

BIBLIOTECA - EMESCAM
ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA
CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA –
EMESCAM

ALINE LARISSA SIEGLE DIAS
AMANDA RODRIGUES DE MORETO
CARINA LARANJA MATTOS

**MANEJO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: COMO
RECONHECER E CONDUZIR**

VITÓRIA
2012

ALINE LARISSA SIEGLE DIAS
AMANDA RODRIGUES DE MORÊTO
CARINA LARANJA MATTOS

**MANEJO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA: COMO
RECONHECER E CONDUZIR – UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau de
médico.

Orientador(a): Ana Paula Hamer Sousa Clara

VITÓRIA

2012

ALINE LARISSA SIEGLE DIAS
AMANDA RODRIGUES DE MORÊTO
CARINA LARANJA MATTOS

**MANEJO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: COMO
RECONHECER E CONDUZIR – UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior das Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 04 de JULHO de 20 12.

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof.^a Ana Paula Hamer Sousa Clara

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Orientadora


Prof. Fabiano Quarto Martins

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof.^a Livia Zardo Trindade

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

RESUMO

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é definida como o acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos, sendo uma resposta adaptativa do fígado à resistência insulínica. A DHGNA é a manifestação hepática da síndrome metabólica, uma vez que a resistência insulínica é observada em quase a totalidade dos pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica, uma avaliação da correlação entre essas duas comorbidades muito certamente terá um impacto sócio-econômico, uma vez que, a DHGNA, é cada vez mais reconhecida como a principal causa de morbidade e mortalidade relacionada ao fígado. Realizou-se uma revisão da literatura médica atual buscando a associação entre a doença hepática gordurosa não-alcoólica e a síndrome metabólica. Verificou-se a forte associação entre a DHGNA com obesidade e diabetes mellitus tipo 2; a progressão de esteatohepatite em cirrose hepática, falência hepática e carcinoma hepatocelular. As manifestações clínicas de DHGNA são geralmente ausentes ou sutis, com níveis alterados de aminotransferases ou estudo de imagem com achado incidental de esteatose hepática. A patogênese de DHGNA é atribuída a vários processos envolvendo resistência insulínica, estresse oxidativo, vias apoptóticas e adipocitocinas. Devido ao grande impacto da DHGNA como uma importante causa de doença crônica hepática, é de suma importância o estudo de sua relação com a síndrome metabólica, para evitar suas complicações

e prevenir sua cronicidade, bem como seus efeitos metabólicos no organismo.

Palavras-chave: Esteatose hepática; resistência à insulina; esteatohepatite.

SIGLAS

ADA: *American Diabetes Association*

ALT: Alanino aminotransferase

ANI: *ALD/NAFLD Index*

ASMase: Ácido esfingomielinase

AST: Aspartato aminotransferase

ATP: Adenosina trifosfato

DHGNA: Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DISC: Complexo sinalizador indutor de apoptose

EHNA: Esteatohepatite não-alcoólica

EROs: Espécies reativas do oxigênio

GGT: Gama-glutamil transferase

HNE 4: Hidroxinonena 4

IDF: International Diabetes Foundation

IL-1b: Interleucina-1b

IL-6: Interleucina-6

IL-8: Interleucina-8

IMC: Índice de massa corpórea

MDA: Malondialdeído

NAS: *Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score*

PPAR- α : Receptor ativado por proliferador de peroxissomo- α

RM: Ressonância magnética

SM: Síndrome metabólica

TGF β : Fator de transformação do crescimento beta

TC: Tomografia computadorizada

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

UDCA: Ácido ursodesoxicólico

USG: Ultrassonografia

VCM: Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

SUMÁRIO	7
1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.2 FATORES DE RISCO.....	15
2.3 FISIOPATOLOGIA	18
2.3.1 Mecanismo de Progressão da Doença na DHGNA.....	20
2.3.1.1 Resistência Insulínica.....	20
2.3.1.2 Peroxidação de Ácidos Graxos.....	21
2.3.1.3 Estresse Oxidativo	23
2.3.1.4 Papel da Mitocôndria	23
2.3.1.5 Citocinas	24
2.3.2 Mecanismo de Fibrose	26
2.3.3 Mecanismo de Alteração das Aminotransferases	27
2.3.4 Susceptibilidade.....	28
2.4 DIAGNÓSTICO	29
2.3.1 Exames Laboratoriais	30
2.3.2 Estudo por Imagem.....	31
2.3.3 Biomarcadores.....	33
2.3.4 Diagnóstico Histológico	34
2.3.5 Indicações e Limitações da Biópsia Hepática.....	37
2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	38
2.5 TRATAMENTO	39
2.6.1 Correção dos Fatores de Risco.....	39
2.6.2 Tratamento da EHNA.....	42
2.6.2.1 Sensibilizadores da Insulina	43
2.6.2.2 Hepatoprotetores.....	45
3. OBJETIVOS.....	47
3.1 OBJETIVO GERAL	47

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4. METODOLOGIA	48
5. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	57

1. INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é uma hepatopatia que apresenta um amplo espectro histológico sendo resultado da deposição de triglicerídeos nos hepatócitos. Essas alterações variam de uma simples esteatose à esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), fibrose e cirrose. Logo, o termo DHGNA abrange todas as desordens hepáticas que cursam com esteatose, ou seja, acúmulo de gordura no fígado, que não esteja relacionado ao consumo excessivo de álcool (CHAVES, 2009; FARRELL, 2006).

A DHGNA tem sido associada à síndrome de resistência à insulina, definida como síndrome metabólica (SM), cuja prevalência eleva-se concomitantemente ao aumento dos níveis de índice de massa corpórea (IMC) da população em geral. Os principais fatores relacionados a essa síndrome são obesidade, *diabetes mellitus*, dislipidemia e resistência insulínica (GRUNDY *et al.*, 2005).

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência insulínica. Não há ainda consenso em relação à sua definição, o que dificulta seu estudo. No entanto, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica recomenda a utilização da definição do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, que consiste na combinação de pelo menos três componentes dos seguintes: obesidade abdominal, por meio de circunferência abdominal; triglicerídeos; HDL colesterol; pressão arterial e glicemia

de jejum. A circunferência abdominal é o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e é uma medida de aferição simples, mede-se no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Há diferenças entre o ponto de corte da circunferência abdominal entre homens e mulheres: para homens, níveis acima de 102 cm e para mulheres acima de 88 cm. Em relação aos triglicerídeos, tanto para homens quanto para mulheres o ponto de corte é de 150 mg/dL. Os níveis de HDL colesterol diferenciam-se entre os dois sexos, sendo prejudiciais para os homens os níveis abaixo de 40 mg/dL e para as mulheres níveis menores que 50 mg/dL, considerando que o HDL é um fator protetor para aterosclerose, ou seja, um colesterol "bom" de alta densidade que evita o acúmulo de LDL nas placas de ateroma. Portanto, valores abaixo dos estipulados (< 40 mg/dL para homens e < 30 mg/dL para mulheres) entram como critérios diagnósticos e definidores da síndrome. Dessa forma, preconiza-se, como um dos alvos terapêuticos na SM, manter os níveis de HDL superiores a 45 mg/dL. Ainda dentro dos critérios diagnósticos de SM, a pressão arterial sistólica deve ser maior ou igual a 130 mmHg ou a diastólica maior ou igual a 85 mmHg tanto em homens quanto em mulheres e a glicemia de jejum com níveis acima de 110 mg/dL em ambos os sexos. Há uma discordância entre a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica e a *International Diabetes Foundation* (IDF) quanto aos valores de glicemia para diagnóstico de SM: enquanto a diretriz brasileira considera níveis glicêmicos maiores 110 mg/dL, a IDF considera valores já acima de 100 mg/dL, sendo esse último o mais utilizado na prática. Os critérios diagnósticos para DM, segundo a *American*

Diabetes Association (ADA), são: 1) hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ (utilizando teste certificado e padronizado); ou 2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), sendo o jejum definido como ausência de qualquer ingestão calórica durante pelo menos 8 horas; ou 3) glicemia pós-prandial (2 horas) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante um teste oral de tolerância à glicose – o teste deve ser realizado como descrito pela Organização Mundial de Saúde, utilizando 75 gramas de glicose anidra dissolvida em água; ou 4) uma amostra aleatória de glicemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e/ou polifagia) ou em crise hiperglicêmica. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os 3 primeiros critérios citados devem ser confirmados por meio da repetição dos testes (NOGUEIRA *et al.*, 2005; GRUNDY *et al.*, 2005; *American Diabetes Association*, 2010).

A DHGNA é definida como o acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos como uma resposta adaptativa do fígado à resistência insulínica, gerando esteatose hepática. Para que seja dado o diagnóstico de DHGNA, é necessário que o depósito hepático de gordura corresponda pelo menos a 5% do peso de fígado do indivíduo na ausência de abuso de álcool (acima de 10g/dia e 20g/dia para mulheres e homens, respectivamente). Atualmente, a biópsia hepática é considerada o padrão ouro para a medição direta de gordura hepática, além de ser o único método confiável para o diagnóstico de esteatose hepática ou esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). A DHGNA é o principal diagnóstico de suspeição em pacientes com sobrepeso ou obesos que se apresentam com discretas alterações das enzimas hepáticas – alanino

aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) – sendo os níveis de ALT superiores aos de AST. A associação de resistência insulínica e de injúrias endógenas nocivas, tais quais produção de radicais livres e endotoxinas, além de disfunção mitocondrial, relacionadas em parte à presença excessiva de gordura no fígado, pode desencadear, em determinados indivíduos, o desenvolvimento de EHNA. A EHNA, por si só, pode induzir a uma resposta fibrogênica, resultando em cirrose, carcinoma hepatocelular e falência hepática (RATZIU, 2005; RECTOR, 2008).

A hiperinsulinemia e a resistência insulínica desempenham um papel fundamental na patogênese da DHGNA. A resistência insulínica juntamente com a obesidade ou o sobrepeso são fatores importantes para o desenvolvimento de SM. A SM prediz um maior risco de desenvolvimento de DHGNA tanto em homens quanto em mulheres independente do ganho de peso. Indivíduos com SM são menos propensos à regressão espontânea da DHGNA. Atualmente, a DHGNA é considerada o componente hepático da SM, sendo associada, nos tecidos hepático e adiposo, à diminuição da sensibilidade à insulina, ao aumento da taxa de gliconeogênese e ao prejuízo na supressão da gliconeogênese pela insulina e na oxidação de ácidos graxos (RECTOR, 2008).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Em primeiro lugar é importante fazer um adendo sobre a epidemiologia da SM, visto que é um dos principais fatores de risco para a DHGNA, estando muito associada à etiologia da doença. A SM, logo a DHGNA, está muito associada à doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (BRANDÃO, 2005). Não foram encontrados estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira. No entanto, estudos em diferentes populações, como a mexicana, a norte-americana e a asiática revelam prevalências elevadas da SM, dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, com taxas variando de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (BRANDÃO, 2005). Vale fazer menção também sobre outros dados epidemiológicos que afetam diretamente a prevalência e incidência de DHGNA. A obesidade afeta 22,5 % dos indivíduos com idade acima de 20 anos. Com base na população americana no ano de 2000, estimava-se que 30,1 milhões de adultos obesos no país poderiam ter esteatose, e aproximadamente 6,8 milhões esteatohepatite. O *diabetes mellitus* afeta 7,8% da população americana adulta e 50% (variando de 21 a 78%) dos pacientes diabéticos tem DHGNA (ANGULO, 2002).

Vários estudos demonstraram a grande prevalência e incidência da DHGNA na população, sendo esta a doença do fígado mais prevalente na população geral e a causa mais comum de doença hepática crônica (TABELA 1) (RECTOR, 2008).

A prevalência da DHGNA na população geral nos EUA é de, aproximadamente, 25%, variando de acordo com a idade, gênero e etnia. De acordo com a melhor evidência disponível, a prevalência de EHNA nos indivíduos magros americanos é de 2,7%, evidenciando um quadro de mesma magnitude da hepatite C (LORIA, 2010).

A prevalência na população geral parece ser 1,8% maior que a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (ANGULO, 2002).

Estima que 30% da população geral do EUA tenha acúmulo excessivo de gordura no fígado, alcançando níveis de 75-100% na população obesa (RECTOR, 2008). Vários estudos confirmaram esse dado relevante quanto à prevalência da DHGNA. Outro estudo mostrou que a DHGNA afeta de 10-24% da população geral em vários países. A prevalência aumenta para 57,5-74% na população obesa. A DHGNA afeta 2,6% das crianças e 22,5-52,8% de crianças obesas (ANGULO, 2002).

Outro estudo menos animador mostrou uma estimativa de que 30% da população adulta tem DHGNA, aproximadamente 16-20% dos não obesos e 76% e 100% nos obesos e obesos mórbidos respectivamente. Estima-se que a prevalência continuará a aumentar dramaticamente (RECTOR, 2008)

O quadro parece ser subestimado, pois muitos pacientes não são obesos e diabéticos, o que pode representar muitos diagnósticos ocultos. A doença possui impacto também na população mais jovem, visto que é

constantemente diagnosticada em crianças e adolescentes (ANGULO, 2002).

Na maioria dos estudos, o típico paciente com DHGNA é uma mulher de meia idade, mas estudos recentes tem achado maior prevalência em homens (ANGULO, 2002).

A DHGNA é a causa mais comum de elevação acidental de enzimas hepáticas na América do Norte e Europa (RAMAN, 2006).

A mortalidade entre os pacientes com DHGNA se aproxima de 13%, sendo maior do que nos pacientes-controle. Por esses pacientes apresentarem critérios de síndrome metabólica, eles estão sob maior risco de morte relacionada à causa cardíaca. Isquemia cardíaca e malignidade estão entre as principais causas de morte nos paciente com DHGNA. A doença hepática é a terceira causa mais comum de mortalidade nessa população, contribuindo para 13% de todas as mortes. Isso é significativamente diferente nos pacientes sem DHGNA, nos quais a morte relacionada ao fígado corresponde a menos de 1% de todas as mortes. Preditores clínicos incluem *diabetes*, hiperlipidemia e idade maior que 40 anos (RAMAN, 2006).

2.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco convencionais para o desenvolvimento de DHGNA incluem índice de massa corporal maior ou igual a 25 kg/m^2 (sobrepeso), obesidade central, definida como circunferência abdominal maior que 102 cm em homens e maior que 88 em mulheres, hiperlipidemia e *diabetes mellitus* tipo II ou resistência insulínica (RAMAN, 2006).

A relação entre DHGNA e SM é cada vez mais reconhecida. Aproximadamente 90% dos pacientes com DHGNA tem mais do que um dos itens característicos da síndrome metabólica e 33% tem o diagnóstico fechado, colocando a DHGNA como a representação hepática da SM, como já foi mencionado (RECTOR, 2008).

Outros fatores de risco tradicionais incluem hiperuricemia e hipertensão. A pressão sistólica, mas não a diastólica, foi associada com risco maior de DHGNA. Causas secundárias de DHGNA incluem complicações nutricionais, como nutrição parenteral, rápida perda de peso e cirurgia de *bypass* jejunoileal (TABELA 2). Algumas drogas também estão associadas à DHGNA (TABELAS 3 e 4). A doença hepática relacionada à gravidez é uma causa secundária de DHGNA (RAMAN, 2006).

Em um estudo, comprovou-se que o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DHGNA é a obesidade, com 70% de pacientes com sobrepeso ou obesos apresentando a doença. Esses pacientes tem maior probabilidade de evoluir com esteatohepatite (CABALLERIA, 2008).

A associação com o sexo é controversa: enquanto estudos mais antigos demonstraram maior frequência de DHGNA em mulheres, estudos recentes tem mostrado o oposto (BEDOGNI, 2005).

Apesar de o risco de obesidade e de síndrome metabólica aumentarem com a idade, a DHGNA não se associa sistematicamente à idade. Em uma população estudada, idade maior ou igual a 66 anos foi um preditor independente de fígado normal e de doença hepática alcoólica quando comparado com a DHGNA, sugerindo

que a idade possa ser um fator protetor (BEDOGNI, 2005).

Pacientes com IMC normal podem desenvolver DHGNA mesmo na ausência de fatores de risco tradicionais. Acredita-se que a alteração primária possa ser a resistência insulínica ou obesidade central ocultas. Um dado importante é que esses fatores de risco são tão influentes que a prevalência de DHGNA aumenta em um fator de 4,6 na população obesa, definida como aquela que apresenta IMC de pelo menos 30 kg/m². E os dados epidemiológicos já citados confirmam esse valor (BEDOGNI, 2005; ANGULO, 2002).

A obesidade truncal (presente em face, pescoço e abdome) também parece ser um importante fator de risco para DHGNA, mesmo em paciente com IMC normal. Em aproximadamente metade dos pacientes com dislipidemia foram encontradas evidências de DHGNA ao exame de ultrassonografia (USG). A hipertrigliceridemia, mais do que a hipercolesterolemia, mostrou aumentar o risco de DHGNA. História familiar de esteatohepatite ou cirrose criptogênica também tem sido pontuados como fatores de risco (ANGULO, 2002).

A associação entre obesidade e *diabetes mellitus* pode ainda ter um risco adicional: entre os pacientes obesos graves com diabetes, 100% apresentavam esteatose moderada, 50% tinham esteatohepatite e 19% tinham cirrose (ANGULO, 2002).

Por último, é relevante determinar alguns índices com o objetivo de identificar quais pacientes podem desenvolver a forma grave da doença. Esses índices são o escore HAIR estabelecido por Dixon, o índice da *Mayo Clinic* (escore de fibrose da DHGNA), entre outros (CABALLERIA, 2008).

O escore HAIR inclui: resistência insulínica, definido como *diabetes tipo 2* ou glicemia basal maior que 110mg/dL e menor que 126mg/dL e dois dos seguintes fatores: hipertensão arterial, triglicérides acima de 150mg/dL e/ou HDLc < 35mg/dL em homens e < 39mg/dL em mulheres, índice cintura/quadril > 0,90m em homens e 0,85m em mulheres e/ou IMC >30 kg/m², e ALT > 40. Pacientes com escore HAIR ≥ 2 são considerados com alta probabilidade de desenvolver EHNA (CABALLERIA, 2008).

O escore de fibrose da DHGNA combina idade, hiperglicemia, IMC, plaquetas, albumina e razão AST/ALT. A fórmula que avalia a gravidade da fibrose é: *Score de fibrose* = -1.675 + 0.037 × idade (anos) + 0.094 × IMC (kg/m²) + 1.13 × Intolerância à glicose ou *diabetes* (sim = 1, não = 0) + 0.99 × AST/ALT – 0.013 × plaquetas (×109/l) – 0.66 × albumina (g/dL) (CABALLERIA, 2008).

2.3 FISIOPATOLOGIA

Esteatose é o acúmulo de lipídeos nos hepatócitos. Este acúmulo de lipídeos deve-se aos seguintes mecanismos: diminuição da oxidação dos ácidos graxos no fígado, diminuição da síntese de proteínas necessárias para a mobilização dos triglicérides do fígado e aumento dos triglicérides periféricos. Esses processos resultam principalmente em uma alteração dos níveis de aminotransferases, com elevação discreta a moderada das mesmas (PINTO, 2006; OMAGARI, 2011).

A alteração laboratorial mais frequente é o aumento persistente dos níveis de aminotransferases, que se apresentam cerca de 2 a 3 vezes acima do valor normal. Em regra a ALT é mais elevada que a AST, ao contrário

do que acontece na hepatopatia alcoólica, podendo esta relação ser usada no diagnóstico diferencial das duas afecções (DEVESA, 2002).

A esteatose hepatocelular é o marco da DHGNA e é mais comum na forma macrovesicular, com uma única e gorda gota deslocando o núcleo do hepatócito ou com gotículas bem definidas intracitoplasmáticas. O acúmulo de gordura geralmente começa na zona 3 e em casos mais graves pode ocupar todo o ácino hepático (PINTO, 2009).

O termo esteatohepatite é mais apropriado como termo para diagnóstico histopatológico (PINTO, 2009).

Entender o mecanismo de progressão que leva uma simples esteatose a uma doença avançada é importante para entender o plano terapêutico ideal direcionado para aqueles que tem doença progressiva desenvolvida (PINTO, 2006).

A maioria das teorias atuais para compreender a fisiopatogenia da DHGNA permanece como hipotética, pois os mecanismos fisiopatológicos ainda estão sendo estudados. Até este momento não se sabe por que algumas pessoas simplesmente desenvolvem esteatose e outras esteatohepatite, mas se acredita que diferenças na distribuição de gordura corporal ou nos sistemas de antioxidantes estão envolvidas no contexto da predisposição genética (ANGULO, 2002).

A retenção de lipídeos nos hepatócitos, na maioria das vezes na forma de triglicerídeos, é um pré-requisito para o desenvolvimento de DHGNA. A anormalidade metabólica primária que leva ao acúmulo de lipídeos não é bem compreendida, mas pode consistir de alterações nas vias de absorção, síntese, degradação, ou secreção no metabolismo lipídico hepático como resultado da resistência insulínica (FIGURA 1) (ANGULO, 2002).

2.3.1 Mecanismo de Progressão da Doença na DHGNA

Baseado em dados clínicos e experimentais, o então chamado modelo das “duas etapas” da DHGNA progressiva foi proposto em 1998 (PINTO, 2006).

A alteração primária ou a “primeira etapa” em pacientes com DHGNA é a resistência insulínica que leva a uma esteatose hepática e aumenta a sensibilidade do fígado à segunda etapa, levando à injúria hepática, inflamação e fibrose. A “segunda etapa” envolve múltiplas citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF- α , peroxidação lipídica e toxicidade direta dos ácidos graxos ao hepatócito, resultando em esteatohepatite não-alcoólica. O estresse do retículo endoplasmático tem surgido como um potencial segundo “*hit*” (etapa), levando a injúria hepática e vários estudos demonstraram o importante papel da apoptose como mecanismo de morte hepatocitária na EHNA (PINTO, 2006).

2.3.1.1 Resistência Insulínica

É muito frequente haver uma predisposição genética à resistência insulínica, mesmo na ausência de *diabetes* estabelecido. Vinte por cento da população não-diabética possui resistência insulínica (ANGULO, 2002).

A patogênese da resistência insulínica parece ser multifatorial e inúmeros alvos moleculares envolvidos na inibição da ação da insulina tem sido identificados. Eles incluem o Rad (proteína intracelular de transmissão de sinais – ras associada ao *diabetes*), que interfere nas funções celulares essenciais (crescimento, diferenciação, transporte vesicular e transdução); PC-1, uma glicoproteína da membrana que tem papel na resistência insulínica; leptina, a qual induz a desfosforilação do substrato-1 do receptor insulínico; ácidos graxos, os quais inibem a absorção de glicose periférica; e fator de necrose

tumoral, que promove “*down-regulation*” do receptor de insulina e diminui a expressão da molécula de transporte de glicose dependente de insulina – Glut 4 (ANGULO, 2002).

A hiperinsulinemia promove lipólise no adipócito, resultando em aumento dos ácidos graxos livres que chegam ao fígado. No adipócito, ácidos graxos livres estimulam a síntese de mais ácidos graxos e inibem a sua oxidação. Logo, a resistência à insulina leva ao acúmulo de gordura nos hepatócitos através de dois mecanismos: hiperinsulinemia e lipólise (FIGURA 2) (ANGULO, 2002).

2.3.1.2 Peroxidação de Ácidos Graxos

O aumento na expressão do citocromo p450 isoforma CYP2E1 tem sido associado a pacientes com EHNA. A isoforma CYP2E1 é pró-oxidante, resultando no aumento da produção de espécies reativas do oxigênio, capaz de peroxidar as membranas celulares (RAMAN, 2006).

Quantidades significantes de ácido graxo dicarboxílico, que são potencialmente citotóxicos, podem ser gerados por ω -oxidação microsossomal (citocromo p450). Essa via do metabolismo de ácidos graxos está intimamente relacionada com β oxidação mitocondrial e β oxidação peroxissomal (FIGURA 3) (ANGULO, 2002).

A deficiência nas enzimas de β oxidação peroxissomais tem sido reconhecida como causa importante de esteatose microvesicular e esteatohepatite. A deficiência de acil-coenzima A interrompe a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e ácidos dicarboxílicos, levando à extensa esteatose microvesicular e esteatohepatite. A perda dessa enzima também causa hiperativação sustentada do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR- α), levando a um “*up-regulation*” da transcrição de genes que regulam o PPAR- α . PPAR- α

implicam na promoção de síntese hepática de proteínas desacopladoras-2, as quais são expressas no fígado de pacientes com DHGNA (RAMAN, 2006).

O PPAR- α é responsável por regular a esterificação e exportar ácidos graxos livres em lipoproteínas de muito baixa densidade e pela oxidação peroxissomal e mitocondrial. A expressão reduzida de PPAR- α tem papel importante na patogênese da EHNA (RAMAN, 2006).

A peroxidação das membranas mitocondriais pode causar diretamente necrose e apoptose celular e megamitocôndria. Espécies reativas do oxigênio (EROs) induzidos pela expressão de Fas ligada aos hepatócitos podem induzir a apoptose celular (PINTO, 2006).

Os produtos finais da peroxidação dos aldeídos, 4-hidroxinonena (HNE) e malondialdeído (MDA), podem se ligar covalentemente a proteínas hepáticas dando origem a compostos que são capazes de iniciar uma potencial resposta imune danosa. MDA e HNE, podem também estimular a síntese de proteínas da matriz extracelular pelas células estreladas hepáticas, de citoqueratinas para formar corpúsculos de Mallory e estimular a quimiotaxia de neutrófilos (PINTO, 2006).

Os produtos da peroxidação lipídica também podem iniciar a cascata que leva a ativação de fatores que levam a transcrição de NF-Kb, o qual leva ao aumento da transcrição de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, quimocinas e ligantes que induzem a apoptose de hepatócitos e células não-parenquimatosas. Estudos demonstram que proteínas, DNA e lipídeos oxidados tem fornecido evidência de estresse oxidativo em animais modelos com DHGNA e EHNA (PINTO, 2006).

2.3.1.3 Estresse Oxidativo

A magnitude do estresse oxidativo tem relação com a gravidade da doença. Outro dado que afirma o papel do estresse oxidativo em humanos com DHGNA foi obtido por estudos dietéticos, os quais demonstram que pacientes com EHNA consomem menos antioxidantes nas dietas (ANGULO, 2002).

Níveis intra-hepáticos aumentados de ácidos graxos, que atuam conforme descrito acima geram uma fonte de estresse oxidativo, o qual pode, em grande parte, ser responsável pela progressão da esteatose para esteatohepatite e dessa para cirrose. A mitocôndria é a principal fonte celular de espécies reativas do oxigênio (EROs), o qual pode desencadear esteatohepatite e fibrose por meio de três mecanismos: peroxidação lipídica, indução por citocinas e indução do Fas ligante (FIGURA 4) (ANGULO, 2002).

2.3.1.4 Papel da Mitocôndria

A disfunção mitocondrial parece ser crucial na patogênese da DHGNA, com diminuição da oxidação dos ácidos graxos, favorecendo o seu acúmulo, e também sendo a principal fonte de EROs, contribuindo para a inflamação necrótica. Na verdade DHGNA tem sido considerada uma doença mitocondrial (RAMAN, 2006).

Pacientes com esteatohepatite possuem lesões mitocondriais ultraestruturais, incluindo inclusões cristalinas lineares na megamitocôndria. Essa injúria mitocondrial está ausente na maioria dos pacientes com esteatose simples e em indivíduos saudáveis. Pacientes com esteatohepatite tem depleção hepática aguda de adenosina trifosfato (ATP), pois ressintetizam ATP *in vivo* lentamente. Essa recuperação prejudicada de ATP pode refletir a injúria mitocondrial encontrada em pacientes com

esteatohepatite. Em pacientes com DHGNA sabe-se que está presente uma disfunção mitocondrial. Essa disfunção, em que se espera encontrar produção aumentada de EROs, é atribuída aos efeitos do TNF- α (ANGULO, 2002).

Evidências recentes sugerem fontes extra-hepáticas de EROs, em que essas EROs e o estresse oxidativo possam surgir do tecido adiposo em obesos devido ao aumento da expressão de NADPH oxidase e à diminuição da expressão de genes antioxidantes (PINTO, 2006).

2.3.1.5 Citocinas

As citocinas são capazes de produzir todas as características histológicas da EHNA incluindo apoptose celular (TNF- α /TGF β), quimiotaxia de neutrófilos (IL-8), ativação de células estreladas (TNF- α /TGF β) e formação de corpúsculos de Mallory (TGF β). E, ainda, as citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1b) podem desempenhar papel na resistência insulínica sistêmica relacionada à EHNA. Outro dado a favor da participação das citocinas é que os pacientes obesos com EHNA tem expressão aumentada de RNAm para TNF- α e de seu receptor em tecido adiposo e hepático, além disso, seu aumento está relacionado à gravidade do quadro (PINTO, 2006).

O TNF- α influencia a esteatose pelo estímulo na liberação de ácidos graxos dos adipócitos no fígado. O TNF- α pode induzir diretamente a apoptose de hepatócitos promovendo a ativação de células estreladas, estimulando, assim, a fibrose (PINTO, 2006).

O TNF- α possui forte habilidade de induzir a apoptose em hepatócitos que estão sofrendo estresse oxidativo (PINTO, 2006).

Primeiramente, a interação do TNF α com seu receptor inicia uma cascata de apoptose. Ele atua através do

aumento da permeabilidade das mitocôndrias e libera o citocromo c do espaço intermembranoso. Isso leva ao bloqueio parcial do fluxo de elétrons na cadeia respiratória e aumenta a formação de EROs, que induz a abertura de poros na membrana mitocondrial. Isso leva ao vazamento de fatores indutores de apoptose (predominantemente citocromo c) para o citosol, que inicia a cascata apoptótica (PINTO, 2006).

Secundariamente, a ligação TNF- α -TNF-R1 também ativa o ácido esfingomielinase (ASMase), que produz ceramidas pela esfingomielina. A ceramida pode induzir à apoptose pela abertura direta de poros MPT, e pela inibição do MAT1A, levando à depleção de glutathiona e estresse oxidativo mediado pela abertura de poros MPT (PINTO, 2006).

O TNF- α age sinergicamente ao estresse oxidativo acusado pelo aumento do estoque de ácidos graxos livres e pelo estresse do retículo endoplasmático para causar apoptose na EHNA. A secreção aumentada de citocinas ofensivas, como TNF- α e EROs em obesos pode também levar a redução na secreção de defesas como as adipocitocina e adiponectina (PINTO, 2006).

Em suma, a esteatose hepática deixa o fígado vulnerável a outras injúrias quando submetida a insultos adicionais. Isso tem levado a se presumir que a progressão de uma simples esteatose para esteatohepatite e fibrose avançada resulta desses dois eventos distintos descritos acima, a resistência insulínica e ação das citocinas (RAMAN, 2006).

Ou seja:

Primeiramente, a resistência insulínica leva ao acúmulo de gordura nos hepatócitos, em segundo lugar, o estresse oxidativo e espécies reativas do oxigênio derivadas da

mitocôndria causam peroxidação lipídica e indução da produção de citocinas e de Fas ligante (ANGULO, 2002). A adiponectina pode ter um papel protetor contra a doença gordurosa. Recentemente mostrou-se que os níveis de adiponectinas são significativamente menores nos pacientes com DHGNA comparado aos controles, resultando em uma relação inversa entre resistência insulínica e níveis de adiponectina. Essa conclusão pode resultar em um mecanismo terapêutico futuro no manejo farmacológico da DHGNA (PINTO, 2006).

2.3.2 Mecanismo de Fibrose

A lesão hepática, morte celular e a inflamação associada levam a ativação de células estreladas e deposição de proteínas da matriz extracelular no processo normal de "cura". A apoptose do hepatócito leva a uma fibrinogênese por causa da ingestão de hepatócitos em apoptose pelas células de Kupffer e estreladas, que conseqüentemente liberam TGF β , capaz de ativar as células estreladas. E ainda, a fibrose é resultante da injúria e inflamação hepática e de mediadores não-necroinflamatórios relacionados à obesidade e à resistência insulínica (PINTO, 2006).

A leptina adipocitocina estimula a produção de proteínas da matriz extracelular pelas células estreladas, e desempenha papel importante na formação da fibrose hepática. Níveis aumentados de leptina estão relacionados à massa adiposa e estão aumentados no pacientes com DHGNA, sugerindo um papel importante na fibrose relacionada à obesidade. A ativação direta de células estreladas por fatores pró-inflamatórios também tem sido demonstrada para a angiotensina II e norepinefrina, os quais são secretados pelo tecido

adiposo, e estão em quantidades aumentadas em obesos. A produção de fibrinogênio devido à resistência insulínica associado à hiperglicemia e hiperinsulinemia tem sido sugerida. E ainda o fator de crescimento tecidual é superexpresso no fígado de pacientes com EHNA e se correlaciona com o grau de fibrose. A redução na produção de adiponectina associado à obesidade pode contribuir para o desenvolvimento de fibrose hepática, já que parece exercer efeitos anti-fibróticos potentes (PINTO, 2006).

2.3.3 Mecanismo de Alteração das Aminotransferases

A alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são indicadores de injúria hepatocelular (KHOSRAVI, 2011).

A ALT é encontrada no citosol de hepatócitos, onde transfere grupamentos amino, enquanto que o maior sítio de AST é a mitocôndria. Embora a ALT seja a mais específica para o fígado, ela pode estar aumentada no sangue em lesões musculares e na inflamação. Tem sido sugerido que o aumento das enzimas hepáticas não se correlaciona fortemente com o grau de fibrose ou inflamação. Este aumento surge como uma pista diagnóstica, já que durante a lesão hepática na EHNA, ocorre apoptose com liberação dessas enzimas intracelulares, aumentando seus níveis sanguíneos (KHOSRAVI, 2011).

Muitos estudos tem demonstrado que níveis elevados de ALT estão correlacionados a um maior risco de EHNA. Entretanto outros estudos mostram, que pacientes com ALT normal também podem ter características histológicas de EHNA e estão sob risco de progressão da doença. Adicionalmente, estudos tem introduzido um novo

limite superior de ALT para indivíduos saudáveis, que foi estabelecido como sendo ≤ 40 U/L para ambos os sexos. Níveis elevados de ALT estão algumas vezes associados com DHGNA subjacente (KHOSRAVI, 2011).

Em um estudo publicado, foi reportado que pacientes com EHNA e ALT normal podem ter fibrose e cirrose em ponte (AMARAPURKAR, 2006).

A quantificação dos níveis de ALT é utilizada como *screening* primário para a detecção de doenças hepáticas. A ALT é uma enzima hepática que se correlaciona com o acúmulo de gordura visceral, a obesidade, síndrome metabólica e resistência insulínica. Concentrações elevadas de ALT são consideradas consequência do dano hepático (OMAGARI, 2011).

2.3.4 Susceptibilidade

A razão pela qual somente uma minoria de pacientes com os clássicos fatores de risco para DHGNA desenvolvem mais do que uma simples esteatose ainda não está clara. Dieta e estilo de vida contribuem para o desenvolvimento de obesidade, entretanto, estudos em famílias e de variação étnica também sugerem papel para determinantes genéticos na susceptibilidade à doença. Alguns estudos em busca de uma associação genética estão sendo realizados, porém limitados por amostras pequenas não reprodutíveis. Importantes avanços nesse campo de pesquisa parecem vir nos próximos anos. Irá, também, identificar indivíduos de alto risco, e permitir oportunidades de estratégias de prevenção (PINTO, 2006).

2.4 DIAGNÓSTICO

A suspeita de DHGNA representa uma das maiores causas de consultas a gastroenterologistas e hepatologistas no mundo. A maioria dos pacientes é assintomática e tem sua doença hepática incidentalmente descoberta por meio de exames laboratoriais ou de imagem. A conduta inicial nos pacientes com suspeita de DHGNA é excluir as etiologias coexistentes e identificar possíveis comorbidades. Deve-se verificar se há história prévia ou atual de consumo de álcool, caso contrário, não se faz possível a distinção entre as formas alcoólicas e não-alcoólicas de esteatose, principalmente em indivíduos obesos e com fatores de risco associados. Marcadores convencionais que sugerem aumento da ingestão alcoólica, tais como gama-glutamil transferase (GGT), volume corpuscular médio (VCM) e razão AST/ALT são de utilidade limitada na diferenciação etiológica da esteatose hepática. Pesquisadores da *Mayo Clinic* desenvolveram, recentemente, o “*ALD/NAFLD Index*” (ANI), que é realizado através de cinco variáveis de fácil acesso: VCM, valores de AST e ALT, altura, peso e sexo (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html>). O ANI é um sistema original de pontuação altamente preciso em distinguir doença hepática alcoólica de DHGNA, entretanto, para utilizá-lo, outras doenças hepáticas devem ser excluídas. No ANI, valores superiores a zero, falam a favor de doença hepática alcoólica e valores inferiores a zero, de DHGNA (VUPPALANCH, 2009).

A DHGNA é um diagnóstico de exclusão, portanto, como abordado anteriormente, outras causas específicas de doenças hepáticas devem ser descartadas, tais como a hepatite viral, doença hepática alcoólica, doença de

Wilson, hemocromatose e hepatite autoimune. O diagnóstico diferencial entre DHGNA e hepatite alcoólica não deve ser realizado por meio biópsia hepática, pois as lesões histológicas são semelhantes nos dois casos. Deve-se, portanto, realizar uma anamnese minuciosa sobre a ingestão alcoólica diária do paciente: o consumo de mais de 10 gramas diários em pacientes do sexo feminino e 20 gramas em pacientes do sexo masculino é responsável por lesão hepática desde que não haja outros fatores de risco, como obesidade, diabetes e hepatite viral. A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática, podendo, em alguns casos, apresentar fadiga ou desconforto no hipocôndrio direito. Segundo estudos realizados por Bacon *et al*, ao exame físico, metade dos pacientes pode apresentar hepatomegalia. Os pacientes com DHGNA geralmente são obesos e possuem outras características de síndrome metabólica: hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial (FIERBINTEANU-BRATICEVIC, 2010; BACON, 1994).

2.3.1 Exames Laboratoriais

A maioria dos pacientes com DHGNA não possui alterações na função hepática, no entanto, alterações discretas de aminotransferases podem ocorrer em uma pequena parcela dos pacientes. A relação entre as aminotransferases, AST e ALT, é um fator preditivo de gravidade da doença hepática: uma relação AST/ALT superior a 1 sugere cirrose ou fibrose avançada. A taxa de elevação de aminotransferases geralmente não ultrapassa quatro vezes o limite superior da normalidade e não se correlaciona com a gravidade da esteatose ou fibrose. Não é possível distinguir DHGNA de EHNA apenas pelos níveis de aminotransferases, porém, altos

níveis de ALT e AST e relação AST/ALT superior a 1 sugerem uma possível EHNA. Faz-se necessária, portanto, a utilização de outros métodos não-invasivos para um diagnóstico mais preciso e distinção entre essas duas entidades. Hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e alteração no tempo de protrombina são evidenciados apenas nos casos associados à cirrose hepática. Hiperglicemia e hipertrigliceridemia estão presentes quando há associação com alguma condição metabólica. Deve-se realizar avaliação laboratorial de dislipidemia e resistência à insulina, devido à associação entre DHGNA e síndrome metabólica. É de suma importância, também, investigar o metabolismo do ferro nesses pacientes, pois a DHGNA pode cursar com alterações de ferro sérico, ferritina e aumento da saturação de transferrina. Os testes laboratoriais, no entanto, apenas sugerem a existência de uma disfunção hepática, não sendo específicos o suficiente para o diagnóstico de DHGNA. A diferenciação entre DHGNA e esteatohepatite só é possibilitada por meio de exame histológico, além disso, o conhecimento do grau de infiltração gordurosa do fígado só se faz possível utilizando métodos de imagem (FIERBINTEANU-BRATICEVICI, 2010; SANYAL, 2002).

2.3.2 Estudo por Imagem

Para o diagnóstico de DHGNA, o exame de imagem mais utilizado é a ultrassonografia. Trata-se de um exame não-invasivo que avalia a presença de esteatose hepática (fígado com parênquima hiperecogênico e brilhante com borramento de margens vasculares). Ao exame, o aumento da ecogenicidade hepática é evidenciado comparando-se a ecogenicidade do baço ou do rim. Na esteatose hepática nota-se um contraste hepato-renal em

relação à ecogenicidade. A ultra-sonografia com *doppler* também pode ser utilizada para avaliação de uma DHGNA, pois nesta há alterações de perfusão do parênquima hepático. Há outros padrões que podem avaliar alteração na hemodinâmica hepática, tais quais o padrão *doppler* da veia hepática e o índice *doppler* de perfusão (relação entre o fluxo sanguíneo da artéria hepática e o fluxo total de sangue no fígado). Segundo estudo realizado por Sanyal, em 2002, a sensibilidade da ultrassonografia na detecção de esteatose hepática varia entre 60% e 94%, além de variar também em relação ao grau de esteatose. Nesse mesmo estudo foi evidenciada dificuldade em identificar alterações inflamatórias do parênquima hepático e diferenciar esteatose hepática de esteatohepatite devido à semelhança ultrassonográfica entre as imagens. O estudo realizado por Ryan *et al*, também envolvendo a sensibilidade do exame ultrassonográfico, concluiu que a sensibilidade do exame é muito baixa quando o grau de esteatose hepática é inferior a 30%. A ultrassonografia é, pois, um exame de baixo custo, simples, porém de limitação em pacientes com obesidade mórbida – devido à quantidade de panículo adiposo – facilmente reprodutível (apesar de ser examinador-dependente) e que pode ser utilizado várias vezes para avaliação de alterações da esteatose hepática ao longo do tempo, sempre correlacionando-se a alterações de aminotransferases e variações no IMC do paciente. Outros exames de imagem que também podem ser utilizados são a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC), no entanto, são exames de custo mais elevado e tem limitação nas informações fornecidas. Comparando-se ultrassonografia, RM e TC, as duas últimas são superiores quando há

deposição de gordura focal, porém a ultrassonografia se mostra mais sensível para diagnosticar doença hepática gordurosa. A TC pode ser utilizada para mensurar a quantidade de gordura no fígado e avaliar sua densidade – a densidade do fígado diminui à medida que aumenta a gravidade da esteatose. A RM, em fase de contraste, avalia quantitativamente a infiltração gordurosa no parênquima hepático, permitindo sua correlação com as doenças hepáticas. Nenhuma das técnicas de imagem citadas é capaz de realizar a distinção precisa entre esteatose hepática e esteatohepatite, portanto, a realização da biópsia hepática é necessária para uma avaliação definitiva do distúrbio hepático (BACON, 1994; SANYAL, 2002; RYAN, 2002; FIERBINTEANU-BRATICEVICI, 2010).

2.3.3 Biomarcadores

A relação entre biomarcadores inflamatórios e DGHNA tem sido bastante estudada atualmente. A proteína C reativa, uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, tem seus níveis séricos aumentados em condições inflamatórias, sendo útil, por exemplo, na diferenciação entre esteatose e EHNA. A pentraxina plasmática 3, um reagente de fase aguda, pertencente à família das proteínas pentraxinas – assim como a proteína C reativa – é um marcador promissor em distinguir pacientes com EHNA dos pacientes com DGHNA não progressiva. No entanto, seus níveis além de estarem aumentados na EHNA, também estão em outras situações como vasculites, doenças cardiovasculares e condições inflamatórias. Outro biomarcador importante, em relação à esteatose hepática, é a interleucina-6 (IL-6), uma quimiocina sintetizada pelos hepatócitos e por células

imunes, endoteliais e adipócitos. Níveis plasmáticos de IL-6 variam proporcionalmente com sua concentração hepática e indicam atividade inflamatória e o grau de fibrose. O fator de necrose tumoral- α (TNF- α), biomarcador reconhecido por suas propriedades pró-inflamatórias, está relacionado à progressão da EHNA e de outras doenças inflamatórias, tanto que tem sido demonstrado que com o uso de drogas anti-TNF- α há uma melhora histológica hepática e normalização de transaminases. Há outros biomarcadores, porém menos utilizados, tais quais citoqueratina 18 (marcador de apoptose hepatocitária), ácido hialurônico e inibidor tecidual de metaloproteinases (ambos marcadores de fibrose) além da endotelina 1, mediador da fibrose na EHNA, que é capaz de diferenciar EHNA de DHGNA (TABELA 5) (FIERBINTEANU-BRATICEVICI, 2010).

2.3.4 Diagnóstico Histológico

Atualmente, o padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA é a biópsia hepática. Não há uma lesão patognomônica, mas sim vários tipos de achados histológicos característicos de EHNA, tais quais: presença de esteatose hepática (macrovesículas gordurosas que deslocam o núcleo do hepatócito do centro para a periferia), balonização, inflamação lobular, presença de corpúsculos de Mallory e fibrose perissinusoidal/pericelular. Além dessas lesões mais comuns, há lesões limítrofes da DHGNA e EHNA na prática clínica. Então, Matteoni *et al* dividiram a DHGNA em quatro categorias ou tipos baseando-se na presença de esteatose, inflamação lobular, balonização, corpúsculo de Mallory e fibrose (TABELA 6). O tipo 1 consiste apenas em esteatose hepática; já o tipo 2, considera além da

esteatose, a inflamação lobular; o tipo 3, esteatose associada à balonização; e o tipo 4, associa o tipo 3 à presença de corpúsculo de Mallory ou fibrose. Os tipos 3 e 4 já indicam a presença de EHNA. Portanto, com base nessa classificação, considera-se a balonização como o achado histológico mais específico para o diagnóstico de EHNA. No entanto, a identificação da balonização é patologista-dependente, então, para maior acurácia diagnóstica, o Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Hepáticas e Renais dos Estados Unidos da América desenvolveu um *escore* de atividade da DHGNA, o NAS (*Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score*) (TABELA 6). A pontuação do NAS é a soma não ponderada da dos scores de esteatose (variando de 0 a 3), de inflamação lobular (de 0 a 3) e de balonização (de 0 a 2). Um NAS maior ou igual a 5 é quase sempre associado ao diagnóstico de EHNA. Nos casos em que o NAS é inferior a 3, é amplamente considerada a hipótese de “não-EHNA”. São considerados limítrofes aqueles pacientes com *escore* entre 3 e 4. Apesar de sua simplicidade em quantificar as alterações histológicas da DHGNA, há algumas limitações em seu uso. Em alguns pacientes com cirrose hepática, as características de esteatose e atividade necro-inflamatória podem não estar mais presentes. Devido a essa limitação, em 2009, no 45º Encontro Anual da Sociedade de Hepatologia do Japão, foi acordado que o diagnóstico de EHNA deve-se, pois, basear-se em 3 pilares: esteatose hepática (mais que 5 a 10% dos hepatócitos afetados); inflamação lobular associada à presença de mononucleares e/ou neutrófilos; e balonização nos hepatócitos. Portanto, a presença de fibrose ou corpúsculos de Mallory, apesar de sugestiva,

não é essencial para o diagnóstico de EHNA (SUMIDA, 2010).

O estudo histológico também permite determinar a gravidade da DHGNA baseando-se na extensão do parênquima hepático acometido (TABELA 7). Segundo Brunt *et al*, a esteatose hepática pode ser classificada em: grau 1, em que menos de 33% dos hepatócitos estão afetados; grau 2, entre 33 e 66% dos hepatócitos afetados; e grau 3, mais de 66% dos hepatócitos afetados. Da mesma forma, há uma classificação para a esteatohepatite: grau 1 ou leve; grau 2 ou moderada; e grau 3 ou severa (ANGULO, 2002).

Na esteatohepatite grau 1, a esteatose é predominantemente macrovesicular, envolvendo até 66% dos lóbulos hepáticos. Observa-se ainda balonização ocasional e em zona 3, além de inflamação lobular aguda (presença de polimorfonucleares) ou crônica (mononucleares). A inflamação portal pode estar ausente ou ser de leve intensidade (ANGULO, 2002).

Na esteatohepatite grau 2 pode haver qualquer grau de esteatose, que geralmente é mista, tanto macrovesicular quanto microvesicular. A balonização é óbvia e está presente na zona 3. Observa-se inflamação lobular com associação de polimorfonucleares à hepatócitos balonizados e fibrose pericelular, podendo ou não estar associados a um quadro de inflamação leve. A inflamação periportal é leve a moderada (ANGULO, 2002).

Já na esteatohepatite grau 3, ou severa, a esteatose geralmente é mista, envolvendo mais do que 66% dos lóbulos (panacinar). A balonização é mais observada na zona 3. A inflamação lobular apresenta componentes agudos e crônicos dispersos, com predomínio de polimorfonucleares concentrados preferencialmente nas

áreas de balonização da zona 3, além de fibrose perissinusoidal. A inflamação portal é leve a moderada (ANGULO, 2002).

Ainda é possível, por meio da histopatologia, determinar o estadiamento da fibrose em estágios 1, 2 ou 3, também por meio do acometimento do parênquima. No estágio 1, há fibrose perivenular, pericelular ou perissinusoidal em zona 3, focal ou extensa. No estágio 2, encontra-se as mesmas alterações da fase 1, acrescentando-se fibrose periportal focal ou extensa. No estágio 3, é possível observar fibrose em ponte, focal ou extensa. No estágio 4 já observa-se a presença de cirrose hepática (ANGULO, 2002).

2.3.5 Indicações e Limitações da Biópsia Hepática

A biópsia hepática ainda é a melhor ferramenta diagnóstica para a EHNA, além de ser um dos meios mais sensíveis e específicos para avaliação prognóstica. Ela é útil, também, para avaliação do sucesso do tratamento, uma vez que há uma correlação ruim entre o dano histológico e os resultados das enzimas hepáticas ou estudos de imagem. No entanto, não é recomendável realizar biópsia em todo paciente com suspeita de DHGNA. Mediante a isso, a Associação Americana de Gastroenterologia preconiza que, na suspeita de DHGNA, deve-se individualizar a decisão da biópsia, inclusive ponderando-a juntamente com o paciente (SUMIDA, 2010). Visto que a biópsia hepática não é normalmente necessária para o diagnóstico de DHGNA, pesquisadores da Ásia e do Pacífico recomendam considerar sua realização nos casos em que: há incerteza diagnóstica; o paciente está em risco de fibrose hepática avançada (na ausência de evidência clínica ou de imagem de cirrose); o

paciente esteja envolvido em algum ensaio clínico; e o paciente irá se submeter a uma laparoscopia por outro motivo, aproveitando a cirurgia para realização da biópsia (CHITTURI, 2007). Apesar de o 45º Encontro Anual da Sociedade de Hepatologia do Japão concordar que a biópsia hepática deva ser considerada em pacientes com suspeita de DHGNA baseando-se em critérios como plaquetopenia, níveis elevados de marcadores de fibrose hepática e idade do paciente, ainda não há valores pré-estabelecidos desses parâmetros, dificultando, assim, uma indicação formal de biópsia. Sabe-se que idade acima de 45 anos, obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), razão $AST/ALT > 1$ e *diabetes mellitus* tipo 2 são fatores de risco para fibrose hepática, auxiliando assim na decisão da realização ou não da biópsia (ÂNGULO, 2002). Uma das limitações da biópsia hepática é que a análise histológica dos fragmentos da biópsia é subjetiva, ou seja, é influenciada pela habilidade e experiência do patologista. Além disso, pode haver complicações durante e após o procedimento, tais quais sangramento e dor (SUMIDA, 2010).

2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A DHGNA deve ser diferenciada da esteatose, com ou sem hepatite, originada por causas secundárias, pois essas condições tem patogênese e prognósticos distintamente diferentes, e devem ser estabelecidas condutas individuais (TABELA 8) (ANGULO, 2002).

O principal diagnóstico diferencial é feito com a doença hepática alcoólica. Na prática clínica, devido à ocorrência corriqueira, a diferenciação entre DHGNA e doença hepática alcoólica permanece um desafio, que pode ser

encarado pelo clínico utilizando dados da anamnese e achados laboratoriais (Tabela 5). Abuso de álcool oculto deve ser descartado nos pacientes com esteatose, principalmente em homens de meia idade (LORIA, 2010).

O limite para hepatotoxicidade na população é 40-80g por dia para homens e 20-40g por dia para mulheres. Esse limite é também reconhecido na prática clínica para diferenciar a DHGNA da doença hepática alcoólica. Outro diagnóstico diferencial importante é com as hepatites virais (LORIA, 2010).

2.5 TRATAMENTO

Devido o potencial de progressão das lesões em pacientes com EHNA, o tratamento está focado na prevenção da DHGNA e na regressão das alterações histológicas por ela determinadas (LAM, 2010).

Atualmente, nenhuma terapia isolada é aprovada para o tratamento da DHGNA. Dentre as modalidades terapêuticas, os pilares do manejo da DHGNA se baseiam (RAMESH, 2005):

- na correção dos fatores de risco, que evitam a progressão da doença hepática;
- no tratamento específico para a EHNA.

2.6.1 Correção dos Fatores de Risco

O objetivo do tratamento é prolongar a sobrevida, livre de complicações, evitando lesões em órgãos-alvo devido à resistência insulínica, que no caso do fígado, pode acarretar em fibrose e cirrose. Por esse motivo, é necessária uma abordagem agressiva da síndrome metabólica em pacientes com DHGNA, incluindo o

manejo das comorbidades apresentadas por esses pacientes, tais como: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* tipo II (DM) e dislipidemias (RAMESH, 2005).

A obesidade juntamente com a resistência à insulina, DM e dislipidemia compõem fatores de risco preponderantes na patogênese da EHNA. O tecido adiposo visceral tem um papel importante na secreção de várias adipocinas e citocinas que causam resistência insulínica hepática e sistêmica, bem como lesão hepatocelular e apoptose, quimiotaxia de neutrófilos e ativação hepática de células estreladas (DUVNJAK, 2009).

O *Guideline* da “*National Heart Lung and Blood*” considera que o manejo do excesso de peso seja uma conduta padrão para todos os pacientes (RAMESH, 2005).

É provado que uma simples mudança do estilo de vida, com perda de peso associado a uma dieta apropriada, são a base da terapia para pacientes com síndrome metabólica, e conseqüentemente, para a EHNA (DUVNJAK, 2009).

A redução do peso corporal leva à perda de tecido adiposo, a qual melhora a sensibilidade insulínica periférica e hepática e auxilia na prevenção de lesão hepática. O determinante da perda de peso é a indução de um balanço negativo de calorias (aproximadamente 500 a 1000 calorias por dia), que pode ser alcançada através da dieta associada a exercícios físicos. É preconizado que os pacientes não percam mais que 1,6 kg por semana, devido a fibrose e inflamação portal observadas nos portadores de EHNA que perderam peso muito rapidamente. Associadas à essa recomendação, é sugerido que a perda de peso seja paulatina, ao longo de 6 a 12 meses (LAM, 2010; DUVNJAK, 2009).

Apesar de orientações quanto as modificações do estilo de vida específicas para pacientes DHGNA não tenham sido publicadas, existem vários tipos de dietas que tem sido propostas para o tratamento da obesidade e síndrome metabólica nesses pacientes. Na ausência de estudos específicos, alguns autores recomendam uma alimentação baseada na redução de carboidratos que geram melhora rápida dos escores lipídicos de pacientes acima do peso (DUVNJAK, 2009).

É recomendado que esses pacientes tenham um acompanhamento nutricional multidisciplinar conciliando a dieta adequada com a prática de exercícios físicos (LORIA, 2010).

Mais esforço deve ser dedicado no aconselhamento dos doentes portadores DHGNA sobre os benefícios da redução de peso e das mudanças comportamentais. Além disso, todos os pacientes com DHGNA, sejam obesos ou com peso normal, devem ser informados de que uma dieta saudável traz benefícios além da redução de peso. Eles devem ser estimulados a reduzir as gorduras saturadas e trans e aumentar a gordura poliinsaturada, com especial ênfase em ácidos graxos ricos em ômega-3. Eles devem reduzir o consumo de açúcar, tentar evitar refrigerantes que contenham quantidades exageradas desse compostos (incluindo sumos de fruta que contêm uma grande quantidade de frutose) e aumentar a ingestão de fibras (ZELBER-SAGI, 2011).

Os exercícios físicos também são capazes de aumentar a sensibilidade insulínica, porém no tecido muscular. Para alcançar o objetivo do manejo da obesidade, é preconizado que as atividades físicas sejam aeróbicas e que tenham uma frequência de, no mínimo, 5 vezes por

semana, com duração não inferior a 30 minutos (LAM, 2010; BELFORT, 2006).

A terapêutica farmacológica da obesidade em pacientes com DHGNA (Orlistat e a Sibutramina) não tem demonstrado um efeito positivo direto sobre o fígado, independente do efeito benéfico alcançado com a perda de peso. Entretanto, essas drogas podem ter efeito benéfico na mudança comportamental dos pacientes. Apesar disso, devido aos seus efeitos colaterais, a terapêutica deve ser individualizada e aplicada com o apoio multidisciplinar, atendendo suas reais indicações para o uso desses medicamentos (LORIA, 2010).

Embora a cirurgia bariátrica não seja especificamente indicada na DHGNA, pode ser útil em pacientes obesos mórbidos. O *by-pass* gástrico e as bandas gástricas foram as cirurgias que obtiveram os resultados mais promissores em relação à melhora da histologia hepática. No entanto, uma análise sistemática recente do banco de dados COCHRANE relatou que a falta de ensaios clínicos randomizados opõe-se à avaliação dos benefícios e malefícios da cirurgia bariátrica como uma abordagem terapêutica para pacientes com EHNA (LORIA, 2010).

2.6.2 Tratamento da EHNA

O tratamento ideal de EHNA seria um que seja altamente eficaz, seguro, fácil de administrar e de baixo custo. Essa droga não existe e não há atualmente nenhum tratamento farmacológico estabelecido. Atualmente, não é possível fazer recomendações baseadas em evidências sobre tratamento farmacológico, e a utilização de um dado agente na prática clínica deve ser equilibrada em termos da prova da eficácia e do potencial de toxicidade. A literatura existente e estudos em andamento tem se

centrado em duas abordagens: sensibilizador de insulina e terapia hepatoprotetora (LAM, 2010).

2.6.2.1 Sensibilizadores da Insulina

A resistência insulínica é o subsídio principal para o desenvolvimento da DHGNA e EHNA, sendo assim, os sensibilizadores da insulina possuem papel chave na condução dos pacientes. Os medicamentos mais estudados são as tiazolidinedionas (pioglitazona e rosuglitazona) e a metformina (LAM, 2010).

As tiazolidinedionas são antidiabéticos orais que promovem a oxidação hepática de ácidos graxos, diminuem a lipogênese hepática e aumentam a sensibilidade periférica à insulina, culminando na redução dos níveis séricos de insulina, glicose de jejum e pós-prandial e dos ácidos graxos livres. A rosuglitazona demonstrou aumentar a sensibilidade insulínica além de uma melhora histológica em paciente com EHNA comprovada por biópsia (LAM, 2010; YOUNOSSI, 2008).

Em estudos com animais, essa classe de drogas preveniu a ativação de células estreladas in vitro, preveniu a evolução para fibrose e demonstrou melhora na esteatose hepática. No primeiro estudo prospectivo em humanos, em uma semana de tratamento com a pioglitazona, observou-se uma diminuição significativa da deposição de triglicerídeos no fígado e dos níveis séricos de TNF- α e, após quatro semanas, uma diminuição da atividade inflamatória e fibrótica hepáticas. Em contraste com esses resultados promissores, uma metanálise de 42 *trials* com a rosuglitazona demonstrou um aumento cardiovascular associado ao uso da droga (DUVNJAK, 2009).

Dois outros importantes inconvenientes relacionados a essas drogas são o ganho de peso e o caráter temporário dos benefícios. Aproximadamente dois terços dos

pacientes ganham peso e os benefícios trazidos pelo tratamento são revertidos quando o uso da droga é interrompido. Há também poucos estudos relatando, de fato, a real eficácia desses medicamentos no manejo da EHNA (YOUNOSSI, 2008).

A metformina é uma biguanida responsável por melhorar a resistência insulínica e reduzir a hiperinsulinemia através da diminuição da produção hepática e aumento da captação periférica de glicose pelos músculos, além de reverter a indução do TNF- α . Um estudo piloto de metformina relatou melhorias iniciais da ALT, mas nenhuma diferença depois de 12 meses de terapia. Em um estudo aberto grande de DHGNA em não-diabéticos, foram randomizados pacientes que usaram metformina 2 gramas por dia ou só foram submetidos à dieta ou 800 UI de vitamina E por dia. Um número significativamente maior de indivíduos que usaram a metformina normalizaram os níveis de ALT em comparação com a dieta ou grupos de vitamina E. Além disso, estes indivíduos mostraram melhorias importantes na esteatose, inflamação e fibrose em comparação aos parâmetros de base, porém, não houve grandes repercussões na histologia de seguimento desses pacientes (YOUNOSSI, 2008).

Ensaio clínico controlado são necessários para avaliar a eficácia e a segurança da metformina em pacientes com DHGNA e EHNA. Apesar da falta de evidências concretas, a metformina, em função do seu efeito sobre a síndrome metabólica e perfil de segurança, continua ser a droga promissora no manejo da DHGNA e, sobretudo, na EHNA (YOUNOSSI, 2008; MAZZA, 2012).

Em recente estudo piloto, foram randomizados 30 pacientes que utilizaram N-acetilcisteína (NAC) (1,2g por

dia) associada à metformina (800 a 1000 mg por dia), durante 12 meses. Observou-se melhoria significativa nos parâmetros bioquímicos acompanhada por uma melhora significativa na esteatose e fibrose após 12 meses de metformina em combinação com a terapia antioxidante, através do uso de N-acetilcisteína, sem mudanças em relação à perda de peso. Nenhuma melhora foi observada na porcentagem de pacientes com diferentes graus de inflamação lobular e vacuolização hepatocelular. A combinação de metformina e NAC parece ser um tratamento potente para EHNA com base em evidências histológicas e bioquímicas. A melhora significativa dos parâmetros-chave da lesão, sem eventos adversos graves ou significativos efeitos colaterais é muito encorajador para mais ensaios controlados em doentes com EHNA a fim de testar a terapia combinada *versus* placebo (SOUZA DE OLIVEIRA, 2008).

2.6.2.2 Hepatoprotetores

Várias classes de drogas tem sido estudadas para o tratamento de EHNA. A maioria delas são limitadas por amostras muito pequenas e também pela falta de dados histológicos na maioria dos casos. Elas incluem: vitamina E, ácido ursodesoxicólico (UDCA), ácidos poliinsaturados e outros agentes em estudo (RAMESH, 2005).

Devido ao estresse oxidativo gerado pela EHNA, os antioxidantes foram testados para verificar o efeito de citoproteção hepática dos produtos da peroxidação e dos radicais livres. Dois estudos-piloto, randomizados e controlados falharam ao mostrar benefícios no uso dessas drogas no manejo da EHNA. Um estudo comparativo de 6 meses, usando Vitamina C e Vitamina E, não conseguiu demonstrar qualquer diferença significativa nos parâmetros bioquímicos e histológicos (RAMESH, 2005).

A vitamina E isolada, caracterizada apenas por propriedades antioxidantes, é insuficiente para inibir a progressão da DHGNA e a combinação com outras modalidades terapêuticas é necessária (DUVNJAK, 2009).

Em um grande estudo, 247 pacientes com EHNA, sem diabetes, foram randomizados, por dois anos, em três grupos sob uso de: pioglitazona (30 mg/dia), vitamina E (800 UI/dia), e o placebo, respectivamente. Apenas a terapia com vitamina E, tal como comparado com o placebo, foi associada com uma taxa mais elevada de melhoria na esteatoepatite (43% vs 19%, $P = 0,001$). As aminotransferases foram reduzidas nos grupos que faziam uso da vitamina E e o da pioglitazona, em comparação com placebo. Esses dois agentes foram associados a reduções de esteatose hepática, mas não com melhora nos escores de fibrose. Apesar destes resultados promissores, o tratamento com altas doses de vitamina E deve ser cuidadosamente considerado devido à sua associação preocupante com o risco aumentado de acidente vascular cerebral hemorrágico, observado durante o estudo. De fato, os autores do estudo indicam que os eventos cardiovasculares ocorreram com frequência (LAVINE, 2011).

Outros antioxidantes de expressão, tais como NAC e "Betaine", não demonstraram resultados promissores quando em monoterapia (YOUNOSSI, 2008).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão bibliográfica acerca do manejo atual da DHGNA na prática clínica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Apontar os fatores predisponentes associados à gênese e ao prognóstico da DHGNA;

Avaliar o impacto epidemiológico e o manejo atual dos pacientes com DHGNA;

Estudar os fatores associados à evolução da DHGNA para hepatopatia crônica;

Fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre DHGNA a fim de melhorar seu diagnóstico e evitar suas complicações.

4. METODOLOGIA

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional, no período de junho de 2010 a março de 2012, utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME, COCHRANE, Portal CAPES; sendo selecionados artigos publicados nos últimos dezoito anos, abordando a Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: doença hepática gordurosa não-alcoólica; NASH; síndrome metabólica; doença hepática crônica. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa.

5. CONCLUSÃO

A DHGNA, até o presente momento, é a condição mais comumente associada à elevação de aminotransferases, após a exclusão das principais causas relacionadas a essas alterações (OBIKA, 2011).

Devido ao aumento do número de casos de obesidade, houve, proporcionalmente, um crescimento nos últimos anos da incidência e prevalência da DHGNA (SUMIDA, 2010).

Essa doença está fortemente associada à síndrome metabólica e ao *diabetes mellitus*. A EHNA é um espectro da DHGNA, sendo uma doença progressiva, que pode resultar em fibrose, cirrose e, em alguns casos, carcinoma hepatocelular. Apesar do impacto da EHNA, a maioria dos pacientes apresenta somente esteatose hepática à histopatologia, ao invés de esteatohepatite, apresentando leve inflamação do parênquima hepático (RAMESH, 2005; LOOMBA, 2009; YOUNOSSI, 2008).

O diagnóstico da DHGNA e da EHNA é de exclusão. Os métodos de imagem auxiliam quando há dúvida diagnóstica. Entretanto, a US, TC ou RNM, como métodos não invasivos, são importantes na detecção de esteatose hepática, assim como os biomarcadores, apesar de não serem métodos de escolha para diferenciar a DHGNA da EHNA. Devido às limitações de testes clínicos, laboratoriais e radiológicos, a biópsia hepática é o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo dessas duas condições, sendo sua indicação individualizada (YOUNOSSI, 2010).

Os pilares do tratamento consistem na perda de peso, associando dieta e atividade física, e no controle agressivo dos fatores de risco. Apesar das biguanidas serem os medicamentos com os resultados mais

promissores, é necessário que estudos sejam mais enfáticos quanto ao seu benefício na melhora histológica da EHNA. (RAMAN, 2006)

Em suma, o conhecimento dos fatores de risco para a DHGNA no contexto da síndrome metabólica amplia os caminhos para: reconhecer pacientes com risco elevado para a doença; elucidar vias comuns a outras comorbidades; determinar fatores de risco relacionados à pior prognóstico; desenvolver estratégias terapêuticas com o objetivo de reduzir fatores de risco; aplicar os conhecimentos adquiridos nas políticas públicas de saúde com foco em estratégias preventivas (SOUZA, 2012).

Embora progressos tenham sido feitos quanto à epidemiologia, história natural e patogênese da DHGNA, nenhum tratamento isolado foi estabelecido com eficácia, sendo a prevenção, pois, a melhor estratégia terapêutica (LAM, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAPURKAR, D. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. ***Annals of Hepatology***, Mexico City, v. 5, p. 30-33, 2006.

ANGULO, P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, Hoboken, v. 25, p. 883–889, 2007.

ANGULO, P. Non Alcoholic Fatty Liver Disease. ***New England Journal of Medicine***, Waltham, v. 346, p. 1221-1231, 2002.

BACON, B. R. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. ***Gastroenterology***, Ann Arbor, v. 107, p. 1103-1109, 1994.

BEDOGNI, G. *et al.* Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. ***Hepatology***, Hoboken, v. 42, p. 44-52, 2005.

BELFORT, R. *et al.* A Placebo Controlled-Trial of Pioglitazones in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. ***New England Journal of Medicine***, Waltham, v.355, p. 2997-3007, 2006.

BRANDÃO, A. P. *et al.* I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 1-28, 2005.

CABALLERÍA, L. *et al.* Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study. **BMC Gastroenterology**, London, v. 8, p. 1-6, 2008.

CHAVES, G. V. *et al.* Ultrassonografia e Ressonância Magnética: Estudo Comparativo no Diagnóstico da Esteatose em Obesos Grau III. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, p. 45-49, 2009.

CHITTURI, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines – A review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Hoboken, v. 22, p. 778-787, 2007.

DEVESA, N. *et al.* Esteato-hepatite não alcoólica – a propósito de um caso clínico. **Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra**, Coimbra, 2002.

DUVNJAK, M. *et al.* Therapy of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Current Status. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Birmingham, v. 7, p. 57-66, 2009.

FARREL, C. G.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. *Hepatology*, Hoboken, v. 43, p.99-112, 2006.

FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C. *et al.* Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, Hong Kong, v. 16, p. 4784-4791, 2010.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, Dallas, v.112, p. 285-297, 2005.

KHOSRAVI, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepatitis Monthly*, Tehran, v.6, p. 452-458, 2011.

LAM, B.; YOUNOSSI, Z. M. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, Falls Church, v. 3, p. 121-137, 2010.

LAVINE, J. E. *et al.* Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *The Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 305. p. 1858-1668, 2011.

LOOMBA, R., KLEINER, D. E.; HOOFNAGLE, J. H. Mechanism of action of metformin in nonalcoholic steatohepatitis: authors' reply. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, Hoboken, v. 29, p. 603–604, 2009.

LORIA, P. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. ***Digestive and Liver Disease***, Amsterdam, v.42, p. 272-282, 2010.

MAZZA, A. *et al.* The Role of Metformin in the Management of NAFLD. ***Experimental Diabetes Research***, Cairo, v. 2012, p. 1-13, 2012.

OBIKA, M.; NOGUCHI, H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ***Experimental Diabetes Research***, Cairo, p. 1-12, 2012.

OMAGARI, K. *et al.* Serum alanine aminotransferase concentration as a predictive factor for the development or regression of fatty liver. ***Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition***, Nagasaki, v. 49, p. 200–206, 2011.

PINTO, H. C.; MACHADO, M. V. Uncoupling proteins and non-alcoholic fatty liver disease. ***Journal of Hepatology***, Amsterdam, v. 50, p. 857–860, 2009.

PINTO, H. C.; MOURA, M. C.; DAY, C. P. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 44, p. 197–208, 2006.

RAMAN, M.; ALLARD, J. Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical approach and review. *Canadian Journal of Gastroenterology*, Ontario, v. 20, p. 345-349, 2006.

RAMESH, S.; SANYAL, A. J. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 42, p. 2-12, 2005.

RATZIU, V.; POYNARD, T. NASH: a hidden and silent fibroser finally revealed? *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 42, p.12-14, 2005.

RECTOR, R. S.; THYFAULT, J. P.; WEI, Y.; IBDAH, J.A. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World Journal of Gastroenterology*, Hong Kong, v. 14, p. 185-192, 2008.

RYAN, C. K. *et al.* One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transplantation*, Hoboken, v.8, p. 1114-1122, 2002.

SANYAL, A. J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Ann Arbor, v. 123, p. 1705-1725. 2002.

SOUZA DE OLIVEIRA, C. P. M. *et al.* Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. ***Hepatology Research***, Hoboken, v. 38, p. 159-165, 2008.

SOUZA, M. R. A. *et al.* Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. ***Arquivos de Gastroenterologia***, São Paulo, v.49, p. 89-96, 2012.

SUMIDA, Y. *et al.* Current status and agenda diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in Japan. ***World Journal of Hepatology***, Beijing, v. 2, p. 374-383, 2010.

VUPPALANCHI, R.; CHALASANI, N. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. ***Hepatology***, Hoboken, v. 49, p. 306-317, 2009.

YOUNOSSI, Z. M. Review article: current management of fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, Hoboken, v. 28, p. 2-12, 2008.

ZELBER-SAGI, S. *et al.* Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. ***World Journal Gastroenterology***, Hong Kong, v. 17, p. 3377-3389, 2011.

ANEXOS

Figura 1

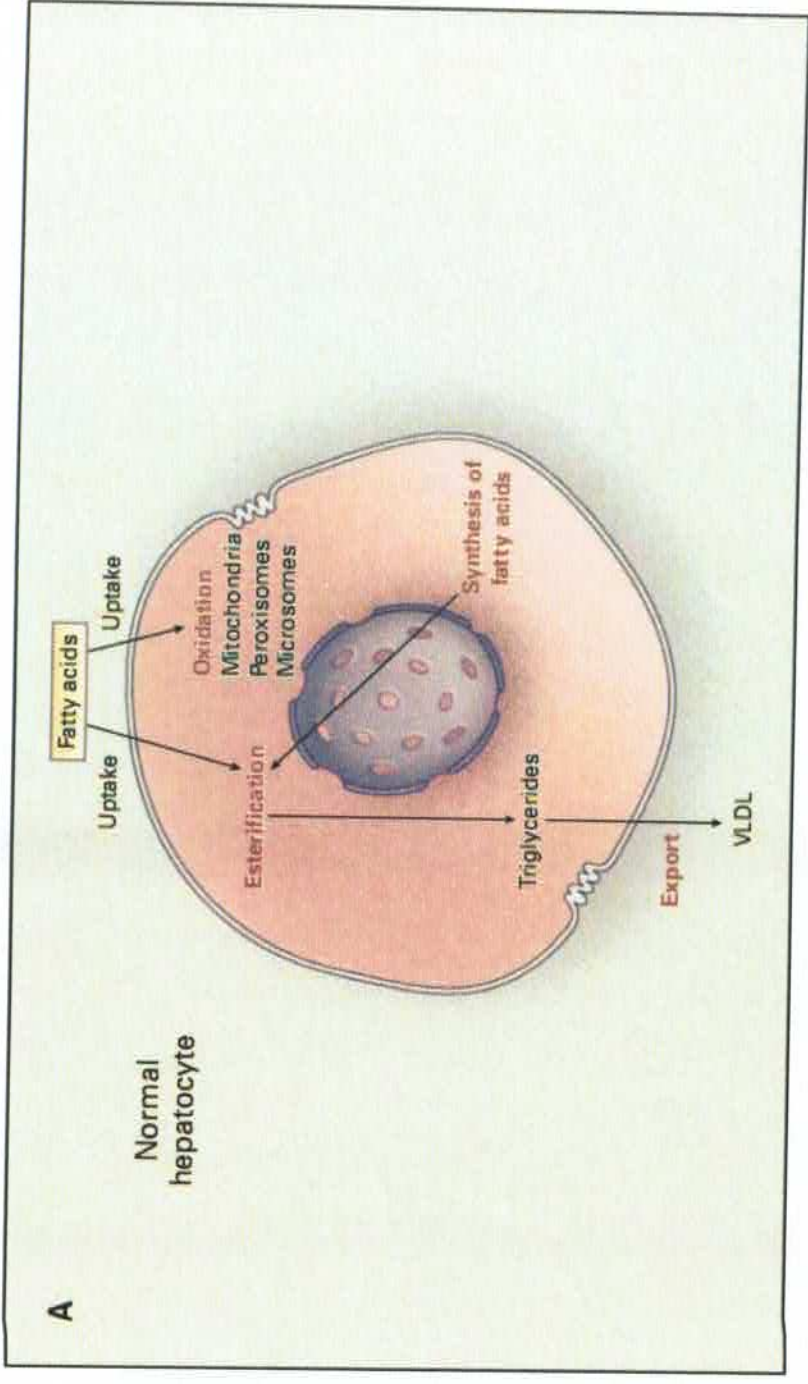


Figure 3

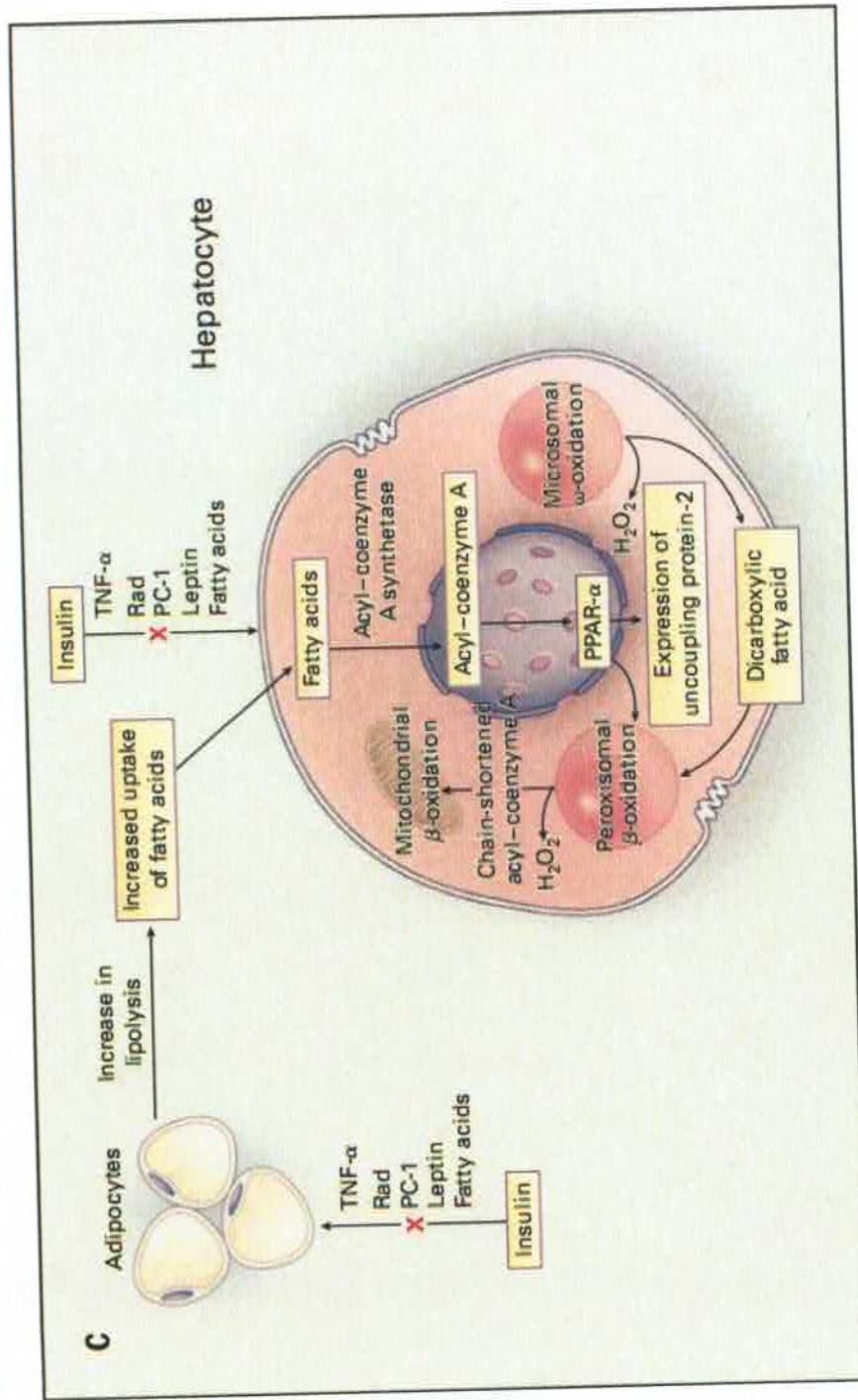


Figure 4

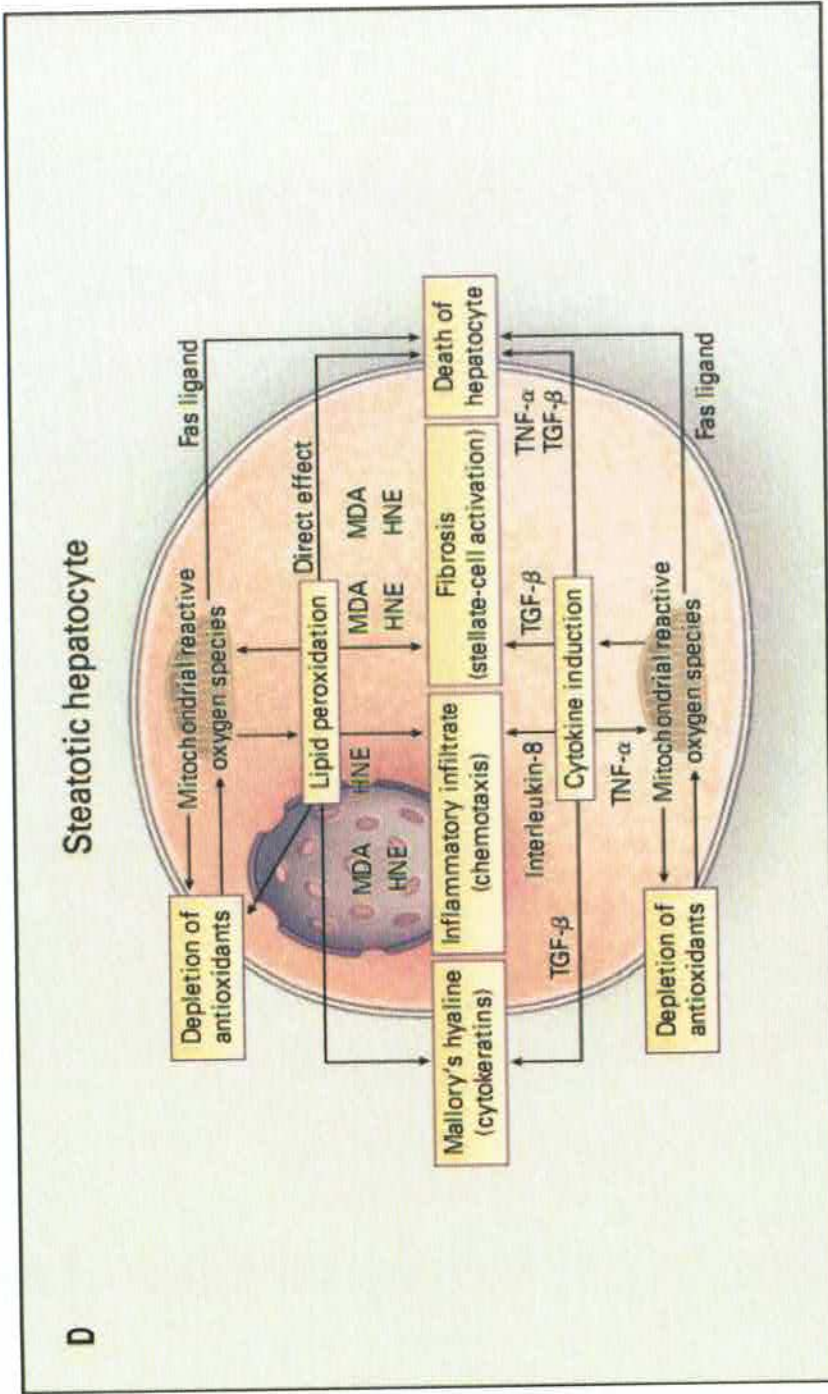


Tabela 1

Prevalence of various etiologies of liver diseases in the general population, USA [19].

Aetiology	Prevalence
NAFLD	Approximately 25%
HCV	2%
Alcoholic liver disease	1%
HBV	0.3-0.4%
HFE-linked hereditary haemochromatosis	1:200-1:400
Autoimmune liver disease	Up to 17/100,000
Alpha 1 -AT deficiency	1/1500-1/7600
Wilson's disease	1/30,000

Tabela 2

Disorders associated with steatosis and nonalcoholic steatohepatitis

Acquired

- Diabetes mellitus
- Extreme malnutrition
- Hyperlipidemia
- Jejunioileal bypass
- Extensive small bowel resection
- Partial lipodystrophy
- Inflammatory bowel disease
- Obesity
- Total parenteral nutrition
- Biliopancreatic diversion
- Gastroplasty for morbid obesity
- Jejunal diverticulosis with bacterial overgrowth

Inborn errors of metabolism

- Abetalipoproteinemia
- Galactosemia
- Hereditary fructose intolerance
- Systemic carnitine deficiency
- Weber-Christian syndrome
- Familial hepatosteatosis
- Glycogen storage disease
- Homocystinuria
- Tyrosinemia
- Wilson's disease

Tabela 3

Drugs associated with nonalcoholic fatty liver disease			
Cytotoxic	Antibiotics	Other drugs	Nucleoside analogues
L-asparaginase	Azaserine	Amiodarone	Didanosine
Azauridine	Puromycin	Dichloroethylene	Stavudine
Methotrexate	Bleomycin	Ethyl bromide	Fialuridine
		Tetracycline	Hydrazine
		Isoniazid	Zidovudine
		Diltiazem	
		Coumadin	
		Estrogens	
		Glucocorticoids	
		Tamoxifen	
		Nifedipine	
		Chloroquine	

Tabela 4

Causes of fatty liver disease [106].

Nutritional	Drugs ^a	Metabolic or genetic	Other
Protein-calorie malnutrition ^b	Glucocorticoids ^b	Lipodystrophy ^b	Inflammatory bowel disease ^b
Starvation ^b	Synthetic estrogens ^b	Dysbetalipoproteinemia ^b	Small-bowel diverticulosis with bacterial overgrowth ^b
Total parenteral nutrition ^b	Aspirin ^c	Weber-Christian disease ^b	Human immunodeficiency
Rapid weight loss ^b	Calcium-channel blockers ^b	Wolman's disease ^d	Virus infection ^b
Gastrointestinal surgery for obesity ^b	Amiodarone ^d	Cholesterol ester storage ^d	Environmental hepatotoxins
	Tamoxifen ^b	Acute fatty liver of pregnancy ^c	Phosphorus ^c
	Tetracycline ^c		Petrochemicals ^{b,c}
	Methotrexate ^b		Toxic mushrooms ^b
	Perhexiline maleate ^d		Organic solvents
	Valproic acid ^c		<i>Bacillus cereus</i>
	Cocaine ^c		Toxins ^c
	Antiviral agents		
	Zidovudine ^b		
	Didanosine ^c		
	Fialuridine ^c		

^a This is a partial list of agents that produce fatty liver. Some drugs produce inflammation as well. The association of fatty liver with calcium-channel blockers and valproic acid is weak, whereas the association with amiodarone is strong. Drug-induced fatty liver may have no sequelae (e.g., cases caused by glucocorticoids) or can result in cirrhosis (e.g., cases caused by methotrexate and amiodarone).

^b This factor predominantly causes macrovesicular steatosis (mostly owing to imbalance in the hepatic synthesis and export of lipids).

^c This factor predominantly causes microvesicular steatosis (mostly owing to defects in mitochondrial function).

^d This factor causes hepatic phospholipidosis (mostly owing to the accumulation of phospholipids in lysosomes).

Tabela 5

Table 3 Serological markers for nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis

Serological markers	Advantage	Disadvantage
C reactive protein ^[33] Plasma pentraxin 3 ^[34]	Independent risk factor for progression of NAFLD Can differentiate between NASH and non progressive NAFLD	Lack of specificity for NASH Lack of specificity for NASH
Hyaluronic acid ^[34] Tissue inhibitor of metalloproteinases ^[34] Cytokeratin 18 ^[3]	Fibrosis marker in NAFLD Identify fibrosis at a cut-off value of 45 ng/mL Fibrosis marker Marker of hepatocyte apoptosis Independent predictor of NASH and severity of disease	Cannot differentiate NASH from simple steatosis Cannot differentiate NASH from simple steatosis Limited utility in clinical practice
Polypeptide specific antigen ^[37] Endothelin 1 ^[38]	Independent predictor of NASH from pure fatty liver Marker in differentiating NASH from simple steatosis Can differentiate NASH from simple steatosis	Marker for various cancers Lack of specificity for NASH

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.

Tabela 6

Table 1 The pathological criteria for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease

Matteoni's classification ⁽⁶⁾	Histological findings	Liver related deaths (mean observation period)	Diagnosis
Type		8,17 years ⁽⁶¹⁾	non-NASH
Type 1	Fatty liver alone	1,70%	
Type 2	Fat accumulation and lobular inflammation	2,70%	
Type 3	Fat accumulation and ballooning degeneration	17,50%	NASH
Type 4	Type 3 and either Mallory-Denk body or fibrosis		
NAFLD activity score (NAS) ⁽⁶⁷⁾			
Item	Definition	Score	Diagnosis
Steatosis	< 5%	0	Total score
	5%-33%	1	0-2: non-NASH
	> 33%-66%	2	3-4: borderline
	> 66%	3	5-8: NASH
Lobular inflammation	No foci	0	
	< 2 foci per 200 × field	1	
	2-4 foci per 200 × field	2	
	> 4 foci per 200 × field	3	
Ballooning	None	0	
	Few ballooned cells	1	
	Many cells / prominent ballooning	2	

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.

Tabela 7

Grading for steatosis

Grade 1: <33% of hepatocytes affected

Grade 2: 33% to 66% of hepatocytes affected

Grade 3: >66% of hepatocytes affected

Grading for steatohepatitis

Grade 1, mild

Steatosis: predominantly macrovesicular, involves up to 66% of lobules

Ballooning: occasionally observed; zone 3 hepatocytes

Lobular inflammation: scattered and mild acute inflammation (polymorphonuclear cells) and occasional chronic inflammation (mononuclear cells)

Portal inflammation: none or mild

Grade 2, moderate

Steatosis: any degree; usually mixed macrovesicular and microvesicular

Ballooning: obvious and present in zone 3

Lobular inflammation: polymorphonuclear cells may be noted in association with ballooned hepatocytes; pericellular fibrosis; mild chronic inflammation may be seen

Portal inflammation: mild to moderate

Grade 3, severe

Steatosis: typically involves >66% of lobules (panacinar); commonly mixed steatosis

Ballooning: predominantly zone 3; marked

Lobular inflammation: scattered acute and chronic inflammation; polymorphonuclear cells may be concentrated in zone 3 areas of ballooning and perisinusoidal fibrosis

Portal inflammation: mild to moderate

Staging for fibrosis

Stage 1: zone 3 perivenular, perisinusoidal, or pericellular fibrosis; focal or extensive

Stage 2: as above, with focal or extensive periportal fibrosis

Stage 3: bridging fibrosis, focal or extensive

Stage 4: cirrhosis

Tabela 8

Biomarkers in alcoholism [115].

Marker	Abbreviation	Half-life/elimination rate	Clinical characteristics
Blood ethanol	EtOH	1 g/1 h/10 kg	Levels exceeding 1.5% without evidence of intoxication or 3% at any time indicate ethanol tolerance typically found in alcohol abusers and alcohol-dependent patients. Suitable for emergency clinics.
Gamma-glutamyltransferase	GGT	2-3 weeks	A sensitive and inexpensive marker. Age-dependent. Specificity decreased by obesity, diabetes, nonalcoholic liver diseases, pancreatitis, hyperlipidemia, cardiac insufficiency, severe trauma, medications (barbiturates, drugs for epilepsy, anticoagulants), nephrotic syndrome, renal rejection. More sensitive in women. Specificity decreased by vitamin B12 or folic acid deficiency, liver diseases, haematological diseases, hypothyroidism, reticulocytosis, smoking.
Mean corpuscular volume of erythrocytes	MCV	2-4 months	Most specific of the currently available methods. Specificity decreased by genetic variants of transferrin on rare occasions.
Carbohydrate-deficient transferrin (desialotransferrin)	CDT	2-3 weeks	A mathematically formulated combination, which is easy to manage in hospital laboratories. Improves sensitivity without a loss of specificity. Good correlation with the amount of recent ethanol intake. Suitable for routine use.
GGT-CDT combination	GGT-CDT (γ-CDT)	2-3 weeks	AST/ALT-ratio over 2 suggests alcoholic aetiology in liver disease patients.
Aminotransferases	AST, ALT	2-3 weeks	