

## Diagnóstico e Tratamento da Esteato-Hepatite Não Alcoólica

### Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis

Helena Cortez-Pinto

*Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santa Maria, Centro de Nutrição e Metabolismo do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Lisboa, Portugal. E-mail: hlcortezpinto@netcabo.pt*

A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) é parte de um espectro de doença, o fígado gordo não-alcoólico (FGNA), que vai da esteatose simples à cirrose, sendo a causa mais frequente de elevação das aminotransferases. A maioria dos doentes está assintomática. A ecografia abdominal, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética de espectroscopia podem informar sobre o grau de esteatose. A biopsia hepática é ainda o *gold standard* para estabelecer o diagnóstico. O tratamento baseia-se nas alterações do estilo de vida. Os agentes sensibilizadores à insulina como a metformina e as glitazonas parecem ser eficazes.

**Palavras-chave:** esteatose hepática, esteato-hepatite, síndrome metabólica.

---

*Nonalcoholic steatohepatitis is part of a disease spectrum, nonalcoholic fatty liver disease, ranging from simple steatosis to cirrhosis, which is the most frequent cause of abnormal liver tests. The majority of patients with NAFLD/NASH are asymptomatic. Imaging studies can inform about the degree of steatosis. Liver biopsy is still the gold standard for the diagnosis of NASH. The hallmark of treatment is life-style intervention. Insulin-sensitizing agents like metformin and glitazones seem to be effective.*

**Key words:** hepatic steatosis, esteato-hepatitis, metabolic syndrome.

A esteatose hepática tem recebido nos últimos anos uma grande atenção, o que pode ser explicado pelo fato da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) ser cada vez mais reconhecida como uma condição que pode potencialmente levar a fibrose avançada e cirrose. Foi estimado recentemente que quase 30 milhões de indivíduos nos EUA sofrem de fígado gordo não alcoólico (FGNA) e que a cirrose associada ao FGNA pode corresponder a 14% das causas de transplante hepático<sup>(4)</sup>.

#### Diagnóstico

A maioria dos doentes com FGNA/EHNA estão assintomáticos apresentando-se por aminotransferases elevadas<sup>(22)</sup>. Alguns doentes têm queixas de fadiga, intolerância ao exercício ou uma dor abdominal vaga e inespecífica no quadrante superior direito<sup>(20)</sup>. O exame clínico pode ser normal, apesar de frequentemente existir hepatomegalia. Estigmas da síndrome

metabólica, como a obesidade centrípeta, hipertensão e *acanthosis nigricans* podem estar presentes<sup>(20)</sup>.

As provas hepáticas, as aminotransferases, apesar de úteis, têm pouca sensibilidade e especificidade para estabelecer o diagnóstico de EHNA, encontrando-se todo o espectro do FGNA (incluindo a EHNA avançada e a cirrose hepática) em indivíduos com aminotransferases normais<sup>(21)</sup>. Para avaliar a resistência à insulina, o melhor método é provavelmente o HOMA (homeostasis model assessment), apesar de ser controverso qual o melhor *cut-off* para definir resistência à insulina.

Quanto aos estudos de imagem, a ecografia abdominal, a tomografia computadorizada ou mesmo a ressonância magnética de espectroscopia, podem informar acerca do grau de esteatose, mas dão pouca informação no que respeita à atividade necro-inflamatória e à fibrose. Conseqüentemente, a biopsia hepática é ainda o *gold standard* para estabelecer o diagnóstico de EHNA<sup>(2)</sup>, tendo sido definido em 2005

pela *NASH clinical research network* um sistema de classificação em que cada aspecto histológico é pontuado, sendo que uma soma  $\geq 5$  estabelece o diagnóstico de EHNA, enquanto  $< 3$  o exclui<sup>(15)</sup>. No entanto, Ratziu et al. demonstraram que os aspectos patológicos do FGNA podem apresentar uma variabilidade marcada, potencialmente mudando o diagnóstico e o estadiamento<sup>(24)</sup>. Têm sido propostos vários índices para identificar doença avançada/fibrose, nomeadamente o HAIR (hipertensão, ALT e HOMA)<sup>(12)</sup> e o BAAT (índice de massa corporal, idade, ALT e triglicérides)<sup>(25)</sup>. Têm também sido desenvolvidos algoritmos de marcadores bioquímicos para prever a atividade inflamatória e a fibrose hepática no FGNA<sup>(24)</sup>. Na minha opinião, a biopsia hepática deve realizar-se apenas em casos seleccionados, após um período de aconselhamento dietético e de exercício, sendo sempre discutido previamente com o doente quais os benefícios da sua realização.

## Tratamento

As estratégias para o tratamento da EHNA, baseiam-se na identificação e tratamento das condições metabólicas associadas como a diabetes e dislipidemia, na melhoria da resistência à insulina através do emagrecimento, exercício ou fármacos, e no uso de agentes hepatoprotectores como os anti-oxidantes para proteger o fígado<sup>(1)</sup>.

O ponto crucial do tratamento é a alteração do estilo de vida para promover o emagrecimento, e implementar o exercício regular. De fato, um estudo piloto de 23 doentes sugeriu que as intervenções dietéticas (com aconselhamento intensivo nutricional durante um ano) são eficazes em melhorar os aspectos histológicos na EHNA<sup>(14)</sup>. Outras estratégias para emagrecimento, como a cirurgia bariátrica na obesidade mórbida, parecem ter um efeito benéfico não só nos aspectos da SM como também nos aspectos histológicos da EHNA<sup>(3,11,18)</sup>.

Os agentes sensibilizadores à insulina como a metformina e as glitazonas mostraram ser eficazes<sup>(5,19,23)</sup>. Um ensaio randomizado de metformina versus vitamina E ou dieta demonstrou melhoria bioquímica e histológica

com a metformina<sup>(5)</sup>. Também um estudo no modelo animal, revelou que a pioglitazona podia diminuir a esteatose e a fibrose, reduzindo também os níveis de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e procologénio, o que poderia ser útil nos doentes com EHNA<sup>(26)</sup>.

A utilização de suplementos dietéticos ou probióticos pode também vir a ter um papel no tratamento da EHNA. De fato, Loguercio et al. num pequeno estudo não controlado em doentes com EHNA verificou melhoria nas enzimas hepáticas nos doentes tratados com probióticos<sup>(17)</sup>. Num outro estudo, verificou-se que a suplementação prolongada com ácidos gordos n-3 poli-insaturados melhorou a esteatose hepática em doentes com FGNA<sup>(7)</sup>.

Outro fármaco potencialmente útil é o ácido urso-desoxicólico (AUDC), que possui vários mecanismos de ação que podem ser benéficos na EHNA. No entanto, o estudo controlado com placebo de Lindor et al.<sup>(16)</sup>, em 166 doentes com EHNA tratados com a dose de 13-15 mg/Kg/dia durante 2 anos, verificou melhoria das aminotransferases e da histologia no grupo tratado, apesar desta melhoria ter sido verificada também no grupo placebo, pelo que não ficou demonstrada a sua eficácia. Recentemente, um estudo de Yokohama sugeriu que o losartan, um antagonista do receptor da angiotensina II receptor inibia a fibrose hepática através da inativação das células hepáticas estreladas na EHNA<sup>(13)</sup>, podendo ser útil nos doentes com hipertensão. Deve também ser feito o controlo da dislipidemia e, quando indicado terapêutica farmacológica hipolipemiante, tendo-se demonstrado que não havia risco na utilização de estatinas na EHNA<sup>(9)</sup>.

Existem outros fármacos cujo papel na EHNA não foi ainda investigado mas que pelas suas características poderão vir a ser ensaiados, como é o caso do Rimonabant, que é um bloqueador seletivo dos receptores dos canabinóides-1 (CB1), que mostrou recentemente reduzir o peso e o perímetro abdominal e ainda melhorar o perfil de vários fatores de risco metabólico em doentes com excesso de peso ou obesos que têm dislipidemia<sup>(10)</sup>.

Doentes com cirrose descompensada por EHNA devem ser considerados para transplantação hepática, apesar de se verificar uma alta taxa de recorrência no pós-transplante<sup>(6,8)</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006;82:315-22.
2. Ahmed S, Leo MA, Lieber CS. Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1994;60:430-6.
3. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101:368-73.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
5. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A Randomized Controlled Trial of Metformin versus Vitamin E or Prescriptive Diet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-90.
6. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-93.
7. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1143-51.
8. Carson K, Washington MK, Treem WR, Clavien PA, Hunt CM. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transplantation and Surgery* 1997;3:174-6.
9. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-92.
10. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
11. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
12. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
13. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Yokohama S, Tamonk K, Sato Y. Diagnostic significance of measuring TGF-B1 level and effect of alfa tocopherol in patients with NASH (Abstract). *Gastroenterology* 1997;112:A1278.
14. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
15. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
16. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
17. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-6.
18. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7; discussion 8-20.
19. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
20. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:326-35.
21. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15:310-5.
22. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005;38:203-17.
23. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
24. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-906.
25. Ratziu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
26. Uto H, Nakanishi C, Ido A, Hasuike S, Kusumoto K, Abe H, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choline-deficient, l-amino acid-defined diet. *Hepatol Res* 2005.