

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 fígado¹. 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^{2,3}.

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 vírus⁴. 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 hepática⁵. 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 homens⁶. 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.*⁷ 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 casos⁸⁻¹⁰.

Levando em conta esses fatores, Matteoni *et al.*⁹ 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.*⁹

	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^{11,12}, valores muito semelhantes aos observados em estudo de necrópsia com prevalência de fígado gorduroso: 24% da população que foi a óbito em acidentes de trânsito¹³. 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 geral¹⁰.

Embora seja doença mais freqüente na 5ª ou 6ª década de vida^{7,9,10,14}, tem sido encontrada com re-

lativa freqüência em crianças^{15,16}. 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^{7,10,14}. A prevalência de hiperlipidemia entre portadores de FGNA é muito variável, desde 20% a 92%, sendo mais comum a hipertrigliceridemia¹⁷, 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^{10,18–20}.

Tem sido sugerido¹⁰ 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)¹⁰

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

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^{7-10,15,16}.

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 (γ 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^{7,8,21-23}.

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^{10,20}.

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.*²¹ utilizam como preditores a idade acima de 45 anos, AST/ALT > 1, presença de obesidade e diabetes. 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 fibrose²⁴. 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 hepática¹⁹.

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 biópsia²⁵⁻²⁷. 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^{28,29}.

Medicamentos, como metronidazol, ácido ursodesoxicólico, vitamina E, N-acetilcisteína e betaina e metformina^{22,30-35} 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^{30,35}. 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 corticosteróides³⁶.

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.