



REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH

Ano 6 • nº 4 • 2019

ACONTECEU

Acompanhe os eventos de 2019

REVISÃO SUMARIZADA

Hepatite Alcoolica

CONDUTAS EM CONSULTÓRIO

Sarcopenia e dinapenia no cirrótico:
como investigar e tratar?

ARTE E CULTURA

• SBH entrevista Angela Fraga, curadora da Fundação Casa Jorge Amado

• Arte Popular no Brasil - SBH entrevista Vilma Eid, proprietária da Galeria Estação

PRÓ E CONTRA

• Uso de Inibidores de Bomba de Prótons na cirrose - Pró

• PPIs in Cirrhosis - Contra

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

03

Editorial
Palavra do Presidente
Paulo Lisboa Bittencourt

05

Aconteceu
Acompanhe os eventos de 2019

10

Revisão Sumarizada
Hepatite Alécoolica
Fabio Pace

14

Condutas em consultório
Sarcopenia e dinapenia no cirrótico: como investigar e tratar?
Mario Reis Alvares da Silva

18

Pró e Contra
Uso de Inibidores de Bomba de Prótons na cirrose - Pró - Alfeu de Medeiros Fleck Jr.
PPIs in Cirrhosis - Contra - Joseph Spataro, MD, Jasmohan S Bajaj, MD

24

Arte e Cultura
SBH entrevista Angela Fraga, curadora da Fundação Casa Jorge Amado
Arte Popular no Brasil - SBH entrevista Vilma Eid, proprietária da Galeria Estação

Amigos da **SBH,**

Nossa gestão à frente da SBH está se encerrando em breve. Gostaríamos, antes de mais nada, de agradecer a cada um dos membros da diretoria e aos nossos funcionários pelo empenho e dedicação e também o apoio e confiança de todos vocês, associados. Esperamos ter contribuído para engrandecer a hepatologia brasileira nesta trajetória de 56 anos, que contou com o trabalho e dedicação de tantos outros colegas. Desejamos sucesso à nova diretoria que terá muitos desafios e, com certeza, o mesmo apoio de todos nós. Nesta edição da Hepato Brasil, tivemos a participação de vários colegas com temas atuais de interesse para o hepatologista. Fábio Pace fez uma excelente revisão de literatura sobre hepatite alcoólica em data oportuna, uma vez que a SBH e a ABTO discutem atualmente a reavaliação da indicação de transplante de fígado para portadores da doença no Sistema Nacional de Transplantes. Os prós e contras acerca do uso de inibidores de bomba prótonica (IBP) em pacientes com cirrose foram também debatidos por Alfeu Fleck Jr. e Jasmohan Bajaj, que recentemente foi um dos destaques internacionais do Hepato 2019. Mário Reis Alves-da-Silva nos explica, em dúvidas de consultório, como abordar sarcopenia e dinapenia no paciente com cirrose. Na seção

cultural temos uma entrevista com Angela Fraga, curadora da Fundação Casa de Jorge Amado, sobre a vida e obra de um dos maiores escritores brasileiros. Inspirada no romance, Capitães de Areia, a Fundação, em parceria com a SBH e a Secretaria de Saúde do Município de Salvador, promovendo gratuitamente em 07/12/2019, testagem de hepatite B e C, HIV e sífilis no Pelourinho. Como a obra de Jorge Amado nos remete muito a população da Bahia e à arte popular, realizamos também uma entrevista com Vilma Eid, do mais renomado espaço de arte popular de São Paulo, a Galeria Estação e, nesta mescla de ciência, arte e literatura aproveitamos para desejar a todos vocês Feliz Natal e um 2020 melhor para cada um de nós, para a SBH e principalmente para o nosso país.

Aproveitem a leitura.

Paulo Lisboa Bittencourt
Em nome de toda a diretoria da SBH Biênio 2018/2019.



Paulo Lisboa Bittencourt
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia





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 Adjunto



Rodrigo Sebba Aires
1º Tesoureiro



Liana Machado Codes Foulon
2ª Tesoureira

Representantes junto à AMB

Roberto Carvalho Filho
Edna Strauss

Conselho Fiscal

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

Comissão de Admissão

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

Comissão de Título de Especialista

Alberto Queiroz Farias
José Milton Castro Lima
Liliana Sampaio Costa Mendes

Comissão Nacional de Residência

Maria da Penha Zago

Comissão Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais - CNAIDS

Henrique Sergio Moraes Coelho
Paulo Roberto Lerias de Almeida

Comissão de Defesa Profissional APM

Isaac Altikes
Debora Terrabuio

Comissão de Mídias Digitais

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

Comissão de Eventos

Andrea Ribeiro Cavalcanti
Patrícia Lofego Gonçalves

Editor da Arquivos de Gastroenterologia

Mario Guimarães Pessoa

Editor da GED

Alfeu de Medeiros Fleck

Diretora de Relações Institucionais

Renata de Mello Perez

Diretor para Defesa/Implementação de Políticas Públicas em Hepatologia

Raymundo Paraná

Responsável pela Coordenação de Diretrizes/Consensos

Leonardo de Lucca Schiavon

Representante da SBH no SNT

Rita de Cassia Martins Alves Silva

Editores da Revista Hepato Brasil

Cristiane Alves Villela Nogueira

4º Workshop Hepatologia e Transplante Hepático



Em 8 de junho realizamos, com a coordenação do Dr. Rogério Alves, o 4º Workshop de Hepatologia e Transplante Hepático que contou com a presença de 130 participantes, apoiado pela SBH, excelentes palestrantes e vários sócios titulares.

II Simpósio de Hepatites Virais para atenção básica do litoral norte

Realizado em Ilha Bela, no Estado de São Paulo, com total apoio da SBH, o evento contou com a coordenação da Dra. Márcia Iasi.



SOBRICE 2019



De 8 a 10 de Agosto aconteceu em São Paulo o congresso da Sobrice que teve a participação do Dr. Paulo Bittencourt na plenária sobre tratamento de Hepatocarcinoma e apoio da Sociedade de Hepatologia.

A parceria dessas duas sociedades vem de longa data e deve seguir crescendo .

5º Simpósio de Atualização em Hepatologia



Realizado no dia 09 de agosto, o 5º Simpósio de atualização em Hepatologia do HC UFG.

Na foto o organizador do evento Dr. Rodrigo Sebba Aires e convidados, Dr. Rogério Alves, Dr. Isaac Altikes, Dr. Giovanni Faria Silva, Dra. Liliana Mendes e Dr. Jônio Arruda.

III Encontro de Hepatites Virais e II Encontro de Doenças Hepáticas do Vale do Paraíba

Aconteceu no dia 17 de agosto em São José dos Campos a terceira edição do encontro onde colegas hepatologistas e infectologistas de importância nacional levaram seu conhecimento para o Vale do Paraíba-SP, o que fez deste evento mais um sucesso de conteúdo e público na região. Sob coordenação das Dras Maria Beatriz de Oliveira e Vitoria Becker.



Jornada Catarinense de Hepatologia

Em 7 de setembro aconteceu em Balneário Camboriú a VII Jornada Catarinense de Hepatologia. Estiveram presentes os renomados hepatologistas Dr. Henrique Sergio Coelho e Dra. Edna Strauss. A presidência da ACAEF passou do Dr. Luiz Augusto Borba para a Dra. Telma Silva.



Monotemático de Cirrose - APEF



Realizado no dia 14 de setembro no Figueira Rubaiyat em São Paulo, sob coordenação do Dr Roberto Carvalho Filho.

Elasto 2019



O Simpósio sobre tecnologias não invasivas no diagnóstico das doenças hepáticas foi realizado nos dias 18 e 19 de outubro em São Paulo sob coordenação do Dr. Dimas Carnáuba.

Congresso Brasileiro de Hepatologia

O Hepato Brasil 2019 - XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia, superou as expectativas da atual diretoria, ao atingir a marca de 1.127 inscritos. O evento contou com a participação de nove palestrantes internacionais, 169 nacionais e a parceria de 15 sociedades brasileiras, tais como AASLD, EASL, ALEH, SBI, SBEM, SBD, FBG, SOBED, SOBRICE, CBR, ABTO, SBN, AMIB, ANAD e GTG. A realização contou ainda com o apoio da CAPES, do Ministério da saúde e de 17 membros da indústria farmacêutica. Foram apresentados 417 trabalhos científicos com temas livres orais ou posters, duas diretrizes, além de vários simpósios de grupos de interesse da SBH.



Hepatite alcoólica



FABIO PACE

*Mestre e doutor pela escola Paulista de Medicina Unifesp
Professor associado de gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora
Chefe da unidade do sistema digestivo do HU UFJF*

No mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso abusivo do álcool causa mais de 3 milhões de mortes por ano¹. O alcoolismo representa uma das principais causas de doença hepática crônica sendo que, somente nos EUA, ele é responsável por 48% das mortes associadas a cirrose hepática².

A doença hepática relacionada ao álcool é caracterizada por um espectro amplo de manifestações clínicas e patológicas que compreende esteatose, esteato-hepatite alcoólica (HA) e a cirrose hepática que ocorrem, respectivamente, em 90%, 15% a 35% e 10% a 15% dos indivíduos com elevado consumo de álcool.

A HA é uma síndrome clínica caracterizada pelo surgimento recente de icterícia habitualmente acompanhada de sinais de insuficiência hepática (ascite, encefalopatia hepática) que tipicamente ocorre após décadas de consumo excessivo de álcool. Sua prevalência é incerta entretanto, em 2010, nos EUA, segundo o National inpatient database 350.000 pacientes foram internados em decorrência de HA (ASLD 30). Estudo realizado na Dinamarca, demonstrou aumento na incidência de HA com 37 casos em 1999 para 46 casos

por milhão em 2008 em homens. Embora sexo feminino seja fator de risco, a HA é mais frequente no sexo masculino e em indivíduos com sobrepeso³.

O álcool exerce sua toxicidade por efeitos diretos sobre o fígado e indiretos (acetaldeído) sobre a mucosa gastrointestinal. Na HA, alterações da microbiota intestinal e aumento da permeabilidade intestinal favorecem a translocação de lipossacarídeos bacterianos (LPS) que chegarão ao fígado através da circulação portal. O reconhecimento desses patógenos por receptores Toll-like⁴, presentes nos macrófagos hepáticos, promovem a ativação de vias inflamatórias com a participação de inflamassomas.

Como consequência, há necrose/apoptose das células hepáticas com disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, recrutamento de neutrófilos da circulação sistêmica e ativação de células estelares^{4,5,6,7,8}. O conhecimento desses mecanismos são fundamentais para o entendimento e desenvolvimento de novas modalidades de tratamento.

O diagnóstico da HA tem como base manifestações clínicas e laboratoriais.

Achados do exame físico comumente se sobrepõem àqueles observados em pacientes com cirrose hepática. Sinais de resposta inflamatória sistêmica (febre, taquicardia, taquipneia, leucocitose ou leucocitose) podem ser observados mesmo na ausência de infecção. De acordo com as recomendações AASLD o diagnóstico de HA pode ser estabelecido no paciente com surgimento ou piora da icterícia associada a sinais de insuficiência hepática que mantém o consumo de álcool em até 8 semanas antes do início dos sintomas. Níveis de bilirrubina total superior a 3 mg/dl, ALT e AST superiores a 1.5 vezes o limite superior da normalidade mas inferior a 400 U/L com relação $AST/ALT > 1.5$ deverão estar presentes. O diagnóstico é considerado definitivo (confirmação histológica), provável (critérios clínicos e laboratoriais estritamente observados) ou possível (diagnóstico incerto devido a fatores de confusão e/ou incerteza com relação ao consumo de álcool). Embora o diagnóstico definitivo necessite de comprovação histológica, na maioria das vezes, a biópsia não é realizada sendo fortemente recomendada se há incerteza diagnóstica⁹. Esteatose macrovesicular, infiltração neutrofilica, corpos de Mallory-Denk, balonização de hepatócitos, bilirrubinostase, fibrose pericelular e perisinusoidal são achados típicos. A presença de fibrose extensa, megamitocôndrias, colestase e intensa infiltração neutrofilica são marcadores de pior prognóstico¹⁰.

Após o diagnóstico é fundamental estratificar a gravidade a fim de identificar pacientes com elevado risco de óbito a curto prazo e candidatos a terapia específica. Ao longo dos anos, diferentes

escores prognósticos têm sido desenvolvidos, sendo o mais usado na prática clínica e em trials terapêuticos, a função discriminante ou escore de Maddrey. Pacientes sem tratamento específico com escore superior a 32, tem sobrevida em 30 dias de 85% enquanto nos primeiros estudos essa era de 50%^{11,12}. Outros escores como ABIC, GAHS e MELD têm sido utilizados com o mesmo propósito. O MELD superior a 20 identifica pacientes com hepatite alcoólica grave e prediz mortalidade de 20% em 30 dias¹³. Os diferentes escores incorporam variáveis similares e têm capacidade preditiva de mortalidade em 30 dias semelhantes, mas nenhum é capaz de determinar a sobrevida além de 90 dias.

Medidas gerais e de suporte clínico deverão ser adotadas para todos os pacientes com HA independentemente da gravidade. Para manejo da síndrome de abstinência alcoólica recomenda-se o uso do escore *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-Ar) que é útil na estratificação da intensidade do episódio e identificação da necessidade de terapia específica, embora ainda não esteja validado nesta população. Escores superiores a 8 (moderado) são indicativos de tratamento. Benzodiazepínicos de longa duração (diazepam e clordiazepóxido) e de curta duração (lorazepam e oxazepam) são as drogas de escolha e deverão ser utilizadas com base na presença de sintomas e não em doses fixas¹⁴. O Baclofen é a única droga segura e eficaz na obtenção de abstinência em pacientes com cirrose hepática¹⁵.

Suplementação de vitaminas do complexo B, tratamento dos sinais de descom-

pensação hepática e manejo e prevenção da disfunção renal são essenciais. A injúria renal aguda implica em pior prognóstico e medidas que visem preservar a função renal. Evitar o uso de diuréticos e drogas nefrotóxicas e administrar expansão volêmica adequada são fundamentais⁹.

Outro importante aspecto no manejo de pacientes com HA é o suporte nutricional uma vez que a desnutrição e a sarcopenia são comuns e têm impacto negativo na sobrevida^{16,17,18}. Pacientes com HA severa deverão receber 1.2 a 1.5 g/Kg de proteínas e 35Kcal/Kg de calorias por dia sendo, na maioria das vezes, necessário o uso de sonda naso-enteral¹⁹. Suplementação enteral é a via de preferência devido ao baixo custo, segurança (mesmo em pacientes com varizes de esôfago, mas deve ser evitada em pacientes recentemente submetidos a ligadura endoscópica) e baixo risco de infecções²⁰. A suplementação enteral não demonstrou benefício claro com relação a sobrevida, mas pacientes que receberam menos que 21.5 Kcal/dia apresentaram maior risco de morte e infecções entre um e seis meses²¹.

O uso de corticoides no tratamento da HA ainda é motivo de controvérsia. Análise conjunta de estudos randomizados e controlados demonstrou aumento da sobrevida em 28 dias (80% vs. 66%) em cerca de metade dos pacientes²². O estudo STOPAH que incluiu 1.103 pacientes, demonstrou benefício marginal em 28 dias em pacientes com HA grave tratados com prednisolona (13.8% vs. 18%). Entretanto, metaanálise que incluiu os dados do STOPAH demonstrou benefício da corticoterapia^{23,24}. Prednisolona, 40 mg/dia por 28 dias, é preferível em pacientes com disfunção hepática severa e metilprednisolona 32 mg é a escolha para pacientes incapazes de

ingestão oral. O risco de infecções é alto em pacientes com HA e é discutível se a terapia com corticóides potencializa tal risco. Pacientes com infecção não parecem ter contraindicação à terapia com corticóides se o processo estiver tratado e sob controle²⁵.

O tratamento com corticoides pode ocasionar sangramento gastrointestinal e aumentar o risco de infecção. Portanto, definir precocemente pacientes que respondem à terapia, reduz o tempo de exposição à droga e minimiza potenciais complicações. O escore Lille superior a 0.45 no sétimo dia de tratamento identifica não respondedores e denota futilidade da terapia. Recente reanálise do escore Lille identificou três padrões de resposta: completa ≤ 0.16 ; parcial 0.16 a 0.56 e nula > 0.56 sugerindo fortemente a suspensão do tratamento no respondedor nulo 22. Escore Lille no dia 4, queda do MELD e da bilirrubina no sétimo dia também são critérios úteis para avaliação de resposta^{26,27}.

A terapia com n-acetilcisteína (NAC) que repõe níveis de glutatona e reduz o estresse oxidativo tem sido estudada na HA grave. Estudo multicêntrico francês demonstrou que a associação de NAC e prednisolona reduziu a mortalidade e a incidência de síndrome hepatorenal e infecções quando comparado ao grupo que utilizou somente prednisolona²⁸.

Uma vez que a terapia atual está longe do ideal, novas drogas, que atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos da HA, estão sendo testadas. Destacam-se as que tem ação: a. de estímulo à regeneração hepática: fator estimulante de colônias de granulócitos e a IL-22; b. no eixo fígado-intestino (aumento da permeabilidade intestinal, alterações qualitativas e quantitativas da microbiota intestinal e translocação bacteriana)

como amoxicilina-clavulanato, probióticos e transplante fecal; c. anti-inflama-tória como antagonistas do receptor da IL-1 (anakinra), agonistas do receptor farnesoide X (ácido obeticólico), inibidor de caspases (emricasan), inibidor da quinase reguladora do sinal de apoptose (selonsertib) e antagonistas de quimiocinas CCR2/5 (cenicriviroc)²⁹. A combinação de drogas, com alvo em diferentes mecanismos, parece ser uma estratégia promissora.

Embora a maioria dos centros no mundo adotem a regra de seis meses de abstinência para inclusão em lista de transplante, pacientes com HA grave não

tem terapia clínica de resgate e mortalidade superior a 50% em 30 dias, o que justifica o transplante precoce como resgate. Resultados iniciais, em pacientes altamente selecionados, não respondedores à corticoterapia demonstram aumento significativo da sobrevida com o transplante em 6 meses (78% vs. 23%) e taxas aceitáveis de recidivismo^{30,31}. Uma vez que o benefício dos corticóides é marginal e limitado ao aumento da sobrevida em um mês, o grande desafio atual é implementar novos tratamentos que proporcionem aumento da sobrevida além de 3 meses quando, somente a abstinência irrestrita, é comprovadamente eficaz.

REFERÊNCIAS

1. WHO. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014.
2. Yoon Y-H, Chen CM. Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000-2013. 2016 (cited 19 April 2017). Available at <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance/105/Cirr13.htm>.
3. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011; 54:760-764.
4. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148:30-36.
5. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:197-209.
6. Lowe PP, Gyongyosi B, Satischchandran A, Iracheta-Velva A, Ambade A, Kodys K, et al. Alcohol-related changes in the intestinal microbiome influence neutrophil infiltration, inflammation and steatosis in early alcoholic hepatitis in mice. *PLoS One* 2017; 12:e0174544.
7. Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:455-466.
8. Keshavarzian A, Farhadi A, Forsyth CB, Rangan J, Jakate S, Shaikh M, et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol* 2009; 50: 538-547.
9. Ashwani K, Singal, Ramon Bataller, Joseph Ahn , Patrick S. Kamath and Vijay H. Shah. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018.
10. Altamirano J, Miquel R , Katoonizadeh A et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis . *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 1231 – 9 . e1-6.
11. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372:1619-1628.
12. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006; 44:784-790.
13. Dunn W , Jamil LH , Brown LS et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis . *Hepatology* 2005 ; 41 : 353 – 8 .
14. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164:1405-1412.
15. Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2113-2117.
16. Mendenhall CL , Anderson S , Weesner RE et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis . *Am J Med* 1984 ; 76 : 211 – 22 .
17. Mendenhall C , Roselle GA , Gartside P et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies . *Alcohol Clin Exp Res* 1995 ; 19 : 635 – 41 .
18. Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 805 – 26.
19. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-294.
20. de Ledinghen V, Beau P, Mannant PR et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 536 – 41.
21. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Gastroenterology* 2016; 150:903-910, e908.
22. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255 – 60.
23. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network metaanalysis. *Gastroenterology* 2015; 149, 958-970 e912.
24. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology* 2018; 155, 458-468 e458.
25. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva- Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137:541-548.
26. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38:1363-1369.
27. Srikrereja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:700-706.
28. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1781-1789.
29. Ashwani K, Singal, Vijay H. Shah. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2019 vol. 70 j 305-313.
30. Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis . *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1790 – 800 .
31. Lee BPCP, Haugen C, Hernaez R, Gurakar A, Philosopher B, Dagher N, et al. Three-year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg* 2017; 265:20-29.

Sarcopenia e dinapenia no cirrótico: como investigar e tratar?



MARIO REIS ALVARES DA SILVA

- *Professor associado de Hepatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*
- *Chefe do Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre*
- *Coordenador do Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*
- *Livre-Docente em Gastroenterologia, Universidade de São Paulo*

A desnutrição proteico-calórica é comum em pacientes com cirrose, impacta negativamente a qualidade de vida e a evolução de condições clínicas como ascite e carcinoma hepatocelular, e condiciona menor sobrevida pré e pós-transplante hepático^{1,2}. No entanto, apenas nos últimos anos o estado nutricional tem merecido maior atenção. Sarcopenia pode ser definida como a perda da musculatura esquelética ou a depleção muscular grave, e sua patogênese é multifatorial, resultado do desbalanço entre a síntese e a degradação de proteínas^{2,3}. Embora dentro do conceito de sarcopenia possa ser incluída também a diminuição de força muscular, para esta última o termo dinapenia (a diminuição de força não associada à doença neurológica ou muscular primária) parece mais adequado^{4,5}.

Tanto a sarcopenia como a inatividade física colaboram para que cada vez mais seja evidenciado em cirróticos o estado clínico de fragilidade⁶. Fragilidade é uma situação em que as reservas fisiológicas

de um indivíduo são insuficientes para suportar uma situação de estresse físico, o que condiciona grande vulnerabilidade aos insultos; a sarcopenia é o principal fator associado à fragilidade em cirróticos⁷. Nesta população, no entanto, fragilidade é resultado não apenas de desnutrição e sarcopenia, mas também de outros fatores, como inflamação crônica, catabolismo, diminuição da síntese hepática e hipertensão portal, o que gera um ciclo vicioso que soma a esses fatores a imobilidade progressiva do paciente e o avanço de sua idade⁸. Vários estudos demonstram pior prognóstico em cirróticos sarco-



pênicos (Tabela 1)². Cabe ressaltar que os métodos diagnósticos habitualmente empregados são distintos, o que evidencia a falta de padronização na área.

Os pacientes cirróticos com frequência são desnutridos, o que envolve uma série de fatores, tais como anorexia, baixa resistência a jejum prolongado, gasto energético basal elevado, má-absorção de vitaminas e nutrientes, imobilidade e inflamação sistêmica, além dos efeitos associados à iatrogenia, como a pres-

esta, por sua vez, bloqueando mTORC1, inibe a síntese proteica e aumenta a proteólise, o que determina ainda menor massa muscular. Outro efeito adicional da amônia é induzir cataplerose ou a perda de alfacetoglutarato^{2,3}.

Diagnosticar desnutrição em pacientes com cirrose não é fácil, pois a doença hepática influencia uma série de métodos (Tabela 2). Avaliar a musculatura parece ser a melhor forma de estimar a nutrição em cirróticos². A tomografia

Tabela 1. Estudos avaliando sarcopenia em pacientes cirróticos e sua influência na evolução da doença e sobrevida.

Autor, ano	n	Método	Desfecho
Selberg, 2002	305	Bioimpedância elétrica	Sobrevida diminui se ângulo de fase < 5,4°
Alvares-da-Silva, 2005	121	HG, IC, ASG, antropometria	Mortalidade aumenta em CP A com HG baixo
Carey, 2010	294	Teste de caminhada 6"	Cada 100m de redução, diminui sobrevida (HR 0,48)
Montano-Loza, 2012	112	Área do psoas L3/L4 TC	Sarcopenia aumenta mortalidade (HR 2,36)
Durand, 2014	376	Área do psoas L3/L4 TC	Redução de 1U de área muscular, maior mortalidade
Masuda, 2014	204	Área do psoas L3/L4 TC	Sarcopenia: risco de morte > 2x, risco de sepse > 5,3X
Kalafateli, 2016	232	Área do psoas L3/L4 TC	Sarcopenia: aumenta infecção pós-TxH (OR 6,55)
Hanai, 2016	149	Área do psoas L3/L4 TC	Perda muscular > 3,1%/ano aumenta morte (HR 2,73)
Wang, 2016	292	HG, massa e qualidade muscular, SPPB	HG (HR 0,74), SPPB (HR 0,89) e qualidade muscular (0,77) diminuem sobrevida

Modificada de Dasarathy & Merli². HG= hand grip (dinamometria); IC= índice nutricional composto; ASG= Avaliação Subjetiva Global; CP= Child-Pugh; TC= tomografia computadorizada; SPPB= Short Physical Performance Battery.

crição desnecessária de dietas muito restritas e impalatáveis^{1,2}. A sarcopenia, entretanto, não está relacionada apenas à ingestão alimentar insuficiente. Outros fatores estão associados (Figura 1)^{2,3}.

A amônia parece desempenhar um papel central na gênese da sarcopenia em pacientes cirróticos, através de sua ação no chamado eixo fígado-músculo. Níveis elevados de amônia, por mecanismos ainda não totalmente definidos, aumentam os níveis plasmáticos e musculares de miostatina, e

computadorizada com determinação da área do psoas em L3/L4 é um bom método, mas de uso limitado na prática clínica. Neste sentido, a avaliação da força do aperto de mão não-dominante através da dinamometria é, além de um método barato e prático, de fácil acesso e que se correlaciona melhor com desfechos clínicos que somente a avaliação da massa muscular^{1,2}.

Sarcopenia pode ser considerada um fator decisivo na evolução de cirróticos. Uma recente revisão sistemática e meta-análise avaliou o impacto da sarcopenia na cirrose, confirmando um pior prognóstico em pacientes sarcopênicos, sendo

que o impacto parece maior em asiáticos que na população ocidental⁹. É motivo de controvérsia, entretanto, se a sua presença deve ser considerada um fator a mais para indicar priorização no transplante hepático ou, por outro lado, uma contraindicação ao procedimento, auxiliando na definição do que se convencionou chamar de “too sick to transplant”. Isso indica que definir os pontos de corte que separem uma situação de outra é ainda necessário¹⁰. Recentemente foi sugerido que a incorporação da sarcopenia ao score MELD pode ser útil. Um estudo com 585 pacientes em lista de espera para transplante foi conduzido, avaliando a massa muscular através de tomografia. Os autores demonstraram que a mortalidade foi maior nos pacientes com sarcopenia, especialmente naqueles com MELD mais baixo¹¹. Mais recentemente, ainda, a incorporação de medidas específicas de fragilidade, como a escala de fragilidade clínica e o *Liver Frailty Index*, entre outros, tem sido motivo de discussão em pacientes com

cirrose candidatos a transplante. Ainda é cedo para que se possa retirar de lista pacientes levando em conta apenas o conceito de fragilidade, mas a sua presença deve ser incorporada na avaliação global do paciente cirrótico com doença hepática avançada⁹. Mesmo indivíduos obesos podem ser sarcopênicos, e isso tem ficado mais claro nos últimos anos, sobretudo em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, mas também em outras populações como portadores de hepatite C crônica¹². A sarcopenia, ainda, está relacionada à diminuição de densidade óssea, o que acarreta riscos adicionais¹³.

O tratamento da sarcopenia em pacientes com cirrose não é simples. Medidas gerais, como aumentar a ingestão alimentar e a massa muscular, através de exercícios físicos, não costumam funcionar nesta população, provavelmente porque há outros fatores envolvidos na fisiopatogênese, como demonstrado na Figura 1. De qualquer forma, o diagnóstico precoce, com a prescrição de dieta balanceada com aporte proteico

e lanches noturnos, evitando jejum prolongado, são medidas adequadas na reversão da sarcopenia em cirróticos. Igualmente, a prescrição de exercícios físicos talvez devesse ser rotina em pacientes cirróticos⁶. Outras medidas, embora promissoras, ainda não são habitualmente empregadas, como medicamentos para a redução da amônia circulante e a intervenção na microbiota intestinal. A reposição hormonal com testosterona



Figura 1. Fatores associados à gênese de sarcopenia em pacientes cirróticos. Adaptada de Dasarathy & Merli² e Ebadi et al³. GH= hormônio do crescimento.

pode ser indicada em pacientes do sexo masculino com testosterona baixa, conforme demonstrada em estudo com 101 pacientes que avaliou a composição corporal através de DEXA¹⁴. No futuro, antagonistas de miostatina ou agonistas mTORC1 talvez possam ser indicados^{1,2,9,10,15}. Entretanto, embora se estime que o aumento da massa muscular e a melhora em sua função estejam relacionados a desfechos clínicos favoráveis em cirróticos, esta presunção ainda não é realmente embasada por evidências, uma vez que faltam estudos robustos na área¹⁰. Da mesma forma, não há medicamentos especificamente aprovados para seu tratamento, e não estão definidos o tratamento dietético e o programa de exercícios físicos ideais¹⁰. Uma das limitações em relação aos estudos é o próprio diagnóstico de sarcopenia, cuja definição é feita por vários métodos, sem que haja um consenso de qual o mais

apropriado^{2,7,10}. Ademais, novos estudos são necessários para estabelecer a utilidade do MELD-sarcopenia em cirróticos candidatos a transplante hepático¹⁰.

Em conclusão, sarcopenia/dinapenia/fragilidade são condições clínicas comuns em cirróticos, afetam seu prognóstico e merecem ser consideradas e tratadas nesta população. No entanto, estudos prospectivos multicêntricos com tamanho amostral adequado são ainda necessários para que se possa estabelecer o seu verdadeiro impacto e a forma ideal de correção. Enquanto não são obtidos resultados definitivos, é recomendável que seja sempre feita a avaliação do estado nutricional de pacientes cirróticos, em especial daqueles candidatos a transplante, e que se considere, conforme o caso, o uso de dietas ricas em proteína, com lanche noturno e eventualmente a suplementação de vitamina D e zinco¹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Álvares-da-Silva & Silveira. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21(2): 113-7.
2. Dasarathy & Merli. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1232-1244.
3. Ebadi et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019; 54: 845-859.
4. Jindal & Jagdish. Sarcopenia: ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25(3): 270-279.
5. Alves et al. Obesity, dynapenia and high cardiovascular risk co-exist in post-liver transplant setting: results of a cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43(2): 140-147.
6. Tandon et al. Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1164-1177.
7. Kuo et al. Sarcopenia predicts post-transplant mortality in acutely ill men undergoing urgent evaluation and liver transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 2312-2317.
8. Lai et al. Frailty in liver transplantation: an expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant* 2019; 19:1896-1906.
9. Kim et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 2017; doi.org/10.1371/journal.pone.0186990.
10. Sinclair. Controversies in diagnosing sarcopenia in cirrhosis — Moving from research to clinical practice. *Nutrients* 2019; 11:2454.
11. van Vugt et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018; 68(4): 707-714.
12. Bruch et al. Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatic C patients. *Arq Gastroenterol* 2016; 53(1): 31-5.
13. Bering et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(2):255-268.
14. Sinclair et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(5): 906-913.
15. Ham et al. Assessment and significance of sarcopenia in liver transplantation. *Clin Transplant* 2019; doi: 10.1111/CTR.13741.

Uso de Inibidores de Bomba de Prótons na cirrose - Pró



ALFEU DE MEDEIROS FLECK JR.

- Gastroenterologista e Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre-RS
- Mestre e Doutor em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
- Ex-Presidente da AGEF - Associação Gaúcha para o Estudo do Fígado 2012-2016. Membro Titular da SBH.

Muitos fatores estão associados ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com cirrose. Estudos recentes têm demonstrado que alterações na composição da microbiota intestinal normal exercem um papel importante na fisiopatogenia das complicações da cirrose, tais como, encefalopatia hepática (EH), peritonite bacteriana espontânea (PBE) e acute on chronic liver failure¹.

Os inibidores de bomba de próton (IBP), amplamente utilizados em todo o mundo, têm sido relacionados às alterações na microbiota intestinal, levando a uma disbiose e redução da barreira protetora intestinal, sendo desta forma associados a possíveis fatores no aumento do risco de EH e PBE².

Com excelente perfil de segurança, os IBPs são muito eficazes na inibição da secreção ácida sendo amplamente utilizados em muitas situações ou doenças ácido-relacionadas, tais como: doença ulcerosa péptica, esofagite erosiva e refluxo gastroesofágico. Os IBPs também são utilizados em cirróticos nas doen-

ças ácido-relacionadas e, com alguma frequência, na hemorragia digestiva alta por varizes ou gastropatia hipertensiva. Tornaram-se a terapia de escolha na prevenção de úlceras e hemorragias gastroduodenais induzidas por antiinflamatórios não-esteróides e nos esquemas de tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori*.

Estudos recentes tem associado o uso de IBPs ao aumento do risco de PBE e EH em pacientes com cirrose. Outros, no entanto, demonstraram resultados conflitantes sobre essa possível associação. Uma recente metanálise encontrou maior risco de ocorrência de EH em pacientes com hepatopatia crônica avançada em uso de IBP. Porém, apesar de boa qualidade, o número de estudos incluídos foi pequeno, sendo apenas um prospectivo e o restante retrospectivos ou caso-controle, com significativa heterogeneidade dos mesmos, além das inerentes limitações em estabelecer clara causalidade³.

Esses achados necessitam ser confirmados em estudos prospectivos de boa

qualidade em função das limitações desta metanálise³. Atualmente, o risco de EH em pacientes com cirrose avançada após curta exposição aos IBPs permanece incerto.

Alguns estudos demonstraram associação do uso de IBP com maior crescimento bacteriano intestinal, PBE e outras infecções bacterianas em pacientes com cirrose⁴. Essa possível relação é tema de debate na literatura médica. Enquanto alguns autores acreditam nessa associação causa-efeito, outros não tem a mesma certeza.

Resultados de estudos observacionais sugerindo os IBPs como fator de risco para o desenvolvimento de PBE tem sido embasados em estudos retrospectivos e metanálises, demonstrando aumento na incidência de PBE associado ao uso de IBP^{5,6}. Entretanto, estudos recentes, com mais de 500 pacientes^{7,8}, sendo um deles no nosso meio⁸, e outro multicêntrico prospectivo⁹, não observaram tal relação. Dados sobre a influência do uso de IBP na sobrevida de pacientes com PBE são controversos. Até o momento, o impacto de sua utilização na sobrevida de pacientes com cirrose permanece desconhecido.

Atualmente, as evidências demonstrando aumento de mortalidade em pacientes com cirrose que utilizam IBP permanecem obscuras, com vários potenciais vieses. Além disso, não há dados com relação ao seu efeito dose-dependente no risco de mortalidade e descompensações em pacientes cirróticos, especialmente quando o metabolismo do IBP está alterado nesta população¹⁰.

É notável que a qualidade da evidência dessas associações é muito baixa, sendo o desenho desses estudos inadequados para estabelecer adequada relação de causa-efeito.

Estudos de coorte, prospectivos, com grande número de pacientes, são necessários e devem ser desenhados com o objetivo de comprovar ou não causalidade do uso de IBP em aumentar o risco de descompensações e a mortalidade na cirrose.

Não há dúvidas que os IBPs são prescritos demasiadamente e, muitas vezes, sem indicação. Estima-se que isso ocorra em torno de 30-50% das prescrições¹¹. Quando for utilizado por períodos prolongados, sugere-se que se faça na menor dose efetiva possível e que sua manutenção seja periodicamente reavaliada.

REFERÊNCIAS

- Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017; 46: 155-169.
- Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1806-1820.
- Tantai X, Yang L, Wei Z, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of hepatic encephalopathy in advanced liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019 Jun 7; 25(21): 2683-2698.
- Tergast TL, Wranke A, Laser H, et al. Dose-dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2018; 38: 1602-1613.
- Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65:674-678.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 235-242.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One*. 2014;9:e110503.
- Miozzo S, John J, Appel-da-Silva M, et al. Influence of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2017 Dec 18; 9(35): 1278-1285.
- Terg R, Casciato P, Garbe C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015; 62: 1056-1060.
- Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 2980-2985.
- Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1085-1086.

PPIs in Cirrhosis - Contra



JOSEPH SPATARO, MD,

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Virginia Commonwealth University and McGuire VA Medical Center, Richmond, Virginia, USA



JASMOHAN S BAJAJ, MD,

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Virginia Commonwealth University and McGuire VA Medical Center, Richmond, Virginia, USA



INTRODUCTION

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly prescribed among patients with cirrhosis¹. Recent studies suggest more than half are prescribed without clear indication^{2, 3, 4, 5} with treatment driven by the associated bleeding risk and ambiguity in guidance after bleeding¹. Treatment benefits have been demonstrated in acid-related disorders including gastroesophageal reflux disease, and bleeding prevention with peptic ulcer disease, post-endoscopic banding, and selected nonsteroidal anti-inflammatory drug use, however, other indications including primary prevention in upper gastrointestinal bleeding related to portal hypertension are lacking^{1,6}. Safe practice guidance on PPI use is limited in patients with cirrhosis⁷. The objective is to review the safety, mechanisms for the development of adverse events, and pharmacokinetics associated with PPI use in patients with cirrhosis.

PPI Use and Infections including *Clostridioides difficile* and Spontaneous Bacterial Peritonitis

Long-term PPI use have been associated with an increased risk of respiratory infections, bone fracture, hypomagnesemia, *Clostridioides difficile* infection (CDI) especially in older patients with comorbidities including renal or liver disease^{6,7}. Three meta-analyses revealed PPI was a

risk factor of bone fracture, independent of dosage or duration⁶. PPIs may alter bone metabolism via the vacuolar H⁺-ATPase on osteoclasts leading to increased risk of fractures⁸, however direct evidence lacks.

Patients with cirrhosis are prone to worse outcomes. A retrospective study found decompensated liver disease, use of antibiotics and PPIs lead to a higher risk of healthcare-associated and hospital-acquired infections⁹. PPI use in patients with cirrhosis had significantly more common hospital acquired (80%) versus healthcare-associated (64%) and community-acquired infections (44%)⁹. A Nationwide Inpatient Sample database revealed *Clostridioides difficile*-associated disease as a predictor of mortality and increased hospital stay¹⁰. Antibiotic and PPI use were significantly higher in hospitalized patients with cirrhosis and *Clostridioides difficile*-associated disease¹⁰, however, further studies are needed to elucidate the causal relationship. Proposed mechanisms between PPIs and CDI include gut microbiota overgrowth and intestinal pH elevation promoting clostridia species survival⁶.

Data from three large, multicenter re-analysis of 1-year trials of satoravaptan treatment of ascites was used to compare incidence and 90-day mortality of first-time infections between PPI use in patients with cirrhosis¹¹. Adjusted for confounders, PPI use was associated with an increase in overall infection and SBP [adjusted hazard ratios of 1.43 (95% Confidence Interval (CI) 1.18-1.74) and 1.72 (95% CI, 1.10-2.69)]. The estimated 6-month cumulative risk was 36.4% in PPI users to 25.1% (relative risk = 1.45, 95% CI 1.22-1.73)¹¹. However, 90-day mortality following infection was not significant. An increased development of infections including spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and hepatic encephalopathy are associated risks specific to

patients with cirrhosis and PPI use.

Two case-controlled studies found patients with cirrhosis and PPI use had a higher incidence of SBP than those without^{12,13}. Five meta-analyses identified a statistically significant association between PPI use and increased development of SBP in patients with cirrhosis^{14,15,16, 17,18}. However, most studies were limited by design and sample size. The Taiwan National Health Insurance Research database showed a significant higher incidence of SBP in patients with decompensated cirrhosis and greater than 180 days of PPI therapy (adjusted hazard ratio = 2.28, 95% CI 1.37-3.78) using multivariate Cox regression¹⁹. Similar results in a case-control study concluded prolonged gastric acid suppression was significantly associated with an increased risk of SBP²⁰. In contrast, one multicentered prospective study did not show an increased association, yet only half of PPI users received acid-suppression therapy for more than two weeks questioning the lack of association with short exposure²¹. Long-term PPI therapy may increase the risk of SBP, however a safe duration of therapy has not been established.

PPI Use and Hepatic Encephalopathy

PPI use in patients with cirrhosis has also been associated with the development of hepatic encephalopathy (HE). In addition to infection risk, the retrospective study by Dam et al examined the association between HE and PPI use in patients with cirrhosis²². The cumulative 1-year risk comparing PPI users to nonusers in developing HE was 31% versus 25% with a confounder-adjusted hazard ratio of 1.36 (95% CI, 1.01-1.84). This was corroborated with a case-control study revealing 38% of patients had a history of PPI use before HE occurrence and a dose-dependent risk after controlling for confounders including age, income, medical comorbidities, level of urbanization, and use of psy-

chotropic medications²³. Sturm et al. found similar results as PPI treatment being an independent risk factor for HE development post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a dose-dependent manner²⁴. However, risk on PPI exposure length remains unclear.

A case-control study showed PPI use was independently associated with the development of HE (odds ratio = 3.481, 95% CI 1.651-7.340) in hospitalized patients with cirrhosis using a multivariate analysis²⁵. Another retrospective case-control study revealed similar results in hospitalized patients with acute on chronic liver failure²⁶. A meta-analysis identified a statistically significant 2.08-fold higher risk of HE development in PPI users versus nonusers (relative risk 2.08 95% CI 1.62-2.68)²⁷. Despite a high-degree of heterogeneity, the elevated risk of HE for PPI users remained consistent regardless of study design, definition of PPI use, type of advanced liver disease, and outcomes analyzed²⁷.

Proposed Mechanisms for PPI-Mediated Development of SBP and Hepatic Encephalopathy

Mechanisms for PPI-mediated development of SBP and HE have not been fully elucidated however it is proposed through increased pathogenic bacterial translocation. First includes a direct PPI effect on the gut microbiome, as reflected on two studies demonstrating significant changes in gut microbiota composition in healthy individuals^{28,29}. Bajaj et al. also revealed a functional microbiota shift in the distal gut in patients with compensated cirrhosis and healthy controls after two weeks of PPI therapy³⁰, which was reversible in patients with decompensated cirrhosis³¹. Dysbiosis itself is associated with chronic intestinal inflammation and impaired gut function resulting in bacterial translocation. PPI use suppresses gastric acid and motility that may promote small intestinal

bacterial overgrowth (SIBO) also leading to increased pathogenic bacterial translocation³². However, the association on PPIs and SIBO conflict and require further investigation³³. PPIs also directly shown to impair immunity via decreasing the oxidative burst of neutrophils and monocytes; therefore, potentially contributing to the development of increased pathogenic bacterial translocation³⁴.

Different genotypes and pathophysiological changes that accompany cirrhosis influence PPI pharmacokinetics and their acid-suppressive effects. Portal vein shunting leads to a higher systemic drug availability and hepatic synthetic insufficiency results in low plasma protein and higher unbound fraction, decreased drug-metabolizing enzyme activity, and reduced biliary excretion⁷. These metabolic differences may enhance PPIs effect on gastric acid suppression and relate to adverse events, however, there is a paucity of practice guidance for safe use and dosing in patients with cirrhosis.

A review by Weersink et al. demonstrated significant pharmacokinetic alterations in PPI drug exposure and elimination half-life in patients with cirrhosis compared to healthy controls⁷. Reduced activity of CYP2C19, a metabolizer of all PPIs that is sensitive to liver function impairment, is an important cause of the observed pharmacokinetic change. The largest effect occurred in lansoprazole and pantoprazole, both with a low hepatic extraction ratio, thus being mostly dependent on intrinsic metabolic clearance as compared to esomeprazole being least influenced⁷. Esomeprazole may be used in all patients with cirrhosis, whereas omeprazole and rabeprazole is only recommended in patients with Child-Turcotte-Pugh score A and B cirrhosis, and lansoprazole and pantoprazole are discouraged because of increased exposure⁷.

Conclusion:

The potential deleterious impact on long-term PPI use in patients with cirrhosis advises to use cautiously and monitor for adverse events during treatment. Developing evidence portray an associated increased risk of decompensation including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis, necessitating further insight

with well-designed, adequately powered prospective trials. The focus should remain on improving patient selection to ensure a substantial clinical benefit from long-term PPI therapy. Until then, PPI use in patients with cirrhosis should be carefully assessed and limited to their lowest effective dose and time course for appropriate indications.

REFERÊNCIAS

- Li DK, Chung RT. Use of proton pump inhibitors in chronic liver diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2017;10(6):148-151.
- Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1130-1134.
- Dultz G, Pliiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:459-466.
- Cole HL, Pennycook S, Hayes PC. The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1213-1223.
- Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-1060.
- Zhu J, Yu H, Mancuso A, Qi X. Proton pump inhibitors in liver cirrhosis: a review of benefits and harms. *AME Med J*. 2017;2(36)
- Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1806-1820.
- Jo Y, Park E, Ahn SB, et al. A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. *Gut Liver*. 2015;9(5):607-14.
- Sargenti K, Prytz H, Strand A, Nilsson E, Kalaitzakis E. Healthcare-associated and nosocomial bacterial infections in cirrhosis: predictors and impact on outcome. *Liver Int*. 2015;35(2):391-400.
- Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, et al. Clostridioides difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010;105:106-13.
- Dam G, Vilstrup H, Andersen PK, Bossen L, Watson H, Jepsen P. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int*. 2019;39(3):514-521.
- de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, et al. Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2013;33:1316-23.
- Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1130-4.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:235-242.
- Khan MA, Kamal S, Khan S, Lee WM, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of the possible association between pharmacological gastric acid suppression and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1327-1336.
- Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:7490-7501.
- Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:353-359.
- Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:674-8.
- Huang KW, Kuan YC, Luo JC, et al. Impact of long-term gastric acid suppression on spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2016;32:91-5.
- Chang SS, Lai CC, Lee MT, et al. Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(22):e944.
- Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-1060.
- Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016; 64:1265-1272.
- Tsai C-F, Chen M-H, Wang Y-P, Chu C-J, Huang Y-H, Lin H-C, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017; 152:134-141.
- Sturm L, Bettinger D, Giesler M, Boettler T, Schmidt A, Buettner N, Thimme R, Schultheiss M. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk for development of hepatic encephalopathy after implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) United European Gastroenterol J. 2018;6:1380-1390.
- Zhu J, Qi X, Yu H, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1179-1187.
- Lin ZN, Zuo YQ, Hu P. Association of Proton Pump Inhibitor Therapy with Hepatic Encephalopathy in Hepatitis B Virus-related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Hepat Mon*. 2014;14(4):e16258.
- Tantai XX, Yang LB, Wei ZC, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of hepatic encephalopathy in advanced liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(21):2683-2698.
- Jackson MA, Goodrich JK, Maxam M-E, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* 2016;65:749-756.
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-748.
- Bajaj JS, Cox IJ, Betrapally NS, Heuman DM, Schubert ML, Ratneswaran M, Hylemon PB, White MB, Daita K, Noble NA, Sikaroodi M, Williams R, Crossey MM, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G951-G957.
- Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, White MB, Gavis E, Heuman DM, Hylemon PB, Fuchs M, Puri P, Schubert ML, Sanyal AJ, Sterling RK, Stravitz TR, Siddiqui MS, Luketic V, Lee H, Sikaroodi M, Gillevet PM. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1177-1186.
- Brandl K, Schnabl B. Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1069-1076.
- Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-490.
- Garcia-Martinez I, Frances R, Zapater P, Gimenez P, Gomez-Hurtado I, Moratalla A, et al. Use of proton pump inhibitors decrease cellular oxidative burst in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:147-154.

SBH entrevista Angela Fraga, curadora da Fundação Casa Jorge Amado



Hepato Brasil - Como foi criada a Fundação Casa Jorge Amado? Qual sua principal missão?

Angela Fraga- No ano de 1982 foi concebida uma exposição comemorativa pelos 70 anos de Jorge Amado e pelos seus 50 anos de literatura. A partir da realização dessa exposição tomou-se

consciência da grandeza, diversidade e importância do acervo de Jorge Amado. Naquela época, algumas instituições no Brasil e no exterior, faziam pressão para que o autor doasse seu acervo literário, a fim de que este pudesse ser melhor preservado e estudado, foi quando nasceu a ideia de se instituir uma Fundação na Bahia, que pudesse abrigar de forma definitiva o acervo do escritor. A criação da Casa contou com a colaboração fundamental do próprio autor e sua companheira, Zélia Gattai, da Universidade Federal da Bahia e da escritora Myriam Fraga – que esteve à frente da direção Casa por 30 anos.

A Fundação foi então inaugurada em 7 de março de 1987 com a missão de preservar, estudar e divulgar acervos bibliográficos e artísticos de Jorge Amado, além de incentivar estudos e pesquisas, criando um fórum permanente de debates sobre a literatura e a realidade brasileira.

HB - Os personagens da obra de Jorge Amado poderiam estar ainda hoje caminhando pelo Pelourinho porque apresentam características e referências muito comuns ao baiano da época ou até mesmo aos de hoje em dia. Sua obra, no entanto, é universal. Você acha que é isto que cativa seu leitor?

AF - Não é segredo para ninguém que as ruas do Pelourinho e seus moradores serviram de inspiração para o escritor. Ele próprio morou no Pelourinho por um tempo, e até escolheu o Sítio para abrigar a sede da Fundação.

Mas creio que, o que realmente cativa o leitor de Jorge Amado, é o fato dele trazer para o centro da sua narrativa o homem simples, do povo, fazendo com que o leitor brasileiro se reconheça no romance e com que o leitor estrangeiro tenha curiosidade de vir conhecer o Brasil, em especial, a Bahia. Aliado a tudo isso, a sua linguagem é fácil, fluida e romanesca, agradando a vários públicos.

HB - Qual a relação de Jorge Amado com o Candomblé?

AF - Jorge Amado orgulhava-se do título de Obá, posto civil que exercia no terreiro do Ilê Axé Opô Afonjá, na Bahia. Ele sempre teve uma grande preocupa-



ção e respeito pela religião do Candomblé. Em 1945, quando eleito membro da Assembleia Nacional Constituinte (tendo sido o deputado federal mais votado do Estado de São Paulo), ele foi o autor da lei, ainda hoje em vigor, que assegura o direito à liberdade de culto religioso.

HB - Qual a dimensão atual de sua obra? Quantos livros e ensaios? Traduzidos em quantos idiomas? Existem ainda escritos não publicados?

AF - A obra literária de Jorge Amado é reconhecidamente universal, tendo sido adaptada para cinema, teatro e televisão.

Ao todo são 37 livros, não deixando originais sem publicação.

Seus livros foram traduzidos para 49 idiomas, em 55 países, existindo também exemplares em braile e em formato de áudio livro.

Por sua obra, Jorge Amado recebeu diversos prêmios nacionais e internacionais, entre os quais

destacam-se: Stalin da Paz (União Soviética, 1951), Latinidade (França, 1971), Nonino (Itália, 1982), Dimitrov (Bulgária, 1989), Pablo Neruda (Rússia, 1989), Etrúria de Literatura (Itália, 1989), Cino Del Duca (França, 1990), Mediterrâneo (Itália, 1990), Vitaliano Brancatti (Itália, 1995), Luis de Camões (Brasil, Portugal, 1995), Jabuti (Brasil, 1959, 1995) e Ministério da Cultura (Brasil, 1997).

Recebeu ainda títulos de Comendador e de Grande Oficial, nas ordens da Venezuela, França, Espanha, Portugal, Chile e Argentina; além de ter sido feito Doutor Honoris Causa em 10

universidades, no Brasil, na Itália, na França, em Portugal e em Israel. O título de Doutor pela Sorbonne, na França, foi o último que recebeu pessoalmente, em 1998, em sua última viagem a Paris.

HB - Quais os projetos da Fundação? E sua relação com a Flipelô?

AF - O maior projeto da Fundação é o seu "existir". Inspirada na generosa e atuante vida e obra de Jorge Amado, a Fundação abriga e mantém há 33 anos uma exposição permanente sobre a vida do escritor, constituída das diversas edições de seus livros, uma extensa coleção de fotografias, cartazes e objetos que se relacionam com o autor e a sua obra. Além do conjunto de mais de 250.000 documen-



tos entre recortes de jornais, artigos científicos, primeiras edições, datiloscritos dos seus livros, prêmios, medalhas, etc. – farto material sempre à disposição de pesquisadores e estudiosos.

A instituição é considerada um ponto de referência na geografia cultural da cidade, realizando rotineiramente cursos, seminários, oficinas, ciclos de conferências, lançamentos de livros e exposições. Aliado a tudo isso, desde 2017 a Fundação

realiza a Festa Literária Internacional do Pelourinho - FLIPELÔ, que em suas três edições, já vem se consolidando como um dos maiores eventos literários do país.

Arte Popular no Brasil

SBH entrevista Vilma Eid, proprietária da Galeria Estação



Hepato Brasil - O que causou seu encanto pela arte?

Vilma Eid - Minha família sempre foi voltada para a arte. Minha avó pintava e minha mãe era escultora. Minha mãe nos incentiva mostrando livros de arte e nos presenteando, nas datas especiais, sempre com quadros ou esculturas.

HP - O que fez você desenvolver esse olhar para a arte do imaginário brasileiro? Por que não a arte contemporânea?

VE - Em uma dessas datas especiais, minha mãe me levou à já extinta galeria Cosme Velho para escolher um presente. Era minha primeira visita a uma galeria de arte e fiquei boquiaberta com a quantidade de quadros que cobriam as paredes. Um quadro com o tema de bois no campo chamou minha atenção.



Eu não sabia, mas era do pintor paulista José Antônio da Silva. Minha mãe e o galerista me desaconselharam a escolha. O artista era conhecido como pintor primitivista e ambos achavam que a obra não valorizaria. Acabei escolhendo outra obra, sem nunca ter esquecido aquela. Nos anos 80 soube que ele morava em São Paulo e resolvi conhecê-lo. Passei então a comprar seus quadros. Hoje penso que aquele olhar para a obra dele, naquela galeria foi meu primeiro insight para a chamada arte popular ou arte do imaginário.

HB - Sua galeria é conhecida pela descoberta de novos artistas, como você realiza a seleção? Costuma viajar por todos os cantos do Brasil?

VE - Viajei muito para conhecer artistas não eruditos no Brasil. Visitei várias vezes o Nordeste e o Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais. Comecei a perceber a diferença entre arte popular e artesanato e, através do meu trabalho na Galeria Estação, passei a evidenciar essa diferença. O artesão faz para o consumo e repete a fórmula bem sucedida. O artista, ao contrário, jamais faz duas obras iguais. Ele segue uma temática e seleciona uma mídia para trabalhar (madeira, tela, etc.) sem focar mercado. Faz pela necessidade de sua alma em criar.

HB - Como o mercado internacional vê a arte brasileira e, em particular, a arte que você representa?

VE - No mundo todo existem artistas autodidatas. Enquanto no Brasil chamamos de arte popular, em outros lugares como Europa e Estados Unidos, a nomenclatura usada é ArtBrut (arte dos doentes

mentais) ou Outsider Art (ao pé da letra, artistas fora do main stream). A realidade é que nossos artistas, são ainda pouco conhecidos mesmo em nosso território, no exterior, quase ninguém os conhece. Até os anos 70, os críticos escreviam sobre arte sem se preocupar com rótulos, acredito que, com o crescimento da arte contemporânea, outros segmentos foram esquecidos. No entanto, no mundo todo existem museus e galerias de arte que contemplam essas obras. Aqui, estamos ainda atrasados, focando principalmente a arte contemporânea. Minha escolha foi não trabalhar com a arte do imaginário. Costumo dizer que meu olho escolheu e, embora eu goste da boa arte de todos os períodos e vertentes, me apaixonei pelos não eruditos e segui em frente.

HB - E Nós brasileiros? Valorizamos a nossa arte popular?

VE - Inauguramos a Estação em 2004, desde então o mercado brasileiro abriu bastante os olhos. Tenho clientes colecionadores cada vez mais apaixonados pela arte popular e por nossos artistas. Até 2015 nos dedicamos à divulgação e descoberta desses artistas. Daí em diante, temo feito um trabalho promovendo o diálogo entre o erudito e o popular.

HP – Como você vê o espaço para exposições em galerias de arte diante da atual realidade do mundo digitalizado?

VE - Creio fortemente no mundo digital. É uma realidade sem volta, mas creio também que as galerias sempre existirão. Não há emoção quando você observa arte a partir da tela de um computador, nada substitui a emoção de estar, ao vivo, diante de uma obra de arte.

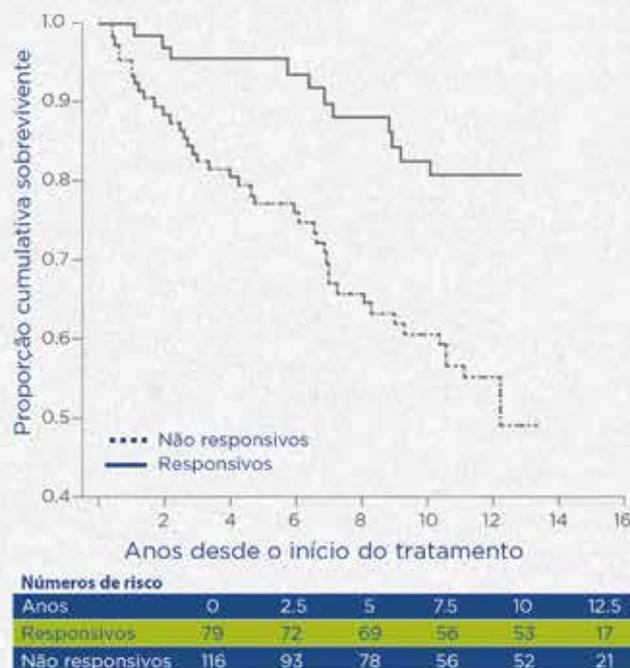


URSACOL®

ácido ursodesoxicólico

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

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



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 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

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 cujo nível permaneceram normais após um ano versus não respondores (P 0,033; teste de log-rank).

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

Ursacol® - ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 e 30 comprimidos. **Uso oral - Use adulto.** **Indicações:** Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou colelitíase sem colelitíase 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 super-saturação biliar de colesterol na análise de bile colhida por colelitíase funcional; tratamento da forma sintomática da cistite biliar primária; índice residual do coledoco no síndrome por-colelitíase; distúrbio na vigência da colestase ou por-colelitíase; doenças de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; hepatite colestática da síndrome icterícia para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase; alterações quantitativas e qualitativas da bile; indigestões. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum de seus excipientes; úlcera péptica ativa; doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, côlon e reto, que possam interferir com a circulação entero-hepática de sais biliares; cólicas biliares frequentes; inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar; obstrução do trato biliar; comprometimento 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 cólica biliar, Ursacol® não deve ser utilizado. No tratamento de cistite biliar primária em casos avançados (casos muito raros de descompartação da cistite hepática regressiva) permanentemente após a descontinuação do tratamento. Em pacientes com cistite biliar primária, em raros casos os sintomas clínicos podem piorar no início do tratamento, por exemplo, a cólera 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 raras doenças hereditárias de intolerância à galactose, deficiência de Lactase ou na absorção de glicose galactose, não devem tomar este medicamento. **Gravidez e lactação:** Mulheres em idade fértil devem ser tratadas se estiverem usando métodos contraceptivos não-hormonais ou anticoncepcionais orais com baixo teor de estrogênios. Contado 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 litase biliar. Uma gravidez em curso deve ser descontinuada 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 sais de alumínio. Estrogênios, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios aumentam a secreção hepática de colesterol, o que pode causar a formação de cálculos de colesterol e, portanto, podem ser prejudiciais no que se refere à ação do ácido ursodesoxicólico no tratamento de cálculos biliares. O ácido ursodesoxicólico pode afetar a absorção da ciclosporina pelos intestinos, podendo desta forma ser necessário ajustar a dose com base nos níveis de ciclosporina. Em casos isolados Ursacol® pode reduzir a absorção de ciclosporina. O monitoramento do resultado do uso simultâneo de nitroglicina e ácido ursodesoxicólico é recomendado, um aumento na dose de nitroglicina pode ser necessário. **Reações adversas:** fezes pastosas, diarreia, severa dor abdominal superior direita durante tratamento de cistite biliar primária; descompartação hepática foi observada em terapia de estágio avançado de cistite biliar primária que requer permanentemente após a descontinuação 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, cefaleia e vômitos, mal-estar, fadiga, dor de cabeça, inchaço, edema periférico, pressão, icterícia, angioedema e prurido. Outros eventos adversos foram descritos durante ensaios clínicos e em raros casos, a relação de causalidade com ácido ursodesoxicólico não foi estabelecida mas também não foi descartada: vômito, náusea, eructos, eructos, distensão, rash cutâneo, asma, elevação da creatinina, elevação da glicose sanguínea, leucopenia e trombocitopenia. **Posologia e administração:** Para uso profilático, com o intuito de se reduzir as características litogênicas de bile, a posologia média é de 3 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, intermitentemente e deve ser precedido por 3 a 4 meses após o despartamento comprovado radiologicamente ou equivamente dos mesmos cálculos. O tratamento não deve, entretanto, superar dois anos. Nas síndromes desépticas e na terapia de manutenção, geralmente são suficientes doses de 300 mg por dia, divididas em 2 a 3 administrações. Na terapêutica colestática da síndrome icterícia, o tratamento com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados de terapêutica litótica. As doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico, sendo em média de 600 mg ao dia. Na cistite biliar primária as doses podem variar de 10 a 16 mg/kg/dia de acordo com as estações 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 - (URSIVMSBLASZT2013)

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

Referências Bibliográficas: 1. Gastrointest. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of substance diseases of the liver. Arq Gastroenterol. 2015 Dec 5; Suppl 1: 15-46. 2. Lindstrom L, Et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(7):841-6.

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

0800-0177011
 Atendimento ao Consumidor

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Zambon