

Protocolo da Divisão de Gastroenterologia/ Hepatologia

PROTOCOLO DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

1 Introdução:

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma epidemia global em progressão. Estima-se sua prevalência em 20-30% da população mundial. Em obesos a prevalência estimada é de 75 a 80%, e nos obesos graves ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) de 90 a 100%. A DHGNA consiste na presença de depósitos gordurosos no citoplasma de mais de 5% dos hepatócitos.

O espectro de apresentação varia desde esteatose simples até esteatohepatite não alcoólica (EHNA), podendo evoluir para fibrose e cirrose, sendo uma das causas mais comuns de doença hepática no mundo. A EHNA é definida pela presença de esteatose e inflamação hepática com lesão hepatocitária (balonização, por exemplo), com ou sem fibrose.

É considerada uma das manifestações da síndrome metabólica e está associada a outras condições clínicas como obesidade, doença cardiovascular e diabetes. Fatores étnicos e genéticos também estão associados a essa doença, sendo que, ocasionalmente, EHNA se desenvolve em pacientes sem comorbidades metabólicas, incluindo obesidade.

A principal causa de mortalidade em pacientes com EHNA é doença cardiovascular. Avaliar o risco cardiovascular nessa população é recomendável.

A progressão da fibrose ocorre em 30% dos pacientes em 4 anos e em 50% deles em 6 anos. Esses pacientes com hepatopatia crônica apresentam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma

hepatocelular (CHC) e possuem um pior prognóstico por terem idade avançada no diagnóstico e por apresentarem outras comorbidades no contexto da síndrome metabólica.

A maioria dos casos de CHC é diagnosticada em pacientes com cirrose. Não está claro, entretanto, se o processo neoplásico começa durante o estágio de cirrose ou em fases mais precoces da doença hepática (EHNA). Diante disso, considerar triagem de CHC em pacientes com EHNA sem cirrose (USG de abdome uma vez ao ano).

Deve-se suspeitar de DHGNA nos pacientes com achados ultrassonográficos de esteatose hepática e naqueles com elevação das enzimas hepáticas (ALT e Gama GT). Essa condição também deve ser suspeitada em todos os pacientes com fatores de risco para síndrome metabólica.

A triagem de DHGNA em pacientes com fatores de risco metabólicos (ex.: obesidade ou síndrome metabólica) deve ser realizada através da solicitação de enzimas hepáticas e/ou ultra-sonografia de abdome.

A EHNA vem se tornando causa frequente de transplante hepático. Os critérios de seleção são semelhantes aos de outras etiologias. Ela é hoje a segunda causa de transplante de fígado nos Estados Unidos, com frequência em ascensão acelerada. Com o aumento da sobrevida nos pacientes transplantados têm surgido novas complicações, dentre elas a síndrome metabólica. O controle rigoroso dos fatores de risco para essa condição é mandatório.

A sobrevida do paciente e do enxerto após transplante hepático por EHNA é semelhante à de outras indicações. Sua recorrência é comum pós-transplante, ocorrendo em 4 a 25% dos pacientes.

2 Diagnóstico:

2.1 Conceitos gerais

Na anamnese atentar para:

- * História do ganho de peso (tempo, fatores desencadeantes, evolução), existência de alterações emocionais associadas.
- * Medicamentos em uso, hábito etílico, tabagismo (atual ou prévio).
- * História alimentar, prática de atividades físicas.
- * Tratamentos prévios realizados e relacionados à doença, uso prévio de medicamentos como anti-inflamatórios, corticoides.
- * História de macrossomia fetal (♀).
- * História familiar de obesidade, diabetes tipo II, hipertensão arterial, dislipidemia, cirrose hepática, morte súbita e doença cardiovascular precoce (IAM, AVC) antes dos 60 anos.
- * Estabelecer o escore de risco cardiovascular (V Diretrizes Bras. Dislipidemias).

No exame físico atentar para:

- * Medidas de peso, estatura, circunferência abdominal e cálculo do IMC.

*Observar presença de acanthosis nigricans, palpar a tireóide; em dislipidêmicos, hipertensos e diabéticos: ausculta carotídea; exame do abdome minucioso.

Para o diagnóstico de DHGNA é necessária (a) evidência de esteatose hepática, seja por exame de imagem ou por histologia, e (b) ausência de causas secundárias de acúmulo de gordura no fígado, tais como, consumo de álcool significativo (consumo maior que 20g/dia e 30g/dia ou 14 e 21 doses por semana ou para mulher e homem, respectivamente), uso de medicações esteatogênicas ou desordens hereditárias (tabela a seguir).

Obs.: dose padrão: 350ml de cerveja (1 lata ou tulipa); 140ml de vinho (1 taça); 40ml de destilados (1 dose de whisky, conhaque, cachaça, licor ou vodka). Cada dose apresenta aproximadamente 17g de álcool.

Table 2. Common Causes of Secondary Hepatic Steatosis

- Macrovesicular steatosis
- Excessive alcohol consumption
- Hepatitis C (genotype 3)
- Wilson's disease
- Lipodystrophy
- Starvation
- Parenteral nutrition
- Abetalipoproteinemia
- Medications (e.g., amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids)
- Microvesicular steatosis
- Reye's syndrome
- Medications (valproate, anti-retroviral medicines)
- Acute fatty liver of pregnancy
- HELLP syndrome
- Inborn errors of metabolism (e.g., LCAT deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman disease)

GASTROENTEROLOGY 2012;142:1592-1609

A identificação das formas evolutivas da DHGNA é melhor realizada com os testes biológicos, que podem ser classificados como diretos (relacionados à síntese e degradação da matriz extracelular como colágenos, laminina, ácido hialurônico, metaloproteinases, CK-18) e indiretos (alterações

bioquímicas como AST, ALT, GGT, plaquetas, albumina), e os mistos, em que há combinação dos dois.

No diagnóstico de fibrose avançada vários testes simples podem ser empregados, como a relação AST/ALT, Fatty Liver Index, NAFLD fibrosis score. Esses testes têm a seu favor a simplicidade dos parâmetros envolvidos, do seu cálculo, além de baixo custo. No entanto não são seguramente aplicáveis em todos os pacientes. O NAFLD score apresenta boa aplicação para os extremos, com mais de 90% de certeza da presença ou ausência de fibrose significativa.

A associação de testes bioquímicos com testes físicos, como a elastografia hepática, constitui uma boa forma de avaliação da fibrose hepática em portadores de EHNA.

Elevação de transaminases na ausência de outra doença hepática pode dar suporte para o diagnóstico de DHGNA e pode estar presente em 50% dos pacientes com esteatose simples e em até 80% dos pacientes com EHNA. Pacientes com DHGNA sem fibrose avançada normalmente apresentam relação AST\ALT menor que 1. Porém, é importante salientar que até 75% dos pacientes com transaminases normais e esteatose em exame de imagem podem ter EHNA.

As células endoteliais hepáticas liberam ferritina em resposta ao aumento do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica. O ferro é considerado elemento que interage com radicais de oxigênio induzindo lesão/fibrose hepática e resistência à insulina. Elevação moderada da ferritina sérica é comum em pacientes com DHGNA e não necessariamente indica estoque elevado de ferro. Na presença de ferritina sérica e saturação de transferrina elevadas em pacientes com suspeita de DHGNA deve-se pesquisar a mutação no gene da hemocromatose. Mutações no gene HFE podem ocorrer com frequência variável em pacientes com esteatose hepática e seu significado

clínico permanece obscuro. Ferritina sérica persistentemente elevada e aumento da saturação de ferro, especialmente na presença da mutação C282Y em homozigose ou heterozigose, pode levar à indicação de biópsia hepática para diagnóstico de hemocromatose hereditária.

2.2 Características Histológicas

biópsia hepática é o método padrão ouro para o diagnóstico e para o estadiamento de DHGNA, além de ser útil na dúvida diagnóstica da etiologia da doença hepática. Os achados mais comuns, além da esteatose, são inflamação lobular, balonização de hepatócitos e presença de corpúsculo de Mallory. No quadro de EHNA é comum o achado de balonização dos hepatócitos.

Para garantia de biópsia adequada, deve-se utilizar agulha apropriada (número 16) e obter amostra com medida de pelo menos 1,5cm. Biópsias obtidas durante procedimento cirúrgico podem apresentar número elevado de polimorfonucleares (descrito pelos patologistas como hepatite cirúrgica) se não houver o cuidado de realizar biópsia logo após a indução anestésica.

Considerando que muitas das características histológicas da DHGNA podem ocorrer em outras doenças hepáticas e que não há marcadores sorológicos para essa doença, torna-se necessário excluir outras hepatopatias. As tabelas a seguir descrevem as características histológicas da amostra de fígado de pacientes com fatores de risco para DHGNA e a sua classificação.

Table 1 Histologic Categorization of Disease States in Patients at Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Category	Definition
No significant evidence of fatty liver disease (Not NAFLD)	Insufficient steatosis for a diagnosis of steatosis (the NASH CRN uses a threshold of 5% of hepatocytes showing steatosis), without other changes (ballooning, fibrosis) that would suggest steatohepatitis.
Steatosis <ul style="list-style-type: none"> Steatosis with inflammation Steatosis with nonspecific fibrosis 	Steatosis without specific changes to suggest a form of steatohepatitis. This category may include spotty lobular inflammation and/or mild degrees of fibrosis of uncertain significance.
Steatohepatitis <ul style="list-style-type: none"> Zone 3 borderline steatohepatitis 	Form of steatohepatitis most common in adults; defined as a zone 3 centered injury pattern that includes steatosis, inflammation, ballooning injury (often with Mallory-Denk bodies) with or without fibrosis. Borderline steatohepatitis has some, but not all of the features that would allow a diagnosis of steatohepatitis.
Zone 1, Borderline pattern	Form of steatohepatitis that occurs mainly in young children, characterized by zone 1-centered injury (portal inflammation, portal-based fibrosis, zone 1 steatosis, ballooning injury in zone 1 if present).
Cryptogenic fibrosis/cirrhosis	Presence of fibrosis (usually advanced) or cirrhosis, with little to no steatosis and no changes (ballooning, Mallory-Denk bodies) that would suggest borderline or definite steatohepatitis. Other explanations for fibrosis (besides steatohepatitis) should be considered.

NASH CRN, Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network.

Table 2 Comparison of Features between Categories of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Lesion	Not NAFLD	Steatosis	Steatohepatitis	Zone 1 Borderline Pattern	Cryptogenic Fibrosis/Cirrhosis
Steatosis	None to minimal (<5%)	Any degree >5%, often in zone 3 or panacinar	Any degree, often in zone 3 or panacinar when fibrosis is mild	Any degree, often in zone 1 or panacinar	None to minimal
Inflammation	Usually mild	Any degree, usually mainly lobular	Any degree, usually more lobular when fibrosis is mild	Any degree, portal inflammation may be more prominent	Any degree, portal inflammation may be more prominent
Ballooning	None	None	Present when pattern is definite, may be mild or absent in borderline cases when characteristic fibrosis is seen	Usually absent, when present usually in zone 1	None
Fibrosis	Usually none, but may have stage 1-2 fibrosis	Usually none, but may have stage 1-2 fibrosis	Sometimes none, but usually fibrosis present, often perisinusoidal in zone 3	Usually present as periportal fibrosis (stage 1c) or portal-portal bridging fibrosis (stage 3)	More than stage 2 fibrosis
NAS (typical range)	0-1	1-5	3-8 (Definite) 2-6 (Borderline)	2-6	0-3

NAS, NAFLD Activity Score.

A esteatose hepática não é específica da DHGNA. A hepatite C, por exemplo, pode levar a esteatose com distribuição em zona 1, enquanto que na DHGNA, a distribuição mais comum é na zona 3 (figura a seguir).

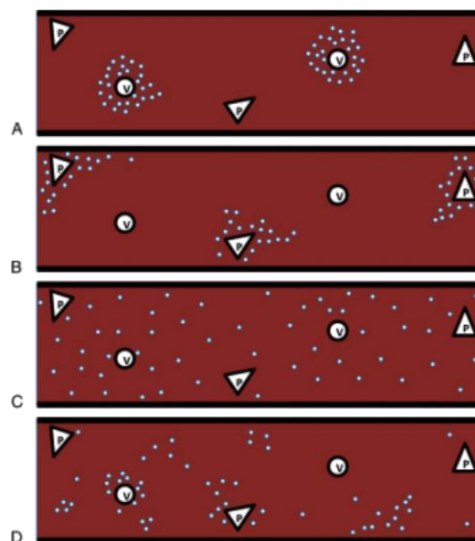


Figure 1 Distribution patterns of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. Shown are the four distribution patterns of steatosis defined in the Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network feature scoring system. The red rectangles represent stylized liver biopsies with triangular portal areas (P) and round central veins (V). The small white circles denote steatotic hepatocytes. The amount of steatosis is the same in each pattern and is relatively mild for demonstration purposes. (A) Zone 3 steatosis. (B) Zone 1 steatosis. (C) Panacinar steatosis. (D) Azonal steatosis.

A principal característica para o diagnóstico de EHNA é a presença de balonização dos hepatócitos, que corresponde a lesão celular com aumento do seu volume e irregularidade do citoplasma. Corpúsculos de Mallory, que são inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, podem ser encontrados nesse contexto.

A evolução da fibrose na DHGNA também possui característica distinta das demais doenças. A figura a seguir mostra os possíveis padrões de sua progressão. O sistema de classificação da fibrose usado na hepatite viral não é adequado para ser utilizado da doença gordurosa hepática.

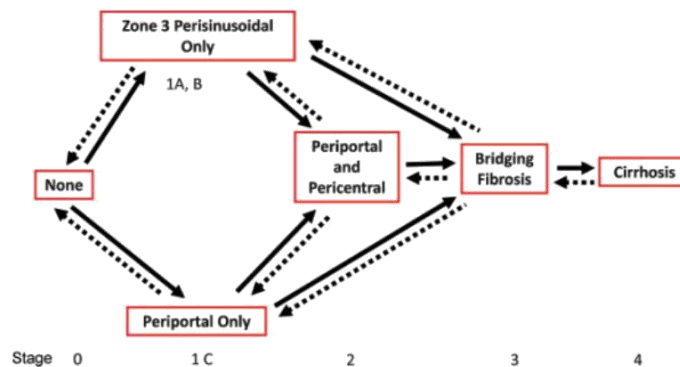


Figure 2 Possible fibrosis progression pathways in steatohepatitis. Fibrosis progression in steatohepatitis is potentially more complicated than in the chronic viral hepatitis. Solid arrows depict possible paths of progression, whereas hatched arrows indicate possible paths of regression. Stages of fibrosis in the Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network system are shown beneath the corresponding texts.

O termo esteatohepatite *boderline* corresponde à situação em que as características histológicas não são distintas o suficiente para se fechar o diagnóstico de forma inequívoca, porém há achados sugestivos de EHNA.

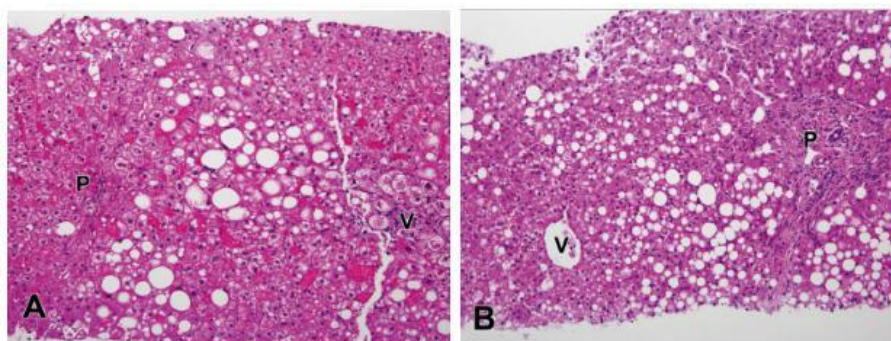


Figure 3 Comparison of steatohepatitis to the zone 1 borderline pattern. In both photomicrographs, portal areas are indicated as "P" and central veins are indicated by "V." (A) Steatohepatitis. There is clear ballooning injury near the central vein, with inflammation and steatosis nearby. The region near the portal area is devoid of these findings. (B) Zone 1 borderline pattern. The portal area is expanded by fibrosis and chronic inflammation. Steatosis completely surrounds the portal area. In contrast, the central vein region shows none of these findings.

Semin liver Dis. 2012;

2.3 Diagnóstico:

A ultrassonografia de abdome é o método de imagem inicial mais comum para diagnóstico e avaliação de esteatose hepática, podendo também

identificar alterações no parênquima hepático sugestivas de cirrose e suas complicações (sinais de hipertensão portal e CHC). Sua principal limitação é a incapacidade de diferenciar EHNA de esteatose hepática isolada. Esse exame de imagem é capaz de identificar esteatose quando pelo menos 30% do parênquima hepático está acometido.

O Fatty Liver Index é um algoritmo baseado em 4 marcadores: IMC, circunferência abdominal, triglicérides e gama GT (GGT), com acurácia de 84% na identificação de DHGNA. A fórmula é $(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745}) \cdot 100$. Sua pontuação máxima é de 100. Score menor que 30 pode descartar esteatose hepática enquanto que maior que 60 pode confirmar.

A citoqueratina 18 (CK18), que avalia o grau de apoptose hepática, tem sido investigada como um novo biomarcador para a presença de esteatohepatite em pacientes com DHGNA.

2.4 Estadiamento:

A presença de fatores de risco para fibrose hepática é sinalizadora para realização de biópsia do fígado, a fim de estadiar a doença. São considerados fatores de risco: diabetes, intolerância à glicose, idade maior que 50 anos, hipertensão, IMC maior que 30, hipertrigliceridemia, HDL baixo (menor que 40mg/dL e 50mg/dL para homens e mulheres respectivamente), história familiar de DM, AST > ALT.

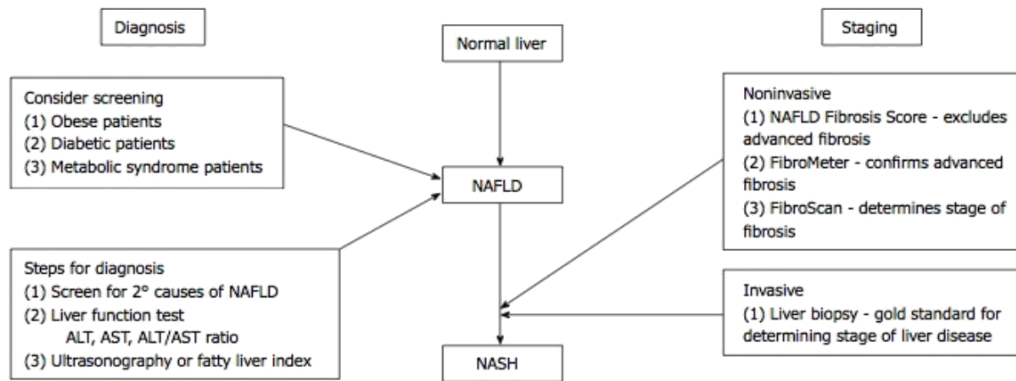
O NAFLD fibrosis score avalia 6 variáveis: idade, hiperglicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina e relação de AST\ALT. Sua fórmula é $-1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (sim = 1; não = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)}$. Essa equação é usada para classificar a probabilidade de fibrose: $< -1,5$ para baixa probabilidade, $> -1,5$ a $0,67$ como probabilidade intermediária, $> 0,67$ para alta probabilidade de fibrose hepática avançada. Essa é uma ferramenta amplamente usada na prática clínica para excluir fibrose avançada. Obs.: número de plaquetas em $\text{mm}^3 \times 10^3 = \text{número de plaquetas} \times 10^9/\text{L}$.

APRI [{ AST (IU/L) / LSN AST } / Plaquetas ($\text{mm}^3 \times 10^3$) x 100]. Ponto de corte de 0.7 para fibrose hepática significativa (F2 a F4) e ponto de corte de 1.0 para cirrose hepática (F4).

FIB 4 = idade (anos) x AST (U/L) / plaquetas ($10^9/\text{L}$) x $\sqrt{\text{ALT (U/L)}}$. Valor $> 3,25$ é compatível com fibrose avançada. Para pacientes com EHNA os pontos de corte são: $< 1.30 = \text{F0---F1}$ e $> 2.67 = \text{F3---F4}$.

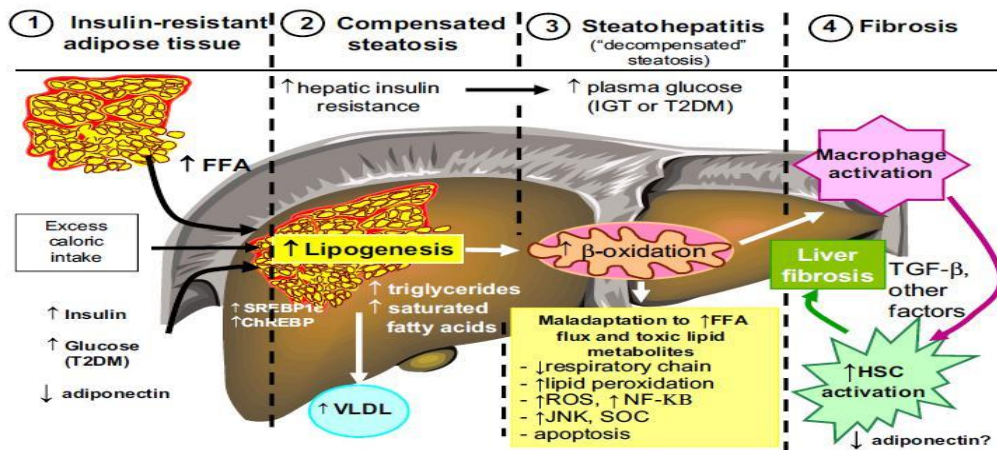
A elastografia transitória (Fibroscan) é outro método não invasivo para avaliar fibrose hepática. Nele é feita medida da resistência hepática traduzida em KPa. Os valores podem variar na literatura, de acordo com CASSINOTTO e colaboradores os pontos de corte são: 6; 6,7; 8,4; 12 e 23,6 KPa que representam estágios de fibrose F0, F1 (fibrose perivenular e\ou perisinusoidal), F2 (fibrose portal), F3 (fibrose septal) e F4 (cirrose).

O *Acoustic radiation force impulse imaging* (ARFI) também permite estadiar o grau de fibrose. Quanto mais avançada a fibrose, maior a velocidade de propagação da onda (m/s). Alguns estudos sobre a aplicação desse método em pacientes com DHGNA mostraram boa acurácia para diagnóstico de fibrose avançada/cirrose. Os valores também variam na literatura, de acordo com BRATICEVICI e colaboradores os pontos de cortes são: F0-F1 (ARFI = $< 1,10\text{m/s}$), F2 (ARFI $\geq 1,16$), F3 (ARFI $\geq 1,48$) e F4 (ARFI $\geq 1,63$).



Schwenger K et al. Clinical approaches to NAFLD. 2014

3 Fisiopatologia:



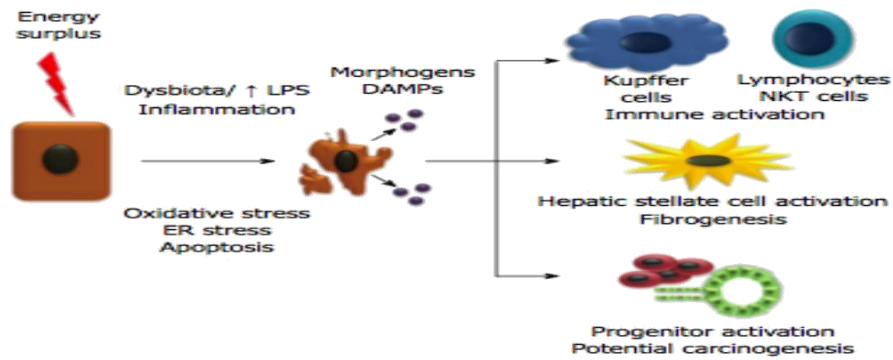


Figure 2 Injury and inflammation leads to non-alcoholic steatohepatitis and fibrogenesis. Energy surplus leads to fat accumulation in the hepatocytes which promote oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis. The injury of hepatocytes is promoted by an inflammatory state, among other factors, favored by a deregulated gut microbiota and increase in lipopolysaccharide (LPS). Injured and dying hepatocytes release damage associated molecular patterns (DAMPs) and morphogens (e.g. hedgehog and Wnt), that act on the immune system increasing inflammation, in stellate cells and progenitors cells activating them and inducing fibrogenesis and pathways of hepatocarcinogenesis. FFA: Free fatty acids; NEFA: Nonesterified fatty acids.

Machado MV et al . Review of non-alcoholic fatty liver disease. 2014

4 Tratamento:

4.1 Objetivo:

Melhorar o quadro de esteatose hepática e prevenir fibrose.

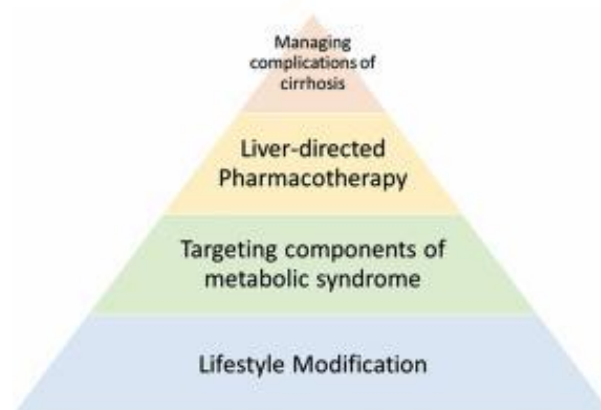


Figure 1 Management strategies in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Dyson JK, et al. Frontline Gastroenterology 2014;5:277–286.

4.2 Mudanças do estilo de vida:

Perda de peso: perda de pelo menos 3 a 5% do peso corporal é suficiente para melhora da esteatose hepática. Para melhora da necro-inflamação, é necessária perda de pelo menos 10% do peso corporal.



American Association for the Study of Liver Diseases. 2015

Atividade física: o exercício físico isolado, independente da perda de peso, pode reduzir a esteatose hepática, porém melhora histológica ainda não está comprovada. Atividade física com frequência de 3 vezes por semana com duração de 45 a 60 minutos de exercício (400 kcal) de resistência pode resultar em redução de gordura hepática, melhora da oxidação lipídica, do controle glicêmico e da resistência insulínica.

A abordagem dos pacientes com DHGNA requer equipe multidisciplinar. A perda de peso e a atividade física são intervenções comprovadas de melhora bioquímica e histológica. Por isso, torna-se fundamental o seguimento dos pacientes com nutricionista, educador físico e psicólogo, além do médico.

4.3 Terapia medicamentosa:

Iniciar e/ou otimizar tratamento das comorbidades associadas a DHGNA (DM, dislipidemia, obesidade, tireoidopatia, síndrome do ovário policístico).

DHGNA por si só não tem indicação comprovada do início de antidiabéticos, hipolipemiantes e anti-hipertensivos, mas resistência insulínica, DM2, dislipidemia e hipertensão devem ser adequadamente tratadas.

As medicações com evidência de benefício na DHGNA é a vitamina E e a pioglitazona, que podem ser usada em não diabéticos, não cirróticos e com biópsia hepática confirmatória de NASH.

Caso as intervenções no estilo de vida não sejam suficientes para controle da doença, avaliar início de terapia medicamentosa.

4.4 Acompanhamento:

Avaliação laboratorial inicial: TGO, TGP, GAMA GT, FA, hemograma, glicemia de jejum, insulina basal, teste de tolerância a glicose 0'e 120' (se glicemia de jejum alterada), ácido úrico, TSH, lipidograma, ferro sérico, ferritina e capacidade de ligação ao ferro (U.I.B.C), albumina, bilirrubina total e frações, TP, ureia, creatinina, urina rotina, HBSAG, anti-HBSAg, anti-HCV, anti-HIV, eletroforese de proteínas, FAN e anti-músculo liso.

Para o paciente jovem com alteração de transaminases ---> solicitar ceruloplasmina, cobre sérico e urinário.

Toda primeira consulta: soroteca, plasmateca, gene da hemocromatose.

Realizar NAFLD fibrosis score, APRI e FIB4 para todos os pacientes com DHGNA (estadiamento não invasivo da doença).

Paciente com DHGNA e estadiamento não invasivo de baixo risco ---> intervenção estilo de vida. Caso paciente permaneça com ALT elevada a despeito de perda de peso e atividade física, considerar biópsia hepática.

Paciente com DHGNA e estadiamento não invasivo de risco intermediário e alto -> solicitar ARFI e USG abdome -> se sinais de fibrose avançada prosseguir com manejo para paciente com cirrose hepática, solicitar EDA para avaliar sinais de hipertensão portal. Caso esses exames não sinalizem cirrose hepática avaliar benefício de estadiar a doença com biópsia hepática.

Realizar screening para CHC em pacientes com fibrose avançada com Ultrassom e alfafetoproteína a cada 6 meses.

4.5 Medicções:

Metformina: reduz gliconeogênese no fígado, reduz absorção intestinal de glicose, o que estimula o influxo de glicose no músculo e melhora oxidação de ácido graxo. Não tem efeito significativo na melhora histológica do fígado e não é recomendada como um tratamento específico para EHNA, na ausência de DM tipo 2 e/ou resistência insulínica. A avaliação da resistência insulínica é feita pelo cálculo do HOMA, modelo matemático que prediz a sensibilidade insulínica pela simples medida da insulina e glicemia de jejum.

$HOMA = \text{glicemia (mmol/L)} \times \text{insulina (microU/ml)} / 22,5.$

Obs. Para conversão da glicose de mg/dL para mmol/L, multiplica-se o valor em mg/dL por 0,0555.

Valores de referência: < 3: normal; >= 3 e <5: moderada resistência insulínica; > 5: elevada resistência insulínica.

Tiazolidinedionas: promovem a maturação do adipócito e maturação do metabolismo hepático dos lipídios para melhorar a sensibilidade insulínica no tecido adiposo, fígado e músculos. Comparado com placebo, tais medicações têm sido associadas a melhora histológica em pacientes com EHNA. Pioglitazona: considerar seu uso, 30mg/dia, em pacientes com EHNA confirmada por biópsia. Obs.: os estudos sobre o uso da pioglitazona não incluíram pacientes com cirrose hepática. Portanto, não há evidência de benefício do seu uso nessa situação.

Efeitos adversos: ganho de peso, redução massa óssea, câncer de bexiga, e descompensação cardíaca.

Vitamina E (alfa-tocoferol – 1 cápsula = 100u ou de 400U): sua suplementação suprime a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, o que pode melhorar a inflamação e a fibrose em pacientes com EHNA. A dose recomendada é de 800U/dia, porém iniciar com 400U e aumentar dose conforme tolerância. Não deve ser usada em pacientes cirróticos, diabéticos, NAFLD sem biópsia hepática. **Deve ser considerada como farmacoterapia de primeira linha nos não diabéticos, sem cirrose e com evidência histológica de NASH.**

Efeitos adversos: sangramento, acidente vascular encefálico hemorrágico e câncer de próstata.

Orlistat: é um inibidor da lipase entérica que leva à não absorção da gordura ingerida e pode auxiliar na perda de peso em indivíduos com obesidade em conjunto com as mudanças no estilo de vida. Indicado para pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² que mesmo com mudanças do estilo de vida não

atingem a meta do peso. Se o orlistat é iniciado, somente pacientes que perdem > 5% do peso em três meses devem continuar a medicação por até 1 ano, devido à possibilidade de deficiência de vitaminas lipossolúveis com o uso prolongado.

Table 2. Pharmacologic Treatment Options in Patients with NASH for Which There Is the Most Evidence

Vitamin E
<ul style="list-style-type: none"> • NASH without diabetes • Insufficient evidence to treat diabetics or cirrhotics
Pioglitazone
<ul style="list-style-type: none"> • NASH with or without diabetes • Limited data in cirrhotics
Pentoxifylline
<ul style="list-style-type: none"> • Needs further study to determine ideal subpopulation

NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

Table 3. Potential Adverse Events to Consider in Discussion with Patients

Pioglitazone
<ul style="list-style-type: none"> • Weight gain: most patients⁵⁸ • Contraindicated in patients with symptomatic CHF⁷⁵ • Bone loss^{64,65} • Bladder cancer: RR, 1.15-1.22⁷⁶
Vitamin E
<ul style="list-style-type: none"> • Bleeding/hemorrhagic stroke⁷⁷ • Prostate cancer⁷⁸ • Increased mortality?⁷⁹

CHF, congestive heart failure; RR, relative risk.

Gastroenterology & Hepatology Volume 10, Issue 4 April 2014

4.6 Outras terapias:

Ácido ursodezoxicólico: não é recomendado para tratamento de DHGNA e EHNA.

Ômega 3: considerar nos pacientes com hipertrigliceridemia.

IECA ou **BRA:** utilizá-las no tratamento da HAS para pacientes com DHGNA.

Estatinas: usar para tratamento de dislipidemia e não para o tratamento de EHNA isoladamente.

Prebióticos e probióticos: prebióticos são carboidratos não digestíveis que estimulam crescimento e atividade de bactérias no cólon. Probióticos (microrganismos vivos) podem melhorar enzimas hepáticas e histologia hepática em pacientes com DHGNA, porém são necessários estudos maiores longitudinais para determinar dose ótima e composição.

Cirurgia bariátrica: considerada em pacientes com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou com IMC ≥ 35 que têm obesidade relacionada a comorbidades. A cirurgia pode ser considerada como opção de primeira linha de tratamento da obesidade em adultos com IMC $\geq 50\text{kg/m}^2$. A utilidade de cirurgia bariátrica para o tratamento de DHGNA, particularmente para inflamação e fibrose, não é clara e são necessários maiores estudos. A Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado (AASLD), o Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) e a Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) recomendam que não há contraindicação para cirurgia bariátrica em pacientes obesos elegíveis com DHGNA e NASH, devendo ser indicada obedecendo critérios estabelecidos.

No entanto, essas organizações reconhecem que ainda é prematuro considerar cirurgia bariátrica como opção terapêutica específica para o EHNA.

A cirurgia bariátrica deve ser evitada em pacientes com cirrose avançada e hipertensão portal devido ao risco de descompensação hepática com a rápida perda de peso.

Flebotomia: terapias redutoras de ferro como flebotomia ou dieta com restrição de ferro podem ser promissoras em pacientes com DHGNA e EHNA por reduzirem a lesão hepática e a resistência insulínica, porém sua indicação é controversa.

AVALIAÇÃO INICIAL*

TGO, TGP, GAMA GT, FA, hemograma, glicemia de jejum, insulina basal, teste de tolerância a glicose 0' e 120' ou hemoglobina glicosilada (se glicemia de jejum alterada), ácido úrico, TSH, lipidograma, ferro sérico, ferritina e capacidade de ligação ao ferro (U.I.B.C), albumina, bilirrubina total e frações, TP, ureia, creatinina, urina rotina, HBSAG, anti---HBSAg, anti---HCV, anti---HIV, eletroforese de proteínas, anti---músculo liso;

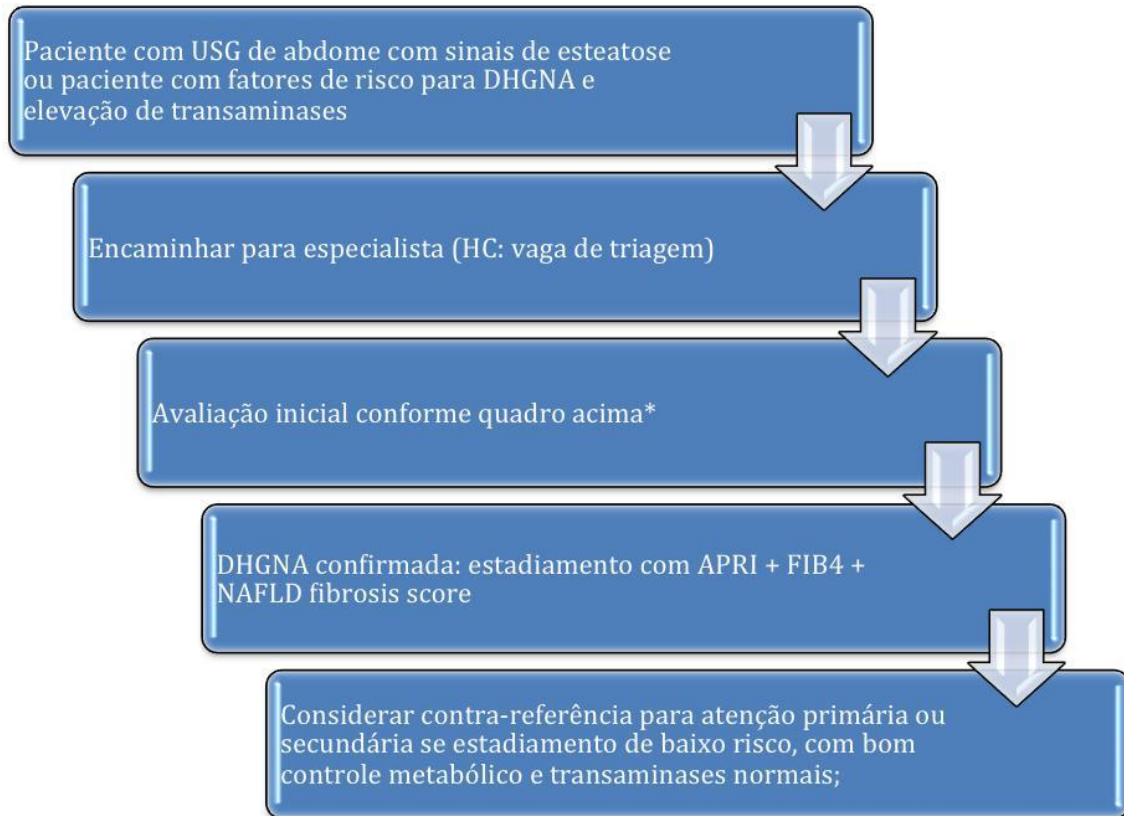
Para o paciente jovem com alteração de transaminases---> solicitar ceruloplasmina, cobre sérico e urinário;

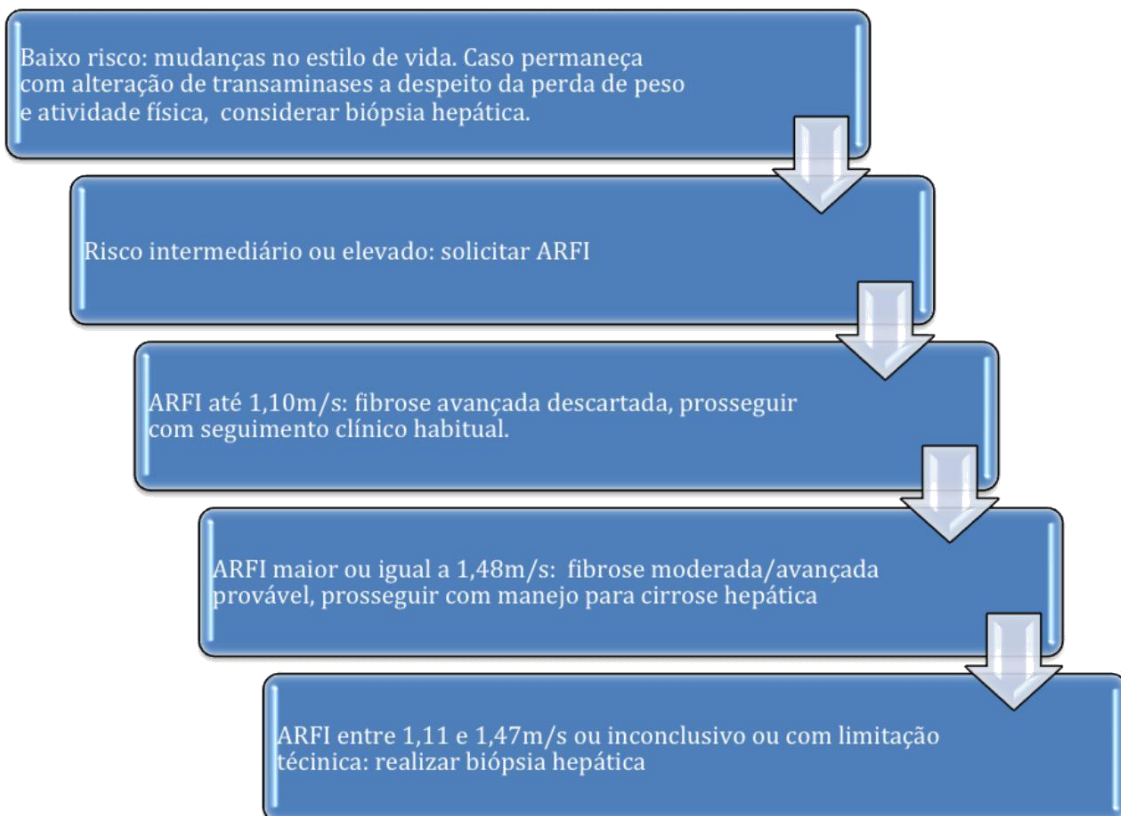
Coletar soroteca, plasmateca e gen da hemocromatose para todo paciente (apenas na primeira consulta);

Excluir causas secundárias de esteatose hepática;

USG de abdome;

Algoritmo para diagnóstico e manejo inicial de suspeita ou DHGNA confirmada:





Considerar biópsia hepática nos casos de pacientes que apresentem 3 das 5 características abaixo:

- IMC > 29.9;
- Idade maior que 40 anos;
- Síndrome metabólica;
- Scores de fibrose (FIB4, NAFLD score e APRI) compatíveis com fibrose avançada;
- Elastografia sugestiva de fibrose avançada;

Manejo multidisciplinar do paciente com DHGNA no ambulatório DHM:

Todo paciente deverá receber na primeira consulta esclarecimentos a respeito da doença, das formas de evolução, das possíveis complicações e sobre controle dos fatores de risco metabólicos. Prescrever orientações nutricionais (*folder* disponibilizado pela equipe da Nutrição) e orientar sobre atividade física de acordo com o risco cardiovascular do paciente.

- Para encaminhar o paciente à **nutricionista** do HC: agenda ---> *sigla SNTM* ---> unidade *DHM Nutrição Paula* ---> CASO NOVO ---> quinta-feira de manhã.
- Os critérios para encaminhamento à nutricionista do HC são: ganho de peso, mau controle dos parâmetros metabólicos, alteração das transaminases, sinais de doença hepática com fibrose moderada/avançada.
- Para encaminhar à **fisioterapeuta** Elaine do HC no CER (centro de reabilitação): fazer pedido de interconsulta (PI) e pedir ao paciente para levar PI ao CER para agendar consulta. Os critérios para encaminhamento estão descritos a seguir.
- Calcular risco cardiovascular (RCV) e questionar sobre história familiar de morte súbita ou de IAM em familiares com menos de 60 anos.
- Pacientes que apresentem alterações clínicas diagnosticadas ou suspeitadas na avaliação clínica, como comorbidades ou evidências nos exames complementares, devem ser encaminhados ao cardiologista.
 - Se baixo risco cardiovascular---> orientar sobre atividade física: 30- 50 minutos de caminhada, 3x/semana, com progressão gradual de intensidade. Realizar ECG (ECG sem alterações ---> progressão da intensidade da atividade) e encaminhar para Fisioterapeuta do CER para orientações sobre atividade física.
 - Se risco cardiovascular intermediário ou elevado ou se idoso (independente do RCV) ---> ECG e avaliação do Cardiologista para depois encaminhar para Fisioterapia do CER.

--- Pacientes com má aderência ao tratamento, com dificuldade para mudar os hábitos de vida, com sintomas depressivos ou que tenham interesse, deverão ser encaminhados à psicologia para participarem de atividades em grupo (finalidade psicoeducativa).

--- Para encaminhar à **psicologia**: fazer relatório médico com encaminhamento ao CER, aos cuidados do psicólogo Samuel, quarta-feira às 11hs, sendo que a data da atividade em grupo será definida no ambulatório.

--- Grupos de 10 pacientes com reuniões semanais (quarta---feira s 11hs). Serão 7 reuniões no total. Datas de início de cada turma: 08/03/17. As reuniões possuem com os seguintes temas:

- Apresentação do Grupo Multiprofissional de Apoio ao Paciente com DHM (Psicólogo)
- Aspectos clínicos da DHM e tratamento - parte 1 (Gastroenterologista)
- Aspectos clínicos da DHM e tratamento - parte 2 (Endocrinologista)
- Tratamento nutricional da DHM (Nutricionista)
- Aspectos e tratamento fisioterápico da DHM (Fisioterapeuta)
- Aspectos Psicológicos e tratamento (Psicólogo)
- Encerramento e finalização do grupo (Psicólogo e equipe)

Referências bibliográficas

- 1 Machado MV, Pinto HC. Non---alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014 September 28; 20(36): 12956---12980.
- 2 Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non---invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014 January 14; 20(2): 475---485.
- 3 Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non---alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 February 21; 20(7): 1712---1723.
- 4 Chalasani M, *et al.* The Diagnosis and Management of Non---Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *HEPATOLOGY*, June 2012.
- 5 Rinella ME, *et al.* Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 10, Issue 4 April 2014.
- 6 Sasaki A, *et al.* Bariatric surgery and non---alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Frontiers in Endocrinology*. October 2014 | Volume 5 | Article 164.
- 7 Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv Clin Chem*. 2011;55:105---32.
- 8 O'Brien J, Powell LW. Non---alcoholic fatty liver disease: is iron relevant? *Hepatol Int* 2012 6:332–341.
- 9 Brunt EM, Kleiner DE. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologica patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin liver Dis*. 2012; 32:3---13.
- 10 Machado MV, Cortez---Pinto H. Management of fatty liver disease with the metabolic syndrome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 8 (5), 487 – 500 (2014).
- 11 Bedogni G, *et al.* The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006.
- 12 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt DA, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in pa--- tients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846 – 854.

- 13 EASL postgraduate course metabolic liver disease. 50th International Liver Congress 2015. Vienna, Austria 22---23, 2015.
- 14 American Association for the Study of Liver Diseases. 2015. AASLD Postgraduate Course.
- 15 Laurent Castera. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis 2015; 35:291–303.
- 16 Salvatore Petta, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver International, 2015.
- 17 Diretriz em cardiologia do esporte e do exercício da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de medicina do esporte. Arquivos brasileiros de cardiologia. Volume 100, N° 1, Supl.2, Janeiro 2013.
- 18 Maureen W, Lisa B. V. Physical activity as a treatment of non---alcoholic fatty liver disease: a systematic review. World J Hepatol 2015; 2041---2052.
- 19 Sanyal A, Goodman Z, Ratziu V. Current efforts and trends in the treatment of Nash. J Hepatol 2015. Vol 62; 65---75.
- 20 Palmeri et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force---based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2011. Vol 55; 666---672.
- 21 Cassinotto et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, fibroscan and ARFI with liver biopsy. Hepatology 2016. Vol 63, n6.
- 22 Friedrich-Rust M, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. J Viral Hepat 2012. 19 (2): 212-9.

