

# Programa de Educação Médica Continuada



**Doença hepática gordurosa  
não alcoólica**

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**



# Editorial

*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 o apoio 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: a “Doença hepática gordurosa não alcoólica”.*

João Galizzi Filho  
Presidente

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



# Doença hepática gordurosa não alcoólica



## Helma Pinchemel Cotrim

Professora Adjunta – Doutora da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Coordenadora do Grupo de Estudos da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica da Sociedade Brasileira de Hepatologia

## Introdução

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é seguramente antiga, contudo de interesse científico e clínico bem mais recente. Há muitas décadas já se descrevia uma maior frequência de cirrose hepática em necrópsias de obesos, e, quando no quadro histológico destes pacientes predominava esteatose associada a achados necro-inflamatórios, o diagnóstico de hepatite alcoólica era feito sem hesitação, mesmo quando não havia história de etilismo crônico. Posteriormente, alterações histológicas similares às da hepatite alcoólica foram descritas em pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia de *bypass* intestinal, para tratamento de obesidade grave, chamando a atenção mais uma vez para a possibilidade desta forma de doença do fígado em não etilistas.

Em 1980, Ludwig e colaboradores<sup>(1)</sup> sugeriram a denominação de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ou *nonalcoholic steatohepatitis (NASH)* para essa doença e a definiram como uma condição clínico-patológica, que apresentava dados histológicos similares aos encontrados na hepatite alcoólica, em pacientes sem história de alcoolismo crônico.

A EHNA/NASH é hoje considerada a forma mais progressiva da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), condição clínica multifatorial e de amplo espectro clínico-histológico, que inclui a esteatose, a esteato-hepatite, a cirrose e o carcinoma hepatocelular.

## Epidemiologia

A prevalência da DHGNA ao redor do mundo parece sofrer influência tanto de variações geográficas como do tipo de estudos realizados, se considerados dados de necrópsias, biópsias ou métodos de imagem<sup>(2)</sup>.

Estima-se que entre 10 e 51% dos indivíduos com peso normal sejam portadores de DHGNA, razão pela qual vem sendo considerada a mais freqüente doença de fígado da atualidade. Ocorre em qualquer idade, incluindo crianças e adolescentes, sem predomínio de sexo, e está relacionada a diversos fatores de risco, considerados como primários.

## Fatores de risco primários

Os mais freqüentes são obesidade, *diabetes mellitus* tipo II e hiperlipidemia. Como estes fatores comumente se associam à Síndrome Metabólica (hipertensão arterial, obesidade, hiperglicemia e dislipidemia - HDL colesterol baixo e triglicérides alto) tem sido sugerido que a DHGNA (esteatose e/ou esteato-hepatite) seja considerada como mais um dos componentes desta síndrome<sup>(3,4)</sup>.

## Fatores de risco secundários

a) Cirurgias abdominais como derivação bilidigestiva, gastroplastia ou *bypass* jejuno-ileal, ressecção extensa do intestino delgado; b) Drogas e entre elas a amiodarona, nifedipina, tamoxifeno, cloroquina, corticosteróide e estrógenos; c) Exposição crônica a produtos químicos<sup>(5)</sup>;

d) Lipodistrofia, doença de Wilson, abetalipoproteinemia, galactosemia, tirosinemia, doença de Weber-Christian e doença celíaca; e) vírus C da hepatite (VHC). Na relação entre o VHC e a DHGNA é descrita uma maior frequência do genótipo 3 do VHC, que parece ter um papel no desenvolvimento da esteatose.

## Patogênese

Com base em estudos clínicos e experimentais, vários mecanismos e múltiplos fatores têm sido propostos para explicar patogênese da DHGNA<sup>(6,7)</sup>.

A teoria das etapas ou “hits” considera que no desenvolvimento da DHGNA inicialmente aparece a esteatose, e nas etapas seguintes a esteato-hepatite, fibrose e cirrose, que pode se associar ao carcinoma hepatocelular.

Na etapa inicial a resistência à insulina (RI) e o hiperinsulinismo podem contribuir para a esteatose hepática por diferentes mecanismos: a) favorecimento da lipólise periférica, com aumento de captação de ácidos graxos pelo fígado; b) estímulo da síntese hepática de ácidos graxos; c) interferência na  $\beta$ -oxidação mitocondrial de ácidos graxos, que induz a um maior acúmulo destes ácidos livres e esterificados no fígado.

Na etapa seguinte, ou desenvolvimento da esteato-hepatite, há envolvimento de vários fatores: produção anormal de citocinas, estresse oxidativo, PPAR $\alpha$  (*roxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* ) e alterações no metabolismo do ferro. Entretanto, é também possível, que as alterações que acompanham a resistência à insulina tenham participação na patogênese da esteato-hepatite. Entre estas, as alterações nos níveis de leptina, liberação de citocinas

como interferon, TNF- $\alpha$  e interleucina-10 e o aumento da expressão da CYP2E1 – uma lipoxigenase microsomal.

## Quadro clínico

Estima-se que 40 a 100% dos indivíduos portadores de DHGNA sejam assintomáticos. Os sintomas são, na maioria, inespecíficos, como desconforto no epigástrio ou no hipocôndrio direito. O dado mais comum ao exame físico é hepatomegalia, mas no estágio de cirrose a DHGNA pode apresentar sinais de insuficiência hepática.

As alterações bioquímicas mais frequentes são as alterações nos níveis séricos das aminotransferases (ALT e AST) e da GGT [gama-glutamil-transpeptidase]. Estas alterações atingem em geral níveis entre 1,5 a 3,0 vezes o valor de referência. Albumina e bilirrubina geralmente encontram-se dentro dos limites da normalidade. Ferritina sérica pode estar elevada, mas a maioria dos casos tem saturação de transferrina normal.

## Diagnóstico

Existem critérios que podem contribuir para o diagnóstico de DHGNA: a) história negativa ou de ingestão ocasional de bebidas alcoólicas (igual ou menor do que 140 g de etanol por semana); b) presença de esteatose hepática em ultra-sonografias ou em outro método de imagem; c) investigação negativa para as principais doenças hepáticas (hepatite pelos vírus B e C, hepatite auto-imune e doenças metabólicas como hemocromatose).

Entretanto, somente a biópsia hepática é capaz de definir o espectro histológico da DHGNA: esteatose, esteato-hepatite e cirrose.

**AVALIAÇÃO CLÍNICA:** Deve incluir a história sobre consumo de álcool, informações sobre o uso de drogas, medicações, exposição a toxinas ambientais e antecedentes epidemiológicos associados aos vírus da hepatite.

O exame físico deve ser completo, com atenção especial para os níveis da pressão arterial, índice de massa corpórea e circunferência da cintura. Nos casos de doença mais avançada, atenção à presença de hepatomegalia e sinais de insuficiência hepática (teleangectasias, ginecomastia e eritema palmar e icterícia).

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL:** Deve incluir a dosagem das aminotransferases (ALT e AST), GGT, fosfatase alcalina, função hepática (TP, albumina) e bilirrubinas. O perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides), níveis séricos de glicemia e insulina devem também constar da avaliação porque ajudam a identificar fatores de risco e caracterizar a síndrome metabólica.

**MÉTODOS DE IMAGEM:** Ultra-sonografia (USG) é considerada o método de escolha para diagnóstico de esteatose. Sua especificidade é estimada de 93% para detectar esteatose hepática intensa, embora seja menor quando a esteatose é considerada leve.

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) não são mais específicos para diagnóstico de esteatose do que a USG. A RNM é recomendada quando há necessidade de se fazer diagnóstico diferencial entre esteatose hepática focal e nódulos hepáticos malignos.

**BIÓPSIA HEPÁTICA:** A biópsia hepática é importante para o estadiamento da DHGNA, e para orientar o prognóstico e a terapêutica da DHGNA. Entretanto, a indicação da biópsia é consenso apenas em protocolos de investigação científica. Na rotina clínica, seu papel continua em discussão. Recomenda-se nesse casos, que a indicação seja individualizada e discutida com o paciente, analisando-se a relação custo-benefício do procedimento e considerando-se a sua importância para o diagnóstico e decisão terapêutica.

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA:** São várias as propostas para o diagnóstico histológico da DHGNA, e a mais recente é a da Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network<sup>(7)</sup>.

As Sociedades Brasileiras de Patologia (SBP) e de Hepatologia (SBH), considerando parâmetros como esteatose, inflamação lobular, balonização hepatocelular e fibrose, recomendam a seguinte classificação para a DHGNA:

1) ESTEATOSE ISOLADA;

2) ESTEATO-HEPATITE (EHNA/NASH): quando as seguintes alterações estiverem presentes: a) esteatose (predominantemente macrovacuolar) + balonização hepatocelular; b) esteatose (predominantemente macrovacuolar) + fibrose perissinusoidal, mais acentuada em zonas 3.

Para o estadiamento:

- Grau 0: esteatose pura;
- Grau 1: fibrose limitada às áreas perivenulares e/ou perissinusoidais (zonas 3);
- Grau 2: fibrose perivenular com septos;
- Grau 3: septos fibrosos unindo estruturas vasculares com esboço de nódulos;
- Grau 4: cirrose.

## Diagnóstico diferencial

As principais causas das doenças hepáticas devem ser avaliadas: hepatite B (HBsAg) e C (anti-VHC); hepatite auto-imune (auto-anticorpos: antinúcleo, antímúsculo, antimitocôndria e anti-LKM); doença de Wilson (ceruloplasmina cobre sérico e urinário); deficiência de alfa 1 antitripsina; hemocromatose (ferritina, saturação de transferrina). Quando indicada, a determinação das mutações dos genes da hemocromatose (C282Y e H63D).

## Tratamento

A orientação do estilo de vida baseada em hábitos alimentares saudáveis, dietas equilibradas e atividade física regular têm sido consideradas as medidas mais eficazes de tratamento de pacientes com DHGNA.

O controle de fatores metabólicos, como obesidade, diabetes e dislipidemia, é recomendado, utilizando-se quando necessários medicamentos indicados no tratamento específico destas condições metabólicas.

A redução ponderal deve ser gradual. A perda de peso acelerada pode produzir efeitos reversos, levando a uma maior agressão hepática.

Os exercícios físicos parecem modificar a estrutura dos músculos esqueléticos e reduzir a resistência à insulina (RI). Entretanto, estima-se que apenas um terço dos pacientes conseguem redução da RI somente com exercícios.

## Drogas

Os resultados dos diversos ensaios terapêuticos já desenvolvidos mostram melhora bioquímica e até histológica em alguns deles<sup>(8,9,10)</sup>.

Entretanto, para a comprovação da eficácia das drogas são necessários estudos controlados e com maior número de pacientes. Por isso, recomenda-se que os pacientes com DHGNA sejam tratados em protocolos.

Entre os medicamentos estudados estão aqueles denominados sensibilizadores de insulina (pioglitazona, rosiglitazona e metformina), que alguns estudos mostram melhora bioquímica e histológica. O ácido ursodesoxicólico é uma droga com potencial de eficácia, porque possui mecanismos de ação que podem ser benéficos na DHGNA. Entretanto, mais estudos talvez com doses mais elevadas ou com a sua associação de drogas necessitam ser realizados.

Drogas antioxidantes como a vitamina E, *betaine*, N acetilcisteína, S adenosil-metionina e alguns suplementos dietéticos ou probióticos também têm sido utilizadas no tratamento da DHGNA, contudo os resultados dos estudos, na sua maioria, mostraram apenas melhora dos parâmetros bioquímicos. Mais recentemente foi sugerido o uso de antagonistas do receptor da angiotensina II em pacientes com DHGNA e hipertensão arterial.

## Tratamento cirúrgico

As cirurgias bariátricas têm sido utilizadas para o controle da obesidade mórbida. No passado, a utilização do *bypass* jejuno-ileal foi associada ao desenvolvimento de esteatose e esteato-hepatite. Com as técnicas cirúrgicas atuais e o cuidado com a perda de peso lenta e progressiva parece diminuir este risco, contudo estudos prospectivos de pacientes obesos tratados com cirurgia são considerados

necessários para conclusões a respeito da sua repercussão na DHGNA.

## Tratamento da DHGNA secundária

Na DHGNA relacionada ao uso de medicamentos, o grau de toxicidade deve ser criteriosamente avaliado. Para a suspensão das drogas deve-se considerar o grau e tipo de agressão hepática e o custo-benefício desta conduta. É importante considerar a doença que está sendo tratada, a necessidade de manutenção da terapêutica e as alternativas existentes para o tratamento.

Em pacientes com DHGNA relacionada à exposição a produtos petroquímicos, tem sido observada melhora do perfil bioquímico e dos padrões histológicos após o afastamento do trabalho ou da área de exposição. Contudo, este afastamento deve ser criterioso, sob o risco de trazer problemas sociais e econômicos tanto para o trabalhador envolvido quanto para as empresas.

## Transplante de fígado

O transplante de fígado deve ser considerado quando os pacientes com DHGNA desenvolvem insuficiência hepática. Os resultados iniciais são considerados satisfatórios, embora a esteatose e a esteato-hepatite possam recorrer no fígado transplantado.

## História natural

A DHGNA apresenta amplo espectro potencial de evolução para formas mais graves como cirrose. Entretanto, ainda não está bem definida sua história natural e prognóstico. São considerados como principais preditores de progressão da doença ou maior probabilidade de evolução para fibrose a idade maior que 45 anos, o índice AST/ALT > 1, e a presença de obesidade e/ou diabetes<sup>(11)</sup>.

## Bibliografia

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. Bedognoni G; Miglioli I; Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
3. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 3143-3421.
4. Cotrim, HP Carvalho, FM; Siqueira, AC; Lordelo, M; Rocha, R; Freitas, LA. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2005; 294 (13): 1618-1620.
5. Day CP & James OF. *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.
6. Neuschwander-Tetri BA & Caldwell SH. *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference*. *Hepatology* 2003; 37(5): 1202-
7. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F et al. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2003; 37 (4): 917-23.
8. Kleiner De; Brunt EM; Van nata M et al. Design and Validation of Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. The Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Hepatology* 2005; 41: 1313 - 1321.8.
9. Cortez- Pinto H, Moura MG, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J of Hepatology* 2006; 44:197-208.
10. Siebler J ; Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006 12 9140: 2161- 2167.
11. Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.

# Estudo comentado

Jorge Segadas Soares

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ  
Coordenador do Ambulatório de Hepatologia do HUCFF - UFRJ

## Excellent long term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid

Pares A, Caballeria L, Rodes J. *Gastroenterology*.2006; 130: 715-20.

A cirrose biliar primária (CBP) é uma colangite destrutiva, não supurativa, crônica, de provável etiologia autoimune, caracterizada por destruição granulomatosa dos ductos biliares interlobulares e septais, levando a ductopenia e conseqüente colestase, fibrose e cirrose. É uma doença rara, com prevalência de 40 a 150 casos/milhão, predominando em mulheres (9:1). Tem evolução lenta e progressiva para cirrose, evoluindo em 7 a 15 anos para insuficiência hepática. Por muitos anos várias drogas para o tratamento da CBP foram avaliadas em estudos clínicos: ácido ursodesoxicólico, azatioprina, penicilamina, ciclosporina, clorambucil, silimarina, colchicina, corticosteróides. O medicamento que tem apresentado melhores resultados é o ácido ursodesoxicólico, sendo aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento da CBP nos Estados Unidos.

A maioria dos estudos avaliando este medicamento tem mostrado uma evidente melhora nas enzimas de colestase (fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase). Há achados conflitantes em relação à melhora da sobrevida nos pacientes tratados. Uma possível justificativa para estes achados é o fato de que os estudos clínicos para avaliar a eficácia do ácido ursodesoxicólico na CBP são difíceis de realizar, pois esbarram em dificuldades metodológicas como a baixa prevalência da doença, pequeno tamanho amostral, tempo de evolução prolongado da doença, falta de homogeneidade em relação ao estágio da doença nas coortes estudadas. Os parâmetros que melhor avaliam a eficácia do tratamento são a histologia, a necessidade de transplante hepático e a sobrevida.

O grupo de hepatologistas do Hospital Clinic de Barcelona apresenta os resultados de um estudo que avaliou o efeito do tratamento da Cirrose Biliar Primária com ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/dia) na sobrevida de 192 pacientes portadores de CBP, tratados por longo período (média de 6,8 anos e mediana de 7,5 anos). Todos os pacientes tinham anticorpo antimitocôndria positivo e histologia hepática compatível com CBP. Para avaliar o efeito do medicamento sobre a evolução da doença, os autores compararam a sobrevida dos pacientes tratados com aquela estimada pelo modelo matemático de estimativa de sobrevida na CBP desenvolvido e validado na Clínica Mayo (*Hepatology* 1989; 10: 1-7; *Hepatology* 1996; 23: 1148-1153). Este modelo utiliza cinco variáveis (idade, bilirrubina, albumina, tempo de protrombina e edema) e estima a chance de sobrevida do paciente com CBP em até 7 anos. O estudo também comparou a sobrevida dos pacientes tratados (G1 e G2) com a sobrevida da população espa-

nhola pareada por sexo e idade. Os pacientes tratados com ácido ursodesoxicólico foram subdivididos em dois grupos: respondedores bioquímicos, ou G1, e não respondedores bioquímicos, ou G2. O grupo G1 foi constituído por aqueles que apresentaram queda de pelo menos 40% dos valores basais da fosfatase alcalina no primeiro ano de tratamento e o grupo não respondedor bioquímico (G2) era formado pelos que não apresentaram esta queda. Para avaliar o efeito do tratamento, foi comparada a sobrevida de cada grupo com aquela estimada pela equação da Clínica Mayo e também com a sobrevida da população espanhola pareada por sexo e idade. Os resultados mostraram que 61% (117/192) dos pacientes responderam ao tratamento. Neste grupo 3,4% (4/117) morreram, enquanto que no grupo de não respondedores 17,3% (13/75) morreram ou necessitaram de transplante (falha terapêutica). Os dados pré-tratamento que estavam associados com a não resposta (G2), foram bilirrubina mais elevada (1,2 vs 0,8 mg/dl) albumina mais baixa (4,14 vs 4,29 g/dl) e pontuação mais elevada na equação da Clínica Mayo (4,55 vs 4,12). A sobrevida livre de transplante ou morte encontrada para os pacientes tratados (G1+G2) foi melhor do que a esperada no modelo da Clínica Mayo, porém menor do que da população espanhola. Quando comparamos separadamente os grupos de respondedores (G1) e de não respondedores (G2), a sobrevida no grupo de respondedores foi superior àquela prevista pela equação da Clínica Mayo ( $p<0,001$ ) e semelhante à esperada para a população espanhola ( $p=0,15$ ). Já no grupo de não respondedores (G2) a sobrevida foi maior do que a esperada pelo modelo da Clínica Mayo ( $p<0,001$ ), porém pior do que a esperada para a população espanhola ( $p<0,001$ ). A análise multivariada identificou três fatores independentes de pior prognóstico: albumina abaixo de 3,8 g/dl, estágio histológico acima de 3 e ausência de resposta bioquímica ao tratamento.

Este estudo mostra que o tratamento de pacientes portadores de CBP, com ácido ursodesoxicólico, melhora a sobrevida em relação àquela estimada pela equação da Clínica Mayo, sendo a melhor resposta a encontrada no grupo que apresentou resposta bioquímica no primeiro ano de tratamento e que é semelhante à da população espanhola. Este trabalho utilizando a dose de 15 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, com um tamanho amostral adequado e tempo de tratamento prolongado, vem se somar a outros estudos que já tinham demonstrado um aumento da sobrevida e adiamento da necessidade de indicação de transplante hepático nos pacientes com CBP tratados com ácido ursodesoxicólico.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

