

TRATAMENTO DA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA (EHNA)

Helena Cortez-Pinto

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro de Nutrição e Metabolismo do Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa (Lisboa, Portugal)

O principal objectivo do tratamento da esteatohepatite não alcoólica é prevenir a progressão para cirrose e insuficiência hepática, já que na maioria dos casos a doença é assintomática não sendo necessário controlar os sintomas, excepto nas fases tardias da doença em que o tratamento é semelhante às outras formas de doença hepática. Para além deste objectivo, dada a forte associação da EHNA com factores de risco cardiovascular, a redução destes factores de risco é também um objectivo importante já que poderá reduzir a mortalidade por doença cardiovascular associada.

Alteração do Estilo de Vida e Tratamento da Obesidade

A EHNA faz parte do espectro do fígado gordo não alcoólico (FGNA), sendo em grande parte uma manifestação da obesidade e da síndrome metabólica, caracterizando-se por aporte de calorias excessivo e actividade física reduzida⁽¹⁾. Neste contexto, a principal medida terapêutica passa pela alteração do estilo de vida, com uma dieta adequada e exercício físico de forma a perder peso, sobretudo na presença de excesso de peso.

Existem múltiplos estudos a avaliar o efeito da perda de peso, mas quase sempre com pequeno número de doentes e a maioria sem demonstração histológica de um efeito⁽²⁾. A nossa recomendação é de implementar uma redução de 5 a 10% do peso, de forma gradual, com recurso a dieta que consista numa alteração permanente dos hábitos alimentares, sobretudo por redução do aporte calórico global, com uma dieta equilibrada, preferindo-se as gorduras monoinsaturadas, e rica em vegetais e fruta. Deve ser implementada a actividade física regular, sugerindo-se pelo menos 30 minutos de actividade física moderada a intensa, 3 a 5 dias por semana. Está de facto bem demonstrado o efeito benéfico do exercício físico mesmo quando não acompanhado de perda ponderal, já que melhora a sensibilidade à insulina. No entanto, é de notar que estas indicações dadas no tempo de uma consulta, raramente são eficazes, sendo de desejar uma equipa composta por nutricionistas e outros técnicos a apoiar estes doentes⁽²⁾. Outro ponto importante é a necessidade de ser compreensivo e empático em relação a estes doentes, reconhecendo as dificuldades da realização de actividade física decorrentes da obesidade, da idade e da inactividade física prolongada⁽²⁾.

Recebido em 21/06/2009

Aceito em 07/07/2009

Endereço para correspondência: Dra. Helena Cortez-Pinto, Departamento de Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria - Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035, Lisboa, Portugal - E-mail: hlcortezpinto@netcabo.pt.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.2):52-53

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Controle Farmacológico do Peso Corporal

O Orlistat, que inibe reversivelmente a lipase pancreática e gástrica, interferindo com a hidrólise intestinal dos TGL ingeridos, leva à perda de peso em alguns doentes, tendo contudo diarreia e flatulência como efeito colateral que pode ser muito incapacitante. Vários estudos avaliaram o seu efeito na EHNA, alguns com resultados promissores. No entanto, recentemente Harrison et al. verificaram em cinquenta doentes com EHNA (com confirmação histológica) sujeitos a restrição calórica, que o Orlistat não aumentava a perda de peso, nem melhorava as enzimas hepáticas, os parâmetros de resistência à insulina ou as alterações histológicas⁽³⁾.

Cirurgia Bariátrica

O efeito da cirurgia bariátrica na EHNA não tem sido avaliado directamente, mas vários estudos mostraram a sua eficácia em reduzir os parâmetros necro-inflamatórios, e em melhorar a resistência à insulina⁽⁴⁾. Uma meta-análise recente incluindo 15 estudos num total de 766 doentes com 2 biopsias, e uma redução média do índice de massa corporal que variou de 19,11 e 41,76, mostrou uma redução significativa da esteatose, esteatohepatite e fibrose, com resolução completa da EHNA em 69,5 % dos doentes [5]. Parece-nos assim que a cirurgia bariátrica deve ser proposta aos indivíduos com EHNA e obesidade mórbida, que não respondam às outras medidas de controlo de peso.

Tratamento Médico da Resistência à Insulina

Os agentes sensibilizadores à insulina podem ser considerados terapêuticas promissoras para o FGNA com melhoria da histologia e mesmo da EHNA avançada.

Metformina

Em relação à metformina, esta é uma biguanida que na diabetes tipo 2 diminui a glicemia em jejum, diminui a hiperinsulinemia e melhora a resistência hepática à insulina. Em doentes euglicémicos, a metformina não produz hipoglicemia, podendo ser usada sem problemas em doentes não diabéticos. Uma meta-análise da Cochrane revelou que a metformina levava a uma normalização das aminotransferases numa proporção significativamente maior de doentes do que a dieta apenas, e ainda a melhoria da esteatose⁽⁶⁾. O seu uso poderá ainda ter a vantagem de evitar a progressão para diabetes.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZD) são uma classe de fármacos

que aumentam a sensibilidade periférica à insulina sem estimular a sua secreção, sendo actualmente a rosiglitazona e a pioglitazona os que estão no mercado e têm sido investigados na EHNA.

Dois estudos randomizados e controlados com a Pioglitazona (118 doentes) resultaram em melhoria nos parâmetros metabólicos e histológicos, acarretando contudo um aumento de peso^(7,8); num estudo randomizado e controlado com a Rosiglitazona (63 doentes) verificou-se melhoria da esteatose e redução das aminotransferases, sem contudo haver uma melhoria significativa nos parâmetros histológicos de lesão, levando contudo a um aumento de peso⁽⁹⁾. Qualquer dos fármacos, quando descontinuado, associa-se ao desaparecimento dos efeitos favoráveis. O seu uso a longo prazo põe questões de segurança, sobretudo em relação à Rosiglitazona.

Outros Fármacos

Do acima exposto, resulta evidente que não há um bom medicamento para tratar a EHNA. Assim, vários fármacos têm sido ensaiados, com sucesso limitado como é o caso do Urso-Desoxicólico ou da Betaína. Em modelos animais verificou-se a eficácia de um antagonista do receptor da angiotensina, o Olmesartan, em diminuir a progressão da EHNA. Fármacos actuando em relação às adipocinas como a grelina poderão também vir a ter um papel. Os antagonistas dos receptores canabinóides, como o Rimonabant, considerados como muito promissores, foram recentemente descontinuados e a investigação na EHNA abandonada, pelo risco neuropsiquiátrico associado. Os probióticos têm sido investigados no tratamento da EHNA, tendo Loguercio et al. (2005), observado melhoria nas enzimas hepáticas nos doentes tratados com VSL#3. Velayudham et al. (2009) estudaram o efeito do probiótico VSL#3 no ratinho com EHNA induzida pela dieta deficiente em metionina e colina, verificando uma redução na fibrose mas sem efeito no grau de esteatose e inflamação.

Tratamento da Dislipidémia

Deve ser feito o controlo da dislipidémia e, quando indicado terapêutica farmacológica hipolipemiante, sendo as estatinas

considerado um fármaco seguro. Recentemente num ensaio randomizado, verificou-se que a sinvastatina em monoterapia não foi eficaz no tratamento da EHNA⁽¹⁰⁾.

Transplante Hepático

Doentes com cirrose descompensada por EHNA devem ser considerados para transplantação hepática, apesar de se verificar uma alta taxa de recorrência.

Referências

1. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, et al. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 47: 1158-1166, 2008.
2. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 47: 2008 [abstract].
3. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 49: 80-86, 2009.
4. Dixon JB, O'Brien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes care* 25: 358-363, 2002.
5. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1396-402, 2008.
6. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* CD005166, 2007.
7. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England J Medicine* 355: 2297-2307, 2006.
8. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135: 1176-1184, 2008.
9. Ratzu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 135: 100-110, 2008.
10. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A Pilot Study Using Simvastatin in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroent* 43 (29 May), 2009.