



REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH
Ano 6 • nº 2 • 2019



REVISÃO SUMARIZADA

Hepatotoxicidade no Brasil

ACONTECEU

Acompanhe os eventos
em 2019 da SBH

PRÓ E CONTRA

- Tratamento Farmacológico na EHNA : Tratar agora ou no futuro? - Pró
- We should wait to treat nash with Pharmacological Agents - Contra

ARTE E CULTURA

- Lindote é vários e é nenhum
- Traga-me a cabeça de Lima Barreto

CONDUTAS EM CONSULTÓRIO

Como avaliar risco cirúrgico no
paciente cirrótico?

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 Monotêmaticos 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

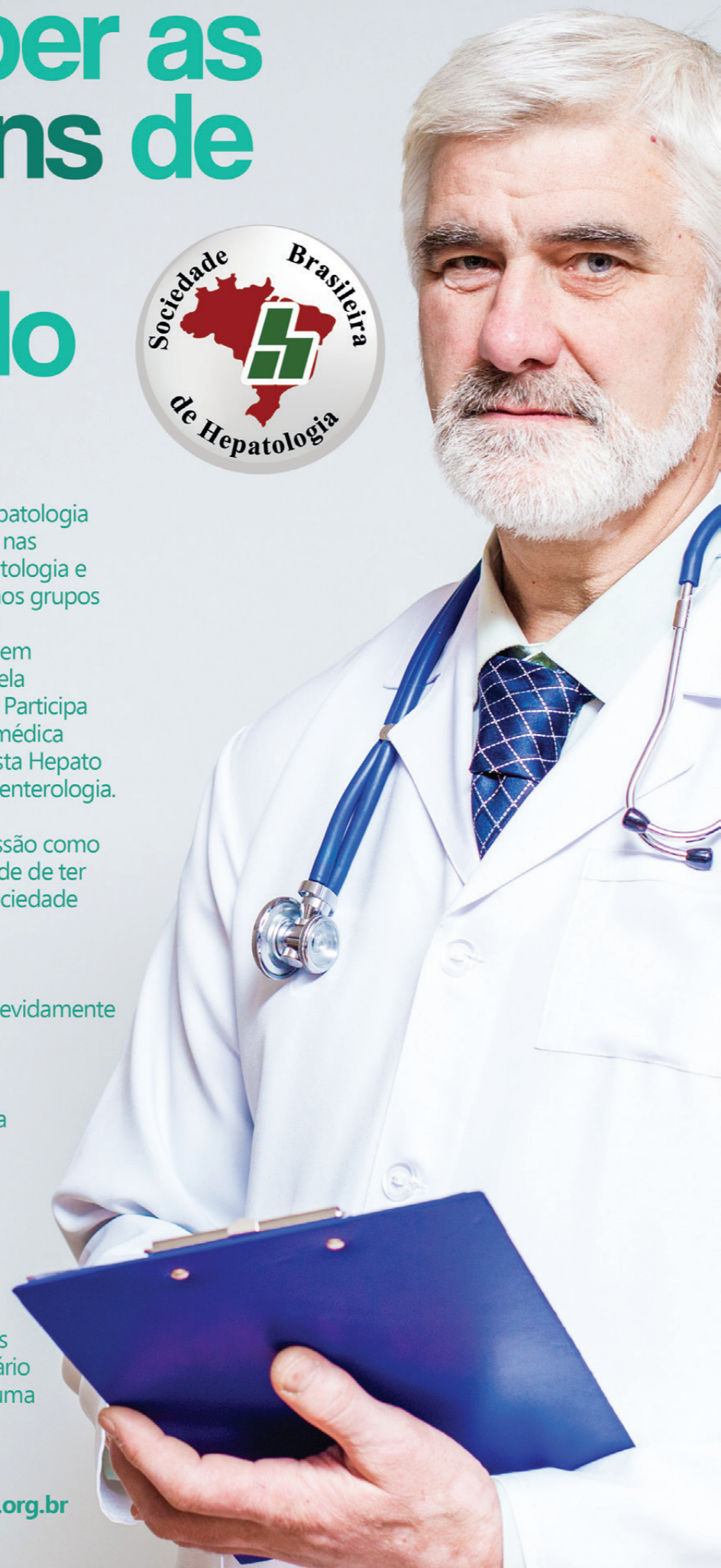
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

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



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

6

Aconteceu
Eventos científicos em 2019

8

Revisão Sumarizada
Hepatotoxicidade no Brasil - Dvora Joveleviths

14

Condutas em Consultório
Como avaliar risco cirúrgico no paciente cirrótico?
Henrique Sergio Moraes Coelho e Nathalie Carvalho Leite

18

Pró e Contra
Tratamento Farmacológico na EHNA : Tratar agora ou no futuro? - Pró
Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
We should wait to treat nash with Pharmacological Agents - Contra
Arun J. Sanyal MBBS, MD

25

Arte e Cultura
Lindote é vários e é nenhum - Ylmar Corrêa Neto
Traga-me a cabeça de Lima Barreto - Luiz Marfuz



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 Lérias 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

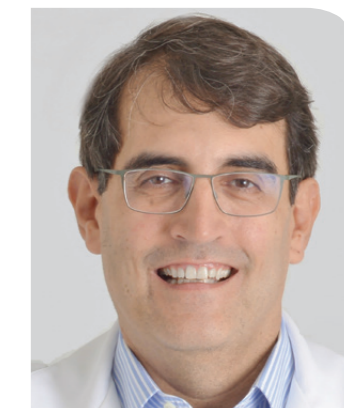
Amigos da SBH,

Não existe tema mais pertinente e atual que hepatotoxicidade nos grupos de whatsapp da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), particularmente aquela induzida por fitoterápicos, suplementos dietéticos, chás e ervas, compostos largamente empregados pela nossa população, que acredita piamente na sua eficácia e segurança e desconhece seu potencial de indução de hepatite aguda e insuficiência hepática aguda grave. **Dra. Dvora Joveleviths**, uma das líderes do grupo de interesse de hepatotoxicidade da SBH, nos brinda com uma revisão atual sobre o tema e partilha suas propostas para melhor conhecimento e divulgação das reações do fígado a drogas e xenobióticos. **Dr. Henrique Sérgio Coelho** e **Dra. Nathalie Leite**, por outro lado, esclarece nossas dúvidas de consultório sobre os riscos e benefícios dos procedimentos cirúrgicos no paciente cirrótico. Nosso convidado internacional **Dr. Arun Sanyal** discute com a líder do grupo de interesse em NASH, **Dra. Cláudia Oliveira** se devemos tratar pacientes com esteatohepatite e fibrose leve a moderada com o que temos ou esperar as novas drogas mais eficazes, que ninguém ainda sabe por certo quando virão. Na parte cultural, temos uma colaboração especial do colega **Dr. Ylmar Corrêa Neto**, neurologista e professor adjunto da UFSC. Para muitos de nós, ele é responsável pelo último sobrenome da nossa querida Esther Buzaglo Dantas Corrêa, mas Ylmar fora do ambiente médico e acadêmico é bem mais conhecido pelos textos e curadorias que faz sobre arte contemporânea brasileira. Aqui ele nos apresenta um artista multifacetado do sul, **Fernando Lindote**, que está atualmente presente nas principais galerias de arte contemporânea públicas e privadas do mapa das artes brasileiro. Falamos pouco de teatro, mas ele sempre traz as mazelas da sociedade brasileira e nada mais contempo-

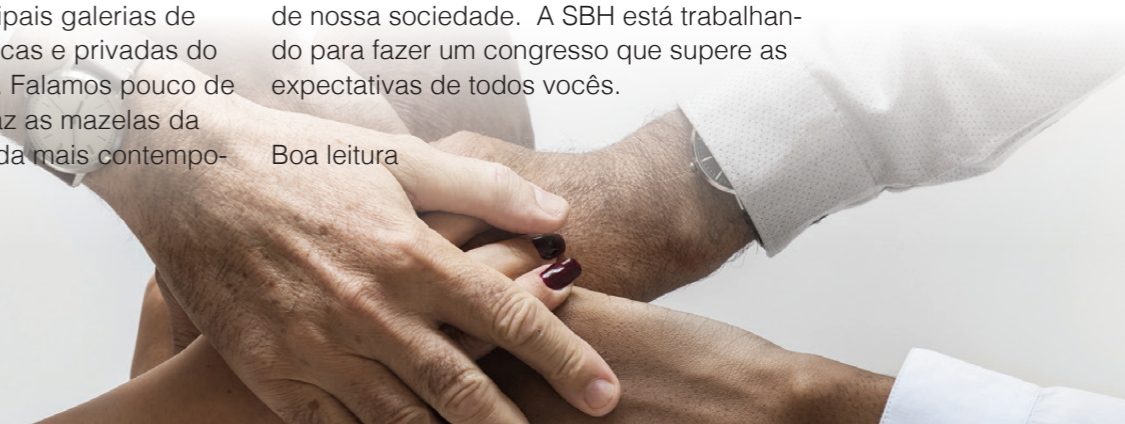
râneo no nosso país que o debate sobre igualdade racial e de gênero e nada mais distante da nossa democracia, por mais vilipendiada que esteja, do que a eugenia ou a supremacia que não seja aquela relacionada ao interesse público. **Luiz Mafuz** é professor da UFBA e diretor consagrado de teatro e traz para o circuito brasileiro a peça *Tragam-me a Cabeça de Lima Duarte*, cuja sinopse publicamos no volume atual da *Hepato Brasil*.

Estamos nos aproximando do Hepato 2019 com uma programação ampla e variada e o apoio de várias sociedades parceiras. Teremos a participação de nove speakers internacionais integrando um joint meeting com a ALEH e AASLD sobre NASH e um Best of EASL sobre CHC, Colestase e Hepatites B e C. Promoveremos a 1ª diretriz de elastografia junto com o Colégio Brasileiro de Radiologia e um evento satélite pós-congresso - Diretriz de Hepatite B - com a Sociedade Brasileira de Infectologia. Com apoio da Zambom lançamos o prêmio Jovem Hepato (3 pacotes para EASL 2020) com submissão diferenciada via homepage do congresso de temas livres ou posters e premiação de mais 3 pacotes para EASL 2020 para participantes do Registro Brasileiro de CEP e CBP. Participem do Congresso, submetam trabalhos e se inscrevam nos prêmios. Tudo está sendo divulgado com carinho nas mídias sociais de nossa sociedade. A SBH está trabalhando para fazer um congresso que supere as expectativas de todos vocês.

Boa leitura



Paulo Lisboa Bittencourt
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia



12º Hepato Aids

Neste ano, aconteceu o XII HEPATOIDS no Centro de Convenções Rebouças entre os dias 06 a 08 de maio em São Paulo. Participaram pouco mais de 800 inscritos. Foram discutidos sobre as novidades em tratamento das hepatites B, C, Doença Hepática Gordurosa não alcoólica, câncer de fígado e cuidados com o paciente cirrótico. Também ocorreram palestras dos representantes do Ministério da Saúde e do Programa Estadual de Hepatites Virais.



Foi um conagraçamento entre infectologistas e hepatologista, em torno de temas tão importantes em saúde pública.

Reunião Monotemática Papel da Microbiota

A microbiota intestinal além de sua importância já conhecida há várias décadas na imunidade, barreira mucosa e permeabilidade intestinais, recentemente tem-se descrito sua importância na obtenção de energia, homeostase energética e, potencialmente, o desenvolvimento da obesidade e distúrbios metabólicos.

Nos dias 24 e 25 de maio de 2019 foi realizado o primeiro encontro Monotemático de Microbiota Intestinal nas Doenças Hepáticas e Gastrointestinais e organiza-

do pela SBH e FBG, sob coordenação da Dra. Claudia Oliveira, Dr. Paulo Bitencourt e Dr. Ricardo Barbuti. O evento discutiu em profundidade o papel da microbiota intestinal nas Doenças Gastrointestinais como Síndrome do Intestino Irritável, Alergias intestinais, Doenças Inflamatórias Intestinais, Diarréia relacionada à antibiótico, Dispepsias funcionais; doenças Hepáticas como Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, Doença Alcoólica, Cirrose, Encefalopatia Hepática e ACLF.

Também neste encontro foram abordados outros temas relevantes extra-hepáticos e Intestinais como Depressão, Doenças Ginecológicas e Obesidade relacionadas a disbiose intestinal. Foi um sucesso de público e com participação de vários pesquisadores envolvidos na área, com discussões profundas que muito enriqueceram o evento.



3ª Jornada Paranaense de Hepatologia

Nos dias 24 e 25 de maio aconteceu em Curitiba a 3ª. Jornada Paranaense de Hepatologia, que teve como foco temas relacionados a Doenças Coletática. Contou com a presença das Dras. Debora Terrabuio, Elze de Oliveira e Marta Deguti, além de palestrantes locais.



XXVIII Semana do Fígado do Rio de Janeiro



Entre os dias 29 a 31 de maio, aconteceu a Semana de Fígado do Rio de Janeiro, que completou seu vigésimo oitavo ano com muito sucesso e com programação exemplar cuidadosamente coordenada pelo diretor científico Gustavo Pereira, juntamente com a diretoria do GFRJ. Contou com a participação de Salvatore Piano e diversos convidados nacionais como Paulo Bittencourt, Roberto de Carvalho, Alberto Faria, Leonardo Schiavon, que contribuíram para o sucesso do evento. Participaram cerca de 300 inscritos e o ponto alto, além das diversas conferências e mesas redondas, foi a sessão de casos clínicos, apresentada por jovens médicos e discutida com um time de primeira linha composto por Eduardo Cançado, Fábio Marinho, Aécio Meirelles e Fábio Pace com a moderação de Jorge Segadas e Renata Perez. Tudo isso brindado com vista para a baía da Guanabara e o Pão de Açúcar em dias lindos do mês de maio.

Hepato Pernambuco



Mais uma vez aconteceu entre os dias 29 a 31 de maio em Recife, sob a coordenação da Prof. Leila Beltrão Pereira, o Hepato Pernambuco em sua 23ª edição, o XII Simpósio de Transplante de Fígado, Carcinoma Hepatocelular e Hipertensão Porta - Brasil Inglaterra e o segundo Internacional de NASH, abordando temas mais relevantes em hepatologia. Contou, como sempre, com a participação dos principais especialistas nacionais e internacionais. A grande novidade deste ano foi o curso pré-congresso de oncologia clínica e cirúrgica em tumores hepatopancreáticos e o "hands-on" em radioablação e elastografia hepática.

Hepatotoxicidade no Brasil



DVORA JOVELEVITHS

Professora associada da Famed / Ufrgs/Hcpa
Professora (membro da coordenação) do curso de pós-graduação de GastroHepatologia da UFRGS.

O termo hepatotoxicidade é definido como lesão no fígado desencadeada pelo uso de fármacos, plantas e xenobióticos.

Existe hoje uma tendência em substituir o termo hepatotoxicidade por DILI (Drug Induced Liver Injury)¹, porém o aumento crescente no consumo de suplementos alimentares e ervas medicinais mereceria o termo HILI (Herbal and Dietary Supplements Induced Liver Injury). Fato é que com o desenvolvimento urbano e industrial moderno, ocorreu o aumento da manipulação e processamento de um grande número de matérias primas visando atender a uma crescente demanda de mercado. Entretanto, não houve um dimensionamento do impacto deste grande número de processos industriais, envolvendo muitas substâncias químicas de potencial hepatotóxico evolutivo incerto sobre a saúde dos seres humanos. Isso propiciou o aparecimento da TAFLD (Toxicant Associated Fatty Liver Disease/Doença hepática não gordurosa associada a tóxicos) e TASH (Toxicant Associated Steato Hepatitis /esteato hepatite associada a tóxicos). Termos utilizados por

CAVE em 2010², mas já publicado pela Dra. Helma Cotrim na Bahia em 1999 no Liver3, para designar situações específicas de doenças hepáticas relacionadas à exposição química. Nesta época os estudos das biópsias foram semelhantes aos da esteato hepatite alcoólica (ASH) e aos da esteato hepatite não alcoólica (NASH) sendo que os pacientes não eram etilistas ou obesos e não tinham síndrome metabólica⁴.

Portanto existe um amplo espectro de dano hepático induzido por várias substâncias que vão desde os fármacos até os suplementos dietéticos e produtos químicos que promovem danos ambientais incluindo os agrotóxicos. Por estas razões o estudo da hepatotoxicidade é um grande desafio ao hepatologista. Além das inúmeras drogas utilizadas na prática clínica, nossos pacientes utilizam chás e suplementos dietéticos que consideram inócuos e muitas vezes menosprezam no relato ao seu médico.

Epidemiologia

Existem mais de 1200 substâncias farma-

cêuticas com potencial hepatotóxico. A maioria dos dados provém de estudos retrospectivos (Base de Dados)⁵.

A DHID (Doença Hepática Induzida por Drogas) é a causa mais frequente de insuficiência hepática aguda (25%) com prognóstico reservado. Estima-se em 12% a taxa de mortalidade por novos casos/ano⁶. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de 1968, mais de três milhões de casos de lesão hepática induzidos por drogas já haviam sido notificadas. No Brasil os dados são escassos. Um inquérito com 5 centros de transplantes avalia a frequência de hepatite fulminante induzida por drogas; de um total de 1.622 transplantes, 84 (5%) foram realizados por hepatite fulminante e destes 25 (30%) foram por drogas⁷.

As reações idiossincrásicas ou imprevisíveis e não relacionadas com a dose são as mais difíceis de prevenir e compreender e representam a sétima parte do total das incidências de hepatotoxicidade nos EUA e Suécia⁸. Há uma proporção semelhante nos transplantes realizados nos EUA por insuficiência hepática nos últimos 15 anos⁹. Uma reação idiossincrásica é uma possibilidade infrequente durante um tratamento farmacológico; estima-se uma frequência de 2,4 casos/100.000 pessoas/ano. No entanto, num estudo francês prospectivo com uma população de 80.000 habitantes, a incidência de DILI foi de 14 casos por 100.000 habitantes. Uma taxa 16 vezes superior à relatada pela Agência Nacional da França. No registro espanhol de hepatotoxicidade se estimou uma incidência anual de $34,2 \pm 10,7$ casos por 10^6 habitantes com uma taxa anual de DILI grave $16,6 \pm 6,7$ casos por 106 habitantes.

Na realidade, os estudos epidemiológicos tendem a superestimar os de

toxicidade hepática grave e subestimar o número total, já que a maioria seria assintomática.

No Brasil, a responsabilidade de notificar as reações inesperadas de medicamentos, fitoterápicos e suplementos alimentares à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é do profissional de saúde, portanto verifica-se uma subnotificação destas reações, sendo que também não há controle, na prática, da utilização de insumos vegetais, prejudicando estudos epidemiológicos.

Em julho de 2018 a ANVISA criou regulamentação específica para suplementos alimentares e estabeleceu um prazo de cinco anos para a adequação dos produtos aos critérios exigidos.

Mecanismo

O mecanismo geral da hepatotoxicidade pode ser dividido em duas grandes categorias:

- Toxicidade intrínseca de alta incidência e dose dependente, ocorre lesão nos hepatócitos por efeito físico-químico direto (ex. tetracloreto de carbono) podendo também ser indireta (através de alteração de rotas metabólicas) citotóxica (ex. álcool) ou colestática (ex. MDA/ Metilendianilina/ácido Valpróico).
- Idiossincrásica é outro mecanismo possível, porém com menor incidência e sem relação com a dose, representado pelas reações imunológicas de hipersensibilidade (alopurinol, amoxicilina-clavulanato, isoniazida)⁴.

Diagnóstico

A dificuldade do diagnóstico reside na lista de medicamentos. Drogas de abuso, plantas medicinais, suplementos alimentares e químicos ambientais, interagindo muitas vezes em conjunto na capacidade de lesar o fígado dificulta a identificação de um único responsável para o dano provocado.

Além das prováveis interações entre tais substâncias, há que se considerar as diferenças geográficas nas responsabilidades do dano hepático. Nos países ocidentais os principais responsáveis por dano hepático são os antibióticos, os fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central e os antiinflamatórios não esteróides (AINE). No Registro Americano de DILI se destaca a nitrofurantoína. No Registro Espanhol é o ibuprofeno. No Registro Latino Americano (LATINDILIN)^{10,11} existe apenas um único caso. Portanto estas suscetibilidades do dano hepático entre populações, têm provavelmente, também influência genética. Nos países asiáticos predomina a hepatotoxicidade induzida por produtos de ervas e da medicina tradicional. Na Índia predominam os antituberculostáticos, difenilhidantoína e dapsona.

Essas diferenças demonstram a prática de prescrição e políticas farmacêuticas diferentes entre os países.

Fatores de riscos

Para hepatotoxicidade mais relevantes são **a idade, o sexo, a etnia, o consumo de álcool, comorbidades e propriedades farmacológicas**. No Registro Americano de DILI 16,6% a ocorrência foi em pessoas a partir dos 65 anos. O sexo feminino é mais suscetível a medicamentos que desencadeiam quadros semelhantes à hepatite autoimune e à colangite biliar primária tal como ocorre com a minociclina e a nitrofurantoína. A etnia evidencia que nos caucasianos ocorrem mais casos de DILI por amoxicilina-clavulanato e nos afro-americanos mais casos de DILI por trimetropin/sulfametoxazol. Os estudos genéticos através do genoma (GWAS/Genome Wide Association Study) poderá determinar a suscetibilidade para DILI na população específica associada ao sistema HLA (DR6 e DR2, A11, DRB1 1501 e DRB10602) e dos polimorfismos enzimáticos (CYP206, CYP2C19, NAT2).

Já existem vários trabalhos mostrando tal fato¹². A ingestão regular de álcool pode contribuir como fator de risco para DILI especialmente com methotrexate e halotano.

Em comorbidades como a síndrome metabólica, o grau de doença hepática gordurosa não alcoólica pode precipitar DILI em pacientes em tratamento tamoxifeno e methotrexate¹³. Hepatite B e C crônicas também são fatores de DILI em Terapias retrovirais e antituberculostáticas.

A incidência de DHID varia com a idade: 6% - 0 a 17 anos; 62% - 18 a 64 anos; 32% em maiores de 65 anos (probabilidade de 36% de dano colestativo).

Diagnóstico

Diagnosticar corretamente ainda é um desafio eminentemente da prática clínica, e se baseia na exclusão de outras causas.

Deve-se atentar para a anamnese detalhada especialmente no paciente idoso. Conhecer as prováveis interações medicamentosas (por ex. sinvastatina + cetocozazol) e perguntar também sobre provável uso de suplementos alimentares, chás, drogas de abuso, comorbidades, hábitos e exposições químicas ocupacionais ou por hobbies.

Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem abranger todo o espectro de doenças hepáticas. As três formas de lesão hepática são:

- Hepatocelular: (63%) ALT(>2 x LSN) FA: N; ALT/FA(>5)
 - Colestática (17%) ALT-N; FA: >2 x LSN ALT/FA(<2)
 - Mista (21%) ALT :>2 x LSN;FA: 2 x LSN; ALT/FA:2-5
- Verique o site do livertox.

Em geral ocorre entre 5 a 50 ou mais dias

após o início da medicação/ fármaco/ substância. O período de resolução pode ser até 6 meses ou mais. Os sintomas são inespecíficos como anorexia, mal-estar, náuseas, fadiga ou quadro agudo com icterícia e prurido. Pode apresentar dor abdominal semelhante a colecistite aguda (eritromicina, amoxicilina-clavulanato e ceftriaxone).

Erupção cutânea, febre, eosinofilia, clorpromazina, risperidona, colestase crônica com icterícia prolongada semelhante a CBP (Colangite biliar primária) com resolução entre 6 e 76 meses.

O espectro clínico da hepatotoxicidade pode mimetizar quase todos as formas

de doença hepatobiliar, sendo fundamental que seja considerado no seu diagnóstico diferencial.

Qualquer substância, em teoria, pode causar lesão hepática de natureza hepatocelular, biliar ou mista.

Na ausência de marcadores sorológicos específicos, bem como de “Gold Standard” ex. BIOPSIA o diagnóstico depende da exclusão de outras causas utilizando testes laboratoriais para vírus B, C e especialmente lembrar da Hepatite E.

Alguns dos achados histológicos podem sugerir a possibilidade de DHID conforme tabela abaixo:

Definições, fenótipos e drogas associadas a reações adversas hepáticas		
Fenótipos de DHID	Definição de caso	Medicamentos associados ao fenótipo
DHID Idiosincrásica	Uma reação hepática adversa que é inesperada com base na ação farmacológica da droga administrada. Padrão hepatocelular: se a ALT sozinha estiver elevada ≥5 vezes acima LSN ou R ≥5. Padrão colestativo: FA isolado é elevado ≥2 vezes acima do limite superior ou R ≥2. Padrão misto: R> 2 a <5. DHID crônica: DHID com apresentação aguda onde há evidência de lesão hepática persistente 1 ano após seu início.	Antimicrobianos: Amoxicilina-clavulanato, eritromicina, flucloxacilina, interferon alfa / peginterferon, isoniazida, cetoconazol, minociclina, nevirapina, nitrofurantoína, pirazinamida, rifampicina, cotrimoxazol esulfonamidas. Sistema nervoso central: Carbamazepina, clorpromazina, dantrolene, halotano, fenitoína e valproato. Cardiovascular: Amiodarona, hidralazina, metildopa, quinidina, estatinas (atorvastatina e sinvastatina). Imunomodulador: Azatioprina / 6-mercaptopurina, infliximabe, interferon beta, metotrexato e tioguanina. Antineoplásicos: Bussulfano, floxuridina e flutamida. Reumatológico: alopurinol, aurofin / produtos de ouro, diclofenaco, ibuprofeno, nimesulida e sulindac. Endócrino: Esteroides anabólicos androgênicos, estrógenos /progestinas e propiltiouracil. Outros: Dissulfiram e ticlopidina.
Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sistêmica Sintomas (DRESS Síndrome)	Hipersensibilidade induzida por drogas envolvendo múltiplos órgãos com manifestações sistêmicas.	Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), minociclina, alopurinol, abacavir e Nevirapina. Tricloroetileno, dimetilformomida.
Hepatite Autoimune / Colangite Esclerosante Secundária induzida por drogas	Paciente apresentando DILI aguda com sorologia e / ou marcadores histológicos de hepatite autoimune idiopática. Pacientes com DILI aguda com histologia e / ou evidências de colangiopancreatografia por ressonância magnética semelhantes aos da colangite esclerosante primária.	Diclofenaco, halotano, indometacina, infliximabe, metildopa, minociclina, nitrofurantoína e estatinas. Amiodarona, atorvastatina, amoxicilina-clavulanato, gabapentina, infliximabe, 6-mercaptopurina, sevoflurano e venlafaxina, larrea tripartata (Chaparral).
Hepatite Granulomatosa	Presença na biópsia hepática de granulomas que são atribuídos à exposição a um ou mais medicamentos.	Alopurinol, carbamazepina, metildopa, fenitoína, quinidina e sulfonamidas.
Fígado Gorduroso Agudo	Síndrome clínica de desenvolvimento rápido com falência do fígado e outros órgãos associado a extensas esteatose microvesicular.	Amiodarona, didanosina, estavudina, valproato e zalcitabina, Herba Life, germander (erva cavalinha) camellis sinensis (chá verde).
DHGNA Associada a Medicamentos	Doença hepática gordurosa não alcoólica atribuível a medicações específicas.	Metotrexato, 5-fluoruracil, irinotecano, tamoxifeno, corticosteróides, lomitapide e mipomerson.
Hiperplasia Nodular Regenerativa	Nodularidade difusa no fígado com arranjos de hepatócitos no centro e na periferia do nódulo.	Azatioprina, busulphan, bleomicina, ciclofosfamida, clorambucil, arabinoside cisteína, carmustina, doxorubicina, 6-tioguanina e oxaliplatina.
Síndrome Ductopenica (S. de Varredura dos ductos)	Colestase crônica associada à perda do ducto biliar.	Azatioprina, andrógenos, amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, clorpromazina, eritromicina, estradiol, flucloxacilina, fenitoína, terbinafina e cotrimoxazol.
Tumores hepáticos	Características do adenoma ou carcinoma hepatocelular com base em tomografia computadorizada, ressonância magnética e histologia.	Esteróides anabólicos androgênicos e contraceptivos orais, cloreto de vinil, arsênico, pesticidas

FA = fosfatase alcalina; ALT= alanine aminotransferase; DHID= Doença hepática induzida por droga; LSN= Limite superior da normalidade. Tabela adaptada ref 12 e 14.

Nas últimas décadas foram criados métodos para melhorar a consistência, acuidade e objetividade do diagnóstico de hepatotoxicidade e em 1992 surge a escala CIOMS/RUCAM (Council for International Organization of Medical Sciences/ Rouse/ UCLAF Causality Assessment). Onde é atribuída uma pontuação cuja a soma, resulta em um ESCORE.

Ex.: Diagnóstico definitivo ou altamente provável >8; improvável 1-2.

A escala é muito utilizada com valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 78%.

Na prática apresenta algumas “falhas”: número de omissões (latência muito curta ou muito longa). Não considera a histologia; idade < 55 anos; quantidade de álcool; outras drogas; não tem sido útil na insuficiência hepática aguda. O diagnóstico é dificultado quando se sobrepõe: hepatopatia crônica, doença neoplásica, insuficiência cardíaca congestiva. Também a limitação de uma única substância a ser analisada por ela.

Mas aguardamos biomarcadores que vem se delineando em alguns estudos, como marcadores de necrose do hepatócito e apoptose: microRNA 122, HMGB1 (High Mobility Group Box1) e queratina. Úteis em identificar dano hepático para algumas drogas.

Em 2014 autores chineses publicaram¹⁶ um estudo sobre um biomarcador mais específico como a “impressão digital” no sangue: uma assinatura da hepatotoxicidade.

Esperamos que, em breve, a farmacogenética possa nos proporcionar “o medicamento certo para pessoa certa”, entretanto nenhum teste farmacogenômico substituirá a necessidade do raciocínio

clínico e monitoramento da resposta do paciente ao tratamento.

Tratamento

Resume-se basicamente a:

- Suspensão da droga
- Aguardar a evolução que pode variar entre dias e meses até a recuperação total
- Sem comprovação científica até o momento a colestiramina pode ser utilizada em casos graves e individualizados na hepatotoxicidade por leflunomide e terbinafina¹².
- Ainda não bem definido o uso de carnitina que seria um antídoto contra a hepatotoxicidade do ácido volpróico.
- Nos casos de insuficiência hepática aguda (IHA) o transplante deve ser considerado como opção terapêutica.
- Também o uso de N. Acetilcisteína na IHA poderia beneficiar na progressão e/ou na espera para o transplante.
- O ácido ursodeoxicólico (UDCA) embora não bem documentado cientificamente ainda é utilizado em quadros colestatícos mais prolongados e graves.
- Corticoterapia de uso questionável, mas com algum alívio em situação de hipersensibilidade, eosinofilia, rush e febre. Parece que no dano hepático a drogas antiepiléticas o corticóide teria efeito benéfico. O tratamento com imunoterápicos contra alguns tipos de câncer também tem apresentado hepatotoxicidade. Por exemplo, a associação de ipilimumab + nivolumab, e em casos selecionados individualmente a associação com corticóide poderia ser benéfica¹².

Propostas

1. Reforçar a participação de todos no registro LATINDILIN (Latin American Dili Network)
2. Regularizar os produtos a base de ervas e suplementos alimentares. Estandarizar (por ex. no Brasil tem 25

produtos comerciais em um só fármaco: ginseng). Vários tem contaminação e adulteração com pesticidas, microbianos, micotoxinas, metais pesados, sildenafil, warfarin corticosteróide).

3. Aumentar a fármaco vigilância através

da ANVISA

4. Reforçar o registro nacional da hepatite tóxica

5. Utilizar nos favoritos os sites:

www.livertox.nih.gov

www.hep-druginteractions.org



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paraná, Raymundo. 2018. DILI: Hepatotoxicidade por medicamentos e xenobióticos. Manual de prática clínica ambulatorial dos Internos e MRs da enfermaria 4B (Núcleo de Hepatologia do - HUPES), UFBA.
2. Wahlang, Banrida; Beier, Juliane I; Clair, Heather B.; Heather J. Bellis-Jones, Falkner, K. Cameron; McClain, Craig J.; Cave, Matt C. Toxicant-associated Steatohepatitis. *Toxicol Pathol.* 2013; 41(2): 343-360.
3. Cotrim, HP; Andrade, ZA; Paraná, R; Portugal, M; Lyra, LG; Freiras, LA. Non-alcoholic Steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver.* 1999;19(4):299-304.
4. Brauner, Cristiano. 2019. Síndrome Metabólica e Hepatotoxicidade Associados à Exposição a Solventes. Dissertação de mestrado (Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia), UFRGS.
5. Chalasani, Naga P., Hayashi, Paul H., Bonkovsky, Herbert L., Navarro, Victor J., Lee, William M., Fontana, Robert J. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *The American journal of gastroenterology.* 2014; 109(7):950-66;
6. Stine, JG; Chalasani, N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int.* 2015;35(11):2343-53.
7. Magalhães, Mariana. 2015. Série de casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, insumos vegetais e suplementos alimentares em pacientes de hospital universitário em Salvador - Bahia (Brasil). Monografia (Faculdade de Medicina), UFBA.
8. Bessone, F; Hernandez, N; Dávalos, M; Paraná, R; Schinoni, MI; Lizarzabal, M; Kershenobich, D; Loeza, A; Arrese, M; Chirino, RA; Méndez-Sánchez, N; Fay, F; Bruguera, M; Stephens, C; Lucena, MI; Andrade, RJ. Building a Spanish-Latin American network on drug induced liver injury: much to get from a joint collaborative initiative. *Ann Hepatol.* 2012;11(4):544-9.
9. Lucena, María Isabel; Cohen, Henry; Hernández, Nelia; Bessone, Fernando; Dacoll, Cristina; Stephens, Camilla; Borraz, Yolanda; Ulzurruna, Eugenia; Bruguera, Miguel; Andrade Raúl J. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. *ELSEVIER. Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(5):361-368.
10. Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):313.
11. Bessone, F; Hernandez, N; Mendizabal, M; Sanchez, A; Paraná, R; Arrese, M; Tagle, M; Giralda, M; Lizarzabal, M; Carrera, E; Brahm, J; Contreras, F; Mendez Sanchez, N; Santos, G; Nunes, V; Medina Caliz, I; Parra Martinez, C; Sanz Villanueva, L; Isabel Lucena, M; and Andrade, RJ. When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN). 2019; *Clinical Liver Disease*, 13: 51-57.
12. Andrade, Raul J.; Panel members: Guruprasad P. Aithal, Einar S. Bjornsson, Neil Kaplowitz, Gerd A. Kullak-Ublick, Dominique Larrey. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. 2019. ARTICLE IN PRESS In *Journal of Hepatology*, Elsevier.
13. Kullak-Ublick, GA; Andrade, RJ; Merz, M. et al Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017;66:1154-1164.
14. Souza, Aécio FM. Hepatotoxicidade por chás. *GED gastroenterol. endosc.dig.* 2011; 30(Supl.1):06-47
15. Bessone, Fernando. Predicting fatalities in serious idiosyncratic drug-induced liver injury—a matter of choosing the best Hy's law. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 112.
16. Zhiyuan Hu, Christopher Lausted, Hyuntae Yoo, Xiaowei Yan, Amy Brightman, Jiankui Chen, Weizhi Wang, Xiangli Bu, and Leroy Hood. Quantitative Liver-Specific Protein Fingerprint in Blood: A Signature for Hepatotoxicity. *Theranostics.* 2014; 4(2): 215-228.

Como avaliar risco cirúrgico no paciente cirrótico?



HENRIQUE SERGIO MORAES COELHO

Professor associado do departamento de clínica médica da UFRJ
Médico da Unidade de doenças do Fígado e doenças Biliares e pâncreas do Hospital São Lucas



NATHALIE CARVALHO LEITE

Médica do serviço de Clínica Médica do HUCFF - UFRJ
Ambulatório de Hepatologia do HUCFF - UFRJ
Médica da Equipe do Núcleo Hepatobiliar - Transplante Hepático do Hospital Samaritano de Botafogo

INTRODUÇÃO

Devido à importância do fígado na homeostase, pacientes com hepatopatias são mais susceptíveis a complicações perioperatórias e efeitos imprevisíveis de medicamentos e anestésicos. A maior dificuldade na avaliação do risco cirúrgico em paciente cirrótico consiste na ausência de estudos prospectivos, randomizados, incluindo amostras maiores e homogêneas de pacientes. Estudos mais antigos revelaram taxas proibitivas de mortalidade em pacientes cirróticos submetidos a cirurgias abdominais^{1,2}. No entanto, com avanços nas técnicas operatórias, no suporte pós-operatório e na seleção dos pacientes, menores taxas de mortalidade perioperatória vêm sendo descritas em publicações mais recentes^{3,4}.

A cirrose hepática é responsável por um número crescente de internações e mortes no Brasil e no mundo^{5,6}. A prevalência global de cirrose, em especial daquela secundária à esteatohepatite vem aumentando exponencialmente. Além disso o tempo de sobrevida deverá aumentar com o aperfei-

çoamento no tratamento dos pacientes com hepatopatia crônica. Ao longo das próximas décadas, mais pacientes com cirrose e com maior disfunção hepática serão candidatos não apenas ao transplante hepático, mas também a demais procedimentos cirúrgicos, eletivos ou de emergência.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

O princípio fundamental da avaliação pré-operatória é detectar os fatores que possam colocar o paciente em um risco acima da média para o procedimento. Em seguida, serão adotadas ações em conjunto com a equipe cirúrgica e anestésica para proporcionar mais segurança ao paciente. O cirurgião adotará o procedimento mais adequado e com menor tempo cirúrgico levando então em consideração o estado clínico do paciente, a urgência e o benefício da cirurgia. O anestesista escolherá a técnica mais apropriada de acordo com as comorbidades e possível interação com medicamentos utilizados pelo paciente. As informações fornecidas ao paciente e seus familiares são muito importantes para que possam avaliar

os benefícios e potenciais riscos inerentes ao procedimento cirúrgico.

A avaliação inclui a anamnese, exame físico e exames complementares direcionados (Quadro 1) para tentar responder às seguintes questões:

1. Existem comorbidades não relacionadas à doença hepática que podem aumentar o risco de complicações perioperatórias?
2. Qual o grau de acometimento da função hepática? Qual a estimativa de risco cirúrgico relacionado à cirrose hepática?
3. O procedimento é eletivo ou de urgência? O paciente é candidato ao transplante hepático? Qual é o tipo de intervenção cirúrgica? Existe um procedimento alternativo à cirurgia com resultado semelhante?

Com o envelhecimento da população e maior prevalência de obesidade e condições relacionadas à síndrome metabólica, outras comorbidades estão frequentemente presentes em pacientes com cirrose hepática. Idade avançada, obesidade classe III, desnutrição (sarcopenia), doenças cardiovasculares e pulmonares são fatores que aumentam o risco de complicações perioperatórias independente do grau de comprometimento da função hepática. Estas condições podem ser abordadas e tratadas antes da cirurgia, como também podem adiar ou mesmo contraindicar o procedimento em questão.

Na avaliação clínica são pesquisados dados e sinais que sugiram a etiologia, o momento da evolução e o grau de disfunção da doença hepática. Tão importante é a história de doença hepática, que mesmo pacientes com exame físico e testes da função hepática ainda normais podem ocultar uma reserva hepática reduzida.

Devido à mortalidade elevada (10 a 58%) em pacientes com hepatite aguda submetidos a cirurgias, procedimentos eletivos devem ser adiados até a normalização das transaminases. A mesma conduta deve ser

adotada em pacientes com hepatite alcoólica. Por outro lado, pacientes com hepatite crônica podem ser liberados para a cirurgia apenas com atenção a alguns cuidados perioperatórios. Pacientes com hepatite C devem aguardar, se possível, o término do tratamento anti-viral antes de serem submetidos a intervenções cirúrgicas. É importante assegurar o tratamento imunossupressor em pacientes com hepatite auto-imune durante o período perioperatório. Atentar para a supressão do eixo com o uso crônico de prednisona e a necessidade de reposição de glicocorticóides no período perioperatório.

Existe estreita correlação da classificação de Child-Pugh e de cada um dos seus componentes com morbidade e mortalidade perioperatória em pacientes com cirrose^{7,8}. De um modo geral, pacientes compensados (Child A) podem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos. Em contrapartida, apenas alguns pacientes Child B selecionados com controle pré-operatório de complicações como ascite, coagulopatia e encefalopatia, são elegíveis para cirurgia. O score Meld é calculado por uma fórmula a partir do resultado de bilirrubina, INR e creatinina. Ele vem sendo utilizado para a alocação de órgãos na fila do transplante hepático e, mais recentemente, têm mostrado bom desempenho para estimativa do risco em diferentes procedimentos cirúrgicos^{9,10}.

Northup e cols discutiram a dificuldade em obter um ponto de corte definitivo do MELD a partir do qual a cirurgia seria proibitiva. Baseado em seus resultados, os autores sugerem que com valores inferiores a 10 a cirurgia seria relativamente segura, enquanto que com valores superiores a 20, a taxa de mortalidade aumentaria dramaticamente⁹. Em um outro estudo, incluindo 772 cirróticos submetidos a cirurgias ortopédicas, abdominais e cardíacas, o MELD foi o melhor preditor de mortalidade em 30 e 90 dias. Para valores de MELD inferiores a 8 e superiores

a 20, as taxas de mortalidade foram de 6% e 50%, respectivamente. Além do MELD, a classificação do ASA e idade superior a 70 anos foram também preditores da mortalidade pós-operatória. A partir desses dados e etiologia da cirrose, foi criado um escore com calculador deste risco disponível online (MayoPostoperativeSurgicalRisk Score)¹⁰.

O uso combinado de diferentes ferramentas é recomendado para aperfeiçoar a seleção de candidatos à cirurgia¹¹. O Meld é um escore numérico composto por variáveis exclusivamente objetivas. A classificação de Child-Pugh inclui variáveis de importância clínica e parece mais eficaz em identificar pacientes com predomínio de hipertensão portal¹¹.

Ascite, hemorragia digestiva alta (HDA) e encefalopatia são as principais complicações ligadas à hipertensão porta. Ascite é a principal causa de descompensação da cirrose e seu controle requer dieta hipossódica e otimização do uso de diuréticos para evitar prejuízo da função renal. Pacientes com ascite e hidrotórax apresentam maior risco de aspiração ou comprometimento da função pulmonar por restrição. Paracentese de grande volume com reposição de albumina e, eventualmente toracocentese, podem ser necessários antes da cirurgia. Em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE), a cirurgia deve ser adiada até o término do tratamento. A profilaxia para PBE deve ser mantida no período perioperatório. Quando não houver possibilidade de administração oral no período pós-operatório, considerar o uso de ceftriaxone 1g EV a cada 24 horas.

A abordagem da encefalopatia hepática se inicia com a identificação e correção de fatores precipitantes, além de tratamento específico. As varizes esôfago-gástricas são responsáveis por 70% dos casos de HDA em cirróticos. A mortalidade é elevada em até 6 semanas. Profilaxia secundária com bloqueadores não seletivos e tratamento

endoscópico reduzem a taxa de ressangramento e mortalidade nesse período crítico. Em casos de persistência ou recorrência de sangramento, está indicada a introdução do TIPS (*transjugularintrahepaticportosystemic shunt*).

Até o presente momento, não há recomendação de TIPS “preventivo”. As evidências de redução de sangramento por varizes e da necessidade de transfusão de hemoderivados com a introdução do TIPS foram baseadas em pequenas séries de casos, sem descrição clara das complicações^{12,13,14}.

Estratégias de transfusão de plasma fresco e de plaquetas guiadas apenas por resultados de exames laboratoriais (INR e contagem de plaquetas) não são eficazes na prevenção de sangramentos no período perioperatório. Transfusões “profiláticas” podem aumentar o risco de eventos adversos como sobrecarga de volume, aumento da pressão portal, eventos trombóticos. Em geral, contagens de plaquetas superiores a 50.000 e INR inferior a 1,5 parecem suficientes para garantir hemostasia adequada em pacientes cirróticos¹⁵. Por outro lado, valores superiores de INR não são bons preditores de anormalidades da coagulação¹⁶. Testes viscoelásticos, como tromboelastograma (TEG) e tromboelastometria (ROTEM) são mais fidedignos na avaliação da função hemostática e devem ser utilizados no perioperatório para guiar a reposição de hemoderivados^{17,18}.

Há um estado de reequilíbrio da hemostasia em pacientes com cirrose, onde déficits de fatores pró coagulantes são compensados pela redução na síntese de proteínas anti-coagulantes^{19,20}. Por conseguinte, cirróticos tanto podem apresentar maior risco tanto de eventos hemorrágicos como de eventos trombóticos, na dependência do predomínio de ativadores ou inibidores da coagulação. Nos últimos anos, houve grande contribuição da experiência e da introdução da vide-

olaparoscopia e de técnicas minimamente invasivas na redução da morbi-letalidade das cirurgias em pacientes cirróticos. Considerações especiais sobre diferentes procedimentos cirúrgicos nesse grupo especial de pacientes serão apresentadas na tabela 1. A urgência do procedimento cirúrgico é sempre um preditor independente de desfechos desfavoráveis.

Procedimentos eletivos devem ser adiados em pacientes que serão submetidos num breve tempo ao transplante hepático, idealmente após estabilização das doses das drogas imunossupressoras. O gran-

de desafio é definir a melhor conduta em cirróticos descompensados, candidatos a procedimentos que não podem ser adiados por condições críticas com grande impacto na qualidade ou expectativa de vida. O risco-benefício deve ser avaliado individualmente. Em geral, se o risco de mortalidade em 90 dias é superior a 15% ou se o MELD é superior a 15, é recomendada a avaliação pré-operatória para transplante hepático¹⁰. Por fim, e não menos importante, é a discussão a respeito da futilidade da cirurgia quando o risco é elevado/proibitivo, especialmente naqueles pacientes que não são potenciais candidatos ao transplante hepático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aranha GV, Greenlee HB. Intra-abdominal surgery in patients with advanced cirrhosis. *Arch Surg* 1986;121:275-277.
- Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4 Suppl):S106-115.
- Telem DA1, Schiano T, Goldstone R, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;8(5):451-457.
- Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, et al. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 874-884.
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014;12:145.
- Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014 Jul;34(6):844-849.
- Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999;90:42-53.
- Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*. 1984 Jun;199(6):648-55.
- Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005;242:244-251.
- Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261-1269.
- Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:595-606.
- Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation of portal hypertension, ascites, and renal failure. *J Clin Invest* 1967;46:1297-1308.
- Semiz-Oysu A, Moustafa T, Cho KJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Heart Lung Circ* 2007;16:465-468.
- Schlenker C, Johnson S, Trotter JF. Preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for cirrhotic patients undergoing abdominal and pelvic surgeries. *Surg Endosc* 2009;23:1594-1598.
- Gil A, Martinez-Regueira F, Hernandez-Lizoain JL, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal tumoral surgery in cirrhotic patients with portal hypertension. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:46-52.
- Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:877-883.
- Concha PM, Mertz KV, MuñozCastillo G, et al. Thromboelastography and classical coagulation tests in the preoperative period of liver transplantation. *Rev Med Chil*. 2018 Mar;146(3):277-281.
- Fleming K, Redfern RE, March RL, et al. TEG-directed transfusion in complex cardiac surgery: impact on blood product usage. *J Extra Corpor Technol* 2017;49:283-290.
- Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1064-1074.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-156.
- Bohnen JD, Ramlly EP, Sangji NF, et al. Perioperative risk factors impact outcomes in emergency versus non-emergency surgery differently: time to separate our national risk-adjustment models? *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:122-130.
- Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality. *BMC Surg* 2015;15:65.
- Odom SR, Gupta A, Talmor D, et al. Emergency hernia repair in cirrhotic patients with ascites. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:404-409.
- Poggio JL, Rowland CM, Gores GJ, et al. A comparison of laparoscopic and open cholecystectomy in patients with compensated cirrhosis and symptomatic gallstone disease. *Surgery* 2000;127:405-411.
- Bhangui P1, Laurent A, Amathieu R, et al. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):874-84.
- Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, et al. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB (Oxford)*. 2012 Mar;14(3):153-61.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018-1022.
- Rajakannu M, Coilly A, Adam R, et al. Prospective validation of transient elastography for staging liver fibrosis in patients undergoing hepatectomy and liver transplantation. *J Hepatol* 2017.
- Teh SH, Christen J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1207-1215.
- Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, et al. Viscoelastic testing in liver disease. *Ann Hepatol* 2018;17:205-213.
- Thielmann M, Mechtmet A, Neuhauser M, et al. Risk prediction and outcomes in patients with liver cirrhosis undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:592-599.
- Suman A, Barnes DS, Zein NN, et al. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:719-723.
- Tiberi JV 3rd1, Hansen V, El-Abbadi N, et al. Increased complication rates after hip and knee arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Sep;472(9):2774-8.
- Yang LS, Alukaidey S, Croucher K, et al. Suboptimal use of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in cirrhotic patients. *Intern Med J*. 2018 Sep;48(9):1056-1063.
- Shimizu H, Phuong V, Maia M, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:1-6.
- Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, et al. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: A narrative review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017 Feb;63(2):190-194.

Tratamento Farmacológico na EHNA: Tratar agora ou no futuro? - Pró



CLAUDIA PINTO MARQUES SOUZA DE OLIVEIRA

Professora Associada e coordenadora da pós-graduação
Departamento de Gastroenterologia da Fmusp

Atualmente, não existe terapia farmacológica em bula, aprovadas pela Agência Federal de Medicamentos (FDA) ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). A perda de peso e o exercício, como parte da mudança de estilo de vida, são as únicas intervenções recomendadas. A perda de 5-7% do peso corporal total tem sido associada à resolução da EHNA enquanto que uma perda > 10% à melhora da fibrose. No entanto, mesmo em *trials* clínicos, onde a motivação é geralmente alta, menos de 20% atingem > 7% de perda de peso e portanto, tratamentos alternativos precisam ser encontrados.

Medicamentos atualmente utilizados por pacientes com EHNA são relacionados a melhora da síndrome metabólica, como hipertensão, dislipidemia e diabetes tipo II. Exclusivamente para melhora da doença hepática, permanece ainda a incerteza sobre quais pacientes com EHNA precisam ser tratados farmaco-

logicamente. Contudo, a mortalidade e a morbidade cardiovascular e hepática estão diretamente relacionadas ao estágio de fibrose, e os pacientes com evidência de fibrose progressiva devem ser identificados e priorizados. De fato, a doença cardiovascular é a principal causa de morte na DHGNA e portanto, a farmacoterapia emergente deve, idealmente, ter como objetivo reduzir a mortalidade cardiovascular e relacionada ao fígado.

Indicações e objetivos para o tratamento farmacológico da EHNA podem ser debatidos. O tratamento farmacológico se concentra em pacientes com alguma atividade do componente esteato-hepatite combinado com algum grau de fibrose. Em nosso ponto de vista, a terapia farmacológica deve ser restrita a pacientes com EHNA e algum grau de fibrose. Geralmente, uma esteato-hepatite com um NAS de 4 ou mais, com fibrose F2 é considerada uma indicação para tratamento farmacológico.

As terapias atualmente recomendadas para EHNA baseadas em *trials* clínicos randomizados que observaram melhora histologia hepática incluem: vitamina E, pioglitazona e liraglutida, que não são terapias que poderiam ser associadas às mudanças na dieta e estilo de vida. Segundo as diretrizes da Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática (AASLD) 2017 e EASL 2016 incluíram estas medicações como uma abordagem farmacológica na EHNA com fibrose (F2), porque essas drogas demonstraram eficácia em estudos randomizados em esteato-hepatite alcoólica (EHNA). Nos ensaios do PIVENS, a vitamina E melhorou significativamente a histologia da EHNA em pacientes não diabéticos e não cirróticos em comparação com um placebo. No entanto, a segurança do tratamento a longo prazo com altas doses de vitamina E não foi confirmada e alguns estudos demonstraram aumentar o risco de câncer de próstata e acidente vascular cerebral hemorrágico. Por outro lado, recentemente, este ano, Vilar-Gomez E et al publicaram no *Hepatology* em estudo não randomizado, que a Vitamina E foi associada à redução significativa na mortalidade geral e descompensação hepática em pacientes com ou sem diabetes com fibrose em ponte e cirrose devido à EHNA. No entanto, os autores comentaram que seu estudo é muito fraco para detectar eventos adversos raros. Por outro lado, um ativador de PPAR, pioglitazona, embora mais recentemente tenha demonstrado melhora da doença cardiovascular, pode aumentar o risco de osteoporose, retenção de líquidos

(edema, insuficiência cardíaca) e estes foram observados como principais efeitos adversos limitando seu uso. Contudo, a pioglitazona pode ser usada com bons resultados histológicos por um período mais curto de até dois anos. Os análogos de GLP-1 e os inibidores de SGLT-2 estão atualmente aprovados para uso em diabetes, mostraram eficácia precoce em EHNA e também têm efeitos cardiovasculares benéficos, mas ainda faltam mais estudos para estas últimas drogas serem recomendadas nos guidelines da AASLD e EASL.

Hoje em dia, como os primeiros resultados de novos ensaios clínicos demonstraram que a resolução de EHNA é semelhante ou inferior à da vitamina E, pioglitazona e liraglutida, na minha opinião se o paciente tiver EHNA com fibrose \geq F2 na biópsia hepática tem indicação para tratar agora já que essas três drogas têm 40% de eficácia na resolução da EHNA, reduzindo o risco de progressão da fibrose e com eficácia superior ou igual à dos novos fármacos que foram testados em ensaios clínicos. Recentemente, numa revisão de Francque e Vonghia, 2019, os pacientes F1 com um NAS de pelo menos 5 e / ou comorbidades graves (principalmente metabólicas) (ALT persistentemente elevada, diabetes, síndrome metabólica) também devem ser considerados, pois têm alto risco de progressão da fibrose. Para todos os agentes farmacológicos, o equilíbrio de benefícios e riscos a longo prazo, juntamente com melhorias para minimizar os efeitos adversos, permanece um desafio constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanyal AJ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;16(6):377-386
2. Francque S, Vonghia L. *Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Adv Ther.* 2019 May;36(5):1052-1074.

3. Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Sequeira RP, Elamin A. *Pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. Postgrad Med J.* 2018 Oct;94(1116):556-565
4. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. *Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med.* 2018 Jul;24(7):908-922.

We should wait to treat nash with Pharmacological Agents - Contra



ARUN J. SANYAL MBBS, MD

Dr. Sanyal is President of Sanyal Biotechnology and has stock options in Genfit, Akarna, Tiziana, Galmed, Indalo, Durect, Exhalenz and Hemoshear. He has served as a consultant to Astra Zeneca, Nitto Denko, Ardelyx, Conatus, Nimbus, Amarin, Salix, Tobira, Takeda, Fibrogen, Janssen, Gilead, Lilly, Poxel, Artham, Cymabay, Surrozen, Espraye, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Birdrock, Novartis, Pfizer, Merck, Janssen, Prosciento, and Genfit. He has been an unpaid consultant to Intercept, Echosens, Immuron, Galectin, Fractyl, Syntlogic, Affimune, Chemomab, Nordic Bioscience, Iqvia, Covance, and Bristol Myers Squibb. His institution has received grant support from Gilead, Salix, Tobira, Bristol Myers, Shire, Intercept, Merck, Astra Zeneca, Malinckrodt, Cumberland and Novartis. He receives royalties from Elsevier and UptoDate.

Nonalcoholic fatty liver disease is now the most common cause of chronic liver disease worldwide. Histologically, it spans a spectrum from an isolated fatty liver to steatohepatitis. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a more aggressive form of the disease characterized by generally greater disease activity which drives fibrogenic remodeling towards cirrhosis. The burden of disease due to end-stage liver disease due to NASH is predicted to increase 2-3 fold over the next two decades and will greatly outstrip the ability to salvage affected individuals with liver transplant simply because there will not be enough organ donors available. These sobering statistics underlie the urgent need to develop

effective therapeutics to prevent these outcomes.

Several drugs have shown promise as effective treatment for NASH. Furthermore, there is great pressure from society and the pharmaceutical sector to aggressively identify and treat NASH, especially with stage 2 or greater stages of fibrosis. In this manuscript, we review the need to move thoughtfully and generate the evidence base to support specific therapeutics rather than to rush in to treat all affected individuals with existing drugs. It is however important to emphasize that this review should be used to provide context to societal guidelines and the decision to

treat the individual patient must be taken on a case-by-case basis taking in to consideration not only the need and urgency for treatment but the risks and benefits for the individual patient.

In trying to develop a general recommendation for treatment, several factors must be considered both in the context of the population of patients with disease and for the individual. These are reviewed below.

1. What are we trying to accomplish?

At the outset, it is important to establish the therapeutic goals for both the population of affected people and for the individual. Both the Food and Drug Administration of the US federal government and the European Medicines Agency require demonstration of clinically meaningful benefit for any drug to be considered effective. This is broadly defined by improvement in how a patient “feels, functions or survives”¹. Thus, improvement in patient-reported outcomes and health-related quality of life, functional capacity as well as hard clinical outcomes such as variceal hemorrhage, ascites, hepatic encephalopathy and death are all key outcome measures for a drug to be considered effective. From a patient-centric point of view, these are also the same outcomes of interest. While surrogate measures such as histological improvement are being used to assess the probability of clinically meaningful benefit to the patient, they largely do not directly translate in to such benefit yet and thus do not yet meet the criteria for benefit to the patient. The only exception to this rule is reduced progression to cirrho-

sis which is currently used as a generally accepted surrogate endpoint for those with pre-cirrhotic stages of disease. Currently, there are no drugs that have been shown to meet a clinically meaningful outcome endpoint or the “prevention of cirrhosis” endpoint.

2. Should all patients with NASH even be considered for treatment?

If the objective of drug treatment is to provide clinically meaningful benefit, then one must consider the types and frequency of clinically meaningful outcomes in those with NAFLD especially NASH. The development of cirrhosis appears to be a milestone in the natural course of the disease. Prior to the development of cirrhosis, the likelihood of dying from liver disease is small over a 5-10 year time frame with the exception of rare cases of hepatocellular cancer that can develop even in the absence of cirrhosis². The small number of patients with stage 2 or 3 fibrosis who do develop liver-related outcomes during this time do so after progression to cirrhosis during this time period. Given the long time i.e. years it takes even in rapid progressors, a seeming contradiction in common terminology, this provides many opportunities to re-assess the patient and engage in therapies when there is evidence for progression and the risk-benefit ratio favors treatment. This is the only logical way to proceed in the absence of “hard evidence” for efficacy and issues related to tolerability and long-term safety for agents in development or even those recommended by societal guidelines³.



Once cirrhosis develops, the risk of a liver related outcomes increases and about 3-4% of individuals with compensated cirrhosis will experience a decompensating event annually (4). Given the rising burden of end-stage liver disease due to NASH, there is great urgency to finding effective therapy for this population. Unfortunately, no therapeutic agents come even close to demonstrating any benefit for this population and therefore a case for treatment of such individuals with existing agents can't be justified.

Finally, it must be recognized that cardio-metabolic and cancer outcomes are numerically the leading causes of mortality in pre-cirrhotic stages of NAFLD including NASH^{5,6}. While some hepatologists argue that managing underlying metabolic syndrome should remain in the realm of primary care and diabetology, from a patients perspective, this carries the potential for fragmentation of care, greater burden of diagnostic testing and a greater burden of drug use with its attendant risks of toxicity without necessarily clear evidence for benefit. Thus, from a patient perspective, the best treatment would be one that improves cardio-metabolic outcomes as well as liver outcomes and reduces the risks of cancer. None of the existing drugs currently meet this standard. While GLP-1 analogs and SGLT2 inhibitors have shown evidence for reduced all-cause mortality and improved cardiac outcomes in high-risk patients with type 2 diabetes, their benefits in a broader pool of patients and especially the evidence for liver-benefit is modest at best^{7,8}.

3. The evidence for efficacy is currently insufficient for existing agents.

The existing agents can be considered in two groups. First, we consider easily available agents that are currently recommended by several hepatology society guidelines but are not approved for treatment of NASH by regulatory agencies in the USA

and Europe. Pioglitazone is one such agent and has been around for a long time. While pioglitazone improves histology both in terms of activity and disease stage, it has not been shown to reduce cirrhosis or regress cirrhosis. It also has not been shown to improve clinically meaningful outcomes for NASH. In this backdrop of low level evidence for benefit, one must also consider its well-established effects of weight gain, fluid retention, osteopenia, fractures and heart failure. Based on this, we find it hard to make a case for the use of this agent for the treatment of all patients with NASH.

Vitamin E has also been shown to improve histology but has not been found to improve fibrosis stage, a key consideration in assessing efficacy of drugs for NASH. There remains controversy about its long-term efficacy. Although a recent retrospective cohort study suggested that in those with advanced NASH, vitamin E improved mortality and risk of decompensation, the retrospective single center nature of this study render it susceptible to the usual risks of false discovery in such studies. Once these data are confirmed, there will be a strong rationale for the use of vitamin E on a large-scale basis but it is yet premature to make such a recommendation.

There are numerous other drugs in development and have been found to be either ineffective or only moderately effective in reducing disease activity and fibrosis. None of them have been shown to improve clinically meaningful outcomes. Also, the safety profile of many of these agents has not been established in a large unselected population of patients with NASH. Recommending such agents at this time would violate the basic principles of medicine of benefits outweighing risks until these data are generated and support the use of individual agents alone or in combination.

4. Weight loss is a viable therapeutic option if it is accomplished.

Multiple studies have shown that weight loss can improve insulin resistance, markers of systemic inflammation, cardio-metabolic risks, cancer risk and even improve liver histology including fibrosis. It therefore meets the criteria for effective treatment from a patient perspective by attacking all of key outcomes in this population. The challenge remains how to engage effectively in weight loss management.

There are many reasons why weight management strategies fail. Some are related to the patient and their underlying behavioral issues such as food addictions, eating disorders and psychopathology that drives eating behavior. There are other constraints such as work schedule and competing priorities in life rather than the preparation of healthy foods. In some cases, there are family pressures where the rest of the family continues usual eating habits; in such cases the individual often fails to change their diet or lifestyle. It is therefore not surprising that many caregivers of patients with NASH also have the disease (9). Finally, there are cultural and socio-economic factors that determine what individuals eat. Unfortu-

nately, most doctors do not take the time to systematically evaluate the barriers to engage in and sustain lifestyle changes and are judgemental about their attitudes towards patients. Unless physician behavior changes it is unlikely that many patients will be able to benefit from the therapeutic gain of weight loss in the population of patients with NASH. It is this author's opinion and position that this should be a major focus of therapeutics moving forward.

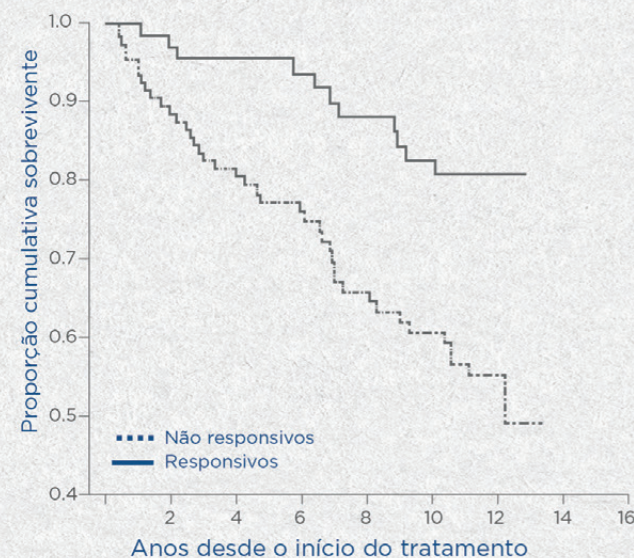
In summary, drug development for NAFLD is in rapid evolution. It is likely that several agents may be approved with a substantial body of evidence to support their use in the next year or two. In the meantime, for patients with disease with early stage disease, there is neither urgency with respect to risk for development of cirrhosis and clinical outcomes nor is their data to indicate that the cardiometabolic risks the principal risks for early stage NASH can be reversed by just targeting NASH. For those with cirrhosis, there are no data to support any drug to reverse the cirrhosis or prevent clinical outcomes. Treatment must be focused currently on managing the root cause i.e. the excess adiposity and associated systemic inflammatory-fibrotic state in affected individuals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L, American Association for the Study of Liver D, United States F, Drug A. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015;61:1392-1405.
2. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
4. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689.
5. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
6. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Therneau T, Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*.
7. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
8. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Murohisa T, Iijima M, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:285-292.
9. Siddiqui MS, Carbone S, Vincent R, Patel S, Driscoll C, Celi FS, Billingsley H, et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Caregivers of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.

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

**Taxa de sobrevida no tratamento com AUDC,
em pacientes com resposta bioquímica vs. não responsivos.²**



Números de risco						
Anos	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. E. 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:¹

- ✓ A associação entre níveis reduzidos em mais de 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;¹
- ✓ Os níveis de ALP por ocasião do diagnóstico e um ano após **têm valor prognóstico;**¹

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 colelitíase 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-colecistectomia; dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia; discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; 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; colicinas biliares frequentes; inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar; oclusão do trato biliar; contratilidade comprometida da vesícula biliar; cálculos biliares calcificados radiopacos. **Precauções 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 raios-X, em casos de cálculos biliares calcificados, comprometimento da contratilidade da vesícula biliar, ou episódios frequentes de colica 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 Lapp 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 a 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:** fezes 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, fôse, edema periférico, prurido, 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, dispepsia, rash cutâneo, asma, 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 9 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 disocéticas 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 prévio com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados da terapêutica litotítica. 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. É 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. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS: 1.0084.0067 - (URSVCMBULASE2015).

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; colicinas 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 a 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. Bittencourt PL. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. Arq Gastroenterol. 2015;52(Suppl 1):15-46. 2. Lindstrom L. E. 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.

Lindote é vários e é nenhum

por **Ylmar Corrêa Neto***

*Neurologista e Prof. Adjunto da UFSC, Florianópolis.

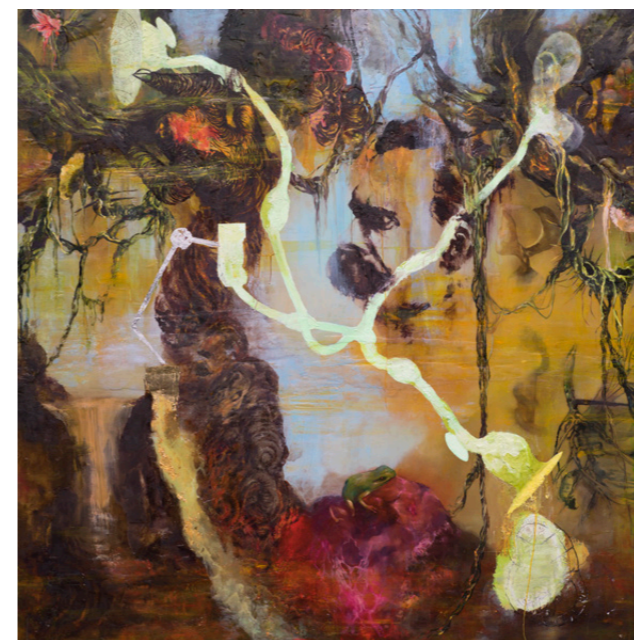
Fernando Lindote mora e trabalha no Campeche, praia do sul da Ilha de Santa Catarina. Nascido em Sant'Ana do Livramento em 1960, fronteira do Rio Grande do Sul com o Uruguai, iniciou suas atividades artísticas em 1974 como cartunista

Teve seus momentos de vanguarda, algo radical. Suinocultura em performances utilizando uma



FERMANDO LINDOTE

máscara de porco. Glos-sial ou lingual, quando fez de sua língua pincel, aqui com uma variante pica ou geófaga,



2018 - O Sismógrafo de Aby, 200 x 200 cm (Foto: Guilherme Ternes)



Detalhe do Sismógrafo de Aby, com o fígado babilônico do British Museum

no Zero Hora de Porto Alegre, hoje trabalha no Diário Catarinense de Florianópolis.

Chegou a cursar belas artes, mas abandonou a faculdade, optando pelo caminho do desenvolvimento individual. Experimentou diversos meios de expressão visual: o cartum, os quadrinhos, o desenho, a pintura, a escultura, a instalação e a performance. Paralelamente trabalhou como orientador de novos artistas e curador de exposições.

ao pintar com barbotina, uma mistura de saliva e argila. Canibal, ou tupinambá, ao esculpir plásticos com os dentes. Neoduchampiana, onde, em vez de assinar "ready mades", trabalhou em telas e papéis pré-assinadas pelo professor de literatura Raul Antelo, especialista no Marcel, desvirtuando a autoria. Lindote construiu uma carreira consistente, com diversas exposições individuais e coletivas, acumulando vários prêmios. Suas obras fazem parte das coleções dos



2017 - La aparición del cráneo de Francisco José de Goya y Lucientes en la fuente del río Nhamundá, 180 x 160 cm. (Foto: Isaias Martins)

museus de arte do Rio de Janeiro, Santa Catarina, Joinville e Rio Grande do Sul, museus de arte moderna do Rio de Janeiro e São Paulo, museus de arte contemporânea de São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul, da Casa das Onze Janelas em Belém, e dos institutos Itaú Cultural e Figueiredo Ferraz no estado de São Paulo.

Desde 2009 tem se dedicado mais a pintura a óleo. O contato direto com a arte antiga europeia a partir das primeiras viagens de estudo em 2014, especialmente com Rembrandt, Goya, Rubens e Delacroix, solidificou seu compromisso com a pintura e o desenvolvimento de uma estratégia única na abordagem das telas. Variações de como pinta, o que pinta e porque pinta criam camadas de complexidade permitindo diversas e ricas leituras de seus quadros.

Lindote pinta de várias maneiras na mesma obra, variando o tipo de pincelada, os pigmentos, as tintas, os vernizes, eventualmente até agregando à tela material esculpido, obtendo distintas texturas, consistências, elasticidades, volumes e brilhos. Se diverte nas antigas lojas de tinta. Experimenta com o óleo e os vernizes até seus limites.

Pinta várias coisas, se apropriando de imagens ora fotográficas, ora de outros artistas, ora de sua autoria. Uma trama delicada e orgânica aprimorada a partir de uma série intitulada “teatro privado” de 1999, e as máquinas, estruturas pica-

bianas onde retângulos imperfeitos se conectam, compõem o esqueleto de suas obras, mesmo que às vezes travestidos de florestas. Porcos, macacos e escorpiões, além de Tarsilas, Marias e Lygias habitam seus quadros.

Porque pinta é mais difícil de opinar. Não é pintor acadêmico mas pinta histórias, estórias e retratos. Não é pintor moderno mas descobriu objetos que passam a constituir motivos para reelaboração. Não é pintor abstrato mas pinta ritmos e devaneios. É vários e é nenhum. Lindote cria quebra-cabeças intelectuais, enigmas pictóricos contemporâneos, onde nem tudo é explícito e nem tudo é o que parece ser.

Há obras que demoram meses ou ano para serem consideradas prontas. São trabalhadas e retrabalhadas com a morosidade que o óleo exige. Camadas sobre camadas, disputas entre cores e volumes, isto vira aquilo, lenta maturação, inúmeros palimpsestos sobrepostos, alguns esperando tornarem-se “pentimenti”. Outras obras são de execução apenas aparentemente mais simples e direta, amadurecimento de novos vocábulos ou retorno,



2015 - O espólio dos viajantes, 180 X 150 cm (foto: Guilherme Ternes)

como mantras, de velhas imagens. “Não [Des]espere por um estilo” é o título instigante da monografia sobre Lindote, no prelo, do crítico Paulo Herkenhoff. Assim, todavia, nestes tempos líquidos, de verdades transitórias e mentiras permanentes, Lindote pode cansar do que faz e transformar-se novamente, como um camaleão.

Principais Exposições Individuais

- 2015 | Fernando Lindote: trair Macunaíma e avacalhar o Papagaio, Museu de Arte do Rio
- 2014 | Macaco Branco, Galeria Central, São Paulo
- 2014 | DCI – Dispositivo de Circulação de Imagem, Galeria Flávio de Carvalho, FUNARTE, São Paulo
- 2013 | O Soberano Discreto, Galeria Central, São Paulo
- 2012 | 1971 – a cisão da superfície, Centro Cultural Banco do Brasil, Rio de Janeiro
- 2008 | Desenhos Antelo, Galeria Nara Roesler, São Paulo
- 2008 | 3D3M, Mariantonia, São Paulo
- 2002 | Experiências com o Corpo, Instituto Tomie Ohtake, São Paulo
- 2002 | Muito Perto, Museu Victor Meirelles, Florianópolis
- 1999 | Teatro Privado, MAM, Rio
- 1999 | Olho de Mosca, MASC, Florianópolis.

Principais Exposições Coletivas

- 2018-9 | 60. Prêmio Marcantonio Vilaça, São Paulo, Brasília, Goiânia e Florianópolis
- 2017 | Modos de ver o Brasil: Itaú Cultural 30 anos, OCA, São Paulo
- 2017 | How to Read El Pato Pascual: Disney's Latin America and Latin America's Disney, Los Angeles
- 2016 | MAC USP no Século 21 – A Era dos Artistas
- 2015 | 10ª Bienal do Mercosul, Porto Alegre
- 2015 | A Cor do Brasil, Museu de Arte do Rio
- 2014 | Pororoca, Museu de Arte do Rio
- 2010 | 29º Bienal Internacional de São Paulo
- 2007 | Futuro do Presente no Instituto Itaú Cultural, São Paulo
- 2006 | Dez + um. Arte Recente Brasileira, Instituto Tomie Ohtake, São Paulo
- 2005 | 5º Bienal do Mercosul, Porto Alegre
- 2005 | Panorama de Arte Brasileira no MAM, São Paulo
- 1997 | Panorama de Arte Brasileira no MAM, São Paulo

Principais Prêmios

- 2018 | 6ª edição do Prêmio Marcantonio Vilaça CNI SESI SENAI para as Artes Plásticas
- 2009, 2010, 2012, 2013 | Prêmio de Artes Plásticas Marcantonio Vilaça FUNARTE
- 2001 | Bolsa da Fundação Vitae
- 1987 | Prêmio Aquisição, 10º Salão Nacional de Artes Plásticas, FUNARTE, Rio
- 1985 | Prêmio Aquisição, 2º Prêmio Pirelli Pintura Jovem, São Paulo



2013 - O Segundo Pai Coelho, bronze, 50 x 20 x 20 cm

Eugenia e Racismo em “Traga-me a cabeça de Lima Barreto”

por Luiz Marfuz



“Que é um homem revoltado? Um homem que diz não. Mas, se ele recusa, não renuncia: é também um homem que diz sim, desde o seu primeiro movimento”.

(Albert Camus)

O que teria acontecido se um grupo de médicos eugenistas brasileiros decidisse exumar o corpo do escritor negro Lima Barreto e autopsiar seu crânio a partir da seguinte indagação: por que um cérebro, de uma raça considerada inferior na época, poderia ter produzido inúmeras obras literárias se o privilégio da arte e da boa escrita é das raças tidas como superiores?

Com esse mote, abre-se a trama imaginária da peça *Traga-me a cabeça de Lima Barreto*, do dramaturgo baiano Luiz Marfuz, dirigida por Fernanda Onisajé e interpretada pelo ator Hilton Cobra, que completa 40 anos de carreira nacional no teatro. Após estreiar no Teatro Sesc-Copacabana no Rio de Janeiro, em

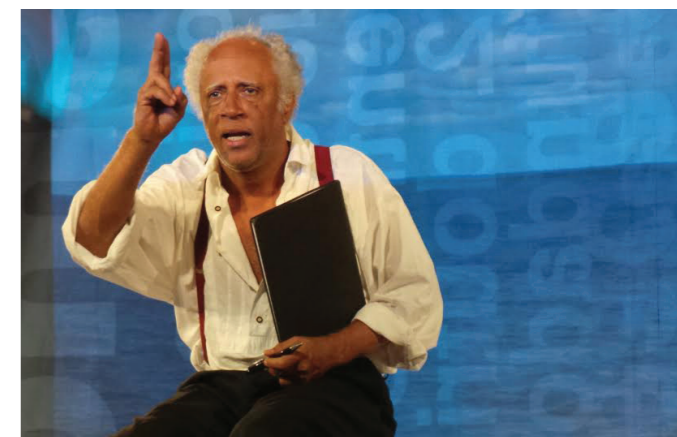
abril de 2017, a peça está há mais de 2 anos em cartaz, acumulando vários prêmios, entre estes do de Melhor Texto pelo Prêmio Braskem de Teatro (BA), Prêmio Olhares da Cena Melhor Ator - Categoria Espetáculos Nacionais (RS), além de indicações como melhor espetáculo do ano e outras categorias.

No início do século, onde a imaginária (mas tão real quanto atual) trama se passa, a eugenia e o racismo eram centro das atenções. As teorias da purificação racial e da esterilização social aglutinavam médicos e pesquisadores que buscavam uma pretensa “melhoria” e a eliminação de raças consideradas inferiores, em geral, as não-brancas. Na França, já no final do século XIX, Francis

Galton lançava a sua equação fundamental: sangue bom + sangue bom é igual a sangue melhor; sangue bom + sangue ruim é igual a sangue ruim e sangue ruim + sangue ruim é igual a sangue péssimo. Vimos no que isso deu: o genocídio nazista na Alemanha.

Durante uma hora de espetáculo, os médicos dissecam a cabeça de Lima Barreto, compara-a com a de Machado de Assis, acusam o escritor de alcoolismo e loucura como se fossem provas do não reconhecimento do autor em vida. Lima se defende em uma luta desigual entre os eugenistas que tentam desqualificar a obra de Lima Barreto e a luta do escritor para afirmar-se como romancista, denunciar o racismo e ser reconhecido; se não em vida que o seja post mortem.

Lima Barreto é hoje um escritor que vem sendo cultuado e redescoberto por público e crítica; foi o nome escolhido para homenagem central na XV Festa Literária de Parati, a maior do país, em 2017. Ele é ao autor de obras fundamentais da Literatura Brasileira: o Triste fim de Policarpo Quaresma (interpretado no cinema pelo ator Paulo José), Clara dos Anjos e O homem que sabia Javanês, entre outras.



Depois de realizar 120 apresentações, com um público de mais de 15.000 espectadores, em várias cidades dos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Piauí, Pernambuco e Rio Grande do Sul, com destaque para os teatros Castro Alves, Glaucio Gil, Sesc Pompeia e Copacabana, Teatro Sesi, Itaú Cultural e Theatro São Pedro, e abrir o Festival Luso brasileiro de teatro, a peça está em circulação nacional pelo Projeto Palco giratório do Serviço Social de Indústria passando por 18 estados, de março a novembro de 2019. Se sua cidade estiver na turnê, programe-se para ver um embate estético e político no palco, tão atual quanto possa alcançar a nossa imaginação. Veja a programação no site: <http://www.sesc.com.br/portal/site/palco-giratorio/2018/inicio/inicio>.



1. Hepato Brasil - Como foi a concepção da dramaturgia de traga-me a cabeça de Lima Barreto?

Luiz Marfuz - Tudo partiu de um convite do artista Hilton Cobra. Ele queria comemorar os 40 anos de carreira com um monólogo sobre a loucura. Pensamos em Artaud, Van Gogh e grandes gênios da humanidade, tomados como loucos. A lista foi crescendo e chegamos a Lima Barreto, com quem já tínhamos uma aproximação por conta do espetáculo Policarpo Quaresma (que dirigi em 2008, em adaptação de Marcos Barbosa, Cobrinha como protagonista). Ao estudar mais o escritor, vimos um universo criativo espantoso e uma biografia de vida traduzida num combate incessante do autor com a sociedade para afirmar suas ideias e sua obra. Daí então, Lima Barreto passou a ser o centro das atenções e não a loucura, posta em dúvida por alguns estudiosos, este era mais um componente trágico de sua vida como preto, pobre e escritor.

2. HB - A peça trata de eugenia e racismo. Como esses temas são inseridos no espetáculo?

LM - Isso partiu de uma ideia de se exumar o corpo de Lima Barreto para se fazer uma autópsia de sua vida e obra. Este era o mote principal. Mas aí pensei: quem poderia querer exumar o corpo de um autor brilhante como Lima Barreto e para quê? No período em que Lima tentou viver, a eugenia e o racismo eram centro de atenções. As teorias da purificação racial e da esterilização social aglutinava médicos e estudiosos em pesquisas que buscavam uma pretensa "melhoria" e a eliminação de raças consideradas inferiores. Na França, já no final do século XIX, Francis Galton lançava a primeira equação fundamental: sangue bom + sangue bom é igual a sangue melhor; sangue bom + sangue ruim é igual a sangue ruim e sangue

ruim + sangue ruim é igual a sangue péssimo. Vimos no que isso deu: o genocídio nazista na Alemanha. Então pensei numa situação dramática extraordinária, mas passível de ocorrer. Com isso se forma o eixo dramático da peça, a acusação dos eugenistas para desqualificar a obra de Lima e a luta do escritor para afirmar sua obra, denunciar o racismo e a eugenia e ser reconhecido; se não em vida que o seja na morte.

3. HB - Qual o maior desafio nesse trabalho?

LM - Trazer Lima Barreto para o primeiro plano desse debate, encontrar um equilíbrio entre as reflexões sobre a eugenia e a vida e obra do escritor. Obviamente estamos tratando de uma situação imaginária, um Lima idealizado. Ele sempre se colocou como um escritor militante, e isso é nitidamente visível não só nos romances, mas nas inúmeras crônicas em que defendeu suas ideias humanistas, com fortes doses de anarquismo e socialismo, posicionando-se contra a política, os governantes, o sistema econômico, as injustiças sociais. Mas a questão da eugenia não foi tratada por ele de forma direta e aberta. Então a arte cria um espaço para que Lima, após uma vida marcada pelo alcoolismo, loucura, a indigência cotidiana e a discriminação racial, retorne com a consciência dessas questões para defender suas ideias.

4. HB - Contra o racismo e a intolerância, a arte é um caminho possível?

LM - Não só possível, mas indispensável. O racismo e a intolerância não estão mais velados no Brasil. É escancarado nas redes sociais, no cotidiano, nos estádios, enfim, essa ideia da democracia racial está indo ladeira abaixo. Tem sido uma luta diária e a arte é uma aliada.

Sobre o autor

Luiz Marfuz é diretor teatral, dramaturgo, Jornalista, Professor da Escola de Teatro da UFBA nos cursos de Graduação e Pós-Graduação em Artes Cênicas, doutor em Artes Cênicas, mestre em Comunicação e Cultura Contemporâneas e membro da Academia de Ciências da Bahia. Publicou os livros: Beckett e a implosão da cena (Ed. Perspectiva, SP, 2014), Harildo Déda: a matéria dos sonhos (coautor Raimundo Leão, 2010) e Senhora dos Infiéis (peça teatral). É autor das peças Meu nome é mentira, Língua de fogo, Bodas de prata, A última sessão de teatro, A capivara selvagem, Traga-me a cabeça de Lima Barreto e Cuida bem de mim (esta em coautoria com Filinto Coelho). É líder-fundador do Grupo de Pesquisa PÉ NA CENA – Poéticas de Atuação e Encenação, vinculado ao CNPq. Contato: lumaz@uol.com.br
Veja continuação da matéria no site www.sbh.org.br com entrevista da SBH com o autor na seção SBH arte



Matéria para o site

Traga-me a cabeça de Lima Barreto!, peça teatral de Luiz Marfuz, com direção de Fernanda Julia Onisajé, celebra 40 anos do ator e militante negro Hilton Cobra. Encenado pela Companhia dos Comuns (RJ), foi vencedor do Prêmio Braskem de Teatro de Melhor Texto (BA) e do Prêmio Olhares da Cena Melhor Ator – Categoria Espetáculos Nacionais (RS). Há 2 anos em cartaz, a peça atingiu um público de 15.000 espectadores, em 120 apresentações. Fez temporadas em cidades dos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Piauí, Pernambuco e Rio Grande do Sul, com destaque para os teatros Castro Alves, Glaucio Gil, Sesc Pompeia e Copacabana, Teatro Sesi, Itaú Cultural, Theatro São Pedro e se apresentou na XV Feira Literária de Parati, em homenagem ao escritor Lima Barreto. Abriu o evento internacional Festiluso e foi Destaque do Ano 2018 do Jornal O Globo e Revista Bravo. O projeto foi contemplado em edital no 4º Prêmio Nacional de Expressões Culturais Afro-Brasileiras.

Mais informações: <https://www.facebook.com/tragameacabecadelimabarreto/>



HEPATO 2019

XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

Hotel Tivoli Mofarrej - São Paulo
Alameda Santos, 1437
Cerqueira César, São Paulo - SP

Convidados Internacionais:

- Antonio Craxi (Itália)
- Guadalupe Garcia-Tsao (México)
- Jasmohan S. Bajaj (EUA)
- Marco Arese (Chile)
- Maria Reig (Espanha)
- Mary Rinella (EUA)
- Ulrich Reuers (Holanda)

**2 a 4
OUTUBRO
2019**

Inscrições abertas
<http://sbhepatologia.org.br/hepato2019/>