática<sup>1</sup>.

Com o objetivo retardar a progressão da doença e o aparecimento de complicações, diversas drogas com efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios tem sido utilizadas. No entanto, em nenhum estudo clínico se verificou benefício na sobrevida dos pacientes com CEP, ou seja, não existem opções de tratamento farmacológico que comprovadamente sejam capazes de modificar a história natural da CEP até o momento. A droga mais utilizada no manejo de portadores de doenças colestáticas desde a década de 90 é o ácido ursodeoxicólico, um epímero do ácido quenodesoxicólico, com efeito imunomodulatório e colerético. O tratamento da CEP com doses intermediárias de AUDC tem sido preconizado uma vez que estas podem induzir resposta bioquímica e histológica, sem associação com

eventos adversos graves, embora o impacto favorável na sobrevida seja ainda incerto<sup>2,3</sup>. Na vigência de resposta ao AUDC, caracterizada por queda da fosfatase alcalina (FA), o tratamento deve ser mantido indefinidamente. A FA tem sido utilizada nos estudos clínicos como marcador prognóstico relacionado à sobrevida na CEP à semelhança do que é utilizado na colangite biliar primária (CBP). No entanto, na CEP as evidências científicas para a utilização da FA como marcador de sobrevida são limitadas<sup>4</sup>.

Os fibratos são drogas utilizadas há algumas décadas para tratamento das dislipidemias e seus efeitos na redução dos níveis de FA foram inicialmente descritos como efeito colateral. Atualmente sabe-se que os fibratos exercem efeitos anti-inflamatórios e anti-colestáticos potentes através da ativação de receptores do PPAR alpha contra-regulando a síntese e excreção de ácidos biliares. Estas drogas são de grande interesse para tratamento das doenças colestáticas e do prurido associado à colestase<sup>5</sup>. A eficácia do bezafibrato VO 200mg BID no tratamento de doenças colestáticas foi relatada pela primeira vez em pacientes com CBP por Iwasaki et al. em 1999<sup>6</sup>. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que tanto a bezafibrato monoterapia quanto o bezafibrato em combinação com o UDCA são eficazes<sup>7,8</sup>. Estudos recentes mostram

que o bezafibrato além de atuar na colestase pode melhorar o prurido associado à CBP<sup>9,10</sup>.

A partir dos resultados da CBP, o bezafibrato também foi utilizado para o tratamento de pacientes com PSC não responsivos ao AUDC ou como tratamento inicial. Os primeiros casos com resposta foram relatados por Kita e col. em 2002<sup>11</sup>, Kurihara T e col. em 2003<sup>12</sup> e Gondoh K e col. em 2006<sup>13</sup> em pacientes não responsivos ao AUDC. Uma série de casos de seis pacientes que responderam ao bezafibrato foi posteriormente descrita<sup>14</sup>. Mizuno S e col., relatou experiência com sete pacientes com PSC que receberam bezafibrato sendo observado resposta em 3 (43%) nesse estudo retrospectivo<sup>15</sup>. O mesmo grupo conduziu estudo prospectivo, que incluiu 11 pacientes com CEP tratados com bezafibrato por 12 semanas observando melhora dos exames bioquímicos hepáticos em 64% dos pacientes<sup>16</sup>. Recentemente, os mesmos autores avaliaram toda a casuística do serviço na tentativa de identificar fatores prognósticos associados ao uso de bezafibrato na CEP. Verificaram, retrospectivamente, a eficácia do bezafibrato em 60% (15/25) dos pacientes tratados. Não foram identificados fatores prognósticos e observou-se ainda maior eficácia no Child-Pugh classe A vs classe B, (75% [15/20]) vs (0% [0/5],  $P < 0.01$ )<sup>17</sup>. Efeitos colaterais do bezafibrato não foram descritos nos estudos anteriormente citados. No entanto, o número de pacientes tratado é pequeno e nenhum estudo clínico prospectivo controlado com placebo com bezafibrato na CEP foi registrado ou publicado na literatura até o momento.

Ao se considerarem os fibratos para o tratamento da CEP é importante avaliar o perfil de segurança em relação a efeitos colaterais. Embora efeitos colaterais não tenham sido descritos nas séries de casos publicadas de pacientes com CEP, o perfil de segurança dos fibratos tem sido motivo de atenção em outras condições clínicas e na CBP. Os fibratos tem sido associados a efeitos gastrointestinais, mialgia e rabdomiólise, alteração da função renal, colelitíase e lesão hepática induzida por droga colestática e de padrão misto (5). É importante considerar que

os estudos em colestase utilizaram diferentes fibratos, principalmente bezafibrato e fenofibrato e o perfil de resposta e segurança pode ser diferente. Estudo japonês que utilizou bezafibrato para tratamento da CBP descreveu a ocorrência de mialgia e rabdomiólise em 3 casos auto-limitados nos quais não foi necessário a interrupção da droga. (8). Estudo que avaliou o uso de bezafibrato/AUDC em pacientes com CBP e dislipidemia no longo prazo verificou elevação significativa dos níveis séricos de creatinina no grupo tratado com bezafibrato ao final do seguimento de 8 anos. As alterações da creatinina ocorreram progressivamente logo após o início do tratamento e ocasionaram a interrupção do bezafibrato em 2 pacientes<sup>18</sup>. Embora haja controvérsias quanto à nefrotoxicidade pelo fenofibrato, aumento da creatinina após o início do tratamento pode ocorrer<sup>19-21</sup>. Em geral este efeito é transitório e reversível durante a continuação do tratamento, mas pode não ser reversível sendo o potencial de nefrotoxicidade relacionado à idade, disfunção renal previa e uso de outros medicamentos com potencial nefrotóxico<sup>19-21</sup>. Um mecanismo provável seria o bloqueio da vasodilatação renal pelas prostaglandinas via PPAR $\alpha$  causando vasoconstrição<sup>22</sup>. Por esse motivo a monitorização da função renal durante o uso de fibratos tem sido recomendada, especialmente em pacientes de alto risco<sup>20-21</sup>.

Os fibratos foram relacionados à hepatotoxicidade e também a maior incidência de cálculo biliar<sup>23</sup>. Estudos anteriores mostraram maior risco de cálculos biliares em pacientes em uso de ciprofibrato e genfibrozil. Foi evidenciado aumento da litogenicidade da bile com o uso de fenofibrato, portanto não se recomenda sua prescrição para pacientes com litíase biliar embora a incidência de colelitíase não tenha sido evidenciado em estudos clínicos. <sup>22</sup> Elevações transitórias de transaminases descritas como não clinicamente significantes tem sido descritas<sup>24</sup> e o fenofibrato tem sido usado em grandes ensaios clínicos (pacientes diabéticos) sem efeitos hepáticos importantes<sup>25</sup>. No entanto, hepatite mista e hepatite colestática induzida pelo fenofibrato foram descritas em pacientes com dislipidemia (N=10)

<sup>26-27</sup> e em uma paciente com CBP (N=1)<sup>28</sup>. A hepatotoxicidade está frequentemente associada ao anticorpo AAN e ocorre mais frequentemente nas primeiras duas semanas de tratamento, o que tem levado alguns autores a recomendarem a monitorização das transaminases após 15 dias de início do tratamento<sup>26,28</sup>. Recentemente, foi verificada associação de hepatotoxicidade por fenofibrato com o polimorfismo genético A\*33:01 identificada em 3 de 7 casos de DILI por fenofibrato. <sup>29</sup> Recomenda-se cuidado em relação à possibilidade de Interação medicamentosa com fenofibrato por competição via CYP3A4 com warfarina, inibidores da calcineurina, estatinas e colchicina.<sup>29</sup> Estudos clínicos com fenofibrato em pacientes com CBP são limitados e metanálise que incluiu 6 estudos com 102 pacientes descreveu associação com efeitos colaterais menores como pirose, mialgias e alterações transitórias de transaminases <sup>30</sup>.

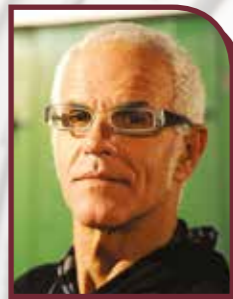
Resumindo, considerando a literatura atual sobre o tema, o uso de fibratos (bezafibrato e fenofibrato) para tratamento da CEP não pode ser recomendado na prática clínica. Os estudos com bezafibrato na CEP, ainda que mostrem resultados na redução de exames considerados

marcadores de desfechos clínicos (fosfatase alcalina), em cerca de 60% devem ser avaliados com muita ressalva pois se restringem a relatos de caso e análises de séries de casos além de um pequeno estudo prospectivo piloto não controlado. São estudos muito iniciais. As evidências são muito fracas e os poucos estudos avaliaram apenas redução de marcadores bioquímicos de colestase, fosfatase alcalina, que não pode ser utilizada como marcador de sobrevida na CEP. Ademais, os fibratos apresentam potencial de toxicidade hepática e renal e sua segurança não foi estabelecida em pacientes com CEP. Estudo retrospectivo mostrou ausência de resposta em pacientes com CEP em fase avançada, Child-Pugh B. Além disso pacientes com doença avançada apresentariam maior risco de nefrotoxicidade. Estudos clínicos de boa qualidade, controlados com placebo e randomizados são desejáveis a fim de se avaliar o efeito da droga nos marcadores de colestase e marcadores prognósticos, sintomas, qualidade de vida e perfil de segurança. Por se tratar de doença rara, seriam necessários estudos multicêntricos. Idealmente seria desejável a avaliação prospectiva de desfechos clínicos desfavoráveis no longo prazo, sobrevida livre de transplante e sobrevida geral.

#### REFERÊNCIAS

- Bittencourt PL, Cançado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE, et al. Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver. *Arq Gastroenterol*. 2015 Dec;52 Suppl 1:15-46.
- Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie WF. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2009;39(9):865-73.
- Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34 (8):901-10.
- Rupp C, Rössler A, Halibasic E, Sauer P, Weiss KH, Friedrich K, Wainhoff A, Stiehl A, Stremmel W, Trauner M, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec; 40(11-12):1292-301.
- Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62:635-43.
- Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, Aono R, Ono M, Saibara T, et al. Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 1999;16:12-8.
- Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Nakanishi H, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2004;29:216-22.
- Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res*. 2008;38:557-64.
- Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *J Gastroenterol*. 2015;50:675-82.
- B Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid (Bezurso). *Journal of Hepatology* 2017; 66 (1):
- Kita R, Kita-Sasai Y, Hanaoka I, Kimura T, Kokuryu H, Takamatsu S, et al. Beneficial effect of bezafibrate on primary sclerosing cholangitis (three case reports). *Am J Gastroenterol*. 2002;97: 1849-51.
- Kurihara T, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K, Kamatani N. Efficacy of bezafibrate in a patient with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2003;38:300-1.
- Gondoh K, et al. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2006. [A case of primary sclerosing cholangitis presenting transient hypoperfusion and treated with bezafibrate beneficially].
- Kita R, Takamatsu S, Kimura T, Kokuryu H, Osaki Y, Tomono. Bezafibrate may attenuate biliary damage associated with chronic liver diseases accompanied by high serum biliary enzyme levels. *J Gastroenterol*. 2006;41:686-92.
- Mizuno S, Hirano K, Tada M, Yamamoto K, Yashima Y, Yagioka H, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2010;45:759-62.
- Mizuno S, Hirano K, Isayama H, Watanabe T, Yamamoto N, Nakai Y, et al. Prospective study of bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *K J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Oct; 22(10):766-70.
- Mizuno S, Isayama H, Hirano K, Watanabe T, Takahara N, Kogure H, et al. Factors predictive of the efficacy of bezafibrate therapy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res*. 2017 Oct;47(11):1102-1107.
- Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2015
- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99:3C-18C.
- Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, Davis TM, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study.
- Diabetes Care. 2012; 35:218-225.
- Kim S, Ko K, Pr S, Lee J. Effect of Fenofibrate Medication on Renal Function. *Korean J Fam Med*. 2017 Jul;38(4):192-198.
- Tsimihodimos V, Mitiadous G, Bairaktari E, Elisaf M. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol*. 2002; 57:407-408.
- Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med*. 1987; 83(5B):26-36
- Edgar AD, Tomkiewicz C, Costet P, Legendre C, Aggerbeck M, Bouguet J, Staels
- B. Guymard C, Pineau T, Barouki R. Fenofibrate modifies transaminase gene expression via a peroxisome proliferator activated receptor alpha-dependent pathway. *Toxicol Lett* 1998; 98: 13-23
- Diabetes Arteriosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Arteriosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910
- Ho CY, Kuo TH, Chen TS, Tsay SH, Chang FY, Lee SD (2004) Fenofibrate-induced acute cholelithiasis hepatitis. Case report. *Journal of the Chinese Medical Association*, 67, 245-247.
- D. Hajdu\* MD, K. Aiglova\*, MD, I. Vinklerova\*, MD. Acute cholelithiasis hepatitis induced by fenofibrate. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2009) 34, 599-602.
- Dohmen K, Wen CY, Nagaoka S, et al. Fenofibrate-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2005;11(48):7702-7703.
- Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-wide Association Study. *Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-wide Association Study*. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1078-1089
- Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Jun;39(3):296-306.

## Fotografia brasileira Contemporânea



### **GAL OPPIDO, perfil** por Paulo Kassab

São Paulo, 1952. Vive e trabalha em São Paulo, Brasil. Representado pela Galeria Lume São Paulo. Fotógrafo ensaísta com trabalhos de fotografia aplicada nas áreas de artes cênicas, arquitetura e projetos gráficos, é considerado um dos principais nomes da fotografia contemporânea brasileira. É arquiteto, formado pela Faculdade de Arquitetura e Urbanismo da Universidade de São Paulo. Foi fotógrafo do Teatro Municipal e do Balé da Cidade de São Paulo de 1989 a 1993, e também fotógrafo colaborador da VOGUE Brasil de 1990 a 2000. Expondo desde 1976, integra os acervos do MASP e MAM de São Paulo. Ministra o curso de Linguagem fotográfica no Museu de Arte Moderna de São Paulo - MAM-SP. Desde 2001 integra publicações como "Brasilianische Fotografie 1946 - 1998", "Labirintos e Identidades" e "Canto a La Realidad". Em 2016 recebeu o prêmio de melhor exposição da Associação Paulista de Críticos de Arte (APCA) pela individual "Sentidos da Pele", realizada na Galeria Lume.



Os corpos se despem, falam sem seus movimentos e na sua geografia, cada corpo é um mapa de si.

Dos corpos perfeitos aos quais somos bombardeados dia e noite pela publicidade, não sobrou nada. Esvaneceram as cicatrizes, os cabelos brancos, os pequenos defeitos. Sumiu o indivíduo, sua essência, sobrou a imagem modificada e tratada até a exaustão.

Os humanos de Gal Oppido são verdade, telas marcadas pelas incertezas do tempo, suas fissuras, seus limites e suas imperfeições. As formas, gestos, símbolos, mascaras e adereços que se infundem aos corpos fotografados, acrescentam-lhes um

sentido mais denso, erótico e profundo. Como escreveu Georges Bataille, "a nudez aqui é ostentada em nome de quê? Da vida ao ar livre Da liberdade? Da transgressão ingênua que se faz lei? Mas na crença de uma vida mais livre, "sem preconceitos", e sobretudo sem o "constrangedor" sentimento de vergonha, tal utopia acaba neutralizando o que há de mais essencial na nudez: seu erotismo. Desfraldada (como uma bandeira), a nudez se esvazia e os corpos nivelados perdem sua dimensão simbólica, onde por sinal vivemos".

Gal Oppido explora o corpo humano como parte de um ritual que comunica aos homens sua essência.

Aqui, a nudez se apresenta como sagrada, repleta de alegorias, signos. Cada imagem exhibe uma variedade de movimentos, texturas, sombras e luzes que se excitam e dão sentido à carne. É na pele que se escondem nossos segredos, emoções e desejos mais intrigantes.

Conhecemos toda nudez, mas Oppido nos faz perde-la de vista para assim, reencontra-la novamente. Aqui reside o erotismo, o sensual, o misterioso, na fusão e supressão dos limites do corpo.

As fotografias de Gal exibem a beleza do corpo em suas minúcias, revelando sentidos perdidos em nós mesmos.



Cortesia: **GALERIA  
LUME**

[contato@galerialume.com](mailto:contato@galerialume.com)

## Arte Contemporânea



**RUBEM VALENTIM, Perfil**  
por Claudius Portugal

*Rubem Valentim, baiano de Salvador, nasceu num sobrado com sacadas de ferro, à Rua Maciel de Baixo, 17, Distrito da Sé em 1922. Ainda criança, aos três anos de idade, se interessou pela arte ao descobrir a cor azul, ao disputar um caco de garrafa perdido no meio da rua. De pais pobres, foi o primeiro dos seis filhos.*

Para situar melhor seus princípios e objetivos diante da arte que construía e da arte em seu tempo, criador de uma arte inquieta e substancialmente emotiva, diante de uma ordem sensível, contida, estruturada, onde “a geometria é um meio” e em seu dizer “procura a claridade, a luz da luz”, para com isto tornar a arte “tanto uma arma poética para lutar contra a violência, como um exercício de liberdade contra as forças repressivas”, nada melhor que continuarmos a recorrer ao texto escrito por ele mesmo em 1976, sob o título Manifesto Ainda que Tardio, um depoimento fundamental para a compreensão de sua arte:

“Minha linguagem plástico-visual-signográfica está ligada aos valores míticos profundos de uma cultura afro-brasileira mestiça-animis-

ta-fetichista. Com o peso da Bahia sobre mim – a cultura vivenciada; com o sangue negro nas veias – o atavismo; com os olhos abertos para o que se faz no mundo – a contemporaneidade; criando os mesmos signos-símbolos procuro transformar em linguagem visual o mundo encantado, mágico, provavelmente místico que flui continuamente dentro de mim. O substrato vem da terra, sendo eu tão ligado ao complexo cultural da Bahia: cidade produto de uma grande síntese coletiva que se traduz na fusão de elementos étnicos e culturais de origem europeia, africana e ameríndia. Partindo desses dados pessoais e regionais, busco uma linguagem poética, contemporânea universal, para expressar-me plasticamente. Um caminho voltado para a realidade cultural profunda do Brasil – para suas raízes – mas sem desconhecer ou igno-



24 RUBEM VALENTIM  
Título: Composição nº1  
Técnica: óleo sobre tela  
Dimensão: 100x70cm  
Ano: 1962



51 RUBEM VALENTIM  
Título: Emblema 6  
Técnica: acrílica sobre tela  
Dimensão: 70x50cm  
Ano: 1973



44 RUBEM VALENTIM  
Título: Emblema 79  
Técnica: têmpera acrílica sobre tela  
Dimensão: 73x100cm  
Ano: sem data

rar tudo o que se faz no mundo, sendo isso por certo impossível com os meios de comunicação de que já dispomos, é o caminho. A difícil via para a criação de uma autêntica linguagem brasileira de arte. Linguagem plástica-vérbica-visual-sonora. Linguagem plurisensorial: o sentir brasileiro”.

“Minha arte tem um sentido monumental intrínseco. Vem do rito, da festa. Busca as raízes e poderia reencontrá-las no espaço, como uma espécie de ressocialização da arte, pertencendo ao povo. É a mesma monumentalidade dos totens, ponto de referência de toda tribo. Meus relevos e objetos pedem fundamentalmente o espaço. Gostaria de integrá-los em espaços urbanísticos, arquitetônicos, paisagísticos. Meu pensamento sempre foi resultado de uma consciência de terra. De povo. Eu venho pregando há muitos anos contra o colonialismo cultural, contra a aceitação passiva, sem nenhuma análise crítica, das fórmulas que nos vem do exterior – em revistas, bienais, etc. E a favor de um caminho voltado para as profundezas do ser brasileiro, suas raízes, seu sentir. A arte não é apanágio de nenhum povo, é um produto biológico vital”.

“Eu acho que a nação brasileira continua. Por isso trato sempre em termos de povo brasileiro. Estou consciente de que os sistemas políticos passam, os problemas econômicos são substituídos por outros, a dialética da existência é um fato. Portanto essas coisas são efêmeras se nós as encararmos em termos de perenidade de povo, de continuidade de Nação, de continuidade histórica, no tempo e no espaço. Assim eu acho que no Brasil, hoje, temos e defender nossa alma.



Cortesia:

paulodarze@terra.com.br

É o que faço, transpondo todo esse sentir, esta poética, para uma linguagem contemporânea, evitando cair nas coisas caricatas, nos “tropicalismos”, no nefando kitsch, como tantos outros artistas brasileiros”.

“A Arte Brasileira só poderá ser um produto poético autêntico quando resultado dos sincretismos, das aculturações signíficas (semiótica/semiologia não verbal) das culturas formadoras da nossa nacionalidade de base (branco-luso-negro-índio) acrescidas com a contribuição das culturas mais recentes trazidas pelos diferentes povos de outras nações e que, aqui nesse espaço Brasil-Continente comum a todos, se misturam criando um sistema de brasilidade cultural de caráter singular, de mito, mito e ritmo que sejam inconfundíveis apesar da famigerada Aldeia-Global. O fundamental é assumir a nossa identidade de povo em termos de Nação”.



Quer conhecer mais? Acesse o site: [www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br) - SBH Arte e Cultura





Avançando  
nos tratamentos,  
melhorando  
vidas.

Há mais de 25 anos, a Gilead tem trabalhado para desenvolver medicamentos que tratam necessidades médicas não atendidas, ajudando pacientes em todo o mundo.

Nosso portfólio e pipeline de inovação em medicamentos incluem tratamentos para HIV/AIDS, doenças de fígado, câncer, doenças inflamatórias, respiratórias e cardiovasculares.

Na área da hepatite C crônica (HCV), estamos focados em oferecer opções de tratamento simplificadas, orais, e em melhorar as taxas de cura.



Para mais informações, acesse: [www.gilead.com](http://www.gilead.com)  
© 2015 Gilead Sciences, Inc.  
IST052015 - Junho/2015