



# REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH

Ano 6 • nº 1 • 2019

## REVISÃO SUMARIZADA

Uma breve reflexão sobre a avaliação não invasiva da fibrose na DHGNA

## ARTE E CULTURA

■ Por que ler Borges?

■ Artes Visuais

Presença Brasileira marcante na Miami Art Week 2018

## ACONTECEU

Acompanhe os eventos em 2018 da SBH

## PRÓ E CONTRA

■ “Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal - bleeding” - Pró

■ TIPS precoce na hemorragia varicosa: se é tão bom, porque não indicamos? - Contra

## JURÍDICO

Telemedicina

## CONDUTAS EM CONSULTÓRIO

Quando suspender o tratamento da Hepatite B Crônica, com análogos de nucleos(t)ídeos?

# Quer saber as vantagens de ser um associado da SBH?



O associado da Sociedade Brasileira de Hepatologia conta com inúmeras vantagens: descontos nas inscrições do Congresso Brasileiro de Hepatologia e nos Monotemáticos da SBH, participação nos grupos de interesse sobre os principais tópicos em hepatologia, redução do valor da inscrição em congressos, eventos e jornadas apoiadas pela sociedade e acesso a base de dados RIMA. Participa gratuitamente do programa de educação médica continuada em Hepatologia, recebe a Revista Hepato Brasil, as revistas GED e Arquivos de Gastroenterologia.

Confira abaixo os requisitos para sua admissão como Membro da SBH e não perca a oportunidade de ter em seu currículo o título de Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

## **Membro Iniciante**

Médicos formados há mais de dois anos, devidamente cadastrados no CRM

## **Membros Associados**

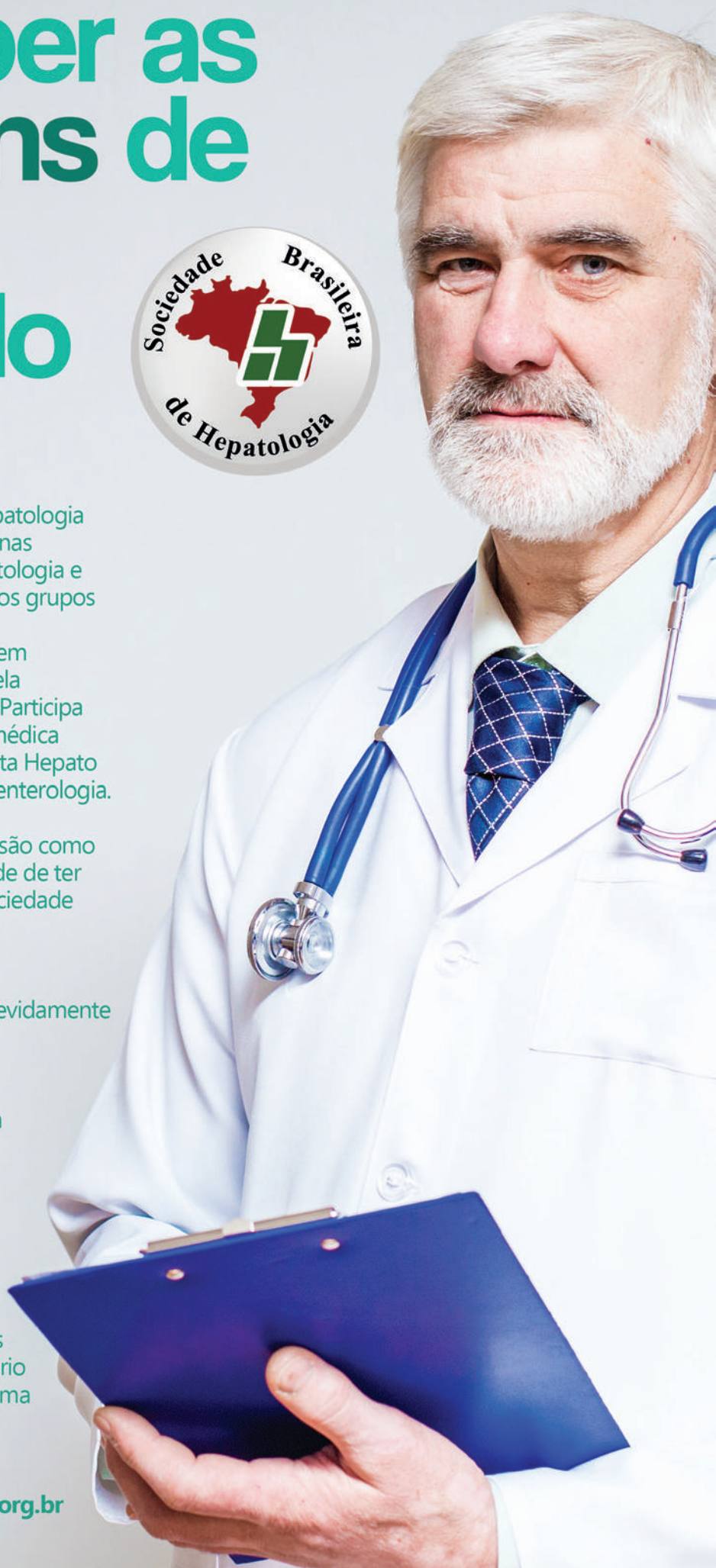
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

## **Membros Titulares**

Médicos que exerçam comprovadamente atividade como Hepatologista há mais de cinco anos.

**Importante:** Para evoluir para as categorias de membro Associado ou Titular, é necessário o envio de seu currículo, juntamente com uma carta de apresentação assinada por dois membros titulares da SBH.

**Informações:** [secretaria@sbhepatologia.org.br](mailto:secretaria@sbhepatologia.org.br)



## Revista SBH

Cristiane Alves Villela Nogueira  
Mário Guimarães Pessoa  
Paulo Lisboa Bittencourt  
Maria Lúcia Gomes 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 Lisboa Bittencourt*

7

**Aconteceu**  
Eventos científicos em 2018

8

**Revisão Sumarizada**  
**Uma breve reflexão sobre a avaliação não invasiva da fibrose na DHGNA** - *Roberto de Carvalho Filho*

12

**Condutas em Consultório**  
**Quando suspender o tratamento da Hepatite B Crônica, com análogos de nucleos(t)ídeos?** - *Francisco José Dutra Souto*

16

**Pró e Contra**  
*Marta Magaz Martínez, Virginia Hernández-GEA, Juan Carlos García-PAGÁN - Pró*  
*Guilherme Ferreira da Motta Rezende - Contra*

25

**Arte e Cultura**  
**Porque ler Borges?** - *Pedro André Kowacs*  
**Artes Visuais** - *Presença Brasileira marcante na Miami Art Week 2018*

31

**Jurídico**  
**Telemedicina** - *Carlos Reis Michaelis*



Paulo Lisboa Bittencourt  
Presidente



Renata de Mello Perez  
1ª Vice Presidente



Cristiane Valle Tovo  
2ª Vice Presidente



Francisco José Dutra Souto  
3º Vice Presidente



Maria Lucia Gomes Ferraz  
Secretária Geral



Hugo Cheinquer  
Secretário Geral



Rodrigo Sebba Aires  
1º Tesoureiro



Liana Machado Codes Foulon  
2ª Tesoureira

#### Representantes junto à AMB

Roberto Carvalho Filho  
Edna Strauss

#### Conselho Fiscal

Alex Vianey Callado França  
Marcia do Socorro Ferreira Iasi  
Luciana Lofego Gonçalves  
Gilmar Amorim de Sousa (suplente)  
Maria Alice Pires Soares (suplente)

#### Comissão de Admissão

Giovanni Faria Silva  
Adalgisa de Souza Paiva Ferreira  
Raquel Francine Liermann Garcia

#### Comissão de Título de Especialista

Alberto Queiroz Farias  
José Milton Castro Lima  
Liliana Sampaio Costa Mendes

#### Comissão Nacional de Residência

Maria da Penha Zago

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

Henrique Sergio Moraes Coelho  
Paulo Roberto Lerias de Almeida

#### Comissão de Defesa Profissional APM

Isaac Altikes  
Debora Terrabuio

#### Comissão de Mídias Digitais

Claudia Alexandra Pontes Ivantes  
Janaina Luz Narciso Schiavon  
Monica Salum Valverde Bolsoi Viana  
Angelo Zambam de Mattos  
Luciana Lofego Gonçalves

#### Comissão de Eventos

Andrea Ribeiro Cavalcanti  
Patrícia Lofego Gonçalves

#### Editor da Arquivos de Gastroenterologia

Mario Guimarães Pessoa

#### Editor da GED

Alfeu de Medeiros Fleck

#### Diretora de Relações Institucionais

Renata de Mello Perez

#### Diretor para Defesa/Implementação de Políticas Públicas em Hepatologia

Raymundo Paraná

#### Responsável pela Coordenação de Diretrizes/Consensos

Leonardo de Lucca Schiavon

#### Representante da SBH no SNT

Rita de Cassia Martins Alves Silva

#### Editora da Revista Hepato Brasil

Cristiane Alves Villela Nogueira

## Amigos da **SBH,**

Estamos focados atualmente nos preparativos do Hepato 2019 que ocorrerá no Tivoli Mofarrej em São Paulo entre 2 a 4 de outubro de 2019. Teremos este ano dois simpósios internacionais: AASLD/ALEH/SBH sobre doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e Best of EASL – EASL/SBH.

Neste fascículo da revista o tema principal também é DHGNA. Estima-se que 11 milhões de brasileiros acima de 55 anos tenham doença DHGNA e que um terço deles possa apresentar esteatohepatite não alcoólica com risco de evolução para cirrose e hepatocarcinoma e maior potencial de desenvolvimento de câncer e doença cardiovascular. Na revisão sumarizada desta Hepato Brasil, Roberto de Carvalho Filho, líder do Grupo de Interesse (GI) em Métodos Não Invasivos, traz sua análise crítica sobre a aplicabilidade clínica dos testes séricos e físicos para quantificação de fibrose na DHGNA.

Qual o hepatologista que não trata hepatite B na sua prática clínica? Destes, quem tem ampla segurança de quando e como suspender o tratamento com análogos núcleos(t)ídicos nestes pacientes? Não poderíamos optar por outra escolha além de Francisco José Dutra Souto, do GI de Hepatite B, para nos apresentar sua visão sobre o tema ainda controverso.

Na seção de Prós e Contras, temos um tema bastante atual no nosso país: o uso precoce do shunt portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) no sangramento agudo varicoso. O momento não poderia ser mais oportuno, uma vez que três sociedades médicas: SBH, SOBED e SOBRICE se preparam

para publicar suas diretrizes sobre o uso de procedimentos invasivos no hepatopata, após intensa discussão presencial em Brasília em 2018, ampliada para ampla participação de todos os associados da SBH, SOBED e SOBRICE via homepages.



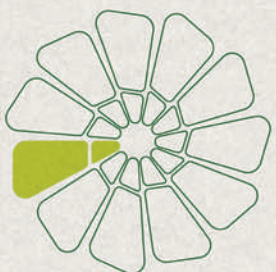
**Paulo Lisboa Bittencourt**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Na parte cultural da revista, convidamos o colega Pedro André Kowacs para nos questionar: Por que ler Borges?. Conhecemos o autor e colega médico por intermédio de Edna Strauss. Muitos de nós já deve tê-lo cumprimentado ou conhecido nos eventos sociais dos nossos congressos, uma vez que ele é esposo de nossa querida colega Maria Lúcia Alves Pedrosa. Poucos sabem, no entanto, que ele vai lançar uma segunda edição do livro: *A Caneta de Borges* e que é profundo conhecedor de um dos maiores expoentes da literatura argentina e latino-americana. Em dezembro de 2018, nossos artistas plásticos brasileiros brilharam na maior feira de arte das Américas, a Miami Art Week. Além da presença marcante de várias galerias de arte brasileiras, chamou a atenção a repercussão da arte contemporânea brasileira no cenário internacional. A Hepato Brasil traz para vocês um dos artistas plásticos mais insensatos, natural de Belém do Pará com sua trajetória única entre arte popular e erudita.

Aproveitem nossa revista.

Abraços





**PRÊMIO JOVEM  
HEPATOLOGISTA**  
COM INTERESSE EM DOENÇAS  
COLESTÁTICAS - CBP E CEP

## A SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, COM APOIO DO LABORATÓRIO ZAMBON, APRESENTA O **PRÊMIO JOVEM HEPATOLOGISTA.**

Uma iniciativa voltada para **jovens médicos de 25 a 45 anos de todo o Brasil**, que poderão mostrar seu potencial e serem reconhecidos por seu conhecimento.

### **ESTÃO ABERTAS AS INSCRIÇÕES PARA O CONCURSO QUE PREMIARÁ OS 2 MELHORES TRABALHOS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS DO BRASIL**



1 Reúna grupos de até 3 participantes e **escreva um caso clínico, estudo autoral original, estudo retrospectivo, análise de casuística ou uma revisão literária científica** de estudos nacionais e/ou internacionais sobre Colangite Biliar Primária (CBP) e/ou Colangite Esclerosante Primária (CEP).



2 Envie o manuscrito quando estiverem abertas as inscrições de **temas livres para o CBH 2019.**

**O trabalho será avaliado pela comissão de temas livres da SBH** e os dois grupos que produzirem os melhores manuscritos serão premiados.



### **PREMIAÇÃO PARA OS 2 GRUPOS VENCEDORES:**

#### **APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

Na grade científica do **Congresso Brasileiro de Hepatologia de 2019**

#### **1 PACOTE PARA O EASL**

Para cada membro dos grupos ganhadores, considerando passagens, hospedagens e inscrições

#### **2 BANNERS PUBLICADOS**

No **CBH 2019**, 1 de cada grupo vencedor

**IMPORTANTE:** Os trabalhos poderão conter até 3 autores (2 participantes e um orientador).  
Para mais informações acesse [www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br)

Esta parceria submete-se às normas de compliance do Zambon Laboratórios, Farmacêuticos e está regulada pelas cláusulas contratuais que regem a mesma. 204076 - AnuncioJovemHepato/Outubro/2018.

**0800-0177011**  
Atendimento ao Consumidor

Realização:



Apoio:



## Atualização das Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune

Em 30 de novembro de 2018 aconteceu, em São Paulo, o Simpósio de Atualização das Recomendações da SBH sobre o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune, sob a coordenação dos doutores Paulo Bittencourt, Claudia Couto, Eduardo Cançado, Débora Terrabuio, Gilda Porta e Antonio Eduardo Benedito Silva, do grupo de interesse em doenças colestáticas e autoimunes do fígado. O evento contou com a participação de vários colegas hepatologistas, que assistiram às apresentações das diretrizes atuais e puderam opinar sobre as sugestões de modificações propostas pelos autores de cada módulo,

sendo eles, Hepatite autoimune, Colangite Biliar Primária, Colangite Escleerosante Primária, Formas de sobreposição, Complicações das Colestases e Situações Especiais. Atualmente está sendo redigido o documento com as atualizações propostas que, em breve, estará disponível no site para aprovação pelos sócios da SBH.



## Simpósio de Complicações da Cirrose da SBH

O último evento do ano da SBH se mostrou um sucesso absoluto. No dia 08 de dezembro realizamos no Rio de Janeiro, no Hospital Federal da Lagoa, um Simpósio sobre Complicações da Cirrose. O evento foi coordenado pelos Drs Renata Perez e Carlos Terra e teve a participação de renomados especialistas na área da cirrose. O evento contou, além dos principais hepatologistas do Rio de Janeiro no tema, com a participação dos colegas Angelo Zambam de Mattos, do RS e Fabio Pace, de MG. Foi uma ótima oportunidade para os participantes atualizarem importantes aspectos da rotina dos atendimentos ambulatoriais da especialidade. Ponto de destaque foi



a participação de jovens revelações da hepatologia carioca, a quem saudamos e estimulamos a formar fila conosco nas atividades da SBH. Parabéns a todos!

# Uma breve reflexão sobre a avaliação não invasiva da fibrose na DHGNA



**ROBERTO DE CARVALHO FILHO**

*Prof. Adjunto de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.*

*Pós-doutorado no Hôpital Beaujon, Université Denis Diderot-Paris 7, França.*

## **IMPORTÂNCIA DOS TESTES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE (TNIFs)**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente considerada a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo ocidental, acometendo cerca de 25% da população mundial, com incidência que cresce em paralelo com as epidemias mundiais de obesidade e diabetes<sup>1,2</sup>. De fato, em 2015, a DHGNA ultrapassou a hepatite C crônica como principal indicação de transplante hepático nos Estados Unidos da América<sup>3</sup>. O termo DHGNA compreende um espectro de lesões hepáticas com gravidade variável que engloba a esteatose simples, a esteato-hepatite (NASH, do inglês nonalcoholic steatohepatitis) e a cirrose, com suas potenciais complicações<sup>4</sup>. Do ponto de vista fisiopatogênico, a DHGNA está intimamente associada à presença de resistência insulínica, sendo considerada como uma manifestação hepática da síndrome metabólica (SM)<sup>5</sup>. Enquanto os pacientes com esteatose simples apresentam geralmente prognóstico benigno, aqueles que desenvolvem NASH (1,5 a 6,5% da população

geral) apresentam risco significativo de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>1,4</sup>. Além disso, complicações cardiovasculares adicionam morbimortalidade à doença hepática terminal e, em verdade, constituem a principal causa de mortalidade em portadores de DHGNA<sup>4</sup>. Mais recentemente, dois estudos ressaltaram o papel do grau de fibrose hepática como o parâmetro histológico de maior importância prognóstica, sendo associado a descompensações hepáticas e menor sobrevida global de modo independente da presença de NASH<sup>6,7</sup>.

Desta forma, considerando-se a elevada prevalência da DHGNA, a relevância prognóstica da presença de NASH e de fibrose hepática significativa e a inviabilidade de se realizar biópsias hepáticas rotineiras, diversos biomarcadores não invasivos tem sido propostos como ferramentas auxiliares no manejo destes indivíduos, seja no diagnóstico inicial da hepatopatia, seja em análises longitudinais, durante o seguimento ou após intervenções terapêuticas. De um modo genérico, estes marcadores



podem ser divididos em dois grandes grupos, conforme a metodologia envolvida: testes séricos, que envolvem a quantificação de determinadas substâncias a partir de diversos materiais biológicos; e testes físicos, os quais utilizam equipamentos de ultrassonografia (USG) ou de ressonância magnética (RM). Qualquer que seja a sua natureza, no contexto da DHGNA, estes métodos tem sido usados na prática clínica para estimar a presença ou a ausência de esteatose, de NASH e de fibrose avançada ou cirrose, em substituição à biópsia hepática ou como método de triagem para a identificação de pacientes com maior risco de doença progressiva e que poderiam se beneficiar de uma avaliação histológica. Neste artigo, refletiremos brevemente sobre a aplicabilidade clínica dos chamados testes não invasivos de fibrose (TNIFs) em pacientes com DHGNA.

### **BIOMARCADORES SÉRICOS DE FIBROSE HEPÁTICA**

Os TNIFs séricos podem ser, por sua vez, subdivididos em dois subgrupos: TNIFs séricos diretos (ou biomarcadores classe I), que quantificam substâncias envolvidas diretamente nos processos de fibrogênese e de fibrólise; e os TNIFs séricos indiretos (ou biomarcadores classe II), que incluem parâmetros laboratoriais que refletem as consequências do desenvolvimento de fibrose hepática progressiva. Estes últimos, em geral, apresentam menor custo e maior disponibilidade, mas tendem a ser menos acurados<sup>4</sup>. Testes séricos de ambos os tipos são frequente combinados entre si e com parâmetros clínicos para formar escores preditivos da presença ou não de fibrose significativa (fibrose perissinusoidal e periportal, fibrose em ponte ou cirrose), de fibrose avançada (fibrose em ponte ou cirrose) ou de cirrose propriamente dita.

No contexto da DGHNA, os TNIFs séricos mais validados são o FIB-4-10, o NAFLD fi-

brosis score (NFS)<sup>11</sup>, o European Liver Fibrosis panel (ELF)<sup>12</sup> e o FibroTest<sup>13</sup>. O FIB-4 e o NFS são escores gratuitos que envolvem parâmetros clínicos e laboratoriais amplamente disponíveis e apresentam acurácias superiores a 80% para estimar a presença ou excluir fibrose avançada em pacientes com DHGNA (Tabela 1)<sup>8-11</sup>. Já os escores ELF e FibroTest incluem testes laboratoriais menos disponíveis, sendo patenteados e de custo relativamente elevado<sup>12,13</sup>. No maior estudo comparativo direto entre TNIFs na DHGNA, Boursier e colaboradores avaliaram 452 indivíduos submetidos a biópsia hepática e verificaram que os escores FIB-4, NFS e FibroTest apresentam acurácias comparáveis para predizer fibrose avançada<sup>14</sup>.

### **BIOMARCADORES FÍSICOS DE FIBROSE HEPÁTICA**

Os TNIFs físicos atualmente disponíveis são baseados na elastografia hepática, técnica que estima o grau de rigidez hepática a partir da mensuração de parâmetros que avaliam as interações entre o parênquima hepático e ondas de cisalhamento mecânicas ou ultrassônicas<sup>15,16</sup>. Em protocolos padronizados para cada método e equipamento, o comportamento do tecido hepático ao receber estas ondas é avaliado por USG ou por RM e os resultados das mensurações fornecem medidas resumo que estimam o grau de fibrose hepática a partir da comparação com pontos de corte previamente estabelecidos em estudos com controle histológico. No contexto da DHGNA, os métodos elastográficos mais bem validados são a elastografia hepática transitória por FibroScan, a elastografia pontual por ondas de cisalhamento (p-SWE), a elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento (2D-SWE) e a elastografia por RM (Tabela 1). As elastografias p-SWE e 2D-SWE utilizam a tecnologia chamada de ARFI (acoustic radiation force impulse), que gera uma onda de cisalhamento a partir da emissão de um pulso restrito de

ondas acústicas<sup>17</sup>. Atualmente, há pelo menos 15 equipamentos que avaliam a elastografia hepática<sup>17</sup>. Além da estimativa do grau de fibrose, alguns equipamentos de elastografia incluíram dispositivos que permitem também a quantificação estimada do grau de esteatose hepática, tendo sido o CAP (Controlled Attenuation Parameter), adicionado ao FibroScan, o método pioneiro e mais bem avaliado até o momento<sup>18</sup>.

## **APLICABILIDADE CLÍNICA DOS TNIFs NA DHGNA**

Tanto os TNIFs séricos quanto os físicos tem sido usados como métodos diagnósticos alternativos à biópsia hepática em várias hepatopatias crônicas, principalmente naquelas condições onde já tenham sido validados as técnicas e seus pontos de corte<sup>18</sup>. Além disso, em casos selecionados, ambos os tipos de TNIFs podem ser usados em associação como estratégia de triagem para identificar pacientes com resultados discordantes ou sugestivos de fibrose significativa/avançada, que poderiam se beneficiar de avaliação histológica<sup>19</sup>.

Os TNIFs séricos apresentam grande utilidade na prática clínica, especialmente os testes não patenteados FIB-4 e NFS, pois tem disponibilidade universal, custo ínfimo e podem ser utilizados durante as consultas clínicas para a tomada imediata de decisões. Desta forma, constituem ferramentas úteis para a estratificação de risco de pacientes com DHGNA, principalmente no contexto de atenção primária à saúde. Assim, indivíduos com valores sugestivos de maior risco de hepatopatia significativa podem ser encaminhados para centros de atenção especializada, para que sejam submetidos a avaliações adicionais e eventual seguimento. No entanto, atenção deve ser dada à eventual presença de fatores de confusão, tais como certas comorbidades hepáticas e renais, que podem interferir com a mensuração de certos parâmetros laboratoriais incluídos nestes escores (como aminotransferases, albumina e contagem plaque-

tária), alterando sua acurácia e ocasionando interpretações equivocadas. Além disso, os TNIFs séricos mais comuns, ao contrário dos TNIFs físicos, adotam a estratégia de utilizar dois pontos de corte: um inferior, destinado a excluir o grau de fibrose pesquisado, e um superior, que objetiva prever a presença do estadiamento analisado; desta forma, cria-se uma zona cinza, com pacientes que apresentam valores intermediários daqueles escores, sobre os quais nenhuma previsão acurada se torna adequada. Por fim, estudo recente demonstrou acurácia reduzida e alta incidência de resultados falso-negativos em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos avaliados pelo FIB-4 e pelo NFS, sendo necessário o uso de pontos de corte específicos para esta faixa etária<sup>20</sup>.

Já os TNIFs físicos atuais, baseados na elastografia hepática, são métodos altamente reprodutíveis e que apresentam acurácia superior aos TNIFs séricos, o que os torna particularmente interessantes como métodos confirmatórios, mormente no contexto de avaliação por especialistas (atenção secundária e terciária)<sup>14,21</sup>. Todavia, existem óbices e questões metodológicas ainda sem esclarecimento adequado e que merecem estudos adicionais, tais como:

- Existência de poucos estudos comparativos diretos entre os diversos TNIFs físicos e entre TNIFs físicos e séricos em contextos de baixa prevalência de fibrose avançada (como em populações não selecionadas atendidas em atenção primária à saúde).
- Heterogeneidade dos pontos de corte propostos para a estimativa dos graus de fibrose, entre os diferentes métodos e equipamentos e, por vezes, para um mesmo equipamento (como por exemplo, para o FibroScan).
- Incerteza quanto ao impacto da etiologia da hepatopatia na acurácia dos pontos de corte específicos de cada método (pontos de corte específicos para a DHGNA foram validados apenas para o FibroScan).
- Impacto incerto da presença de fatores de confusão que podem influenciar (em geral, su-

perestimando) as mensurações elastográficas, em especial o grau de esteatose, de atividade necroinflamatória e de sobrecarga férrica, achados comuns em portadores de DHGNA.

- Custo elevado, disponibilidade reduzida e subjetividade na escolha da região de interesse para as mensurações, fatores que limitam especialmente as avaliações longitudinais.
- Proposição de pontos de corte apenas para estimar a presença/ausência de fibrose avançada, que certamente representa um desfecho tardio.

**Tabela 1 – Principais testes não invasivos de fibrose na doença hepática gordurosa não alcoólica**

Teste	Parâmetros/Princípios	Pontos de corte para F <sub>&gt;=3</sub> *	Acurácia para F <sub>&gt;=3</sub> *
FIB-4	Idade, plaquetas, AST e ALT	Inferior: 1,30 Superior: 3,25	~84%
NFS	Idade, hiperglicemia, IMC, plaquetas, albumina e razão AST/ALT	Inferior: -1,455 Superior: 0,676	~84%
ELF	Idade, ácido hialurônico, PIIINP e TIMP1	10,35	~90%
FibroTest	Idade, gênero, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total e GGT	Inferior: 0,30 Superior: 0,70	~80%
FibroScan	Ondas mecânicas externas	8,2 a 12,5 kPa	~86%
ARFI	Ondas acústicas externas	1,15 a 1,53 m/s	~84%
SWE	Ondas acústicas externas	8,3 a 10,7 kPa	~90%
ERM	Ondas mecânicas externas	3,6 a 4,8 kPa	~96%

\*Nos estudos originais. F<sub>>=3</sub>, fibrose avançada (fibrose em ponte ou cirrose). AST, aspartato aminotransferase. ALT, alanine aminotransferase. NFS, NAFLD *fibrosis score*. IMC, índice de massa corporal. ELF, *European Liver Fibrosis panel*. PIIINP, peptídeo pró-colágeno III amino-terminal. TIMP1, inibidor tissular da metaloproteinase 1. GGT, gama-glutamilttransferase. kPa, quilopascals. ARFI, *acoustic radiation force impulse*. SWE, *shear-wave elastography*. ERM, elastografia por ressonância magnética.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
2. Loomba R, Sanyal A. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(11):686-690.
3. Banini BA, et al. Abstract #46. Presented at: American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting. Las Vegas (NV), October 14–19, 2016.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-357.
5. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16(17):1941-1951.
6. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149(2):389-97.
7. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67(6):1265-1273.
8. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(10):1104-1112.
9. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kow M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Ledinghen V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51(2):454-462.
10. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59(9):1265-1269.
11. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-854.
12. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47(2):455-460.
13. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranet JF, Le Bail B, de Ledinghen V, Poynard T; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
14. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, Michalak S, Chermak F, Bertrais S, Foucher J, Oberti F, Charbonnier M, Fouchard-Hubert I, Rousselet MC, Calès P, de Ledinghen V. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65(3):570-578.
15. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(12):2419-2440.
16. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014;22(3):433-446.
17. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D, Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound Q* 2016;32(2):94-107.
18. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, Vergniol J, Chan AW, Di Marco V, Merrouche W, Chan HL, Barbara M, Le-Bail B, Arena U, Craxi A, de Ledinghen V. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017;65(4):1145-1155.
19. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018;68(2):305-315.
20. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, Francoque S, Van Gaal L, Schattenberg JM, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day CP, Anstee QM. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):740-751.
21. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66(5):1486-1501.

# Quando suspender o tratamento da Hepatite B Crônica, com análogos de nucleos(t)ídeos?



**FRANCISCO JOSÉ DUTRA SOUTO**

*Professor titular de Clínica Médica da Universidade Federal de Mato Grosso  
Pesquisador-bolsista do CNPq de 1999 a 2018  
Membro do Comitê técnico-assessor do Programa de Combate às hepatites virais do Ministério da Saúde  
2º vice-presidente da SBH*

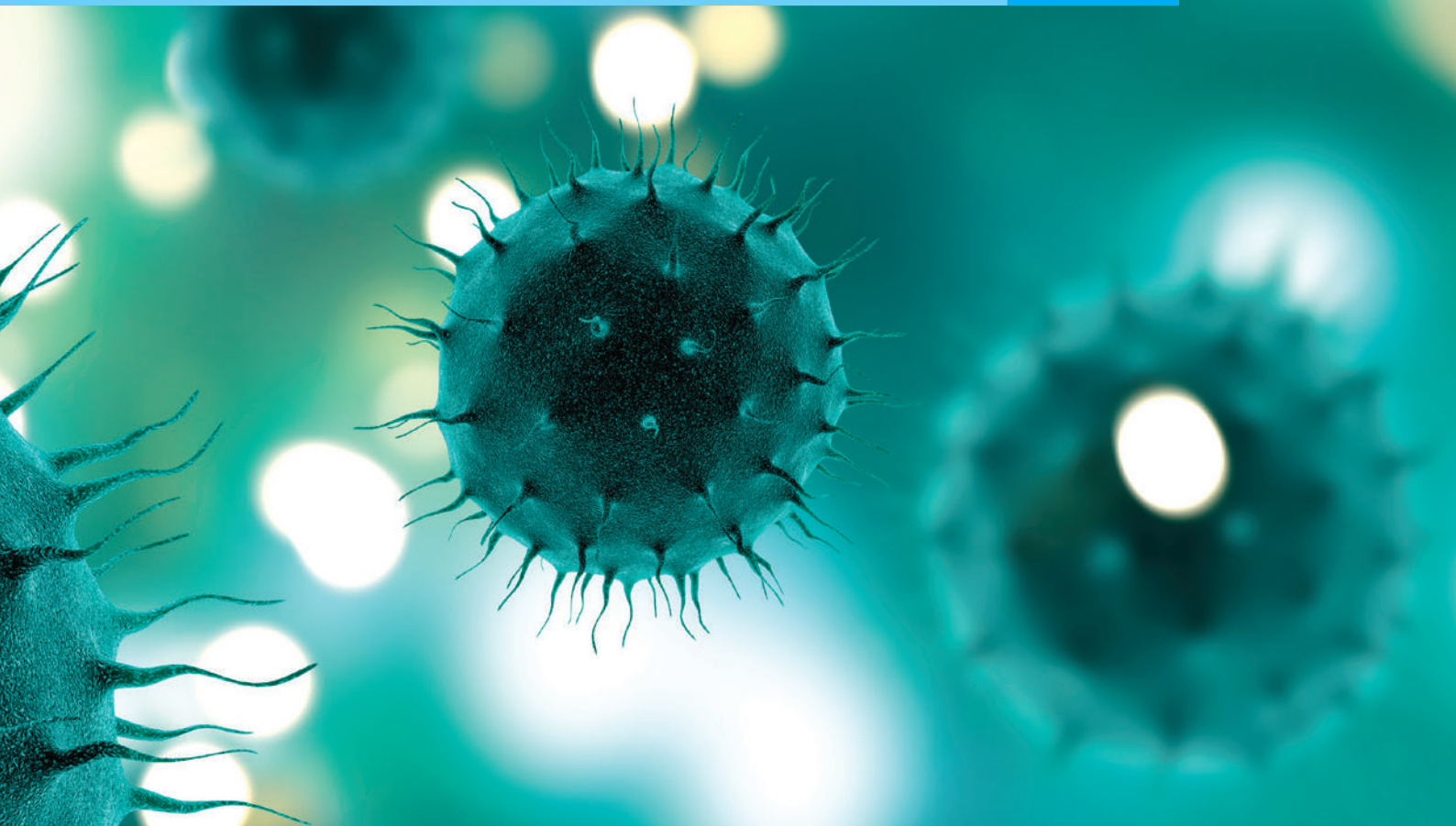
Um dos principais dilemas na condução da hepatite B crônica é a decisão sobre interromper o tratamento com os análogos de nucleos(t)ídeos (AN). Como entecavir e tenofovir não impedem a formação do cccDNA intranuclear do vírus da hepatite B (HBV), é muito difícil atingir a “cura funcional”, entendida como a soroconversão de HBsAg para anti-HBs.

Se não houver razão médica, p. ex.: efeitos colaterais dos AN, o clínico não precisa propor a suspensão do tratamento. Mantê-lo indefinidamente é mais seguro, principalmente nos casos de má

aderência ao acompanhamento ambulatorial. Porém, após anos seguidos de HBV-DNA indetectável e exames normais, é bastante comum que o próprio paciente interpele seu médico:

“- Doutor, não é possível parar o tratamento?”

Há situações em que estamos autorizados a considerar essa possibilidade. Para isso, é importante que o médico tenha total controle da situação, com acesso rápido a exames, especialmente os de biologia molecular. Idealmente, a quantificação de antígenos (HBsAg, HBeAg ou HBcrAg) acrescentaria in-



formação ao seguimento dos pacientes. Queda significativa nos valores de antigenemia sinaliza maior chance de viragem sorológica, especialmente se precoce, conferindo maior segurança para a tomada de decisão de suspensão do tratamento<sup>1</sup>. Infelizmente, esses recursos são pouco disponíveis em nosso meio.

Também é fundamental que o paciente seja esclarecido, tenha boa aderência ao acompanhamento e esteja ciente dos riscos da interrupção dos AN e de suas potenciais complicações. A seguir, são revistas algumas situações em que a interrupção do tratamento com AN pode ser questionada.

#### **INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV EM PACIENTES CIRRÓTICOS**

Independentemente do nível de replicação viral, de ALT ou status HBeAg/anti-HBe, pacientes portadores de

cirrose, mesmo bem compensados, não devem interromper terapêutica com AN. O temor de que ocorra recorrência da replicação viral, com flare de inflamação tecidual e possível advento de insuficiência hepática aguda sobre crônica justificam essa conduta.

#### **HEPATITE B CRÔNICA HBeAg-POSITIVO, EM PACIENTES NÃO-CIRRÓTICOS**

A suspensão do tratamento só está autorizada se ocorrer soroconversão do HBeAg (perda do HBeAg e aparecimento do anti-HBe), níveis de ALT dentro da faixa normal e HBV-DNA indetectável mantidos por período maior que 12 meses, antes da parada do tratamento<sup>2,3</sup>. Esses pacientes devem seguir sob monitoramento, pois o HBeAg pode voltar a positivar com a suspensão da medicação em até 10% dos casos<sup>4</sup>. Eventualmente, a replicação viral poderá voltar a se elevar acima de 20.000

UI/mL, mesmo sem ressurgimento do HBeAg, indicando emergência de cepa viral mutante e necessidade de reiniciar o tratamento.

Recomenda-se monitoramento de parâmetros clínicos, bioquímicos, sorológicos e da carga viral do HBV a cada três meses no ano que se segue à suspensão do tratamento. Entretanto, ambos os consensos americano e europeu argumentam que é uma opção razoável não interromper o tratamento, mesmo na vigência da soroconversão HBeAg/anti-HBe<sup>2,3</sup>. Pois pode acontecer que também ocorra a viragem do HBsAg para anti-HBs. O nosso PCDT de hepatite B autoriza a suspensão de AN após a soroconversão HBeAg, consolidada por 12 meses, nos pacientes HBeAg-positivos não-cirróticos<sup>5</sup>.

Hepatite B crônica com negatificação do HBsAg, em pacientes não-cirróticos  
Em alguns poucos casos, pode ocorrer perda do HBsAg, com ou sem surgimento do anti-HBs, independentemente do status HBeAg/anti-HBe inicial. Essa é a meta ideal do tratamento, que raramente é atingida. Ocorre em 1 a 2% dos pacientes seguidos por 5 a 8 anos<sup>6</sup>. Em face da negatificação sustentada do HBsAg, independente do surgimento do anti-HBs, o clínico deve manter a medicação por pelo menos mais 6 a 12 meses, antes de decidir por suspendê-la. Segue-se período de monitoração dos parâmetros sorológicos e moleculares em intervalos mais curtos, como comentado para os pacientes com soroconversão HBeAg/anti-HBe.

## **HEPATITE B CRÔNICA HBEAG-NEGATIVO EM PACIENTES NÃO-CIRRÓTICOS**

A questão é bem mais complicada no que se refere ao paciente infectado por HBV com mutação pré-core ou core

promoter (HBeAg-negativo/anti-HBe-positivo). A perda do parâmetro conferido pelo HBeAg obriga o clínico a se basear em outros indicadores para monitorar a resposta ao tratamento. Para acompanhamento em nosso meio, dependemos fundamentalmente da quantificação do HBV-DNA, por PCR em tempo real. Na evolução do tratamento com AN, é comum a normalização da ALT com a carga viral tornando-se indetectável em até dois anos. No entanto, na maioria dos casos, não haverá negatificação do HBsAg.

Nesses casos, após anos de ALT normal e HBV-DNA prolongadamente indetectável, o tratamento poderia ser suspenso? A EASL considera possível tentar suspender o tratamento em pacientes não-cirróticos HBeAg-negativos, com comprovada supressão sustentada da replicação viral (pelo menos três anos), mesmo que continuem HBsAg-positivos<sup>2</sup>. Já a AASLD aconselha a manutenção da terapêutica<sup>3</sup>.

Nosso PCDT não aborda a possibilidade de suspensão do tratamento nesses casos<sup>5</sup>.

Uma revisão sistemática, incluindo 25 estudos publicados entre 2002 a 2014 com mais de 2.300 pacientes, abordou a evolução da suspensão do tratamento após supressão da replicação viral<sup>4</sup>. Os estudos incluídos nessa revisão eram muito heterogêneos, incluindo pacientes HBeAg-positivos e -negativos; uso de diferentes AN; grande variação no tempo de tratamento até a suspensão da droga (1 a 6 anos); e variação no tempo de HBV-DNA indetectável antes da suspensão do AN. Também variaram na definição de recidiva da replicação viral (HBV-DNA >200 a >20.000 UI/mL). Na soma dos resultados, 38% dos pacientes continuavam sem replicação

viral importante após 36 meses sem tratamento. Essa taxa foi pior nos pacientes HBeAg-negativos/anti-HBe-positivos (30%). Não houve grande diferença se o parâmetro para considerar recidiva de replicação viral foi o limite de 2.000 UI/mL (54% continuaram abaixo desse limite) ou de 20.000 UI/mL (62%). Um importante fator para determinar repressão viral prolongada, após suspensão do AN em pacientes inicialmente HBeAg-negativos/anti-HBe-positivos, foi o tempo em que foram mantidos em terapia após atingida a indetectabilidade do HBV-DNA. Se menor que dois anos, a chance foi de 35%. Se pelo menos dois anos, 75%.

Um recente estudo prospectivo avaliou a evolução de 21 pacientes não-cirróticos HBeAg-negativos/anti-HBe-positivos, após suspensão de tenofovir que usavam há no mínimo 4 anos<sup>7</sup>. O HBV-DNA tinha que estar indetectável há 3,5 anos. Os autores avaliaram a taxa de perda do HBsAg e o controle da infecção (ausência de alterações bioquímicas hepáticas e HBV-DNA <2.000 UI/ml). Durante o acompanhamento, todos voltaram a ter o HBV-DNA detectado. Mas depois de 144 semanas, somente 8 pacientes tiveram indicação de reiniciar tratamento. Quatro

negativaram o HBsAg. Os 9 restantes não apresentaram alterações bioquímicas sustentadas e 5 estavam com HBV-DNA <2.000 UI/mL.

Quando reiniciar o tratamento?

Embora não haja uma definição de quando o tratamento deveria ser retomado, “falha na suspensão dos AN” seria o surgimento de qualquer dos parâmetros que indicam tratamento inicial nos pacientes que nunca o fizeram. Devemos ficar atentos para: (1) ressurgimento de HBeAg; (2) retorno de alterações bioquímicas; ou (3) ascensão do HBV-DNA acima de 2.000 UI/mL (ou 20.000 UI/mL, se ALT permanentemente normal).

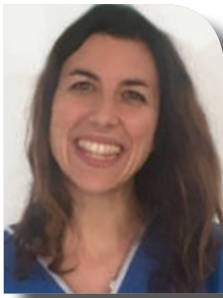
## CONCLUSÃO

Existem situações bastante específicas em que o médico pode discutir com seu paciente a interrupção do tratamento com NA. No entanto, deverá estar bem atento para a necessidade de sua retomada a qualquer momento. Não se pode perder de vista que a infecção crônica pelo HBV é muitas vezes imprevisível. A replicação viral pode recrudescer mesmo depois de controlada por alguns anos. O que nos leva a um compromisso muito cuidadoso com os pacientes em que se tenta a suspensão do antiviral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleosides/nucleotides analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014, 44: 1-8.
2. European Association for Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guideline on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, 67: 370-398.
3. Terrault NA, Lok AS, McMahon J, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr, RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018, 67: 1560-1599.
4. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-1492.
5. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite B e coinfeções. Brasília, 2017.
6. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1457-1464.
7. Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients. *J Hepatol*. 2017; 67:918-924.

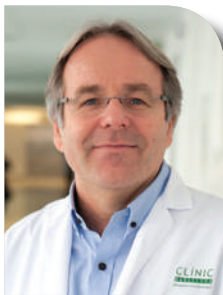
# “Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding” - Pro



**MARTA MAGAZ MARTÍNEZ\***



**VIRGINIA HERNÁNDEZ-GEA\***



**JUAN CARLOS GARCÍA-PAGÁN - MD, PhD\***

*\*Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital-Clinic- Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain  
Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) , Barcelona, Spain*



**CONFLICTS OF INTEREST:** Juan Carlos Garcia-Pagan and Virginia Hernández-Gea have received speaker fees from GORE.

Acute variceal bleeding (AVB) is one of the most severe complications of portal hypertension<sup>1</sup>. Mortality related to gastroesophageal variceal bleeding has decreased in the last two decades thanks to the employment of specific treatments and improvement in the general medical care. Initial treatment should include careful volume restitution, restrictive red blood cell transfusion and vasoactive drugs (terlipressin or somatostatin). Gastroscopy should be performed rapidly after patient stabilization (within the first 12 hours after admission) to confirm diagnosis, evaluate prognostic factors (active bleeding) and apply treatment<sup>2</sup>. For oesophageal and gastro-oesophageal (GOV1) varices, band ligation is the recommended endoscopic treatment and sclerotherapy may be used whenever ligation is technically difficult. Cyanoacrylate injection is the recommended treatment for gastric varices (GOV 2, IGV).

Despite applying the best possible treatment and controlling the acute bleeding episode, 10 to 20% of patients may still present failure to control bleeding or rebleeding. This situation is often aggravated with deterioration of liver function and multiorgan failure responsible for the high mortality in this subgroup of patients (27-55% during the first 6 weeks)<sup>3</sup> even if the bleeding is finally controlled, usually with a rescue transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS).

Several attempts have been done to identify patients at high risk of presenting treatment failure and/or rebleeding and numerous markers capable of predicting bad outcome have been identified (Child-Pugh and MELD classifications, active bleeding in the endoscopy, bacterial infections, renal

failure, hypovolemic shock, hepatocellular carcinoma...). Promptly recognition of these risk factors and identification of patients at high risk will allow a closer surveillance and treatment intensification that may lead to prevent complications and improve outcome. This is the rationale behind the early or also called preemptive TIPS (p-TIPS) strategy. P-TIPS is defined as the placement of a TIPS as soon as possible (within 72 hours from admission but ideally in the first 24h), after stabilizing the patient and before uncontrolled bleeding or rebleeding occurs.

The first study confirming the beneficial role of p-TIPS in the management of AVB was published in 2004 by Monescillo et al. selecting high risk patients according to early HVPG measurement (HVPG at admission greater than or equal to 20 mmHg), the authors proved that an early TIPS placement compared to medical plus endoscopic treatment, reduced treatment failure and rebleeding and has a beneficial impact on survival. Despite the reported benefit, a few limitations may have prevented the implementation of this strategy. The control group was not treated with the standard of care (most of the patients were treated with sclerotherapy), the stents used were not covered and high risk according to acute HVPG measurement is difficult to perform in many centers<sup>3</sup>.

Consequently, an international multicentric randomized controlled trial was designed overcoming these limitations and defining high risk patients with a more "easy to get" criteria (Child B with active bleeding at initial endoscopy performed under vasoactive treatment (CP-B+AB) or Child C less than 14 points-(CP-C)). 63 patients with cirrhosis and acute variceal bleeding were included, 31 treated with the standard of care therapy (vasoactive drugs plus endoscopic band ligation) and 32 with p-TIPS using covered

stents within 72 hours of admission (most of them receiving p-TIPS within 24 h). Patients in the p-TIPS group had significantly lower failure and rebleeding (3 vs 50% at 1 year,  $P<0.001$ ) and better survival rate (86% vs 61% at 1 year,  $P<0.001$ ) without differences in hepatic encephalopathy (HE)<sup>4</sup>.

These data were further confirmed in an observational study in 2013. 75 patients from the same participating centers were treated according to the same initial criteria (p-TIPS  $n=45$  vs Drugs + endoscopy  $n=30$ ). Once again, p-TIPS demonstrated to lower incidence of failure or rebleeding and increase survival without augmenting HE incidence<sup>5</sup>.

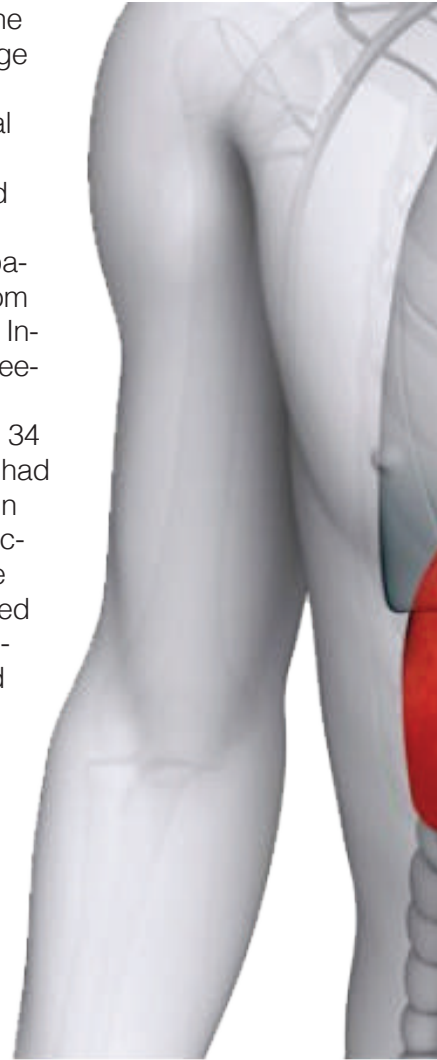
A fourth non-randomized study, comparing high-risk patients (CP-C or CP-B+AB patients) treated with p-TIPS to an historical cohort confirm the superiority of p-TIPS in relation to the control of bleeding. However, this study was unable to demonstrate the benefit of p-TIPS in survival. Remarkably patients included had a previous history of variceal bleeding, groups were not matched according to propensity score and controls were retrospectively selected and from a very different time-frame<sup>6</sup>.

Taking into account all this evidence, the Baveno VI consensus meeting recommended p-TIPS placement in high-risk cirrhotic patients presenting with AVB (CP-C or CP-B+AB patients). However, the use of p-TIPS in clinical practice has been challenged and not routinely incorporated<sup>7</sup>. Thabut D et al reported in 2017 the data from a French cohort, evaluating 964 patients from 58 centers. One-third of the cirrhotic patients admitted for AVB fulfilled the criteria for p-TIPS placement, whereas only 7% were treated with p-TIPS. Nevertheless, the main reasons for discarding TIPS was a lack of local availability (45%) and lack of trust among physicians (34%). Importantly in this study survival at one year was

significantly increased in early-TIPS groups ( $85.7\pm 0.07\%$  vs  $58.9\pm 0.03\%$ ,  $p=0.04$ ) reinforcing previous data<sup>8</sup>.

Recently, another multicenter, international, observational study was performed with the aim of further validating the role of p-TIPS in a large number of high-risk patients in real clinical practice<sup>9</sup>. It included 671 patients admitted with acute variceal bleeding and CP-C patients or CP-B+AB from 34 expertise centers. Interestingly and in agreement with the French study, only 9 from the 34 participating centers had incorporated p-TIPS in their daily clinical practice<sup>8</sup>. Once again, the p-TIPS was associated with significant reductions in treatment and rebleeding (1 year CIF-probability of remaining free of the composite endpoint 92% vs 74%;  $P=0.017$ )

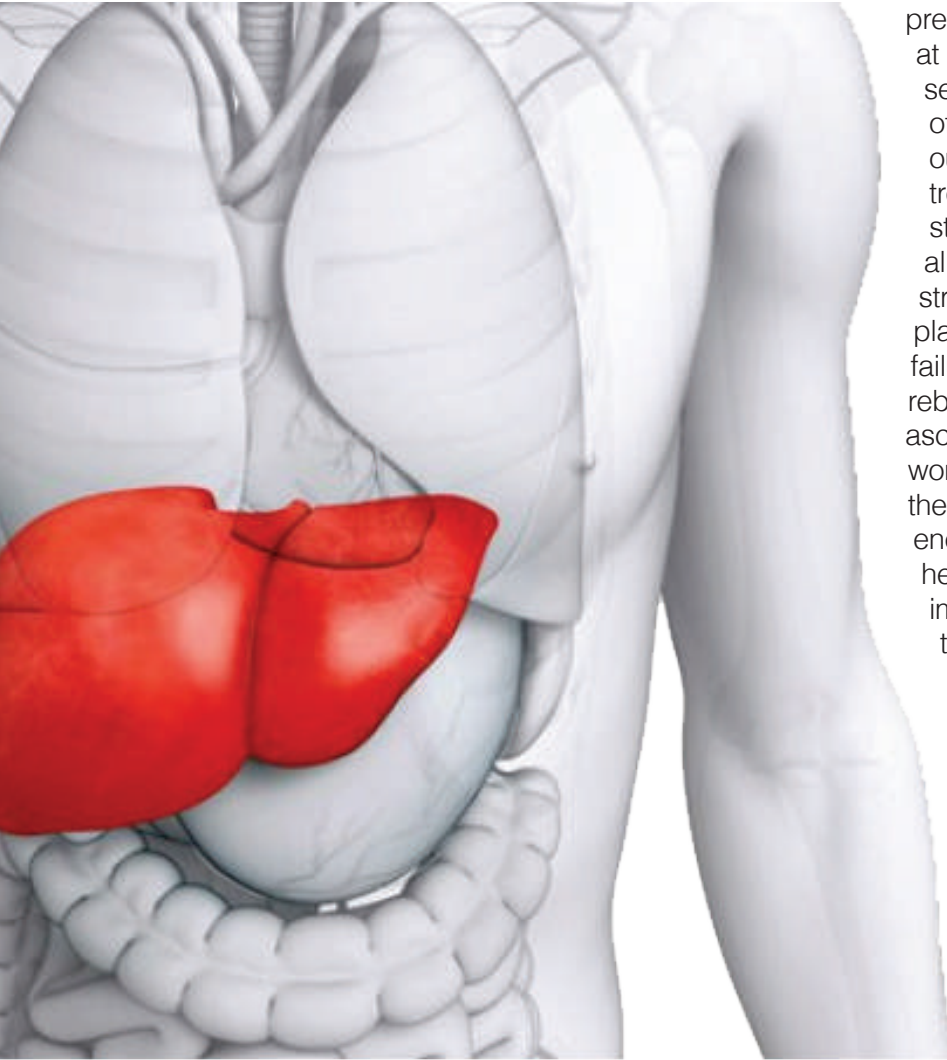
To assess whether the two groups of risk (CP-C and CP-B+AB) equally benefits from the p-TIPS placement, authors evaluated both subgroups separately. p-TIPS markedly reduced treatment failure and rebleeding in CP-C patients and CP-B +AB patients. In addition, p-TIPS in the setting of AVB was associated with a lower mortality in Child C patients (1 year mortality 22% vs 47% in the drug + endoscopic group  $P=0.002$ ).



Mortality rate in CP-B+AB patients was low and no significant difference between groups, probably due to the limited sample size<sup>9</sup>. Additionally, p-TIPS had a beneficial effect in ascites control (de novo onset and

worsening) either in Child C or Child B+AB patients without significant differences in HE development (total number of episodes or when only severe EH was considered<sup>9</sup>).

Based on the available data, Child-Pugh score and the presence of active bleeding at endoscopy adequately select patients at high risk of treatment failure and bad outcome. CP-C should be treated with p-TIPS as this strategy improves survival. In CP-B+AB patients strongly benefit from p-TIPS placement as it decreases failure to control bleeding, rebleeding and “the novo” ascites development or worsening, without increasing the risk of developing hepatic encephalopathy. Regional health policies should be implemented to guarantee the availability of a life-saving treatment, meaning transferring patients to referral centers (placing 20 TIPS/year) where the highest beneficial effect on mortality has been reported<sup>10</sup>. Therefore, if you are convinced because the data are strong enough, yes you can!



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):3-25. doi: 10.1055/s-2008-1040318.
2. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, et al. Hepatol Int. 2018. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatol Int.* 2018 Feb; 12 (Suppl 1):81-90. doi: 10.1007/s12072-017-9804-3.
3. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004 Oct; 40(4):793-801.
4. García-Pagán JC, Karel Caca K, Bureau C et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25):2370-9. doi: 10.1056/NEJMoa0910102.
5. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):45-50. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.020. Epub 2012 Aug 30.
6. M. Rudler, P. Cluzel, T. L. Corvec et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1074–1080.
7. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022. Epub 2015 Jun 3.
8. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol.* 2017 Sep 13. pii: S0168-8278(17)32281-X. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.002.
9. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, et al. Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding: An observational study. *Hepatology.* 2018 Jul 16. doi: 10.1002/hep.30182.
10. Sarwar A, Zhou L, Novack V, et al. Hospital volume and mortality after trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology* 2017.

# TIPS precoce na hemorragia varicosa: se é tão bom, porque não indicamos? - Contra



**GUILHERME FERREIRA DA MOTTA REZENDE**

*Laboratório de Hemodinâmica Hepática – Hospital  
Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade  
Federal do Rio de Janeiro*

Provavelmente o primeiro estudo comparativo randomizado a avaliar a utilização do shunt portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) nos primeiros dias após a hemorragia varicosa em pacientes cirróticos tenha sido de Cello et al, em 1997, utilizando como tratamento padrão a hemostasia por esclerose das varizes, ainda sem associação com drogas vasoativas<sup>1</sup>. Mas quinze anos já se passaram desde que Monescillo et al. demonstraram o benefício clínico da instalação do TIPS nas primeiras 24 horas do sangramento varicoso em pacientes com cirrose hepática e hipertensão porta grave, definida pela medida do gradiente de pressão venosa hepática<sup>2</sup>. Desde então, outros autores apresentaram resultados semelhantes, consolidando a noção de que pacientes classificados como Child C <14 pontos ou como Child B em vigência de sangramento persistente apesar da terapia com drogas vasoativas, teriam menor risco de falha no controle do sangramento agudo, menor risco de ressangramento e menor mortalidade se recebessem TIPS recoberto com politetrafluoroetileno (TIPS-PTFE) em até 72 horas após a internação<sup>3,4</sup>. Embora o impacto positivo na sobrevida não tenha sido evidenciado por todos os autores<sup>5</sup>, a comprovação de que não havia aumento do risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática após o procedimento, permitiu que tanto as sociedades de Hepatologia da Europa, como a dos Estados Unidos, recomendassem em seus consensos mais recentes, o uso criterioso do chamado TIPS precoce ou preemptivo<sup>6,7</sup>.

Apesar das evidências científicas favoráveis a esta conduta, dois estudos recentes de vida real mostraram que, mesmo nos países desenvolvidos, apenas a minoria dos pacientes com indicação de instalação do TIPS-PTFE precoce por hemorragia varicosa é de fato contemplada<sup>8,9</sup>.

Thabut et al. convidaram todos os centros franceses que atendem pacientes com hemorragia digestiva a participar de um censo prospectivo, com o objetivo de estabelecer a proporção de pacientes com hemorragia varicosa que seriam candidatos ao TIPS precoce, quais de fato receberiam este tratamento e a evolução clínica destes<sup>8</sup>. Em um terço dos 964 pacientes atendidos, havia indicação para receber TIPS precoce de acordo com os critérios de Baveno<sup>6</sup>, mas somente cerca de 7% destes receberam a prótese em até 72 horas. Quando comparados, os fatores associados à instalação do TIPS precoce foram o perfil do hospital em que foram atendidos e a função hepática.

Enquanto 9,2% dos pacientes com indicação de TIPS precoce tratados em um hospital de ensino receberam o dispositivo, somente 2,5% daqueles atendidos em hospitais não envolvidos com ensino ( $p=.02$ ) o receberam. Quanto à função hepática, pacientes com indicação de TIPS precoce que apresentavam menor gravidade receberam-no mais frequentemente (MELD 16 vs. 19  $p=.01$  e Child 8,9 vs. 10.3  $p=.02$ ). A única variável relacionada à sobrevida em um ano na

análise multivariada foi a gravidade da doença, talvez pelo reduzido percentual de pacientes contemplados com TIPS precoce. As principais razões citadas para não instalação, na presença de indicação precisa, foram, a ausência de disponibilidade local (45%) e a descrença nos efeitos benéficos desta terapia por parte dos médicos responsáveis pela conduta (34%). No respectivo editorial, Hayes & Mookerjee concluem que estudos similares em maior número e melhor divulgados, provando o benefício inegável do TIPS precoce, poderão vencer o enviesamento dos clínicos a favor de condutas conservadoras na hemorragia varicosa, em paralelo ao aumento da quantidade de serviços com capacidade para instalar TIPS precoce a qualquer hora do dia<sup>10</sup>.

Com alguma semelhança, Hernández-Gea et al. conduziram um estudo observacional multicêntrico incluindo diversos países europeus além do Canadá<sup>9</sup>. Dos 34 centros participantes, nove apresentavam todas as condições para instalação de TIPS precoce. Coletando informações retrospectivas e prospectivas de 2.138 pacientes com hemorragia varicosa, restaram 671 pacientes com indicação de TIPS precoce com dados confiáveis para análise e menos de 10% deles foram submetidos ao tratamento. As razões para não instalação nos centros habilitados foram, novamente, indisponibilidade momentânea da prótese, descrença por parte dos médicos e atraso em incorporar a rotina proposta. Quando utilizado, o procedimento melhorou a sobrevida em um ano somente no pacientes com Child C <14 pontos em relação ao tratamento convencional (78% vs. 53%; P=.002) mas não naqueles com Child B e sangramento ativo. O número de pacientes a serem tratados com TIPS precoce para salvar uma vida durante um ano foi de 4,2.

A qualidade metodológica dos estudos que definiram a faixa de gravidade da disfunção hepática dos pacientes que mais se beneficiariam do TIPS precoce, quando considerado o desfecho sobrevida em um ano, é questionada por alguns autores, sobretudo quanto ao tratamento oferecido aos pacientes do grupo não-TIPS<sup>11</sup>. A dúvida é maior quando há comprometimento moderado da função hepatocelular, condição em que a mortalidade com tratamento convencional é bastante inferior àquela do Child C. Ao estudar 1.425 pacientes com cirrose e hemorragia varicosa, dos quais 206 receberam TIPS precoce, Lv et al. identificaram que somente aqueles com Child C e escore MELD 19 tiveram benefício estatisticamente significativo na sobrevida em 12 meses. Nos pacientes com Child A e MELD < 11 não houve qualquer benefício e, naqueles com MELD<sup>12,18</sup>, o incremento na sobrevida foi observado somente em até 6 meses de seguimento<sup>12</sup>.

Estes resultados reforçam a percepção de que o escore de Child é inadequado para apoiar a indicação do TIPS precoce, não somente por sua natureza subjetiva que inclui duas informações clínicas - encefalopatia e ascite - mas também por ser uma variável categórica, desenvolvida como ferramenta de predição e não de tomada de decisão. Em que pese a habilidade preditiva do Child equivaler àquela do MELD, o fato de não ter sido desenvolvido como um modelo de regressão impede que sua performance em termos de calibração seja testada prospectivamente. E a calibração adequada é essencial para que um modelo possa prever riscos absolutos, como o óbito após sangramento varicoso<sup>13</sup>. Neste sentido, a indicação de instalação de TIPS precoce baseada exclusivamente na classificação do paciente como Child C <14 pontos ou

Child B com sangramento ativo parece ser simplista e insuficiente, justificando os resultados aparentemente discordantes entre os estudos citados<sup>3,4,8,9,12</sup>.

Na busca por um modelo confiável para tomada de decisão quanto à instalação do TIPS precoce na hemorragia varicosa, Rudler et al. testaram o MELD recalibrado para predição de mortalidade em 6 semanas, com resultados bastante encorajadores<sup>14</sup>. Estudos semelhantes para avaliação de sobrevida em um ano ainda são necessários, até que o MELD calibrado possa substituir o critério do Child neste contexto.

Em conclusão, a disparidade entre a literatura científica e a prática médica, no que concerne a indicação do TIPS precoce na hemorragia varicosa de pacientes com cirrose hepática, parece se dever a múltiplos fatores, incluindo a falta de familiaridade com as recomen-

dações específicas, as imprecisões percebidas por aqueles que estão afeitos e atualizados sobre o tema e pela rara disponibilidade de especialistas habilitados a instalar TIPS nas primeiras 72 horas de internação. Curiosamente, os pacientes que parecem mais se beneficiar do TIPS precoce são justamente aqueles para os quais há maior resistência por parte dos médicos em indicá-lo, por considerem-nos graves demais para serem submetidos a um procedimento invasivo hemodinâmico. Esforços para maior divulgação da conduta adequada por parte das sociedades envolvidas no cuidado a este perfil de doente, mais estudos preenchendo as lacunas dos parâmetros para tomada de decisão e maior investimento na qualificação e disponibilização das equipes médicas dos centros de atendimento ao paciente cirrótico serão necessários para que o TIPS precoce se torne uma alternativa terapêutica real.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

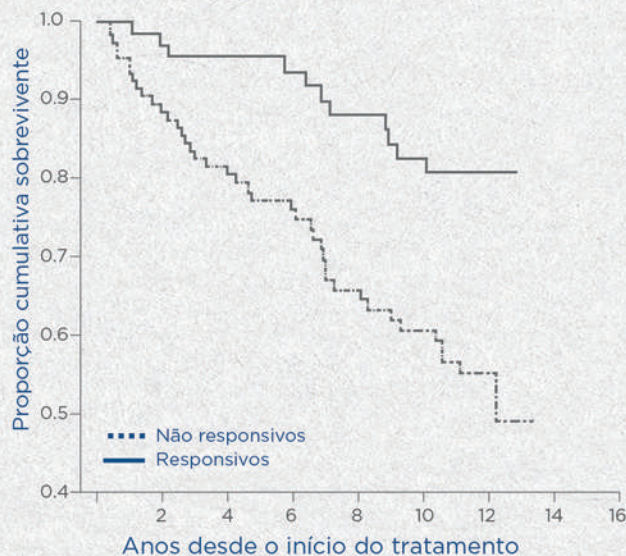
1. Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, Koch J, Gordon R, Sandhu J, et al. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(11):858-65.
2. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40(4):793-801.
3. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370-9.
4. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013;58(1):45-50.
5. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1074-80.
6. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
7. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
8. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol*. 2017.
9. Hernandez-Gea V, Procopet B, Giraldez A, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019;69(1):282-93.
10. Hayes PC, Mookerjee RP. Early TIPS for portal hypertensive related bleeding: Is resource or education the reason for failure to show clear survival benefit? *J Hepatol*. 2017.
11. D'Amico G, D'Amico M, Malizia G. Refining early-TIPS criteria requires good quality prognostic studies. *Liver Int*. 2018;38(3):412-4.
12. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. *Gut*. 2018.
13. Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis*. 2019;39(1):96-103.
14. Rudler M, Bureau C, Carbonell N, Mathurin P, Saliba F, Mallat A, et al. Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2018;38(3):469-76.

# URSACOL®

ácido ursodesoxicólico

**ESTUDOS DEMONSTRAM:**  
 NA COLESTASE CAUSADA POR CEP,  
 O ÁCIDO URSODESOXICÓLICO PODE  
 INDUZIR A RESPOSTA BIOQUÍMICA  
 E HISTOLÓGICA, SEM ASSOCIAÇÃO  
 COM EVENTOS ADVERSOS GRAVES.<sup>1</sup>

## Taxa de sobrevida no tratamento com AUDC, em pacientes com resposta bioquímica vs. não responsivos.<sup>2</sup>



Números de risco		0	2.5	5	7.5	10	12.5
Responsivos		79	72	69	56	53	17
Não responsivos		116	93	78	56	52	21

Figura 1: Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de "end-point" em pacientes tratados com UDCA com uma resposta bioquímica (redução 40% ou mais da fosfatase alcalina e cujos níveis permaneceram normais após um ano) versus não respondedores (P 0,033, teste de log-rank).

Adaptados de Lindstrom L Et. al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(7):841-6.

**A fosfatase alcalina é importante teste para definição do prognóstico na avaliação da evolução da CEP e na resposta do tratamento com AUDC, tendo como critérios:<sup>1</sup>**

- ✓ A associação entre níveis reduzidos em mais de 40% ou inferiores a 1,5 vezes o limite superior da normalidade, no fim de um ano de acompanhamento, com o tempo de sobrevida dos pacientes;<sup>1</sup>
- ✓ Os níveis de ALP por ocasião do diagnóstico e um ano após têm valor prognóstico;<sup>1</sup>

**Ursacol® - ácido ursodesoxicólico.** Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 e 30 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto.** **Indicações:** Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal; tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; litíase residual do coledoco ou síndrome pós-colelostomia; dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colelostomia; disfunções de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas; hipercolesterolemia e hipertriglicidemia; terapêutica coadjuvante da litíase extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase; alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases). **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum de seus excipientes; úlcera péptica ativa; doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, colon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática de sais biliares; cólicas biliares frequentes; inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar; oclusão do trato biliar; contratilidade comprometida da vesícula biliar; cálculos biliares calcificados radiopacos. **Precações e advertências:** Durante os primeiros 3 meses de tratamento, os parâmetros de função hepática AST, ALT e gama GT devem ser monitorados pelo médico a cada 4 semanas e depois a cada 3 meses. Se não for possível visualizar a vesícula biliar em exames de raio-X, em casos de cálculos biliares calcificados, comprometimento da contratilidade da vesícula biliar, ou episódios frequentes de cólica biliar, Ursacol® não deve ser utilizado. No tratamento de cirrose biliar primária em estágio avançado casos muito raros de descompensação de cirrose hepática regressaram parcialmente após a descontinuidade do tratamento. Em pacientes com cirrose biliar primária, em raros casos os sintomas clínicos podem piorar no início do tratamento, por exemplo, a coceira pode aumentar. Neste caso a dose de Ursacol® deve ser reduzida e gradualmente elevada novamente. A dose deve ser reduzida em caso de diarreia e se persistir a terapia deve ser descontinuada. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lado lactase ou má absorção de glicose galactose, não devem tomar este medicamento. **Gravidez e lactação:** Mulheres em idade fértil só devem ser tratadas se estiverem usando métodos contraceptivos não-hormonais ou anticoncepcionais orais com baixo teor de estrogênios. Contudo pacientes fazendo uso de Ursacol® para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não-hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais orais podem aumentar a litíase biliar. Uma gravidez em curso deve ser descartada, antes de iniciar o tratamento. **Este medicamento contém LACTOSE.** **Interações medicamentosas:** Ursacol® não deve ser usado com drogas que inibem a absorção intestinal de ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol ou antiácidos à base de alumínio. Estrogênios, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios aumentam a secreção hepática de colesterol, o que pode causar a formação de cálculos de colesterol e, portanto, podem ser prejudiciais no que se refere à ação do ácido ursodesoxicólico no tratamento de cálculos biliares. O ácido ursodesoxicólico pode afetar a absorção da ciclosporina pelos intestinos, podendo desta forma ser necessário ajustar a dose com base nos níveis de ciclosporina. Em casos isolados Ursacol® pode reduzir a absorção de ciprofloxacina. O monitoramento do resultado do uso simultâneo de nitredipina e ácido ursodesoxicólico é recomendado, um aumento na dose de nitredipina pode ser necessário. **Reações adversas:** Ictez pastosas, diarreia, severa dor abdominal superior direita durante tratamento de cirrose biliar primária; descompensação hepática foi observada em terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regressou parcialmente após a descontinuidade do tratamento; urticária; calcificação de cálculos. Os seguintes eventos adversos foram identificados após a comercialização de ácido ursodesoxicólico com frequência desconhecida: aumento da fosfatase alcalina, aumento da bilirrubina, aumento das transaminases, constipação e vômitos, mal-estar, tontura, dor de cabeça, mialgia, tosse, edema periférico, parestia, icterícia, angioedema e prurido. Alguns eventos adversos foram descritos durante ensaios clínicos e em muitos casos, a relação de causalidade com ácido ursodesoxicólico não foi estabelecida (mas também não foi descartada), são eles: úlcera péptica, náusea, anorexia, esofagite, dispnéia, rash cutâneo, ansiedade, elevação da creatinina, elevação da glicose sanguínea, leucopenia e trombocitopenia. **Posologia e administração:** Para uso prolongado, com o intuito de se reduzir as características litogênicas da bile, a posologia média é de 5 a 10 mg/kg/dia. Na maior parte desses casos, a posologia média fica entre 300 e 600 mg (após e durante as refeições e à noite). Para se manter as condições ideais para dissolução de cálculos já existentes, a duração do tratamento deve ser de pelo menos 4 a 6 meses, podendo chegar a 12 meses ou mais, ininterruptamente e deve ser prosseguido por 3 a 4 meses após o desaparecimento comprovado radiologicamente ou ecograficamente dos mesmos cálculos. O tratamento não deve, entretanto, superar dois anos. Nas síndromes dispépticas e na terapia de manutenção, geralmente são suficientes doses de 300 mg por dia, divididas em 2 a 3 administrações. Na terapêutica coadjuvante da litíase extracorpórea, o tratamento previu com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados da terapêutica litotricia. As doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico, sendo em média de 600 mg ao dia. Na cirrose biliar primária as doses podem variar de 10 a 16 mg/kg/dia, de acordo com os estágios da doença (I, II, III e IV) ou a critério médico. E recomendado realizar acompanhamento dos pacientes através de testes de função hepática e dosagem de bilirrubinas. A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes, dependendo da apresentação utilizada, após as refeições. **VERDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS: 1.0084.0067 - (URSOSGMBULASET2015).

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum de seus excipientes; úlcera péptica ativa; doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, colon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática de sais biliares; cólicas biliares frequentes; inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar; oclusão do trato biliar; contratilidade comprometida da vesícula biliar; cálculos biliares calcificados radiopacos. **Interações medicamentosas:** Ursacol® não deve ser usado com drogas que inibem a absorção intestinal de ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol ou antiácidos à base de alumínio. Estrogênios, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios aumentam a secreção hepática de colesterol, o que pode causar a formação de cálculos de colesterol e, portanto, podem ser prejudiciais no que se refere à ação do ácido ursodesoxicólico no tratamento de cálculos biliares. O ácido ursodesoxicólico pode afetar a absorção da ciclosporina pelos intestinos, podendo desta forma ser necessário ajustar a dose com base nos níveis de ciclosporina. Em casos isolados Ursacol® pode reduzir a absorção de ciprofloxacina. O monitoramento do resultado do uso simultâneo de nitredipina e ácido ursodesoxicólico é recomendado, um aumento na dose de nitredipina pode ser necessário.

Referências Bibliográficas: 1. Billecour PL. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. Arq Gastroenterol. 2015 Dec;52 Suppl 1:15-46. 2. Lindstrom L Et. al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(7):841-6.

Material produzido e distribuído com exclusividade do Zambon Laboratórios Farmacêuticos LTDA. Material de distribuição exclusiva à classe médica.

**0800-0177011**  
 Atendimento ao Consumidor

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

**Zambon**



Por que ler

# Borges?

por Pedro André Kowacs

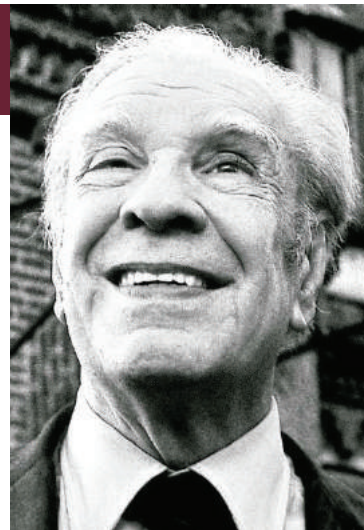
Devo a Dra. Edna Strauss o convite para publicar esta resenha, e ao fato de o Dr. Paulo Lisboa Bittencourt presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia, ter comprado a ideia. Conheço Edna Strauss de longa data pois foi a orientadora de doutorado de minha esposa, a hepatologista Maria Lucia Alves Pedroso. O que motivou a Dra. Edna a convidar-me foi o fato de eu ter publicado (em 2018) uma coletânea com dois contos, um ensaio e uma crônica, todos propositalmente com um forte viés “borgiano”. Este livro fora publicado não só para minha satisfação pessoal, mas também como uma homenagem à Borges, o que é o mesmo que homenagear a boa literatura. De sua parte, a Dra. Edna contou-nos que seu interesse pelo tema ocorreu quando, em sua chegada a Paris, no ano de 1974, ocasião na qual o Prof. Jean-Pierre Benhamou, (que viria a ser Editor Emérito do Journal of Hepatology) lhe perguntou a queima-roupa: “Avez-vu lu Borges?”. Naquela época, Borges era menos conhecido no Brasil, mas começava a tornar-se um expoente no exterior, a palestrar em diversas universidades dos continentes separados pelo Atlântico. Interpretei a pergunta do Prof. Benhamou à provável e certamente ingênua ideia de que, pelo fato de a Argentina estar mais próxima do Brasil que da França, Borges deveria ser mais conhecido aqui do que lá... Confessou-lhe a Dra. Edna ainda não o ter lido, mas, diligente, fez a lição de casa e travou contato com a obra borgiana, que desde então a encantou.

Mas, por que decidi homenagear Borges? Como digo no prefácio deste meu livro, tive a curiosidade por Borges despertada há cerca de 30 anos, ao ler reportagens sobre ele que me motivaram a procurar seus textos. Enfim, publiquei o livro e, convidado pelo pró-reitor da UDC, para dar uma palestra sobre literatura

em Foz do Iguaçu, arregacei as mangas e pus-me a estudar o encantamento que Borges exercia sobre mim. Este texto é uma versão escrita daquela aula, e espero que dele gostem. Cometi a falta de não listar as referências e, nas diversas citações, os grifos são meus, para sinalizar algum aspecto ao qual quero dar relevância. Mas antes de falar sobre a escrita de Borges, e a título de informação para quem não o conhece, faz-se necessário dizer que *Jorge Francisco Isidoro Luis Borges Acevedo* (1899 - 1986) ainda é considerado o principal escritor, poeta, tradutor, crítico literário e ensaísta argentino. Apesar de ter o inglês como a primeira língua, Borges escrevia em espanhol, e era igualmente fluente em outros idiomas, como por exemplo, o norueguês antigo.

Dentre vários aspectos que nos chamam a atenção nos escritos de Borges, saliento a **Erudição**, a **Criatividade**, o **Vocabulário**, a **Sonoridade** – em seu sentido de musicalidade ou poética, e, finalmente, a Ironia. Dificilmente estas qualidades se encontram em um único escritor, e talvez seja esta a característica que garante a excepcionalidade dos textos Borgianos, sempre surpreendentes.

A **Erudição** que Borges faz questão de “ostentar” em seus textos pode ser explicada não apenas pelo fato de ter sido filho de um livreiro, mas também por seu gosto eclético pela literatura ficcional, pela filosofia, pela matemática, pela história, e por outras vertentes do conhecimento. Borges usava suas leituras nestas



diversas áreas para tornar sua ficção repleta de citações explícitas ou ocultas, historiografias e notas sarcásticas. Seus textos amiúde referem a labirintos, a espelhos e complexas tramas intelectuais, ou a detalhes da história argentina, inglesa ou nórdica. Praticamente toda a frase ou citação é referenciada, estilo que não apenas confere uma aura de credibilidade ao texto (ainda que fantástico), mas que também subjuga o leitor e confere a seus contos e crônicas estilo semelhante àquele visto em ensaios.

Podemos tirar alguns exemplos de seu conto Os Teólogos:

“... mas no coração da fogueira, entre as cinzas, permaneceu quase intacto o *livro duodécimo da Civitas Dei, que narra que Platão ensinou em Atenas* e, que no fim dos séculos, todas as coisas recuperarão seu estado anterior, e que ele, em Atenas, diante do mesmo auditório, de novo ensinará essa doutrina.”

“... *De Principiis de Orígenes*, na qual se nega que Judas Iscariotes voltará a vender o Senhor, e Paulo, a presenciar o *martírio de Estêvão em Jerusalém*, e outra dos *Academica Priora de Cícero*, em que este zomba dos que sonham que, enquanto ele conversa com *Lúculo*, outros *Lúculos* e outros *Cíceros*, em número infinito, dizem exatamente o mesmo, em infinitos mundos iguais. Além disso, esgrimiui contra os monótonos o *texto de Plutarco* e...”

“*Agostinho* tinha escrito que Jesus é a via reta que nos salva do labirinto circular em que andam os ímpios; Aureliano, laboriosamente trivial, comparou-os a *Ixion*, ao fígado de *Prometeu*, a *Sísifo*, à *aquele rei de Tebas que viu dois sóis*, à gagueice, a louros, a espelhos, a ecos, a mulas de carga e a silogismos bicornutos (as fábulas gentílicas perduravam, rebaixadas a adornos).”

Sem dúvida, de nada valeria a Erudição de Borges sem a sua **Criatividade**. Marcado pelo estigma da cegueira, que o alcançou aos 55 anos, influenciado por Paul Valery, Schopenhauer, Dante e por temas esotéricos, como a cabala, também foi tradutor de Whitman, Poe, Joyce, Faulkner, Virginia Woolf, Kafka e poemas épicos de inglês arcaico e nórdico antigo. De todas es-

sas influências construiu histórias de detetives, elaborou cenários de ficção científica, indagou como filósofo e narrou como historiador. Octavio Paz disse que Borges misturou os vínculos entre a realidade e a ficção, ensaio, poesia e conto. Considera ainda que na literatura Borgiana esta divisão é arbitrária. Seus ensaios podem ser lidos como contos, seus contos são poemas, e seus poemas nos fazem pensar, como se fossem ensaios. Também fez inúmeras referências a textos inexistentes ou a revisão de trabalhos imaginários, recurso atualmente denominado de pseudoepígrafe. Por exemplo, seu personagem Jaromir Hladik, protagonista do conto “O Milagre Secreto” surge na nota de rodapé de outro conto de Borges, “Três Versões de Judas”. A nota remete o leitor ao texto “A Vindicação da Eternidade”, que atribui a Hladik. Assim, Borges citou um trabalho fictício escrito por um personagem igualmente fictício para dar ar de erudição ao texto de outro autor ficcional.

Mas sem dúvida os recursos literários utilizados por Borges foram bastante facilitados por seu **Vocabulário** babilônico. Pode parecer paradoxal, mas nem todo o escritor ama as palavras. Alguns exemplos são aqueles que reproduzem a linguagem popular, nua e crua, ou cujos escritos resultam sintéticos, minimalistas. O vocabulário de Borges o permitia usar de uma linguagem elíptica, surpreendente, composta por palavras exatas e ao mesmo tempo desconcertantes.

Além de adjetivar com desenvoltura, Borges lançava mão de metáforas, proposições, sinônimos e dialetos, assim como transitava com desenvoltura entre o inglês, o espanhol, o lunfardo e o norueguês, por vezes dentro do mesmo texto. A título de exemplo menciono abaixo trechos que selecionei dentre alguns de seus contos.

“Arrasado o jardim, *profanados* os cálices e os altares, entraram a cavalo os hunos na bibliote-



ca *monástica* e rasgaram os livros incompreensíveis e os *injuriam* e queimaram, talvez temerosos de que as letras encobrissem *blasfêmias* contra seu deus, que era uma *cimitarra* de ferro.” “Na figura que se chama *oximoro*, aplica-se a uma palavra um *epíteto* que parece contradizê-la; assim os *gnósticos* falaram de *luz obscura*, os alquimistas, de um *sol negro*. Sair de minha última visita a Teodelina Villar e tomar cachaça num armazém era uma espécie de oximoro; sua grosseria e sua facilidade me tentaram”.

“... Na parte inferior do degrau, à direita, vi uma pequena esfera *tornassolada*, de quase intolerável *fulgor*. A princípio, julguei-a giratória; depois, compreendi que esse movimento era uma

ilusão produzida pelos *vertiginosos espetáculos* que encerrava. O diâmetro do Aleph seria de dois ou três centímetros, mas o espaço *cósmico* estava aí, sem diminuição de tamanho. Cada coisa (o cristal do espelho, digamos) era *infinitas* coisas, porque eu a via claramente de todos os pontos do *universo*”.

“... – consta de dois *hemisférios gêmeos*; o quarto, francamente bilingue, assegura-me o apoio incondicional de todo espírito sensível aos *desenfadados* impulsos da *facécia*. Nada direi da *rima* rara nem da ilustração que me permite, sem pedantismo!, acumular em quatro versos três *alusões eruditas* que abarcam trinta séculos de *densa literatura*: a primeira à *Odisseia*, a segunda aos *Trabalhos e Dias*, a terceira à bagatela imortal que nos proporcionaram os *ócios da pena do saboiano*... Compreendo, uma vez mais, que a arte moderna exige o balsamo do riso, o *scherzo*”.

Esta riqueza de vocabulário é habilmente costurada em frases que caracterizam sua **Sonoridade**. Como capricho, Borges escolhia as palavras e as combinava de forma a conferir às suas frases uma sonoridade poética, musicalidade que incrivelmente se manteve mesmo em suas traduções para o português. Seu trabalho como artesão de palavras e frases, no entanto, não impediu que suas construções literárias, por mais fantásticas, fossem apresentadas em termos

simples e sedutores. São alguns exemplos:

*“O texto que as chamas perdoaram desfrutou de veneração especial e os que o leram e releeram nessa remota província esqueceram que o autor só declarou tal doutrina para poder melhor refutá-la”.*

*“Há quem procure o amor de uma mulher para esquecer-se dela, para não pensar mais nela; Aureliano, da mesma forma, queria superar João de Panonia para curar-se do rancor que ele lhe infundia, não para fazer-lhe mal”.*

*“Cada coisa (o cristal do espelho, digamos) era infinitas coisas, porque eu a via claramente de todos os pontos do universo. Vi o populoso mar, vi a aurora e a tarde, vi as multidões da América, vi uma prateada teia de aranha no centro de uma negra pirâmide, vi um labirinto roto (era Londres), vi intermináveis olhos próximos perscrutando-me como num espelho, vi todos os espelhos do planeta e nenhum me refletiu, vi num pátio da rua Soler as mesmas lajotas que, há trinta anos, vi no vestíbulo de uma casa em Fray Bentos, vi cachos de uva, neve, tabaco, veios de metal, vapor de água, vi convexos desertos equatoriais e cada um de seus grãos de areia, vi em Invermess uma*

*mulher que não esquecerei, vi a violenta cabeleira, o altivo corpo, vi um câncer no peito, vi um círculo de terra seca numa calçada onde antes existira uma árvore, vi uma chácara de Adrogué, um exemplar da primeira versão inglesa de Plínio, a de Philemon Holland, vi, ao mesmo tempo, cada letra de cada página (em pequeno, eu costumava maravilhar-me com o fato de que as letras de um livro fechado não se misturassem e se perdessem no decorrer da noite), vi a noite e o dia contemporâneo, vi um poente em Querétaro que parecia refletir a cor de uma rosa em Bengala, vi meu dormitório sem ninguém, vi num gabinete de*

*Alkmaar um globo terrestre entre dois espelhos que o multiplicam indefinidamente, vi cavalos de crinas redemoinhadas numa praia do mar Cáspio, na aurora, vi a delicada ossatura de uma mão, vi os sobreviventes de uma batalha enviando cartões-postais, vi numa vitrina de Mirzapur um baralho espanhol, vi as sombras oblíquas de algumas samambaias no chão de uma estufa, vi tigres, êmbolos, bisões, marulhos e exércitos, vi todas as formigas que existem na terra, vi um astrolábio*

*persa, vi numa gaveta da escrivãzinha (e a letra*

*me fez tremer) cartas obscenas, inacreditáveis, precisas, que Beatriz dirigira a Carlos Argentino, vi um adorado monumento em La Chacarita, vi a relíquia atroz do que deliciosamente fora Beatriz Viterbo, vi a circulação de meu escuro sangue, vi a engrenagem do amor e a modificação da morte, vi o Aleph, de todos os pontos, vi no Aleph a terra, e na terra outra vez o Aleph, e no Aleph a terra, vi meu rosto e minhas vísceras, vi teu rosto e senti vertigem e chorei, porque meus olhos haviam visto esse objeto secreto e conjectura) cujo nome usurpam os homens, mas que nenhum homem olhou: o inconcebível universo”.*

Não tenho dúvida de que alguns considerem o texto de Borges demasiado hermético. A estes colegas, sugiro que atentem para a fina **Ironia** que se esconde sob o verniz da complexidade. Dentre as inúmeras ironias, presentes ao longo de praticamente toda a sua obra (excetuando-se os poemas), um bom exemplo é a descrição da tentativa de Pierre Menard de reescrever o El Quijote (Dom Quixote) textualmente, tema que pode ser lido como um *reductio ad absurdum* da inescapabilidade da tradição. Tal inescapabilidade é traduzida como o “misterioso dever de reconstruir a obra esponsânea [de Cervantes]”, ligando Menard a uma obra precedente que, ironicamente, é fruto do acaso. Cervantes, Menard afirma, não rejeitou “a colaboração da sorte.”

Outro exemplo pode ser visto no conto “O Imortal”, escrito em espanhol. A situação linguística é complicada pelo esclarecimento de que “o original está escrito em inglês e abunda em latinismos”. Essa menção aos “latinismos” sugere que o “original” em inglês é na verdade uma tradução do latim.

Em “Os Teólogos”, é luminar a frase “As heresias que devemos temer são as que podem confundir-se com a

ortodoxia.” – uma sutil gozação aos patrulhamentos ideológicos que se levam a sério, tão comuns em nossa época. Neste mesmo conto, cuja leitura já recomendei a médicos-residentes envolvidos em sérias disputas de opinião com colegas, Borges nos conta que: “Aureliano conversou com Deus e Este se interessa tão pouco por diferenças religiosas que o tomou por João de Panonia”.

Concluo minhas observações sobre a Ironia borgiana citando o (conhecido) comentário do escritor sobre a sua cegueira, no qual mistura um acento trágico a outro, auto irônico: “Que nem a lágrima nem a reprovação maculem esta declaração do domínio de Deus que, com magnífica ironia, me concedeu tanto o dom dos livros como a noite.”

Mais do que falar sobre o que pode ser apreciado na escrita de Borges espero ter inspirado os que não o conhecem a lê-lo, e aos que já o conhecem, a melhor apreciá-lo. Aos neófitos, sugiro iniciar por sua obra mais conhecida, “O Aleph”, e que não se deixem intimidar pela primeira impressão de complexidade.

Por ser um “homem das ciências”, senti-me deveras constrangido por haver faltado com a revelação de meus potenciais conflitos de interesse, e de fato os há. Meu livro, “A Caneta de Borges” (que está com sua primeira edição esgotada), deve ter sua próxima edição relançada pela Editora Arte & Letra em março de 2019, juntamente com a publicação de minha nova ficção, um romance cujo título é “Beatriz”. Na ocasião, enviarei um exemplar de cada para a Associação Paulista de Medicina, entidade que tradicionalmente publica em sua página os livros recebidos com uma resenha, e com um link para possíveis interessados em obtê-los.

Boas leituras!



*Dr. Pedro André Kowacs é neurologista. Foi diretor de comunicação da AMP, editor do jornal da Associação Brasileira de Cefaleia, a qual já presidiu, e é editor-associado dos Arquivos de Neuropsiquiatria. Exerce sua especialidade no HC-UFPR e no Instituto de Neurologia de Curitiba, do qual chefia o Setor de Neurologia Clínica. Considera como sua principal qualificação a de ser casado com a Dr. Maria Lucia Alves Pedroso*

# Artes Visuais:

## Presença Brasileira marcante na Miami Art Week 2018

“

***A trajetória artística de Emmanuel Nassar começa no início dos anos 80 e é desde essa época que o seu trabalho tem-se mostrado essencial para questionar conceitos que, até então, pareciam estar bem esclarecidos como a arte popular brasileira ou a pop art produzida no Brasil. Sua paixão pelas cores fortes e soluções construtivas improvisadas dos mercados, parques, circos, brinquedos populares da periferia de Belém (onde nasceu), combinadas com as referências aparentemente contraditórias na história da arte conceitual, construtiva e pop art, resultam num exercício de equilíbrio, crítico, precário e irônico.***

”

Miami é atualmente a cidade norte-americana com maior número de brasileiros, muitos em busca de melhores condições de vida e trabalho, mas também um número cada vez mais crescente de turistas, estudantes, artistas, designers, empreendedores e investidores com interesse na vida cultural desta cidade cosmopolita, que ganha a cada ano, novas galerias de arte, museus e instituições culturais.

Na primeira semana de dezembro de 2018, a cidade voltou a mostrar sua vocação natural para as Artes e Design, sediando a Miami Art Week, um megaevento que transformou os bairros de Downtown, Wynwood e Miami Beach no epicentro mundial da arte contemporânea, com a instalação de mais de

20 feiras de arte. Elas contaram com a participação de cerca de 1.200 galerias, representando milhares de artistas dos quatro cantos do mundo.

O Brasil foi destaque com a colaboração de várias galerias nacionais no evento que ocupou o Centro de Convenções de Miami Beach e a Untitled Miami, montada literalmente numa enorme tenda nas areias da praia de Ocean Drive. Muitas galerias brasileiras montaram lá seus estandes, Galeria Bergamin & Gomide, Casa Triangulo, Dan Galeria, Fortes D’Aiola Gabriel, Luisa Strina, Mercedes Viegas, Nara Roesler, Vermelho e Zipper, fizeram questão de estar presentes, representando artistas plásticos brasileiros já consagrados do grande público, principalmente os do eixo Rio São Paulo.



Emmanuel Nassar

Entre eles se destacaram Ana Maria Maiolino, Antonio Dias, Lygia Pape, Mira Schendel, Alfredo Volpi e Ligia Clark. Já entre os emergentes no cenário internacional, Ayrson Heráclito, Eduardo

Paulo e a Bienal de Cuenca, Equador. Segundo vários críticos, sua obra transita entre o popular e o erudito, se apropriando de vários materiais, como madeira, latão, vidro e objetos do cotidiano (garrafas, martelos, lâmpadas, fachadas e bandeiras regionais), que nos remetem às cores vibrantes de Belém, especialmente do Mercado Ver o Peso. Para melhor conhecermos a obra de Emanuel Nassar, publicamos aqui texto recebido da Kubikgallery, além de imagens de duas obras suas, selecionadas para a Miami Art Week.

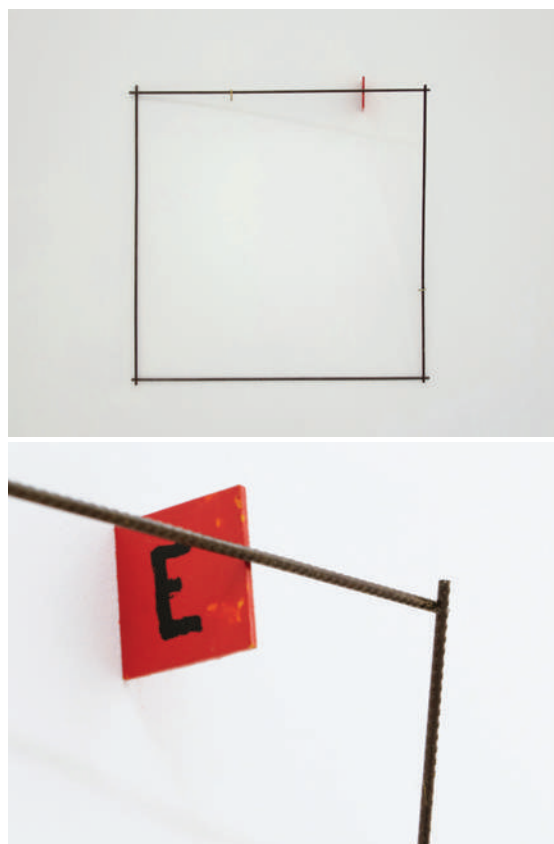


Emmanuel Nassar: TrapE 2018  
Pintura sobre chapa e peneira: 41 x 108 cm (Cortesia Kubikgallery)

Berliner, Odires Miászho e Sandra Cinto, ocuparam lugar de destaque. Chamou a atenção também a presença artistas brasileiros representados por galerias norte-americanas e europeias. A Kubikgallery da cidade do Porto, por exemplo, incluiu em seu estande na Untitled apenas artistas do Além-Mar, entre eles os brasileiros Leda Catunda (São Paulo), Felipe Cohen (São Paulo) e Emmanuel Nassar (Pará).

Os curadores da galeria estavam entusiasmados com a repercussão do trabalho do paraense, que teve obras adquiridas por importantes colecionadores e museus de arte contemporânea da Europa e Estados Unidos.

Emmanuel da Cunha Nassar, paraense de Capanema e Professor de Educação Artística da UFPA é artista plástico de renome no Brasil com várias exposições em galerias privadas e instituições culturais, incluindo o Museu de Arte de São Paulo, a Bienal Internacional de São



Emmanuel Nassar: Distort 2018  
Pintura sobre madeira e ferros: 48 x 48 cm (Cortesia Kubikgallery)

# Telemedicina

Tivemos nas últimas semanas a exibição de conjuntura que revela claramente a necessidade que os atores da área da saúde estejam entrosados. A força dos médicos consoante a união foi arrebatadora contra a Resolução nº 2227/18 (que definia e disciplinava a Telemedicina).

Isto porque notadamente o médico que encontra-se no exercício da medicina, as sociedades de especialidades e até mesmo os conselhos regionais de medicina, deixaram claro que não aceitam mais resoluções impostas, sem o devido debate e discussão plural entre todos os afetados.

A resolução entre todos os pontos já sabidos, colide com pontos essenciais ligados à ética médica, hermenêutica jurídica e a forma de aplicabilidade dos avanços tecnológicos contidos na resolução. Somado a isso, é causa de preocupação a forma/manejo sobre a atuação de não médicos no cumprimento/atendimento da resolução, ora em comento.

É indissociável a ideia de que a tecnologia traz inúmeros avanços, inovações e facilidades que são benéficos à comunidade médica, aos pacientes e toda área da saúde, mas há de se considerar a necessidade de discussão sobre a finalidade e limites. Até mesmo porque a Telemedicina é realidade em algumas especialidades médicas brasileiras, conquanto no cenário internacional, portanto, é uma realidade consagrada.

Neste diapasão, imprescindível em sermos críticos à nossa própria situação da saúde nacional que ainda é claudicante em questões ligadas à políticas de saúde pública, atendimento universalizado, fornecimento de medicamentos básicos, infraestrutura tecnológica, sem falar nos honorários médicos, que demonstram o total descaso com a classe médica.

Sabidamente o setor público não possui condições ou espólio tecnológico para dar cumprimento a

resolução, que acertadamente foi revogada pelo Conselho Federal de Medicina, e por tal razão, é preciso o balanço adequado para que não ocorra prioritariamente a mercantilização desta inovação, voltada ao melhor proveito das operadoras de planos de saúde, que estavam na primeira fila de largada tão logo publicizada a resolução 2227/18.

Talvez, com o advento da publicação desta resolução pelo Conselho Federal de Medicina, a qual claramente se tornou a mais criticada e contraditória resolução até hojeonhecida, o lado positivo repousa praticamente na compulsoriedade de discussão com a comunidade científica, grupos multiprofissionais e sociedades de especialidades médicas da Comissão Mista de Especialidades (CME), para que a publicação seja realizada com a participação e aprovação maiúscula, sem surpresas ou a necessidade de revogação, como ocorrido neste caso exemplar.

A Diretoria da Sociedade Brasileira de Hepatologia, mantém-se atenta as questões relacionadas à Telemedicina e alinhada para que o avanço sobre o tema progrida, de maneira democrática, com o devido cumprimento das normas éticas, técnicas e jurídicas, especialmente no que cerne à Lei do Ato Médico, nossa defesa maior, pois é imperativo garantir o atendimento do paciente perenemente ao lado do médico bem como no atendimento à distância, e, que continue bem vinda a agregação de médicos, comunidade acadêmica, demais especialidades médicas e todas instituições de saúde que mantenham o alerta para a defesa dos interesses da saúde e do nosso capital elementar que são os pacientes.

A Sociedade Brasileira de Hepatologia oferece aos seus associados regulares, canal de consulta ética/jurídica sobre os temas relacionados ao exercício da especialidade e também à matéria aqui comentada, pelo e-mail: [juridico@sbhepatologia.org.br](mailto:juridico@sbhepatologia.org.br)



**CARLOS REIS MICHAELIS**  
*Advogado e Especialista em Direito à Saúde*



# HEPATO 2019

XXV CONGRESSO BRASILEIRO  
DE HEPATOLOGIA

02 A 04 DE OUTUBRO DE 2019

Local: Hotel Tivoli Mofarrej - São Paulo

A circular stamp graphic with a distressed, ink-like texture. The text "SAVE THE DATE" is written in a bold, sans-serif font, arranged in three lines: "SAVE", "THE", and "DATE". The stamp is positioned in the bottom right corner of the page, overlapping the dark red background.

SAVE  
THE  
DATE