

# Tratamento da DHGNA / NASH

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA





**HENRIQUE SÉRGIO  
MORAES COELHO**

Presidente

*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: Tratamento da DHGNA / NASH.*

## Editores Científicos



**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.



**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).



REALIZAÇÃO:  
**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:  
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



# Tratamento da DHGNA/NASH



**Helma Pinchemel Cotrim**

*Profa. Associada-Doutora de Gastro-Hepatologia.*

*Faculdade de Medicina da Bahia-Universidade Federal da Bahia.*

*Especialista em Hepatologia, Pós-Doutorado Stanford University - CA - USA.*

## INTRODUÇÃO

A esteato-hepatite não alcoólica ou NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) representa um dos estágios da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), reconhecida como uma das mais frequentes doenças do fígado da atualidade. Sua prevalência está estimada em 20% a 30% da população ocidental, se associa à síndrome metabólica e a maior risco de doenças cardiovasculares. O espectro da DHGNA inclui a esteatose, forma menos progressiva da doença, e a NASH, com maior potencial de evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Como é uma condição clínica predominantemente assintomática, recomenda-se sua investigação em grupos de risco e em indivíduos com potencial de risco como crianças e adultos com sobrepeso e obesidade central, pré-diabéticos e portadores de hipertensão arterial.

Os principais critérios para o diagnóstico de DHGNA são: história negativa ou ocasional (< 20g/dia) de ingestão alcoólica, investigação negativa para principais causas de doenças crônicas do fígado (vírus B, vírus C, álcool, autoimune, hemocromatose) e ultrasonografia de abdômen mostrando esteatose. A biópsia hepática e estudo histológico têm como objetivos fazer o estadiamento da doença e contribuir na avaliação prognóstica e no tratamento. Contudo, não há consenso sobre a realização desse procedimento em todos os pacientes com DHGNA. Recomenda-se que a biópsia seja realizada em pacientes que estão em protocolos de estudo, e que sua indicação na prática clínica deva ser individualizada e discutidos com o paciente os custos e os benefícios.

## TRATAMENTO

O tratamento da DHGNA deve ser sempre baseado em evidências científicas. Este tem como objetivos principais: controlar os fatores de risco (obesidade, *diabetes mellitus* e dislipidemia), prevenir a progressão da doença para formas mais graves e prevenir complicações.

Para os pacientes portadores de esteatose a terapêutica deve ser voltada para o controle de fatores de risco para DHGNA e medidas de comportamentos. Mudanças no estilo de vida devem ser incentivadas por meio de atividade física regular e dietas equilibradas. A atividade física reduz a massa gorda (adipócitos) e aumenta a massa magra, melhora o metabolismo lipídico independente da perda de peso, diminui a resistência à insulina, contribui no controle do peso e reduz a glicemia, a hipertensão arterial e o risco cardiovascular. Recomendam-se exercícios aeróbicos diários, ou, pelo menos, 5x/semana/30 minutos.

A dieta deve ser balanceada, com ajustes para portadores de diabetes, dislipidemia, cardiopatias e dislipidemia; a redução gradual do peso corporal deve ser gradual (redução de mais ou menos 10% do peso total em seis meses); atenção deve ser dada à medida da circunferência abdominal. O emagrecimento rápido não é recomendável.

A esteato-hepatite (NASH) é caracterizada por histologia por esteatose macro e/ou microvesicular, infiltrado inflamatório lobular misto e balonização hepatocelular em área da veia centrolobular (zona III), podendo apresentar fibrose e

corpúsculos de Mallory. Esses aspectos morfológicos são semelhantes aos encontrados na doença hepática alcoólica; entretanto, na DHGNA, o indivíduo tem história negativa ou ocasional de consumo de álcool (igual ou inferior a 20 gramas/dia).

No tratamento de pacientes com diagnóstico de NASH, além de medidas comportamentais e controle dos fatores de risco, diversas medicamentos têm sido utilizados, alguns com resultados promissores. Entretanto, considera-se que ainda há necessidade de estudos randomizados e com maior tempo de seguimento dos pacientes para uma melhor definição da terapêutica farmacológica adequada.

Entre as drogas utilizadas estão os antioxidantes (vitamina E), citoprotetoras (ácido ursodesoxicólico), as sensibilizadoras de insulina (glitazonas, metformina). Outras drogas como pentoxifilina, betaína, ômega-3 e losartana também têm sido avaliadas no tratamento da DHGNA, mas sem resultados ainda conclusivos.

- **glitazonas:** os resultados principais são relacionados à pioglitazona e mostraram melhora de enzimas, da esteatose e inflamação (Sanyal/2010).

- **vitamina E:** associa-se à melhora das enzimas hepáticas e na histologia melhora da esteatose e inflamação, mas não da fibrose (Sanyal/2010). Estudo randomizado duplo cego mais recente (Loguercio/2012) envolvendo 138 pacientes mostrou que a silibina associada

à vitamina E melhoram níveis de enzimas hepáticas, a resistência à insulina e a histologia hepática em indivíduos com DHGNA, entretanto os autores concluem que mesmo com resultados animadores são necessárias futuras investigações com estas drogas.

- **metformina:** utilizada com frequência na prática clínica. Tem efeito benéfico sobre a ALT, diminui a resistência à insulina e colabora com perda de peso. Entretanto, os resultados dos estudos envolvendo o tratamento da DHGNA com controle bioquímico e histológico não são consistentes.

- **ácido ursodesoxicólico (AUDC):** embora alguns ensaios terapêuticos randomizados não tivessem 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 [Dufou/2006]. 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 em um estudo recente [Ratziu/2011] no tratamento da NASH, e significativa redução das aminotransferases e dos marcadores de fibrose foram observados. Não houve controle histológico.

*A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference [Ratziu/2010]* recomenda em relação à utilização de drogas para o tratamento da DHGNA: a duração da terapêutica deve ser de um a dois anos

com pioglitazona ou vitamina E, preferencialmente em associação com AUDC em altas doses. Entretanto, também considera que ainda são necessários estudos controlados, com maior série de pacientes, e com controle histológico para melhor definir o tratamento dessa frequente doença do fígado.

A cirurgia bariátrica (CBA) pode ser uma opção terapêutica para a DHGNA de pacientes com obesidade grave desde que indicada com critério e avaliando-se custos e benefícios. Esses pacientes, em geral, não apresentam sinais ou sintomas de doença hepática, mas já podem apresentar estágios avançados de fibrose ou cirrose. Assim, recomenda-se que biópsia hepática deva ser realizada durante a CBA para melhor orientar estes pacientes.

O nosso grupo [Andrade/2008], em um estudo com obesos graves, observou que após a CBA os pacientes apresentaram redução dos índices de resistência à insulina e de todos os componentes da síndrome metabólica. As aminotransferases, alteradas em apenas 40% dos pacientes antes da cirurgia, apresentaram melhora dos valores absolutos em todos os casos. Melhora da esteatose, da esteato-hepatite e da fibrose também foi observada.

A cirurgia bariátrica não é recomendada para pacientes com hipertensão portal (varizes de esôfago) ou com evidências clínicas de insuficiência hepática.

A frequência de DHGNA/NASH relacionada à cirrose tem crescido nas últimas décadas, aumentando o número de pacientes com indicação de transplantes de fígado. Essa indicação obedece

aos mesmos critérios adotados para as demais hepatopatias. Os resultados iniciais são considerados satisfatórios, embora sejam elevados os índices de recorrência da doença.

## CONCLUSÕES

A DHGNA é multifatorial, de amplo espectro e tem potencial evolutivo. Em geral, é assintomática, mas pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e CHC. A histologia define os diversos

estágios da doença. O tratamento deve ser multidisciplinar. Mudanças de estilo de vida e controle dos fatores de risco devem ser incentivados. A utilização e escolha das drogas deve ser criteriosa, os pacientes devem ser bem avaliados e o hepatologista deve estar atento à literatura sobre o assunto. A cirurgia bariátrica para tratamento da obesidade grave pode ser útil no tratamento da DHGNA, e o transplante de fígado deve ser considerado para pacientes com cirrose e insuficiência hepática.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade AR, Cotrim HP, Alves E et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann.Hepatol.* 2008; 7(4):364-368.
2. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011;10 (1):33-7.
3. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-43.
4. Galizzi Filho J, Cotrim HP, Parise ER, Oliveira C. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. *Esteatoepatite e suas correlações.* São Paulo, Yendis Ed, 2011:1-388.
5. Loguercio C, Andreone P, Brisc C et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012 Feb 14. [Epub ahead of print].
6. Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med.* 2011 (6); 9:70.
7. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53 (2): 372-84.
8. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54(5):1011-9.
9. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18):1675-85.
10. Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010, 3(2):121-27.



# URSACOL

## ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase<sup>1-6</sup>

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



203094 URSACOL/PECSBH2/MAIO/2012

**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<sup>®</sup>, 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 contra-indicações 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**