

# ESTEATOSE HEPÁTICA

**Dr. Edison Roberto Parise**

Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da  
Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina,  
Hepatologista do Grupo de Transplante de Fígado do Hospital Sírio-Libanês

Graças aos avanços dos métodos de imagem e à popularização do ultra-som na avaliação abdominal, um crescente número de casos de infiltração gordurosa do fígado vem sendo detectado. A **esteatose hepática (EH)** é definida como um acúmulo de lipídios no citoplasma de hepatócitos, sobretudo de triglicérides, excedendo 5% do peso do fígado<sup>1</sup>. Quando o acúmulo de gordura no fígado ultrapassa 10% e sua distribuição é uniforme pelo órgão, a ultra-sonografia abdominal apresenta elevada acurácia, atingindo de 80% a 95% de acerto diagnóstico<sup>2,3</sup>.

Inúmeras doenças podem causar esteatoses macrogoticulares e mistas, mas três são as principais etiologias: álcool, vírus C e esteatoses não-alcoólicas.

Na hepatite C a esteatose é extremamente comum (em torno de 50% dos casos) e parece depender de uma ação citopática do vírus<sup>4</sup>. Quanto ao álcool, sua distinção é mais difícil pela dificuldade de se definir a dose de álcool a ser considerada tóxica para o fígado. Embora seja algo extremamente variável na literatura, muitos utilizam a dose-limite de 20 g de etanol/dia, uma vez que se tem demonstrado que acima dessa dose pode-se encontrar esteatose hepática<sup>5</sup>. Entretanto, como as mulheres apresentam maior toxicidade com doses menores de álcool, outros autores sugerem 20 g/dia para mulheres e o dobro (40 g de etanol/dia) para homens<sup>6</sup>. A grande dúvida não é o bebedor ocasional ou o costumaz, mas sim aquele que bebe com alguma regularidade, em quantidades pequenas. Nesses casos, a melhor conduta é solicitar abstinência completa pelo período de 30 dias e observar a evolução das enzimas hepáticas.

Após a exclusão desses fatores, ficamos com as esteatoses não-alcoólicas. Nesse grupo, a esteatose no fígado pode ser a única alteração observada à biópsia ou pode vir acompanhada de infiltrado celular inflamatório, balonização de hepatócitos e

fibrose pericelular e perissinusoidal, com ou sem corpúsculos de Mallory (e até cirrose), em quadro semelhante ao observado na hepatite alcoólica. Em 1980, Ludwig *et al.*<sup>7</sup> propuseram o termo **esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA ou "NASH"**, na língua inglesa) para identificar os pacientes que não faziam uso habitual de álcool e que apresentavam evolução clínica menos grave da doença em comparação com a doença hepática alcoólica.

Desde o início percebeu-se que a EHNA e a esteatose não-alcoólica (EH) apresentavam muitos pontos em comum – como ser preferencialmente diagnosticadas em pacientes do sexo feminino, obesos, diabéticos e hiperlipêmicos – e manifestações clínicas, bioquímicas e ultra-sonográficas semelhantes, além de fatores patogênicos em comum. Embora na maioria das vezes só possam ser distinguidas pela biópsia hepática, a EH pura apresenta maior prevalência e parece ser uma doença autolimitada, enquanto a EHNA apresenta potencial evolutivo para cirrose em cerca de 15% a 19% dos casos<sup>8-10</sup>.

Levando em conta esses fatores, Matteoni *et al.*<sup>9</sup> propuseram o termo **fígado gorduroso não-alcoólico (FGNA)**, dividindo os portadores de esteatose não-alcoólica em quatro tipos principais, conforme apresentado na tabela 1. Os tipos 1 e 2 representam os casos com esteatose pura ou apenas com infiltrado inflamatório e apresentam evolução mais benigna. Nos tipos 3 e 4 a biópsia, além dos achados anteriores, irá mostrar alterações degenerativas e fibróticas já descritas, que representam a verdadeira esteato-hepatite não-alcoólica, com potencial evolutivo para cirrose (tabela 1). Tal classificação foi baseada em estudo retrospectivo que avaliou a gravidade da evolução dos pacientes. Os tipos 1 e 2 foram acompanhados de baixa morbidade e mortalidade e menores níveis de ALT e AST, enquanto os tipos 3 e 4 apresentaram maior prevalência de cirrose e uma relação AST/ALT mais elevada.

Tabela 1

Classificação e evolução do fígado gorduroso não-alcoólico em 132 pacientes submetidos a biópsia e analisados retrospectivamente, segundo Matteoni *et al.*<sup>9</sup>

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Características morfológicas	Esteatose macrovesicular	Esteatose + inf. inflamatório	Esteatose + balonização	Esteatose + fibrose/Mallory
Cirrose	4%	0%	21%	26%
Óbito d. hepática	2%	0%	5%	13%
Nº de pacientes	(n = 49)	(n = 10)	(n = 19)	(n = 54)

As características histológicas apresentadas mostram os achados mais importantes de cada tipo, o que não implica que um paciente com tipo 4, por exemplo, não tenha inflamação e balonização, o que, aliás, ocorre mais freqüentemente.

Essa classificação permite reunir em um mesmo grupo a EH e a EHNA e as caracteriza como manifestações diferentes de uma alteração metabólica comum, em que a EHNA (ou "NASH") deve ser considerada uma forma (embora a mais severa) de apresentação do espectro do fígado gorduroso não-alcoólico.

## PREVALÊNCIA

Embora seja de distribuição mundial, os diferentes parâmetros histológicos utilizados para seu diagnóstico e as diferentes populações estudadas dificultam uma exata avaliação da prevalência do FGNA. De maneira geral, pode-se dizer que em estudos sonográficos a prevalência de esteatose tem variado de 15% a 25% dos casos em diferentes partes do mundo<sup>11,12</sup>, valores muito semelhantes aos observados em estudo de necrópsia com prevalência de fígado gorduroso: 24% da população que foi a óbito em acidentes de trânsito<sup>13</sup>. Em levantamento realizado no Serviço de Ultra-sonografia do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo, avaliando-se o diagnóstico de mais de 9 mil exames da região abdominal, em 19% deles observou-se diminuição difusa da ecogenicidade do fígado compatível com aumento do teor lipídico hepático (Parise ER, Cerri G *et al.*, em preparação).

Assim, poderíamos avaliar a prevalência de esteatose em 20% e de EHNA em 2%–3% da população geral<sup>10</sup>.

Embora seja doença mais freqüente na 5ª ou 6ª década de vida<sup>7,9,10,14</sup>, tem sido encontrada com re-

lativa freqüência em crianças<sup>15,16</sup>. É mais comumente observada entre pacientes com diabetes melito tipo 2 (28%–55%) e obesos (60%–95%) e em pacientes do sexo feminino (65%–83%), apesar de também ser encontrada em pacientes do sexo masculino, magros e não-diabéticos<sup>7,10,14</sup>. A prevalência de hiperlipidemia entre portadores de FGNA é muito variável, desde 20% a 92%, sendo mais comum a hipertrigliceridemia<sup>17</sup>, mas o excesso de colesterol tende a aumentar o conteúdo de gordura no fígado e a elevar as enzimas hepáticas.

## DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O fígado gorduroso não-alcoólico poderá ser encontrado associado a inúmeras situações médicas, apresentadas na tabela 2, e que envolvem uma ampla variedade de doenças, toxinas, medicamentos e procedimentos médicos, como cirurgias abdominais e emagrecedoras, "by-pass" jejunoileal, gastroplastias para tratamento da obesidade, nutrição parenteral total prolongada, uso de drogas como amiodarona, maleato de per-hexilene, corticosteróides, estrógenos sintéticos, exposição a produtos petroquímicos e solventes, doenças como hipotireoidismo e lipodistrofia familiar<sup>10,18–20</sup>.

Tem sido sugerido<sup>10</sup> que o FGNA seria primário quando associado a situações que envolvem resistência à insulina, como obesidade, diabetes melito e hiperlipidemia, e secundário quando conseqüente aos outros fatores anteriormente citados (tabela 2).

Tabela 2

Classificação e principais causas de fígado gorduroso não-alcóolico (modificada de Falcky et al)<sup>10</sup>

PRIMÁRIO	SECUNDÁRIO		
<p><b>Condições associadas à síndrome de resistência à insulina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete melito (tipo 2)</li> <li>• Obesidade</li> <li>• <b>Dislipidemia: hipertrigliceridemia com HDL baixo</b></li> </ul>	<p><b>Medicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amiodarona</li> <li>• per-hexilene</li> <li>• coralgil</li> <li>• bloqueadores dos canais de cálcio</li> <li>• estrógenos sintéticos</li> <li>• corticóides</li> <li>• tamoxifeno</li> <li>• cloroquina</li> <li>• metotrexato</li> <li>• tetraciclina</li> <li>• isoniazida</li> </ul>	<p><b>Procedimentos cirúrgicos e proliferação bacteriana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroplastias</li> <li>• "Bypass" jejunoileal</li> <li>• Ressecção intestinal extensa</li> <li>• Cirurgia biliopancreática</li> <li>• Diverticulose com supercrescimento bacteriano</li> </ul>	<p><b>Doenças familiares:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A-beta ou hipobetalipoproteinemia</li> <li>• Weber-Christian</li> <li>• Lipodistrofia parcial</li> </ul> <p><b>Miscelâneas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotireoidismo</li> <li>• NPP</li> <li>• Desnutrição aguda</li> <li>• Toxinas industriais</li> </ul>

### Achados clínicos e laboratoriais

A maioria (80%) dos pacientes com FGNA são assintomáticos e não têm sinais da doença. Em 20% dos indivíduos, especialmente crianças, pode-se observar desconforto epigástrico ou em hipocôndrio direito, fadiga ou cansaço e hepatomegalia. Em geral, o diagnóstico é feito de maneira acidental pelo encontro de elevações nas enzimas hepáticas ao realizar-se ultra-som de abdome ou pelo encontro de hepatomegalia<sup>7-10,15,16</sup>.

O FGNA apresenta alterações laboratoriais geralmente leves, podendo levar a uma elevação de duas a cinco vezes dos níveis séricos das aminotransferases (ALT e AST) e bilirrubinas. Diferentemente da doença alcoólica, a razão AST/ALT é < 1, exceto quando estamos diante de formas avançadas (cirrotização) da doença. A fosfatase alcalina e a gamaglutamiltransferase ( $\gamma$ GT) podem estar elevadas de duas a três vezes em menos da metade dos casos. Os níveis de bilirrubina e de albumina séricas estão geralmente dentro dos limites da normalidade<sup>7,8,21-23</sup>.

Os valores séricos dos triglicérides estão mais freqüentemente elevados que os níveis de colesterol; a concentração sanguínea do HDL-colesterol está freqüentemente reduzida e parece existir uma relação inversa entre os valores de HDL-colesterol e a intensidade da esteatose hepática<sup>10,20</sup>.

Desde que a diferenciação dos diversos tipos de FGNA só é segura através da biópsia hepática e a maioria dos pacientes com esse diagnóstico apresenta doença mais benigna, parâmetros que possam predizer doença avançada têm sido buscados. Angulo *et al.*<sup>21</sup> utilizam como preditores a idade acima de 45 anos, AST/ALT > 1, presença de obesidade e diabete. Pacientes com esteatose ao ultra-som e que apresentam todos esses parâmetros terão 66% de probabilidade de ter fibrose avançada (fibrose septal e cirrose) à biópsia hepática contra 0% na ausência dos fatores. Mais recentemente temos proposto a dosagem da laminina sérica e do ácido hialurônico como preditivos da presença de FGNA com fibrose<sup>24</sup>. Valores elevados de laminina apresentaram 80% de acurácia diagnóstica em predizer fibrose (em qualquer grau) ou sua ausência, podendo assim servir como um "screening" para indicação de biópsia hepática nesses pacientes.

### TRATAMENTO

Para os casos de FGNA secundários, o tratamento da causa de base é obrigatório. Assim, o afastamento do contato com substâncias tóxicas e a suspensão de medicamentos podem melhorar sensivelmente o quadro. Na Bahia, trabalhadores da indústria petroquímica afastados da exposição a substâncias voláteis apresentaram

melhora dos níveis das enzimas hepáticas e da histologia hepática<sup>19</sup>.

Desde que a obesidade representa um fator importante no surgimento e na evolução da doença, a primeira iniciativa tem sido a redução de peso de pacientes obesos. Vários estudos em adultos e crianças demonstram que a perda de peso através de dieta hipocalórica isolada ou associada a exercícios físicos reduz os níveis das enzimas hepáticas e/ou o grau de esteatose e até mesmo de inflamação e da fibrose à biópsia<sup>25-27</sup>. A associação com exercícios físicos tem a vantagem de reduzir a resistência periférica à insulina.

A perda de peso corporal desses pacientes obesos, especialmente com obesidade mórbida, deve ser cuidadosamente acompanhada. Estudos demonstram que perda rápida e profunda de peso pode levar a insuficiência hepática, evolução para cirrose e piora da hepatite lobular<sup>28,29</sup>.

Medicamentos, como metronidazol, ácido ursodesoxicólico, vitamina E, N-acetilcisteína e betaina e metformina<sup>22,30-35</sup> têm sido utilizados, com diferentes graus de resposta e de experimentação clínica.

O tratamento com agentes hipolipemiantes como genfibrozila e clofibrato apresentou resultados contraditórios, mas somente o estudo com a primeira droga teve um grupo controle<sup>30,35</sup>. O tratamento com genfibrozila foi seguido de redução dos níveis de triglicérides e colesterol, com significativa melhora das enzimas hepáticas. A falta de resposta a agentes hipolipemiantes pode decorrer da hepatotoxicidade desses medicamentos, que tendem a elevar os níveis das aminotransferases e da GGT. Especial cuidado deve-se tomar com essa hepatotoxicidade. Muitos cardiologistas só solicitam controle das enzimas hepáticas após o início do tratamento e, assim, acabam detectando hepatotoxicidade medicamentosa quando, na realidade, o paciente já apresentava elevação prévia das aminotransferases pelo FGNA.

Nas formas avançadas com cirrose e insuficiência hepática, o transplante de fígado está indicado. Entretanto, inúmeros trabalhos têm demonstrado recidiva de FGNA, no enxerto, que geralmente acompanha o aumento do índice de massa corpórea dos pacientes no pós-operatório e o uso de corticosteróides<sup>36</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherlock S, Dooley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: Sherlock S (ed.). *Diseases of the liver and biliary system*. New York: Blackwell Science, 1997; 427-36.
2. DeBognie JC, Pauls C, Fievez M. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut*, 1981; 22: 130-5.
3. Spuhler A, Posl H, Sander R, Gotz U. Ultrasonography in the diagnosis of fatty liver. *Leber Magen Darm*, 1981; 11: 15-20.
4. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*, 2000; 33: 106-15.
5. Coates RA, Halliday ML, Rankin JG et al. Risk of fatty liver infiltration of cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption: a case-control study. *Clin Invest Med*, 1986; 9: 26-32.
6. Becker U, Deis A, Sorensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology*, 1996; 23: 1025-9.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55: 434-8.
8. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*, 1995; 22: 1714-9.
9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999; 116: 1413-9.
10. Falck-Ytter Y, Younossi Z, Marchesini G, McCullough A. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. *Sem Liver Dis*, 2001; 21: 81-8.
11. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*, 1988; 27: 142-9.
12. Lonardo A, Bellini M, Tartoni P et al. The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a "bright" liver echo pattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997; 29: 351-6.
13. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E et al. Liver histology in a "normal" population - examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol*, 1977; 12: 593-7.
14. Powell E, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990; 11: 74-80.
15. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr*, 1995; 127: 700-4.
16. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 30: 48-52.
17. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, Gordon D, Lebovitz HE, Kral JG. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995; 19: 846-50.
18. Martinelli AC, Viana CF, Montenegro RM et al. Nonalcoholic fat liver disease and Familial Partial Lipodystrophy. A strong association. *Hepatology*, 2001; 34: 461A.
19. Cotrim HP, Andrade Z, Paraná R, Portugal M, Lyra L, Freitas LAR. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver*, 1999; 19: 299-304.
20. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2001; 121: 710-23.
21. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999; 30: 1356-62.
22. Bacon BR, Farakvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*, 1994; 107: 1103-9.
23. Santos VN. Uso do ácido ursodesoxicólico em portadores de esteatose hepática. Estudo duplo-cego randomizado. Tese de Mestrado, UNIFESP/EPM, 1997.
24. Santos VN, Leite-Mór MMB, Parise ER et al. Concentração sérica das proteínas da membrana basal e do ácido hialurônico no diagnóstico não-invasivo da fibrose do FGNA. *GED*, 2001; 20: S21.
25. Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med*, 1970; 282: 829-34.
26. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*, 1997; 27: 103-7.
27. Eriksson S, Eriksson K, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand*, 1986; 220: 83-8.
28. Luyckx FH, Desai C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes*, 1998; 22: 222-6.
29. Peters RL. Hepatic morphologic changes after jejunoileal bypass. *Prog Liver Dis*, 1979; 6: 581-94.
30. Drenick EJ, Fislir J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass - prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*, 1982; 82: 535-48.
31. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*, 1996; 23: 1464-7.
32. Ceriani R, Bunati S, Morini L et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis (abstract). *Hepatology*, 1998; 28: 386A.
33. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine: a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2711-7.
34. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*, 2000; 6: 998-1003.
35. Basaranoglu M, Sonsuz A, Bilir Met et al. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1998; 28: 166A.
36. Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation*, 1996; 62: 1802-5.