

Distúrbios da coagulação na cirrose hepática

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Distúrbios da coagulação na cirrose hepática.

Editores Científicos



LUCIANA LOFÊGO GONÇALVES

Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora do Departamento de Clínica Médica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.



REALIZAÇÃO:
**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Cortesia:



APOIO:

**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**



Atha Comunicação e Editora - Criação e Coordenação editorial
1atha@uol.com.br

Distúrbios da coagulação na cirrose hepática



Dr. Alberto Queiroz Farias

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.

CIRROSE HEPÁTICA COMO CAUSA DE HIPOCOAGULABILIDADE

As doenças hepáticas, em sua fase cirrótica, frequentemente evoluem com distúrbios da crase sanguínea. A natureza desses distúrbios é complexa e multifatorial em decorrência da interação dinâmica entre os sistemas pró-coagulante, anticoagulante e fibrinolítico. A cirrose hepática resulta em graus variados de déficit de fatores plasmáticos da coagulação (com exceção do fator VIII), disfunção e diminuição do número de plaquetas, disfunção endotelial e hiperfibrinólise^{1,2}. Condições associadas contribuem para agravar os distúrbios de coagulação. A insuficiência renal comumente associada à doença hepática avançada agrava a disfunção plaquetária. Infecções bacterianas levam à liberação de heparinóides endógenos, o que explica a piora de diversos parâmetros de coagulação durante episódios de infecções graves, em particular da peritonite bacteriana espontânea. Dentro dessa visão clássica, todos esses fatores se combinam para determinar um estado de hipocoagulabilidade^{1,2}. O conceito de que os distúrbios da coagulação na cirrose aumentam o risco de sangramento tem sido aceito na Hepatologia há várias décadas e os testes laboratoriais do *status* da coagulação utilizados para identificar pacientes de alto risco de sangramento, guiar a terapia hemostática e mesmo contraindicar a realização de procedimentos invasivos. Na última década, foram descritos mecanismos compensatórios, que permitiram mudar a visão clássica, até então dominante, estando claro que a cirrose pode estar associada tanto à hipocoagulabilidade quanto a hipercoagulabilidade¹.

CONCEITOS ATUAIS DA COAGULAÇÃO NA CIRROSE

Manutenção da adesão e agregação plaquetárias

As propriedades funcionais das plaquetas parecem ser mantidas na cirrose hepática por mecanismo compensatório caracterizado pelo aumento da produção endotelial de fator de von Willebrand (FvW) em decorrência da disfunção endotelial³. A composição multimérica do FvW é necessária para promover

a adesão plaquetária e é regulada pela protease ADAMTS-13, que cliva sua estrutura multimérica, servindo como mecanismo de regulação. Na cirrose hepática, tem sido documentado nível mais baixo da protease ADAMTS-13. Todavia, não está claro se a magnitude dessa redução seria suficiente, isoladamente, para produzir aumento compensatório da agregação plaquetária.

Reequilíbrio dos fatores plasmáticos: o papel dos anticoagulantes naturais

À medida em que ocorre piora da função hepática, ocorre gradual redução tanto dos fatores plasmáticos pró-coagulantes como dos anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor do fator tecidual), bem como diminuição da depuração de fatores ativados, levando a um reequilíbrio da coagulação. Esse frágil equilíbrio seria suficiente para manter a hemostasia, desde que não haja fatores concomitantes para rompê-lo. Essa situação tem sido referida na literatura como “Teoria das Margens Estreitas”, indicando que a hemostasia é mantida em limiar mais baixo^{4,5}. De fato, a ocorrência de sangramento cutâneo-mucoso espontâneo grave não é um evento marcante na cirrose hepática como costuma se apresentar em diferentes coagulopatias. Entretanto, condições como infecções, insuficiência renal e hiperfibrinólise interferem no equilíbrio entre os fatores pró e anticoagulantes, favorecendo o surgimento de sangramento.

Cirrose hepática como causa de trombose e hipercoagulabilidade.

Dados recentes documentam que pacientes com cirrose hepática não estão protegidos do risco de trombose e tromboembolismo apesar do alargamento dos valores do INR, contrariando o conceito clássico de “autoanticoagulação” na cirrose hepática⁶. Sugeriu-se que o mecanismo compensatório que leva ao reequilíbrio da coagulação pode levar ao predomínio da via pró-coagulante, o que caracterizaria um estado de hipercoagulabilidade. Analisando o potencial de geração de trombina na presença ou ausência de trombomodulina (principal ativador fisiológico da via da proteína C), observou-se que esse foi maior nos pacientes com cirrose que nos controles,

indicando a existência de resistência à ação da trombomodulina (i.e. proteína C). Tal resistência resultou em estado de hipercoagulabilidade, mesmo em pacientes classificados como *Child C*, comparável àquele observado na deficiência congênita da proteína C. Concluiu-se que a hipercoagulabilidade do plasma de alguns pacientes com cirrose parece resultar do aumento dos níveis do fator VIII (potente pró-coagulante envolvido na geração da trombina) e diminuição dos níveis de proteína C^{4,5}.

TESTES DE COAGULAÇÃO NA CIRROSE HEPÁTICA

Atividade de protrombina

Apesar de muito utilizados no manejo de pacientes cirróticos, os testes convencionais de coagulação, particularmente o tempo de protrombina (TP), não são eficazes em prever o risco de sangramento relacionado ou não a procedimentos. Esse fato pode ser explicado porque esses testes, baseados na dosagem da quantidade ou atividade de fatores plasmáticos, avaliam apenas os fatores pró-coagulantes e não avaliam a diminuição dos anticoagulantes naturais que ocorre paralelamente ao declínio dos pró-coagulantes^{7,8}. O TP avalia a eficiência do sistema extrínseco da coagulação, medindo a formação do coágulo plasmático, na presença de fosfolípide (tromboplastina), indicando concentração reduzida de um ou mais fatores da coagulação, causada por distúrbios hereditários, deficiência de vitamina K, doença hepática ou uso de medicamentos. O tradicional TP avalia 5% da geração de trombina. Significa que representa um bom marcador de perda de função hepática, porém não avalia adequadamente o risco de sangramento. Devemos ainda considerar que o mecanismo de reequilíbrio da coagulação permite geração normal de trombina, mesmo em pacientes com TP alargado. Deste modo, atualmente existe pouco entusiasmo e poucos dados a apoiar o uso clínico do TP como preditor de risco de sangramento⁹. Na tentativa de melhorar a reprodutibilidade do INR em portadores de cirrose hepática, foi descrita uma padronização metodológica diferenciada, denominada na literatura de INR-Liver⁹. A aplicabilidade deste teste ainda é limitada.

Tempo de sangramento

A utilidade clínica deste teste é controversa. Um estudo demonstrou que o tempo de sangramento prolongado correlacionou-se com o risco cinco vezes maior de sangramento após biópsia hepática; porém, outro estudo demonstrou que a correção do tempo de sangramento não reduziu o risco de hemorragia, de forma que a utilidade da sua determinação rotineira permanece controversa^(10,11).

TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado)

A determinação do TTPA serve para avaliar a via intrínseca da coagulação, prestando-se para a monitorização de pacientes sob terapia anticoagulante com heparina. Assim como o TP, o TTPA também tem valor limitado em prever sangramento em pacientes cirróticos.

Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas não apresenta relação linear com o risco de sangramento em pacientes com cirrose hepática, principalmente quando os valores são limítrofes ao valor de corte tradicional de 50.000/mm³. Entretanto, está bem documentado na literatura que os valores da contagem de plaquetas são críticos para a geração de trombina. Valores acima 56.000 plaquetas/mm³ são suficientes para que essa geração ocorra normalmente¹². Todavia, pelo fato dessa constatação *in vitro* não levar em conta a interferência de outros fatores como o aumento dos níveis do FvW e a atividade da protease ADAMTS-13, característicos da cirrose hepática, provavelmente *in vivo*, o valor limite deve ser ainda mais baixo.

Avaliação da fibrinólise

Não existe consenso na literatura em relação à melhor forma de diagnosticar hiperfibrinólise em portadores de cirrose hepática, pois a determinação ou dosagem de marcadores isolados costuma superestimar sua prevalência. Por exemplo, em pacientes com ascite, 93% apresentaram níveis elevados de dímero-D, em comparação a 33% daqueles sem ascite⁽¹³⁾. A avaliação pela tromboelastografia (TEG) poderia ser útil, pois permite a determinação do índice MA/A30 para diagnosticar fibrinólise clinicamente significativa.

Tromboelastografia

Os exames laboratoriais rotineiros são, em sua maioria, dosagens de proteínas plasmáticas ou determinação da sua atividade, e contagem de plaquetas, não avaliando o sistema fibrinolítico, os anticoagulantes naturais e a interação entre os dois sistemas que regulam a hemostasia. Por outro lado, a tecnologia atualmente disponível no mercado permite superar esses inconvenientes de forma rápida e eficaz, mediante a realização de análise computadorizada da coagulação em tempo real com a utilização do tromboelastógrafo. Essa análise dinâmica resulta em diagnósticos mais acurados dos distúrbios de coagulação, permitindo melhor estratificação do risco de sangramento. Uma observação interessante é que o padrão da tromboelastografia não se correlaciona necessariamente com a redução da protrombina¹⁴. "As figuras 1 a 3 mostram a interpretação da tromboelastografia (TEG)".

Estudos clínicos

Estudos clínicos iniciais demonstraram relação direta entre alteração dos exames de coagulação e risco aumentado de sangramento após a realização de procedimentos invasivos. Nos estudos mais recentes, não se documenta uma relação direta e clara entre esses fatores^(10,11). Uma situação comum na prática é a necessidade de indicar e realizar ligadura elástica de varizes esofágicas em pacientes que apresentam redução da atividade da protrombina ou da contagem de plaquetas. Um estudo com 150 pacientes não demonstrou diferença na incidência de sangramento após ligadura em pacientes que apresentavam INR alargado ou plaquetopenia. Do mesmo modo, testes expandidos de coagulação não foram capazes de prever a ocorrência de sangramento¹⁵.

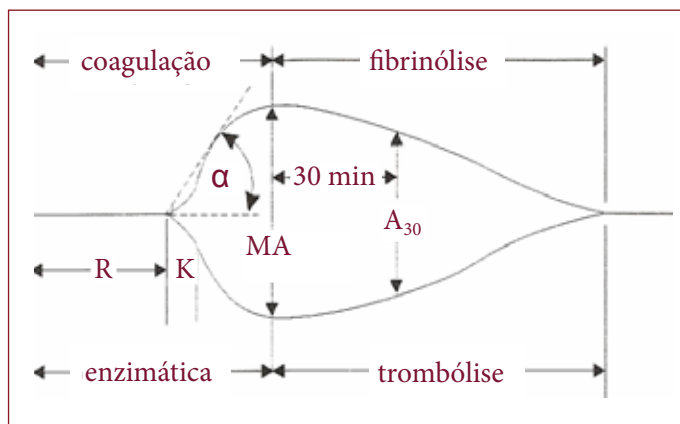


Figura 1. Curva gerada na tromboelastografia

Parâmetro (valor normal)	Interpretação	Correlação
R (6,0-8,0 min)	Tempo do início do teste até formação de fibrina	TP, TTPA
K (4,0-7,0 min)	Tempo de formação do coágulo	Fibrinogênio
Ângulo α (32,0-47,0 graus)	Medida da rapidez e estabilização da fibrina formada	Fibrinogênio
MA (32,0-40,0mm)	Máxima atividade da função plaquetária	Agregação plaquetária
G (2,5-3,0dyn/cm ²)	Avalia a força do coágulo. Conversão algorítmica do MA	Agregação plaquetária
LY30 (< 7,5%)	Medida da lise do coágulo após 30 min da sua formação	Dímero-D

Figura 2. Interpretação dos parâmetros da TEG.

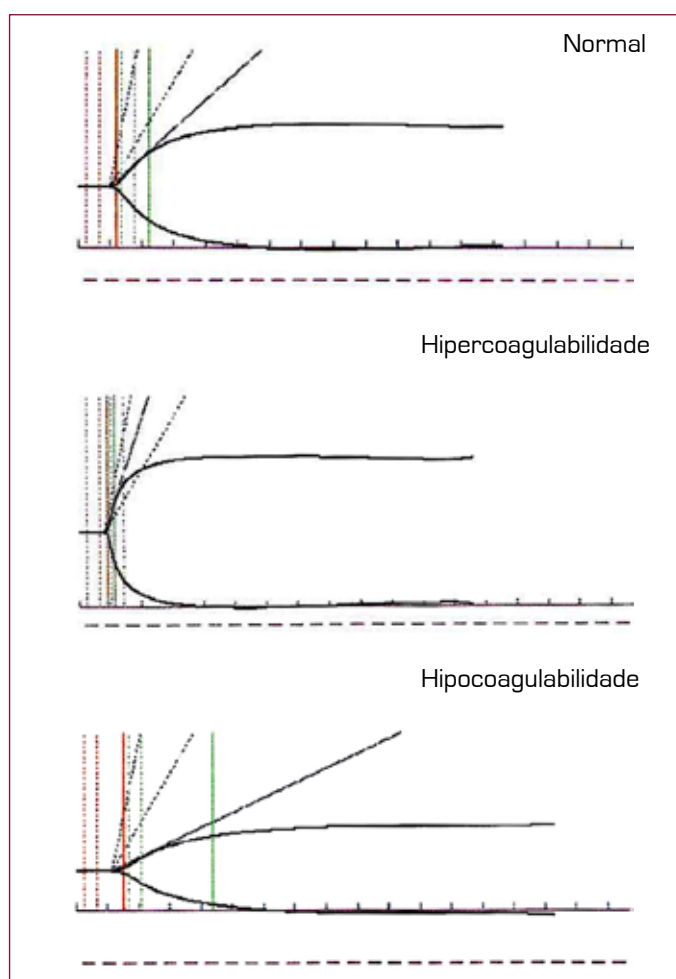


Figura 3. Padrões de tromboelastografia

Referências

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-56.
2. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006;44:1039-46.
3. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44:53-61.
4. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41:553-8.
5. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105-11.
6. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1524-8.
7. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009;13:55-61.
8. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:141-8.
9. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*. 2007;46:520-7.
10. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumph E, et al. Is a prolonged bleeding time associated with an increase risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost*. 1999;81:378-81.
11. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*. 1981;26:388-93.
12. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006;44:440-5.
13. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3218-24.
14. Srinivasa V, Gilbertson LI, Bhavani-Shankar K. Thromboelastography: where is it and where is it heading? *Int Anesthesiol Clin*. 2001;39:35.
15. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, Flores da Rocha TR, Soares E Silva CS, Dos Santos Bomfim V, Felga G, Barbosa WF, Kassab F, Polli DA, Carrilho FJ, Farias AQ. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation.

Colestase induzida por estrógenos



Dr. Eduardo Cançado

Médico Gastroenterologista, Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP.

O estrógeno, mais especificamente o 17- α etinilestradiol (EE), é reconhecidamente um agente causador de colestase intra-hepática da gravidez, após administração de contraceptivos orais ou durante a terapia de reposição hormonal após a menopausa. A colestase induzida pelo EE é decorrente de alterações nas frações do fluxo biliar dependente ou não dependente de sais biliares. Em geral, é reversível após a descontinuação de sua administração ou após a interrupção da gravidez.

Experimentalmente em ratos selvagens tratados com EE, a secreção biliar tanto de ácidos biliares como a de colesterol está marcadamente diminuída derivada de ação agonista sobre os receptores α de estrógenos (ER- α). Os receptores nucleares entero-hepáticos [farnesoide X (FXR) pregnane X (PXR) e receptor de androsterona ativo/constitutivo (CAR)], que são importantes em manter a homeostase de ácidos biliares e em proteger o fígado da toxicidade de sais biliares, parecem não estar envolvidos na regulação da expressão de transportadores de sais biliares e na biossíntese de genes de enzimas após a exposição ao EE. Esses resultados sugerem que a repressão de transportadores hepáticos mediada por ER- α e as alterações da biossíntese de ácidos biliares contribuiriam mais com a hepatotoxicidade induzida por EE. Dessa forma o desenvolvimento de drogas com função antagonista aos ER- α poderia oferecer tratamento alternativo às colestases¹.

Outro mecanismo potencialmente envolvido na colestase induzida pelo EE é a infrarregulação de aquaporina 8 (AQP8) presumivelmente por degradação mediada em lisossomos. A diminuição da expressão de AQP8 na membrana canalicular está associada à alteração da permeabilidade osmótica da membrana à água. As evidências existentes são de que o defeito na expressão funcional canalicular de AQP8 contribua como mecanismo para disfunção secretória de hepatócitos na colestase induzida por estrógeno².

Por outro lado, mulheres que desenvolvem colestase por estrógenos e seus familiares do sexo feminino são mais suscetíveis a esses mesmos tipos de colestase, além de colestases genéticas associadas a mutações responsáveis pelas formas de colestase intra-hepática progressiva familiar quando em homozigose.

Mutações no gene ABCB4 (codificador da proteína MDR3 – *multiple drug resistance*), associadas à colestase intra-hepática familiar progressiva do tipo 3, têm sido implicadas no desenvolvimento de colestase induzida por estrógenos. Casos associados à deficiência de MDR3 apresentam níveis elevados de gamaglutamil transferase (GGT)³. Todavia, a maioria das mulheres com colestase sem mutações do gene ABCB4 exibe níveis normais de GGT, o que sugere um mecanismo patogênico diferente nesse grupo de pacientes, como mutações nos genes ABCB11 e ATP8B1.

Disfunções na bomba exportadora de sais biliares [BSEP, codificada pelo gene ABCB11 cujas mutações em homozigose são responsáveis pela colestase intra-hepática familiar progressiva do tipo 2 ou colestase intra-hepática recorrente benigna tipo 2 ou disfunções na proteína 2 (codificada pelo gene ABCC2)] associada com a resistência a múltiplas drogas [MRP2]] têm sido consideradas na patogênese da colestase hormonal. Polimorfismo no gene ABCB11, 1331T>C, é fator de suscetibilidade para o desenvolvimento de colestase induzida por estrógeno enquanto essa associação não foi registrada para polimorfismos no gene ABCC2⁴.

Mutações em homozigose do gene ATP8B1 (codificador de uma ATPase do tipo P) são responsáveis pela colestase intra-hepática progressiva familiar tipo 1 ou colestase intra-hepática recorrente benigna cuja apresentação fenotípica depende do tipo de mutação encontrada. Mutações em heterozigose do gene ATP8B1 foram descritas na colestase intra-hepática da gravidez e por essa razão pode-se estender o conceito de que esses tipos de mutações também justificariam o desencadeamento de colestase pelo EE⁵.

Não há tratamento efetivo para colestase induzida por droga exceto a retirada da droga. Estudo de pequena série de casos sugeriu que o ácido ursodesoxicólico (AUDC) poderia ser benéfico em algumas formas de colestase induzida por droga⁶. O principal mecanismo de ação nesses pacientes seria a estimulação da secreção hepatobiliar. Outra possibilidade seria a melhora da atividade de transporte da proteína MRP2, provavelmente derivada de aumento direto de sua função e

não a partir da restauração dos seus níveis de expressão⁷. Experimentos *in vitro* e *in vivo* indicam que o AUDC diminui as vias metabólicas envolvidas na glicuronidação do EE e consequentemente reduz a formação do derivado glicuronídeo de EE, metabólito considerado responsável pela colestase⁸. Nesse sentido, a administração de galactosamina poderia ser benéfica, pois sua administração preveniu parcialmente a colestase induzida por EE por mecanismo envolvendo diminuição desse metabólito⁹.

O ácido 6-etil quenodesoxicólico, ácido biliar semissintético e potente ligante do FXR, também protege contra os efeitos colestáticos do EE. Essa informação suporta a noção que o

desenvolvimento de potentes ligantes do FXR poderia também representar nova abordagem no tratamento das colestases¹⁰. Experimentalmente em ratos com colestase induzida por EE, a administração de espironolactona conjuntamente com o estrógeno parcialmente preveniu a diminuição do fluxo biliar e a excreção biliar de glutathione e de glicuronídeo de acetaminofen, achados associados com suprarregulação da proteína MRP2¹¹.

Embora o tratamento das colestases induzidas por estrógenos tenha indicação limitada e deva ser considerado ainda experimental, estudos esclarecendo a patogênese da doença podem introduzir novas abordagens terapêuticas nessa área.

Referências

1. Yamamoto Y, Moore R, Hess HA, Guo GL, Gonzalez FJ, Korach KS, et al. Estrogen receptor alpha mediates 17alpha-ethynylestradiol causing hepatotoxicity. *J Biol Chem*. 2006;281(24):16625-31.
2. Carreras FI, Lehmann GL, Ferri D, Tioni MF, Calamita G, Marinelli RA. Defective hepatocyte aquaporin-8 expression and reduced canalicular membrane water permeability in estrogen-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(3):G905-12.
3. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyermann C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump [ABCB11] and multidrug resistance p-glycoprotein 3 [ABCB4, MDR3] in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics*. 2004;14(2):91-102.
4. Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol*. 2008;14(1):38-45.
5. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2005;54(6):829-34.
6. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, Gilbert-Barness E, et al. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):469-73.
7. Crocenzi FA, D'Andrea V, Catania VA, Luquita MG, Pellegrino JM, Ochoa JE, et al. Prevention of Mrp2 activity impairment in ethinylestradiol-induced cholestasis by ursodeoxycholate in the rat. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(7):888-91.
8. Sánchez Pozzi EJ, Crocenzi FA, Pellegrino JM, Catania VA, Luquita MG, Roma MG, et al. Ursodeoxycholate reduces ethinylestradiol glucuronidation in the rat: role in prevention of estrogen-induced cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(1):279-86.
9. Crocenzi FA, Pellegrino JM, Catania VA, Luquita MG, Roma MG, Mottino AD, et al. Galactosamine prevents ethinylestradiol-induced cholestasis. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(6):993-7.
10. Fiorucci S, Clerici C, Antonelli E, Orlandi S, Goodwin B, Sadeghpour BM, et al. Protective effects of 6-ethyl chenodeoxycholic acid, a farnesoid X receptor ligand, in estrogen-induced cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(2):604-12.
11. Ruiz ML, Villanueva SS, Luquita MG, Ikushiro S, Mottino AD, Catania VA. Beneficial effect of spironolactone administration on ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat: involvement of up-regulation of multidrug resistance-associated protein 2. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(11):2060-6.



URSACOL

ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase¹⁻⁶

Apresentações: caixas contendo 20 comprimidos de 50, 150 e 300 mg de ácido ursodesoxicólico



Referências Bibliográficas: 1. Hirschfield GM *et al.* Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481-1496. 2. Trauner M & Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8):979-96. 3. Van Erpecum KJ *et al.* Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med*. 1993;43(5-6):233-8. 4. Palma J *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J. Hepatology*. 1997; 27: 1022-1028. 5. Podda M *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 1044-1050. 6. Attili AF *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatology*. 1994;20:315-320.

Ursacol®, ácido ursodesoxicólico. Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcúlosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

Contraindicações: *icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

Precauções e advertências: - *Gerais: os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento.* - *Gravidez e/ou lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

Interações medicamentosas: com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.

Reações adversas: diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. **Posologia e administração:** a dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - *Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses.* - *Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia.* - *Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento.* - *Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática.* - *Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses.* - *Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina.* **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

0800-0177011

Atendimento ao Consumidor

Zambon