DOENÇA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA DO FÍGADO

REUNIÃO MONOTÉMATICA DA SBH – 2012

Em maio de 2012, realizou-se no Rio de Janeiro, a 2ª. Reunião Monotemática sobre a DHGNA, organizada pela SBH, com a participação de hepatologistas e pesquisadores da doença do Brasil e do exterior. Contou também com uma expressiva presença de médicos e profissionais das diversas áreas da saúde de todo o país, todos contribuindo e enriquecendo as discussões.

A programação foi vasta, e os principais aspectos da DHGNA abordados, tendo como base as apresentações dos palestrantes, serão resumidos a seguir:

1- EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que prevalência da DHGNA ao redor do mundo varia de 20 a 30% (Williams CD et al/2011). Entretanto, esses índices podem sofrer variações e influências dos diversos métodos empregados para o diagnóstico da doença, isto é, dados de necropsias, biópsias, ultrassonografias e enzimas hepáticas. A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) tem uma frequência estimada em 3-15%. NASH em indivíduos com ALT/AST elevadas ocorre em 43-55% dos casos; em obesos graves, em 49-75%, e em doadores de fígado ocorre Europa em 3-16%, e nos EUA em 5-15%. No Brasil, a prevalência da DHGNA não é conhecida, mas a de esteatose, avaliada por ultrassonografia está estimada em 18% (Cotrim HP et al/2010; Parise E et al/2003). Em análise de biópsias hepáticas de obesos graves, a frequência de esteatose, NASH e cirrose foram, respectivamente, de 48%, 37% e 5% (SBH/2009).

2- DHGNA EM DIFERENTES POPULAÇÕES

2 a. OBESOS: considerada uma epidemia mundial, a obesidade é o principal fator de risco para DHGNA. Tem nessa população uma prevalência estimada em 75-80%. Nos obesos grave (IMC>35Kg/m2) a prevalência estimada é de 90-100%.

Associa-se com frequência à síndrome metabólica, e a maior risco de doenças cardiovasculares. No entanto, muitas questões sobre a relação entre obesidade e DHGNA vêm sendo discutidas. Entre essas podem ser apontadas o fato de alguns pacientes apresentarem apenas esteatose, e outros pacientes apresentarem NASH com evolução para cirrose; o papel da inflamação do intestino; e a influência da microbiota na gênese da DHGNA. Assim além da obesidade, devem contribuir para o desenvolvimento da doença hepática outros fatores como a distribuição regional de gordura, a inflamação do tecido adiposo. Tem sido também discutido o papel da inflamação no intestino na gênese da DHGNA, considerando o fato de que nos obesos mórbidos, que é a população de maior risco da doença, o supercrescimento bacteriano é mais significante.

2 b. DIABÉTICOS: Pacientes com DHGNA e diabetes (DM) compartilham vários mecanismos fisiopatológicos, como o aumento da resistência à insulina (RI) de citocinas circulantes e do estresse oxidativo. A prevalência de DHGNA nesses indivíduos varia de 25%-69%. No Brasil, a prevalência de esteatose foi de 69% e associou-se a medidas antropométricas, níveis de triglicerídeos e ALT. Na biópsia, 78% dos casos apresentavam NASH com fibrose em 60% (Leite N et al/2011).

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DM, entretanto considera-se elevada a mortalidade por doença hepática crônica nesses pacientes.

Outro fato relevante é a correlação entre DM e carcinoma hepatocelular (CHC). A hiperinsulinemia parece predispor ao desenvolvimento de neoplasia em vários órgãos, entre eles a do fígado. Nos estados de resistência à insulina, ocorre ação maior da insulina no receptor IGF-1, levando à proliferação celular (incluindo focos pré-neoplásicos) e à inibição de apoptose. Células hepáticas são ainda mais expostas a níveis elevados de insulina pelo fluxo portal, o que poderia contribuir para a carcinogênese hepática.

Algumas evidências apontam para formas mais graves de agressão hepática na DHGNA em pacientes diabéticos e para maior frequência e pior prognóstico do CHC nesses pacientes. Assim, estratégias para reduzir o risco de doença hepática grave e CHC merecem ser discutidas nesse grupo de pacientes.

2 c. DHGNA EM CRIANÇAS: a prevalência varia de 2,6-9,6% se avaliada por US ou através de necropsias por morte acidental. Em crianças obesas, a prevalência varia de 16-77%. Ocorre com maior frequência na criança com idade>10 anos, gênero masculino, obesas, com hipertrigliceridemia, e hispânicas comparadas a outras etnias. É comum a história pregressa de baixo peso ao nascer com rápida recuperação ponderal, além do consumo exagerado de frutose (Alavian/2009; Vajro/2012). Em geral as crianças assintomáticas, mas são obesas em 90% dos casos. As adipocinas estão sendo estudadas como possíveis biomarcadores para diagnóstico de DHGNA na criança, mas ainda não são utilizados na prática clínica, pois os resultados precisam ser validados. Para o tratamento são recomendados o controle dos fatores de risco com orientação dietética e atividade física. Algumas drogas têm sido utilizadas, mas ainda sem resultados conclusivos.

2.d. DHGNA E AGRESSÃO TÓXICA: Recentemente, foi sugerida a denominação de TALFD/TASH (toxicant-associated steatohepatitis) para NASH associada à exposição a produtos químicos (Cave M et al/ 2010). Entretanto, a relação de produtos químicos com a NASH (TASH) foi inicialmente sugerida por estudos realizados no Brasil (Cotrim HP et al/ 2001; 2005) envolvendo trabalhadores expostos a produtos químicos, assintomáticos, que apresentavam alterações de ALT, AST e GGT. Na microscopia observou-se colestase, fibrose perisinusoidal e megamitocôndrias com cristais no seu interior sugerindo agressão tóxica. O afastamento dos trabalhadores da exposição (média 12 meses) mostrou melhora das enzimas e histologia. Estudos epidemiológicos realizados na mesma área industrial mostraram um risco relativo de 15 para TASH em trabalhadores expostos comparados aos não expostos. TAFLD foi também a denominação sugerida para a

DHGNA associada ao uso de anabolizantes (EAA). Nesse estudo o risco relativo foi igual a 6, quando comparados usuários e não usuários de EAA (Schwingel PA et al/2011).

3. CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) E DHGNA

A maioria dos casos de CHC associa-se ao vírus C, vírus B e à cirrose alcoólica. Entretanto, aproximadamente 15 a 50% dos casos de CHC permanecem sem etiologia definida, e estudos recentes sugerem que a NASH possa estar relacionada a muitos destes casos. A maioria dos casos de CHC associada à DHGNA é diagnosticada em pacientes com cirrose, entretanto, em camundongos ob/ob resistentes à insulina e em obesos, o CHC surge na ausência de cirrose. A proliferação de células ovais (progenitoras de hepatócitos que têm sido implicadas como células de origem em vários tipos de tumores do fígado) tem sido observada tanto em estudos experimentais como em pacientes com DHGNA. Sendo assim, a identificação de um subgrupo de pacientes com hepatopatia crônica com maior risco de desenvolver CHC é importante para selecionar os pacientes que necessitem de monitorização mais intensiva, além de poder dar informações relacionadas à hepatocarcinogênese e buscar novas estratégias terapêuticas. Nos pacientes com NASH, sugere-se que a idade, o gênero masculino e a presença de diabetes e obesidade sejam fatores de risco para o CHC. Estes pacientes devem ser seguidos cuidadosamente com o objetivo de estabelecer precocemente o diagnóstico dessa neoplasia (Yoshitaka T et al/ 2010; Starley BK et al/2010; Oliveira C et al/ 2011).

4. DHGNA E DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV)

Na avaliação de pacientes portadores dessas duas doenças, alguns dados chamam a atenção: fatores de risco semelhantes (obesidade, DM, hipertensão, dislipidemia); presença de DHGNA e maior risco de DCV; DCV como importante causa de óbito na DHGNA; gravidade da DCV relacionada à gravidade da DHGNA. Estudos com marcadores de risco ou DCV, como espessura da íntima-média da

carótida e escore de cálcio coronariano através de tomografia computadorizada, atestam risco cardiovascular aumentado em pacientes portadores de NASH. Recente estudo brasileiro mostra que os pacientes com NASH apresentam perfil inflamatório bastante distinto de indivíduos controle e também elevação de marcadores de lesão endotelial, tais como sICAM-1, sVCAM-1 e e-selectina (Alvares-da-Silva MR et al/ 2012).

5. FISIOPATOLOGIA DA DHGNA

A doença sofre influência do *background* genético e de fatores ambientais como hábitos alimentares pouco saudáveis e sedentarismo. A teoria dos múltiplos *hits* ou etapas tem sido proposta para explicar a fisiopatologia da DHGNA. No *first hit* ou desenvolvimento da esteatose, a RI tem um papel relevante no acúmulo de ácidos graxos no hepatócito. Esta favorece a lipogênese, inibe a lipólise e aumenta o aporte de ácidos graxos para o fígado. Na evolução para NASH parece ocorrer uma sequência de etapas (*multiple hits*): aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica, predispondo a maior agressão hepatocelular e fibrose, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Fatores genéticos, como a presença de alguns polimorfismos em genes que codificam enzimas antioxidantes, podem predispor o indivíduo a ter uma reduzida capacidade antioxidante e com isso desenvolver formas mais graves (Farrell G et al/ 2012).

6. CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS

O diagnóstico e o estadiamento da DHGNA têm causado muitas discussões e controvérsias. Inicialmente, Brunt et al (1999) sugeriram classificar NASH em leve, moderada e grave. A seguir Matteoni et al (1999) classificaram-na em quatro subgrupos: G1: esteatose isolada; G2: esteatose e inflamação lobular; G3: esteatose e balonização; G4: todos os achados e fibrose. Estes últimos dois tipos foram considerados como NASH, e observou-se, no estudo, maior mortalidade

associada aos G3 e G4. Em 2005, Kleiner et al propuseram uma atualização da classificação de Brunt, definindo uma graduação da atividade (NAS escore) baseada no grau de esteatose (0-3), na inflamação lobular (0-3) e na balonização (0-2). NASH era considerada em escores >5. A estes estudos outros se seguiram propondo escores e a definição histológica. Recentemente, o *Guideline* da American Association for the Study of Liver sugeriu que NASH deveria ser definida pela presença de esteatose e inflamação hepática com balonização, com ou sem fibrose. Assim, a balonização é considerada um critério necessário para o diagnóstico histológico de NASH, e o NAS escore deve ser usado para graduar as alterações, mas não como critério de diagnóstico (Chalasani N et al/2012).

7. DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DA DHGNA

Embora a biópsia hepática ainda seja o método de escolha para diagnóstico e estadiamento da DHGNA, marcadores não invasivos têm sido avaliados na tentativa de identificar NASH e excluir fibrose avançada.

7 a. Marcadores biológicos: entre esses, estão os marcadores de apoptose, o estresse oxidativo e a fibrose. A dosagem sérica da citoqueratina–18 (CK-18) e as carpases-3 e 7 vêm sendo utilizadas como marcador de apoptose e morte celular. As citocinas (TNFalfa, interleucina-6, TGF-β, adiponectinas e resistina) têm sido consideradas marcadores sorológicos de inflamação, e, entre os marcadores de estresse oxidativo, estão as dosagens da glutationa, o malonaldeído e a tioredoxina. Alguns parâmetros também têm sido sugeridos como fatores preditivos de fibrose ou de gravidade da NASH. Entre eles a relação AST/ALT> 1; o HAIR escore: hipertensão arterial; ALT elevada; resistência à Insulina (Dixon et al). BAAT escore: IMC > 28 Kg/m2; idade ≥ 50 anos; ALT ≥ 2 vezes normal; triglicérides ≥ 1.7 mmol/L (Ratziu et al).

7 b. FibroScan (FS) A elastografia hepática transitória foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas e para estimar o

grau de fibrose. Para detecção e quantificação da esteatose hepática foi desenvolvido o denominado *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), que é uma ferramenta baseada no FibroScan. Esse método pode diagnosticar níveis leves de esteatose, e níveis mais acentuados podem ser determinados a partir de diferentes pontos de corte em variadas hepatopatias. Dessa forma, o CAP tem boas perspectivas para avaliação e acompanhamento de portadores de DHGNA.

8. TRATAMENTO CLÍNICO DA DHGNA

Para pacientes com esteatose isolada recomenda-se controle dos fatores de risco, se necessário com drogas específicas, e mudanças no estilo de vida. Naqueles com NASH, além das medidas citadas, algumas drogas têm sido utilizadas, mas ainda não estão aprovadas como uma classe de medicamentos específicos para o tratamento dessa doença.

8 a. Mudança do estilo de vida representa um desafio no tratamento da DHGNA, pois significa interferir com hábitos dietéticos, físicos e psicológicos já estabelecidos pelos pacientes. A individualização na abordagem dos pacientes torna-se muitas vezes necessária. A atividade física reduz a RI, contribui no controle do peso, reduz a glicemia, a hipertensão e o risco cardiovascular. Recomendam-se exercícios 5x/semana/30 minutos. A dieta deve ser balanceada, com ajustes para portadores de alterações metabólicas e cardiopatias. A redução do peso corporal deve ser gradual (redução de mais ou menos 10% do peso total em seis meses).

8 b. Drogas: no tratamento da NASH muitas drogas têm sido utilizadas, entre elas: sensibilizadores de insulina (SINS); antioxidantes; antilipêmicos; e acído ursodesoxicólico.

SINS: estudos controlados com pioglitazona mostraram melhora da atividade necroinflamatória, e fibrose hepática de pacientes com NASH. Entretanto, os

efeitos adversos das drogas, como ganho ponderal, perda óssea em mulheres, maior morbi-mortalidade cardiovascular e risco de neoplasia de bexiga, têm limitado o seu uso. A metformina melhora os níveis séricos de aminotransferases e da esteatose, contribui com a perda de peso, reduz o risco de desenvolvimento de diabetes e risco de complicações cardiovasculares. Entretanto, os resultados dos estudos envolvendo o controle histológico não são considerados efetivos. Entre as perspectivas estão os estudos com os análogos de GLP-1 e inibidores de DPP-4 (a enzima que degrada o GLP-1) envolvendo portadores de DHGNA com e sem DM2. Estas drogas aumentam os níveis de GLP-1, que estimulam fisiologicamente a insulina, suprimem a secreção do glucagon e retardam o esvaziamento gástrico, promovendo a saciedade.

Antioxidantes: a droga mais estudada nesse grupo é a vitamina E (vita-E), entretanto atenção deve ser dada a seus efeitos adversos, entre eles, o risco de acidente vascular hemorrágico. O principal estudo com a vita-E (de Sanyal *et al)* avaliou em estudo randomizado e com controle histológico pacientes com NASH sem diabetes. Foram comparados pacientes que utilizaram Vita-E com aqueles que utilizaram pioglitazona ou placebo. Os resultados mostraram que esta droga se associa à melhora das enzimas hepáticas, na histologia melhora a esteatose e inflamação, mas não a fibrose. O estudo TONIC avaliou crianças entre 8 e 17 anos com NASH e comparou vita-E, metformina e placebo. Os resultados não mostraram eficácia das drogas em relação ao placebo.

Hipolipemiantes: as estatinas mais estudadas foram a sinvastatina e a atorvastatina. Embora os resultados não tenham sido consistentes no tratamento da NASH, esses fármacos melhoram o perfil lipídico, aminotransferases, e reduzem a frequência de eventos cardiovasculares. Na histologia, alguns estudos observaram melhora da esteatose, inflamação e fibrose.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC): tem ações imunomoduladora, antiapoptótico e reduz níveis de citocinas pró-inflamatórias. Parece também ter um efeito em

melhorar a resistência às espécies reativas de oxigênio, e em reduzir a progressão de fibrose. Embora alguns ensaios terapêuticos randomizados não tenham mostrado melhora histológica da NASH com esta droga, a combinação de AUDC com vitamina E, em um estudo controlado randomizado, mostrou melhora bioquímica e histológica da DHGNA. Como o estudo foi conduzido com número reduzido de casos, novos resultados são esperados. Doses mais elevadas de AUDC (28 a 30mg/Kg) foram utilizadas (Ratziu et al/ 2010) no tratamento da NASH em um estudo randomizado. Os autores observaram significante redução da ALT no grupo da droga quando comparado ao grupo placebo. Não houve controle histológico. Em resumo, as análises dos vários ensaios, sugerem que o AUDC em monoterapia e na dose *standard* parece não demonstrar eficácia no tratamento da NASH. No entanto, a sua utilização em combinação do AUCD com a vita-E com a utilização de doses mais elevadas parecem também ter um efeito benéfico, contudo novos estudos com controle histológico são esperados.

9. Cirurgia Bariátrica (CBA): em obesos graves essa cirurgia pode contribuir no tratamento da DHGNA. A indicação deve obedecer a critérios internacionais já estabelecidos: pacientes com IMC>40kg/m2; IMC>35kg/m2 associado à co-morbidades; obesos que não obtiveram sucesso comprovado de tratamentos clínicos (NIH/ Consensus Conference/2001). São vários os estudos que mostram melhora de parâmetros clínicos e histológicos dos pacientes com DHGNA pós CBA. Entre eles, a avaliação de pacientes pós CBA com controle histológico no 1º. e 5º. anos (Mathurin et al/2009) mostraram melhora da esteatose e balonização. Houve também diminuição do número de casos de NASH de 27,4 para 14,2%. A melhora da DHGNA foi observada no primeiro ano de *follow up,* persistiu por 5 anos, e houve correlação com a resistência à insulina. A piora da fibrose foi associada com maior IMC, maior gravidade da DHGNA na biópsia inicial e maiores índices de RI. Em conclusão, a CBA pode contribuir no tratamento de pacientes com DHGNA no obeso grave, entretanto deve ser indicada com critérios. Medidas comportamentais e controle das condições associadas à obesidade devem ser mantidas após a CBA.

10. Transplante Hepático: NASH já é uma causa frequente desse transplante: é a terceira causa nos EUA. Os pacientes transplantados por NASH têm sobrevida semelhante a outras causas, mas a mortalidade cardiovascular parece ser maior nesse grupo. A recidiva da doença no enxerto é frequente. O tratamento de NASH *de novo* ainda é limitado e envolve medidas não farmacológicas, medicamentosas ou até cirúrgicas.

CONCLUSÕES: A Reunião Monotemática Brasileira da DHGNA mostrou que é grande o interesse por essa doença do fígado entre os hepatologistas e profissionais de outras áreas da saúde no país. Mostrou também que é grande o interesse por investigações nessa área no Brasil, e crescente o número de publicações brasileiras sobre o tema. Esse cenário permite afirmar que o evento alcançou o seu principal objetivo: discutir os aspectos mais relevantes e atuais da DHGNA.

Helma Pinchemel Cotrim

- Professora Associada – Doutora de Gastro-Hepatologia
- Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia
- Especialista em Hepatologia - SBH