



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Karina Fernandes de Camargo

Estudo da inflamação e da autoimunidade na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em Programa de
Pós-graduação de Fisiopatologia em Clínica
Médica do Departamento de Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto **Carlos Antônio Caramori**

**Botucatu
2014**

Karina Fernandes de Camargo

Estudo da inflamação e da autoimunidade na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Programa de Pós-graduação de Fisiopatologia em Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adj. **Carlos Antônio Caramori**

Botucatu
2014

Folha de Aprovação

Karina Fernandes de Camargo

Estudo da inflamação e da autoimunidade na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Caramori

Comissão examinadora

Profa. Dra. Adriane Gasparino dos Santos M. Uribe

Universidade do Sagrado Coração de Jesus

Prof. Dr. Carlos Antônio Caramori

Faculdade de Medicina Botucatu - UNESP

Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Faculdade de Medicina Botucatu - UNESP

Botucatu, _____ de _____ de _____.

Agradecimentos

Agradeço à Deus por ter me iluminado quando eu mais precisei; à minha família, em especial meus pais José Augusto de Camargo Santos e Silvia Regina P. Fernandes, que são meu "Porto Seguro" e estiveram sempre do meu lado; ao meu noivo Mario Augusto Maldonado pela paciência e pelo companheirismo durante toda esta fase.

Agradeço também o meu orientador Dr. Carlos Antônio Caramori por todo o suporte necessário para desenvolver o mestrado, e os professores que me acompanharam e também me orientaram: Dr. Fernando Gomes Romeiro, Dr. Marcos Minicucci, e Dra. Adriane Gasparino dos Santos M. Uribe que aceitou participar da banca de defesa.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram nesta caminhada.

Resumo

A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura presente no tecido adiposo e em outros órgãos e está intimamente ligada à RI e outros componentes da Síndrome Metabólica. O excesso de gordura nos hepatócitos atua como um órgão endócrino que libera citocinas inflamatórias e aumenta o recrutamento de linfócitos (células de defesa). Quando a tolerância imunológica é reduzida por esse processo, podemos observar o desenvolvimento de doenças autoimunes. Segundo dados recentes, os lipídios estão especificamente envolvidos na degradação da tolerância hepática, porém mais estudos são necessários para compreender a interação entre a gordura, o sistema imunológico e a esteatose. Nosso objetivo foi estudar a inflamação e a autoimunidade na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e verificar se a presença do estado inflamatório poderia representar fator contributivo para a presença de marcadores de Hepatite Autoimune (HAI). Tratou-se de um estudo observacional, prospectivo, transversal e descritivo. Foram incluídos 53 sujeitos e realizadas avaliações médicas e nutricionais, exames bioquímicos e biópsia hepática. Separamos a população em dois grupos para análise: CMAI (com marcadores de HAI) e SMAI (sem marcadores de HAI). Encontramos em 58,5% dos sujeitos pelo menos um tipo de autoanticorpo sugestivo de HAI. Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nas variáveis estudadas. Ao aplicarmos o escore da *International Group Autoimmune Hepatitis (IGA/H)*, encontramos um caso com diagnóstico definitivo de HAI. Observamos que a gordura corporal, circunferência abdominal e circunferência do pescoço, quando acima dos valores de normalidade, podem estar relacionadas com a progressão da DHGNA e com algumas características típicas da HAI. Estes resultados corroboram a importância de incentivar a mudança dos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos para o controle das doenças crônicas, inclusive a HAI. Para evitar possíveis erros no diagnóstico da HAI, sugerimos a inclusão de variáveis antropométricas nos critérios para diagnóstico de HAI, pontuando negativamente no valor absoluto obtido no escore *IGA/H*.

Abstract

Obesity is characterized by excess fat within adipose tissue and other organs and it is closely linked to insulin resistance and other components of Metabolic Syndrome. Excessive fat in hepatocytes acts as an endocrine organ that releases inflammatory cytokines and increases the recruitment of lymphocytes (immune cells). When the immunological tolerance is reduced by this kind of stimulus, we can observe the development of autoimmune diseases. According to recent data, the lipids are specifically involved in the degradation of liver tolerance, but more studies are required to understand the interaction between fat, the immune system and steatosis. Our objective was to study the presence of inflammation and autoimmunity in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and verify whether the inflammation could represent a contributing factor to the markers of Autoimmune Hepatitis (AIH). This was an observational cross-sectional descriptive and prospective study. Fifty three individuals were included and submitted to medical and nutritional evaluation, biochemical tests and liver biopsy. The population was splitted in two groups for analysis: with AIH markers and without AIH markers. We found that 58.5% of the individuals had at least one type of antiautobody. There were no statistically significant differences between groups in the variables studied. By applying the International Group Autoimmune Hepatitis score (IGAIH), we found one case with a definitive diagnosis of AIH. We observed that body fat, waist and neck circumferences, while above the normal range, may be related to the progression of NAFLD and some typical features of AIH. These results corroborate the importance of encouraging change in eating habits and physical exercise for the control of chronic diseases, including the AIH. To avoid possible errors in diagnosis of AIH, we suggest the inclusion of anthropometric variables in the criteria for diagnosis of AIH, punctuating negatively the absolute value obtained in IGAIH score.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AF – Atividade Física

AgHBs – Antígeno de superfície da Hepatite B

AGL – Ácido Graxo Livre

ALT - Alanina Aminotransferase

AMA - antimicrosomal antibody

ANA – Antinuclear Antibody

ANGFASE – Ângulo de Fase

ANOVA - Analise of variance

Anti-HCV – Antivírus da Hepatite C

anti-LKM-1 – anticorpo Liver-Kidney Microsomes-1

Anti-VHA – Antivírus da Hepatite A

AST - Aspartato Aminotransferase

ATP - Adenosine triphosphate

BIA – Bioimpedância

BT – Bilirrubina Total

CA – Circunferência Abdominal

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

ChREPB - Carbohydrate sensitive response element binding protein

CK – Célula de Kuppfer

CMAI – Com Marcadores de Autoimunidade

CORO - Coronariana

CT – Colesterol Total

DCV – Doença Cardio Vascular

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DLP - Dislipidemia

DM II – Diabetes Mellitus Tipo II

DP – Desvio Padrão

EHNA – Esteatohepatite Não Alcoólica

FA – Fosfatase Alcalina

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

GA – Gordura Absoluta

GC – Gordura Corporal

GGT – Gama Glutamiltransferase

HAI – Hepatite Autoimune

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – High Density Lipoprotein

HIF-1 - Hypoxia-Inducible Factor-1

HOMA - homeostatic model assessment

IFN- γ – Interferon gama

IGAIIH – International Group Autoimmune Hepatitis

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

k β – Kappa beta

LKM-1 - antifração microssomal de fígado e rim

MCC – Massa Celular Corporal

MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein-1

MEC - Matriz Extracelular

MLG – Massa Livre de Gordura

NADH - Nicotinamide adenine dinucleotide

NFk β – Nuclear Factor Kappa beta

NK – Natural Killer

NSB – Necrose em saca bocado

OBES - Obesidade

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ration

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína C reativa

QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

R - Resistência

RBP4 - Retinol Binding Protein 4

RI – Resistência Insulínica

RPCx – Relação Pescoço Coxa

SLA – Anti-Soluble-Liver-Antigen autoantibodies

SM – Síndrome Metabólica

SMA - Smooth Muscle Antibody

SMAI – Sem Marcadores de Autoimunidade

SREBP - Sterol Regulatory Element-Binding Proteins

TG – Triglicerídeos

Th1 – T helper tipo 1

Th2 – T helper tipo 1

TNF- α – Tumoral Necrosis Factor alfa

TNK - T natural killer

VLDL – Very Low Density Lipoprotein

Xc - Reactância

γ GT - Gama glutamiltranspeptidase

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	2
1.1.1 Epidemiologia da DHGNA.....	2
1.1.2 Fisiopatologia da DHGNA	3
1.1.3 Processo inflamatório e reação imunológica na DHGNA	4
1.1.4 Diagnóstico da DHGNA	6
1.2 Obesidade, Inflamação e Autoimunidade.....	7
1.3 Tolerância Imunológica e Hepatite Autoimune	12
2. Objetivos	15
2.1 Objetivos gerais	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3. Casuística e Métodos	17
3.1 Cálculo do tamanho amostral	18
3.2 Delineamento do estudo.....	18
3.3 Caracterização da amostra.....	18
3.4 Critérios de inclusão	19
3.5 Critérios de exclusão	19
3.6 Rastreamento de drogas hepatotóxicas	20
3.7 Exames bioquímicos, sorológicos e autoanticorpos.....	20
3.8 Resistência insulínica	20
3.9 Avaliação do Estado Nutricional	21
3.9.1 Antropometria.....	21
3.9.2 Bioimpedância.....	22
3.10 Biópsia Hepática e exame histopatológico	23
3.11 Análise Estatística	23

4.	Resultados	24
4.1	Marcadores biológicos de Hepatite Autoimune (autoanticorpos)	25
4.2	Características sociodemográficas e comorbidades	26
4.3	Hábitos de vida	27
4.4	Exames Bioquímicos	28
4.5	Avaliação do Estado Nutricional	29
4.6	Exame histopatológico.....	30
4.7	Aplicação dos critérios do escore <i>IGA/H</i> ao grupo CMAI	31
4.8	Comparação e Correlação entre as variáveis histopatológicas, antropométricas e bioquímicas dos sujeitos com DHGNA.....	35
5.	Discussão	38
6.	Conclusões	50
7.	Referências Bibliográficas	52
8.	Anexos	62

1. Introdução

1.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

1.1.1 Epidemiologia da DHGNA

A distribuição mundial da DHGNA está intimamente associada ao diabetes e à obesidade, duas doenças que atingiram proporções epidêmicas. A prevalência mundial de DHGNA na população obesa está entre 40 e 90% (1); nos países ocidentais, 14 a 27% da população tem DHGNA, 5 a 10% destes, desenvolvem EHNA, 10 a 20% terão fibrose avançada, aproximadamente 5% terão cirrose, o que significa 0,05 a 0,3% de prevalência de cirrose por EHNA (2 % ao ano terão carcinoma hepatocelular) (2).

É comum entre pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, variando de 84% a 96%, sendo que 25% a 55% são portadores de EHNA, 34% a 47% tem fibrose, e 2% a 12% tem fibrose ou cirrose (3).

Em comparação com a população em geral, os pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo DLP e DM II, tem alto risco de DHGNA. A esteatose hepática está presente em 50% dos pacientes com DM II e em quase 100% dos diabéticos portadores de obesidade. A EHNA está presente em 90% da população diabética, sendo que 10 a 20% destes já são cirróticos. Em pacientes com DLP, 50% apresentaram DHGNA, sendo os níveis de TG mais fortemente associados com DHGNA (4).

No Brasil as prevalências da esteatose hepática na população não são conhecidas, devido aos poucos estudos originários no país. Alguns estudos avaliaram a presença de esteatose hepática em ultrassonografias.

Um deles, realizado na Bahia com 217 mulheres obesas, encontrou prevalência de 41,5% (5) e o outro, de São Paulo, em 1804 sujeitos avaliados, encontrou prevalência de 19,2% (6). Um estudo de Minas Gerais encontrou frequência de esteatose hepática à ultrassonografia de obesos não alcoolistas de 10% (7) e o outro, também da Bahia, observou critérios compatíveis para o diagnóstico de DHGNA em 65,4% dos pacientes (n=185), preferencialmente no gênero masculino (56,2%) e com idade média de 56.46 ± 12.47 anos (8).

1.1.2 Fisiopatologia da DHGNA

A DHGNA pode ser definida como o acúmulo de gordura no fígado somado à ausência de consumo crônico de álcool e de qualquer outra doença hepática (9). É uma síndrome clínico-patológica que varia de esteatose simples à (EHNA), fibrose ou cirrose hepática (10). A DHGNA é uma condição comum e emergente reconhecida como a mais frequente causa de testes hepáticos anormais, especialmente em indivíduos obesos (3).

O principal motivador da DHGNA é o excesso de alimentação levando à RI. O fígado expressa dois fatores chave de transcrição que promovem a lipogênese: SREBP, que conduz a expressão de enzimas que sintetizam AGL e TG no fígado e ChREPB, que responde diretamente à glicose e regula muitas das mesmas enzimas lipogênicas. No caso de hiperinsulinemia e hiperglicemia, as atividades transcricionais dessas duas proteínas se combinam para promover o acúmulo de lipídio, sugerindo que elas possam estar envolvidas no desenvolvimento da DHGNA (11).

O acúmulo de lipídios resulta de alterações em todas as fases do metabolismo: absorção excessiva de AGL produzidos pela lipólise periférica, acúmulo de TG, aumento da lipogênese hepática, diminuição da beta oxidação e da secreção de VLDL (12).

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte de TG e colesterol do fígado e intestino para os músculos e tecido adiposo (via quilomícrons e VLDL). O transporte do excesso do colesterol do fígado ocorre pela bile, mediada primariamente pelas partículas de HDL. Ambas as funções estão alteradas na DHGNA e a RI pode explicar muitas das alterações observadas no metabolismo lipoproteico (4).

Quando a esteatose está associada com alguma evidência de lesão hepática celular (balonização, degeneração gordurosa), inflamação ou algum grau de fibrose a chamamos de EHNA. Enquanto a esteatose simples é entidade clínica reversível, a EHNA pode evoluir para a cirrose ou mesmo para o carcinoma hepatocelular (Figura 1) (13).

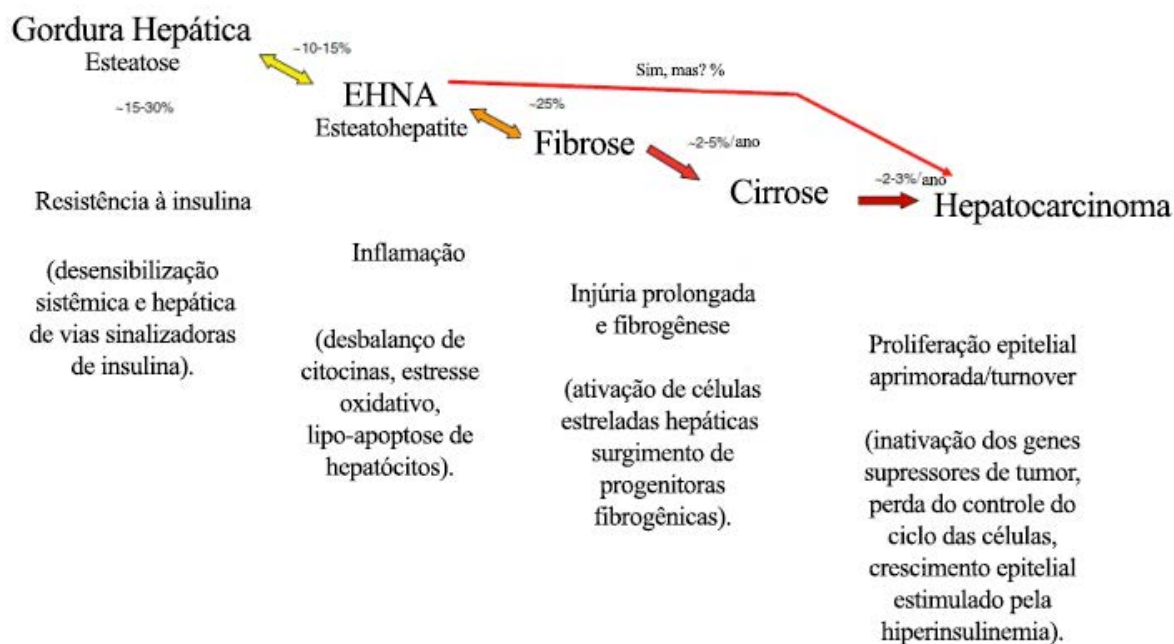


Figura 1. Os diferentes estágios da progressão da DHGNA com seus fatores de risco e mecanismos patológicos (14).

O desenvolvimento de EHNA inicia-se com esteatose e é agravada por fatores que induzem a necroinflamação. Entre os fatores, o estresse oxidativo, que resulta do estresse mitocondrial, RI, citocinas inflamatórias, necrose e apoptose, podem ser importantes na patogênese. O estresse do retículo endoplasmático, mediado por citocinas, pode induzir a necroinflamação agindo em conjunto para o desenvolvimento da esteatohepatite. Assim, a esteatose é considerada parte da resposta à "adaptação" precoce do fígado ao estresse evoluindo a seguir, para a EHNA (13).

1.1.3 Processo inflamatório e reação imunológica na DHGNA

A resposta inflamatória desencadeada pela obesidade envolve muitos componentes da resposta inflamatória clássica e inclui o aumento sistêmico das citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda (ex: PCR), recrutamento de leucócitos para os tecidos inflamados, ativação dos mesmos e geração de respostas reparadoras de tecido (ex: fibrose) (15).

A inflamação e as reações imunes na progressão do fígado normal à DHGNA, e então EHNA, não são bem caracterizadas (16). Nos últimos anos ocorreram avanços na compreensão da patogênese da DHGNA, com mais pesquisas em tecido adiposo, biologia dos tecidos, obesidade e RI, que mostraram uma intrincada relação do sistema imune inato e homeostase lipídica na DHGNA (17).

A ativação da imunidade inata é fator chave no desencadeamento da inflamação celular, sendo que as CK constituem a primeira linha de defesa hepática (12). A alteração do número e da composição dos lipídios no tecido hepático pode modular a atividade biológica das CK na DHGNA através de inúmeros mecanismos, dentre eles, o recrutamento de neutrófilos, de linfócitos TNK e macrófagos, com a consequente liberação de citocinas, quimiocinas e outros, que podem ocasionar fibrose hepática (17).

As células TNK estão presentes em grande número no fígado e tem padrões característicos (células Th1 dominante, misto e Th2 dominante, dependendo do mecanismo de estimulação) (17).

As células Th são um subgrupo de linfócitos que exercem um importante papel na maximização da capacidade do sistema imunológico. As células Th1 produzem citocinas pró-inflamatórias e induzem a imunidade celular e as Th2, produzem citocinas anti-inflamatórias e induzem a imunidade humoral principalmente devido à produção de anticorpos (18).

Os macrófagos também podem agregar-se num fenótipo pró-inflamatório (M1) ou anti-inflamatório (M2), que permitirá modular a resposta imune, estimulando a secreção de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, respectivamente (Figura 6). A ampla tolerância do fígado é devido ao fato de que CK locais (macrófagos residentes) têm um fenótipo predominantemente tolerante (12). Um desequilíbrio das citocinas hepáticas pode implicar no desenvolvimento da DHGNA sendo que as células atuantes na imunidade inata do fígado podem estar com produção excessiva das células Th1 (18).

As citocinas imunorregulatórias IL-2, IFN- γ e TNF- α constituem o perfil de resposta Th1 e as IL-4, 5, 6, 8, 10 e 13 constituem o perfil de resposta Th2. As citocinas tipo 1 regulam a imunidade celular facilitando a expansão clonal dos linfócitos T citotóxicos e as do tipo 2, influenciam a imunidade humoral mediante ativação de células B e da estimulação da produção de autoanticorpos (19).

A ocorrência de inflamação crônica no fígado pode ser vista como violação da tolerância hepática (Figura 2). O fato de que a esteatose é pré-requisito para o desenvolvimento de EHNA sugere um papel dos lipídios na quebra desta tolerância (12).

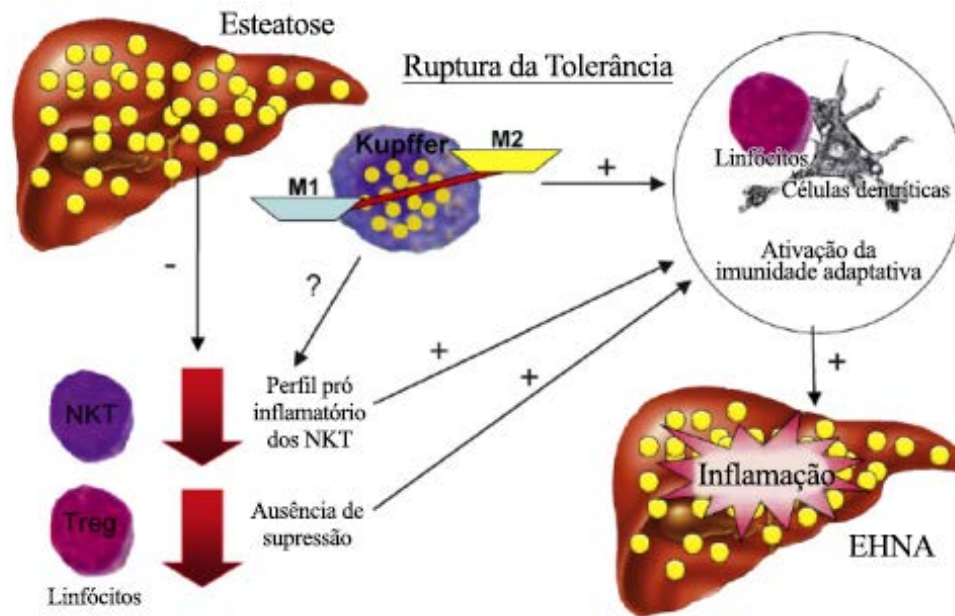


Figura 2. Processo de ruptura da tolerância imunológica do fígado e suas consequências (12).

1.1.4 Diagnóstico da DHGNA

A DHGNA é suspeitada quando ocorre elevação da dosagem de enzimas hepáticas: AST e ALT, as quais devem apresentar valores de leve a moderadamente elevados. A correlação com a GGT permanece incerta (3). O diagnóstico da DHGNA é baseado na imagem (ultrassonografia), histologia (biópsia hepática) e na exclusão de outras doenças hepáticas (doenças alcoólicas do fígado, hepatite viral, doenças hepáticas autoimunes e metabólicas ou doenças hepáticas hereditárias) (13).

O “padrão ouro” para o diagnóstico é a biópsia hepática, que permite diferenciar a esteatose simples da EHNA (3). As alterações histológicas podem ser encontradas mesmo em pacientes com perfil bioquímico normal. Embora seja invasiva e contenha potencial de erros de amostragem e inconsistências na interpretação da histopatologia, a biópsia hepática é requerida para estabelecer o diagnóstico e estadiamento da lesão. Não há teste diagnóstico de maior especificidade. Entretanto, como requer interpretação, é recomendado que seja avaliada por um patologista experiente (20).

Entretanto, nos estágios avançados da doença, com cirrose hepática, não há como comprovar se a DHGNA foi a causa da mesma. Como a maioria dos pacientes é assintomática, a investigação deve começar após a detecção de hepatomegalia ao exame físico, alteração importante das enzimas hepáticas ou alterações sugestivas nos exames de imagem, quando a doença pode ainda estar em evolução. Pode eventualmente ser suspeitada em pacientes com DM II, hiperlipidemia e obesidade, fatores de risco conhecidos para DHGNA, após a exclusão de outras causas comuns de doenças hepáticas crônicas (21).

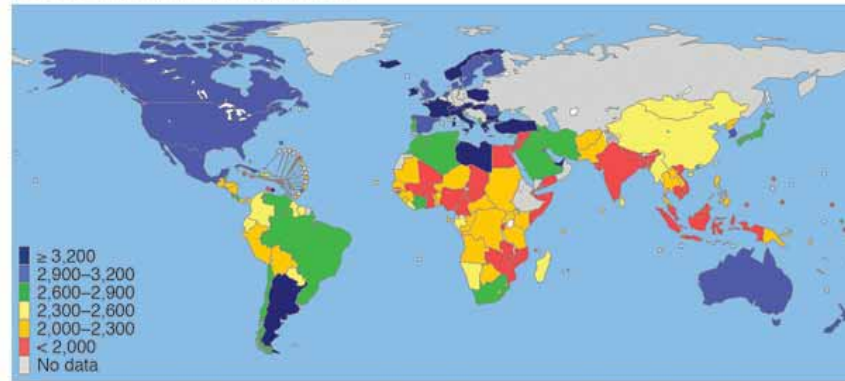
1.2 Obesidade, Inflamação e Autoimunidade

A incidência de sobrepeso e obesidade associa-se com as doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas, DM II, HAS e DHGNA (16). Isso tem impacto direto sobre a saúde pública que, segundo a estimativa do Ministério da Saúde, repercute em gastos anuais da ordem de 300 milhões de dólares americanos - em torno de 700 milhões de reais - com cuidados e internações hospitalares relacionados ao excesso de peso (22).

A obesidade, a nível mundial, mais que dobrou nas últimas décadas. Já em 2008, 1,5 bilhões de adultos com 20 anos ou mais estavam acima do peso e destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos (23). No Brasil, a frequência de excesso de peso no ano de 2012 foi de 51,0%, sendo maior entre homens (54, 5%) do que entre mulheres (48,1%) (24).

As mudanças globais no consumo energético (Figura 3) e a inatividade física estão relacionadas com alterações nas práticas agrícolas, processamento de alimentos, marketing e distribuição, transporte e outros aspectos do planejamento urbano. Coletivamente, este “ambiente obesogênico” predispõe o DM II, DCV, osteoartrite, apneia do sono, câncer, DHGNA (25).

A DES total (calories/day), 1980



B DES total (calories/day), most recent data

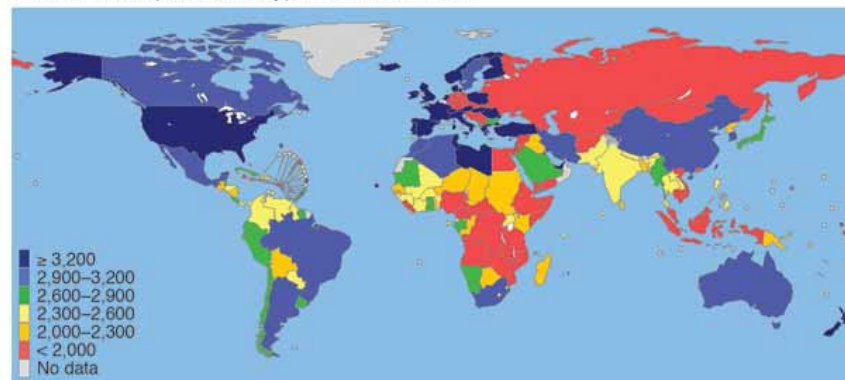


Figura 3. Estimativa mundial do consumo energético em 1980 (A) e 2008 (B) Dietary Energy Supply (fornecimento de energia na dieta – calorias/dia) (26).

A obesidade resulta do desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético e está associada com aumento do número e do tamanho dos adipócitos que estocam o excesso de energia, no tecido adiposo e em outros órgãos, na forma de TG (25,27).

Sua presença desencadeia um estado de inflamação crônica sistêmica, que leva a um esforço persistente do organismo para a resolução do processo inflamatório, resultando em má adaptação funcional e remodelação dos tecidos (28). Nos últimos anos, têm ocorrido mudanças expressivas na compreensão dos riscos e da patogênese de uma série de doenças crônicas com inflamação subclínica: obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares aterotrombóticas, as quais em conjunto constituem uma crescente causa de morbimortalidade (29).

Em indivíduos obesos, o tecido adiposo torna-se insensível à ação da insulina resultando em maior quebra de TG em AGL. Os ácidos livres em excesso na circulação contribuem para o desenvolvimento da RI (31), que por sua vez, prejudica a supressão da lipólise do tecido adiposo, conduzindo a um aumento do fluxo de AGL do tecido adiposo para o fígado, levando à inflamação e estresse oxidativo, estimulando a produção de citocinas pró- inflamatórias, tal como TNF- α e IL-6 (32).

Além das citocinas, o tecido adiposo com presença de adipócitos, células imunitárias (macrófagos e linfócitos), pré-adipócitos, células endoteliais, entre outras, secreta leptina e adiponectina, que promovem a sensibilidade à insulina, assim como a resistina e RBP4, que comprometem a sensibilidade à insulina. Assim, o balanço de adipocitocinas num determinado estado fisiopatológico pode ter efeito importante sobre a sensibilidade à insulina sistêmica (Figura 4) (33).

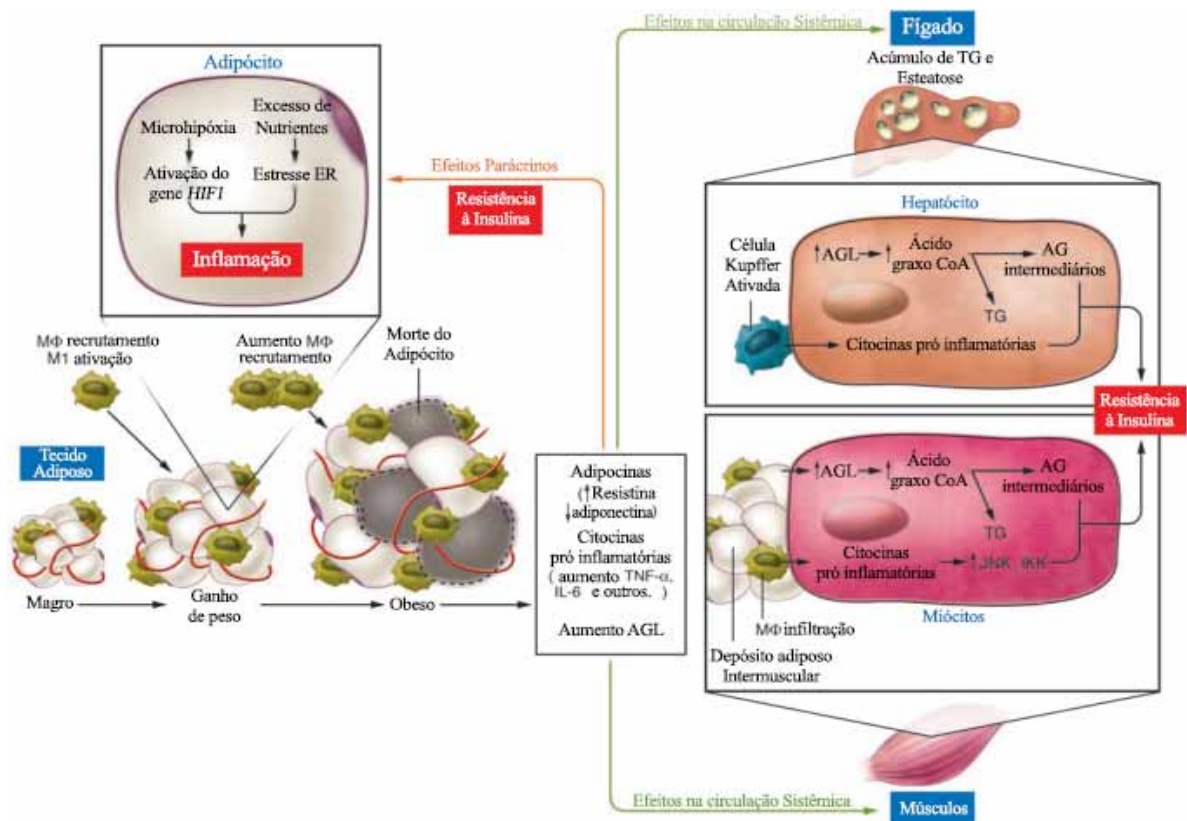


Figura 4. Relação entre obesidade, tecido inflamatório e resistência à insulina (33).

A forma da distribuição de gordura também influencia na predisposição às doenças metabólicas. Os indivíduos com distribuição de gordura central (conhecida como androgênica ou "em forma de maçã") acumulam gordura em depósitos torácicos superiores e intra-abdominais; os indivíduos com distribuição periférica (tipo ginecoide ou "em forma de pera") têm um acúmulo subcutâneo na região femoral-glútea (27). Há associação entre a obesidade central, RI e DLP. A obesidade periférica parece ter menos relação com complicações metabólicas (27, 34, 35, 36).

Supõe-se que o tecido adiposo visceral, predominante na obesidade central, seja mais vascularizado, com mais células inflamatórias e imunitárias, maior porcentagem de grandes adipócitos metabolicamente ativos e com maior capacidade de geração de AGL e captação de glicose (37). O tecido adiposo subcutâneo, predominante na obesidade periférica, exerceria um papel benéfico; observa-se que o aumento do quadril e da massa gordurosa da coxa está associado com níveis mais baixos de glicose e lipídios, independente da gordura abdominal (38).

Pode-se considerar que a redução na capacidade do tecido adiposo subcutâneo em estocar energia, leva ao aumento de gordura em outros órgãos: fígado, músculo esquelético, coração e conseqüentemente ao desenvolvimento da RI e DM II (27).

O tecido adiposo exerce também funções endócrinas com secreção de diferentes adipocinas, citocinas e metabólitos derivados da gordura, como os AGL. Há evidências de que as adipocinas podem ser expressas de maneira distinta pelos diferentes estoques de gordura. Por exemplo, a expressão do gene e a taxa de secreção da leptina, a qual regula a ingestão alimentar, são mais elevadas no tecido adiposo subcutâneo quando comparadas com o tecido adiposo visceral (27). Inclusive, a obesidade visceral tem valor preditivo positivo na mortalidade quando comparada à obesidade subcutânea (37).

O tecido adiposo pode responder rapidamente e de forma dinâmica à privação e ao excesso de nutrientes através de hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, cumprindo um importante papel na homeostase energética. Porém, na obesidade, com desregulação da sua biologia há promoção da deposição ectópica de gordura (esteatose) em vários órgãos, RI, DM II, complicações cardiovasculares, e outras doenças (39).

A expansão saudável do tecido adiposo (A) consiste em uma ampliação do tecido adiposo e recrutamento de células precursoras adipogênicas juntamente com uma resposta angiogênica adequada e remodelação apropriada da MEC (Figura 5). Em contraste, a expansão patológica do tecido adiposo consiste em maciço alargamento dos adipócitos existentes, angiogênese limitada, e consequente hipóxia. Como resultado, o HIF-1, regulador da homeostase de oxigênio é ativado, podendo induzir a fibrose. A prevalência de macrófagos de fase M1, que conduzem a um fenótipo inflamatório, está fortemente associada com a RI sistêmica (39).

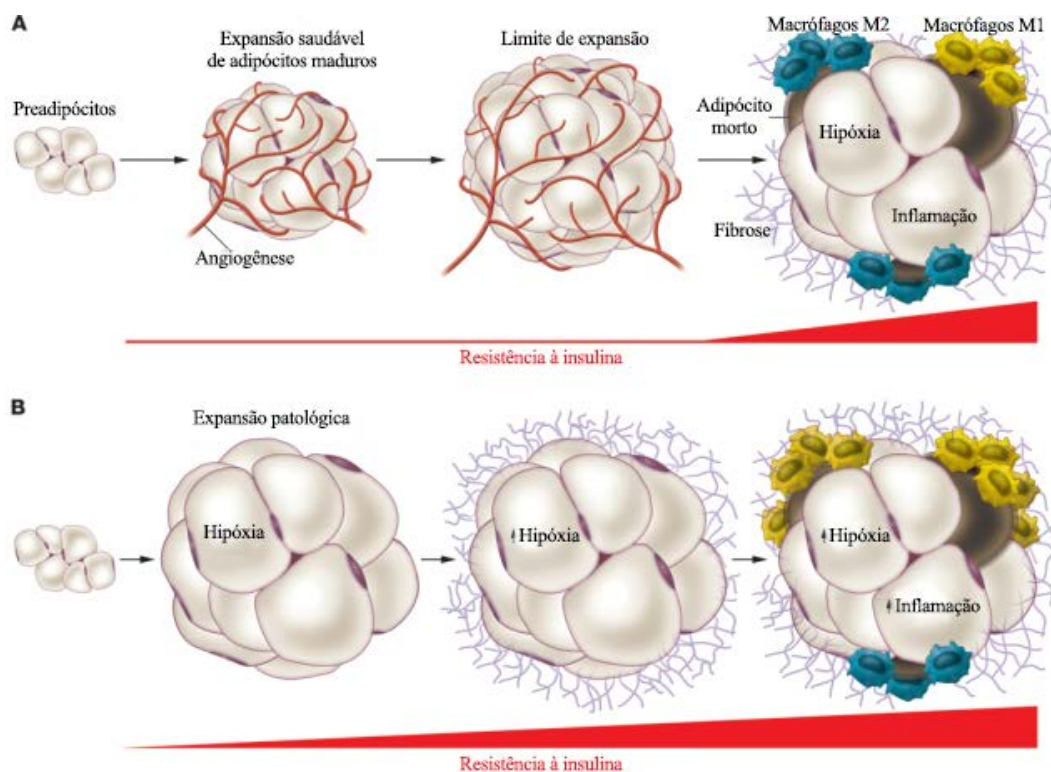


Figura 5. Expansão saudável (A) e patológica (B) do tecido adiposo (39).

A procura de um mecanismo unificador por trás da patogênese de doenças associadas à obesidade revelou relação entre o excesso de nutrientes e desarranjos nos mediadores celulares e moleculares da imunidade e inflamação. Isso deu origem ao conceito de "meta inflamação" para descrever a resposta inflamatória crônica de baixo grau na obesidade (15). O tecido adiposo, mediante secreção de numerosas moléculas (adipocinas): leptina, adiponectina, resistina, visfatina (Figura 6), acaba tendo papel central na regulação da energia e na homeostase do sistema imunológico (17).

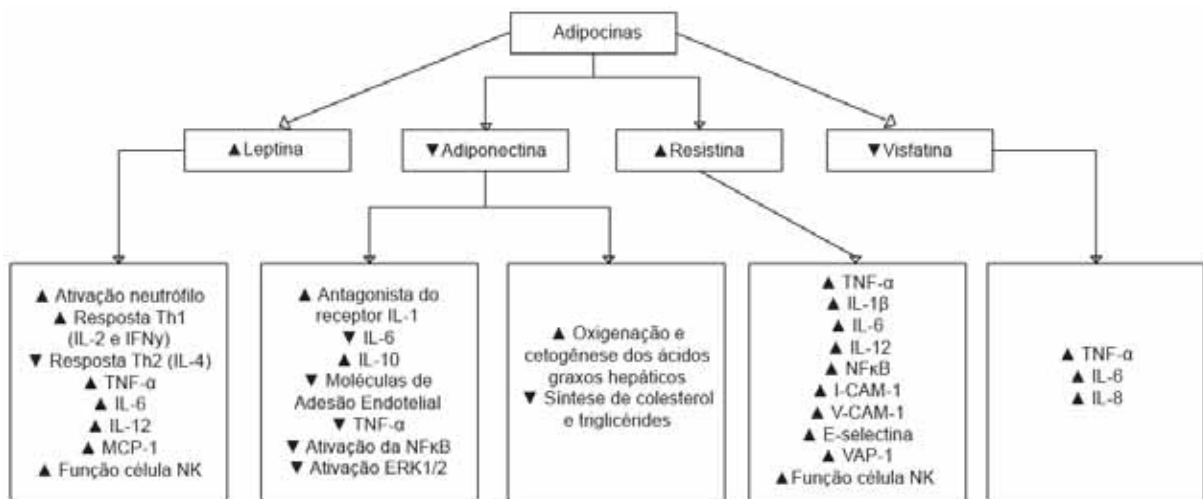


Figura 6. Efeitos das adipocitocinas na regulação da resposta imune (17).

1.3 Tolerância Imunológica e Hepatite Autoimune

O fígado desempenha um número muito grande de funções: controla o metabolismo da síntese de proteína, dos hidratos de carbono, lipídios, aminoácidos e vitaminas, além de suportar o funcionamento de outros órgãos e os impactos de quase todos os sistemas fisiológicos. Um grande volume de sangue rico em antígenos é continuamente levado ao fígado a partir dos órgãos do trato digestivo; uma função essencial do fígado é degradar e eliminar toxinas, antígenos e agentes infecciosos a partir da circulação do sangue periférico. Por este motivo, o sistema imunitário desenvolveu mecanismos especializados de tolerância capazes de evitar respostas imunológicas exacerbadas, entretanto, ele também é capaz de passar de um estado tolerante a um estado responsivo quando necessário. Sendo assim, o fígado media a imunidade adaptativa (Figura 7) (41).

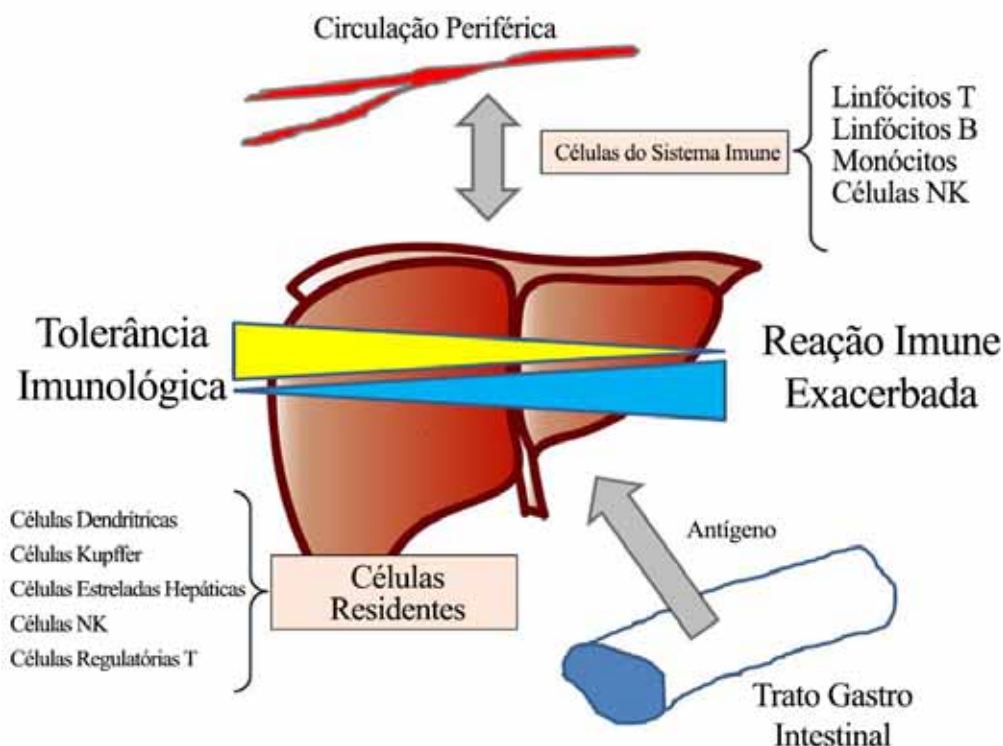


Figura 7. Representação esquematizada da função imune do fígado (41).

Imunidade eficaz reflete um equilíbrio entre a resposta imune e tolerância imunológica. Inversamente, quando a tolerância é reduzida, vamos observar o desenvolvimento de doenças autoimunes ou mecanismos de inflamação e reatividade imunológica crônica (12). Naturalmente, a ocorrência de autoanticorpos e células T auto reativas estão presentes em todos os indivíduos normais e, para a doença autoimune ocorrer, o antígeno responsável deve ser apresentado na forma acessível para o sistema imune competente (42).

A HAI foi definida como hepatite predominantemente peri portal, caracterizada pela hipergamaglobulinemia e autoanticorpos teciduais, que é responsiva à terapia imunossupressora na maior parte dos casos (43). Anticorpos ANA e/ou SMA, são achados característicos da HAI e fazem parte dos critérios de diagnóstico em associação com hipergamaglobulinemia e achados histológicos típicos (44).

Os mecanismos fisiopatogênicos da doença são pouco conhecidos e a hipótese mais aceita é que existe interação entre predisposição genética e agente desencadeador externo (agentes infecciosos, drogas ou toxinas) com consequente ativação imunológica (19).

A ocorrência de EHNA somada à HAI é condição rara e um desafio para o diagnóstico, devido à prevalência relativamente alta de autoanticorpos na EHNA. A literatura mostra que os autoanticorpos estão presentes em cerca de um quarto dos pacientes com esteatose hepática e que, sem biópsia hepática, quase todos os pacientes do sexo feminino são incorretamente diagnosticados com HAI. Além disso, o tratamento com corticosteroides tende a piorar a EHNA, mas melhora a necroinflamação quando relacionada com HAI. Portanto, o curso natural e o prognóstico da intervenção ainda precisam ser melhor caracterizados (45). Os dados que indicam presença de autoanticorpos associados à DHGNA no Brasil são raros (46).

Em um relato de caso, uma paciente com diagnóstico de HAI e EHNA (comprovado pela biópsia hepática), obteve sucesso na remissão histológica de HAI, bem como a resolução de EHNA com a combinação de corticoterapia e perda de peso (45). Anos antes, foi proposta a existência da Síndrome de Sobreposição da HAI e DHGNA, entretanto, o tratamento com corticosteroide nesse subgrupo de pacientes não foi associado com melhora bioquímica ou histológica (47).

É possível que a obesidade e a presença de DHGNA possam estar envolvidas com aumento de inflamação e inclusive possam manifestar-se com autoimunidade. O quanto isso se relaciona ou se confunde com os quadros de HAI, principalmente na atualidade onde o aumento de peso passa a ser um evento epidêmico, ainda é motivo de investigação.

A presença de obesidade e DHGNA concomitante à detecção de marcadores de autoimunidade é realmente um evento comum? Teria isso significado clínico na evolução dos pacientes com DHGNA? Qual a implicação disso no diagnóstico das HAI? Os diagnósticos de uma ou de outra entidade poderiam estar sendo sobrepostos e eventualmente, com prejuízo na abordagem terapêutica? A perda de peso poderia ter implicação na terapêutica da HAI?

De maneira geral, o entendimento e a demonstração do grau e importância da sobreposição dessas duas condições e de seus marcadores biológicos (mediadores inflamatórios, marcadores de autoimunidade, alterações clínicas e morfofuncionais) podem colaborar para o diagnóstico e intervenção adequados tanto da DHGNA como da HAI.

2. Objetivos

2.1 Objetivos gerais

- ☐ Avaliar a presença de inflamação e da autoimunidade na Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica.
- ☐ Verificar se o estado inflamatório presente na obesidade pode representar fator contributivo para a presença de marcadores de HAI em portadores de DHGNA.

2.2 Objetivos específicos

- ☐ Descrever e comparar as características demográficas, clínicas, nutricionais, bioquímicas e histológicas de pacientes com DHGNA que apresentam ou não marcadores biológicos indicativos de HAI.
- ☐ Correlacionar a presença de marcadores biológicos de HAI com as características epidemiológicas, clínicas, estado nutricional, bioquímicas e histológicas de pacientes com DHGNA

3. Casuística e Métodos

3.1 Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos a prevalência de Hepatites autoimune dentre as hepatopatias crônicas no Brasil (48). Considerando 3,3% de prevalência, confiabilidade de 95% e margem de erro de 5%, o tamanho amostral mínimo é de 49 indivíduos. Segue fórmula utilizada:

$$(z^2 \cdot p(1-p) / \epsilon)^2 = (1,96^2 \cdot 0,033(1-0,033) / 0,05)^2 \approx 49 \text{ pacientes, sendo:}$$

$z \rightarrow$ quantil de distribuição normal padrão;

$p \rightarrow$ prevalência;

3.2 Delineamento do estudo

Tratou-se de estudo observacional, prospectivo, transversal, descritivo, realizado a partir de observações registradas no atendimento ambulatorial de Hepatologia Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp, ocorrido entre outubro de 2012 e agosto de 2013. O estudo foi aprovado pelo CEP da FMB Unesp, ofício 119/2012, protocolo 4136-2012 (Anexo 1). Os sujeitos convidados foram esclarecidos e sua anuência expressa em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

3.3 Caracterização da amostra

Durante esse período, foram incluídos 53 sujeitos que atenderam os critérios de inclusão e exclusão, encaminhados ao ambulatório devido o diagnóstico de DHGNA, estabelecido conforme protocolo aprovado pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp (Anexo 3). Uma vez incluídos, foram realizadas as avaliações e exames propostos.

A avaliação nutricional e os exames bioquímicos foram realizados no mesmo dia e a biópsia hepática foi realizada no intervalo médio de tempo de um mês.

Conforme os resultados iniciais de marcadores biológicos de HAI (autoanticorpos) propusemos para análise a divisão dos sujeitos em dois grupos, a saber:

- ☐ Grupo **CMAI** – com marcadores de autoimunidade (ANA, SMA ou anti LKM-1)
- ☐ Grupo **SMAI** - sem marcadores de autoimunidade

Foram considerados os autoanticorpos com titulações $\geq 1/40$.

3.4 Critérios de inclusão

- ☐ idade igual ou superior a 18 anos,
- ☐ gêneros masculino e feminino,
- ☐ presença de DHGNA avaliada por história e exames clínicos, bioquímicos, exame de imagem e confirmada por biópsia hepática (conforme protocolo DHGNA – Anexo 4).

3.5 Critérios de exclusão

- ☐ história prévia de transfusão de hemoderivados ou grandes cirurgias,
- ☐ uso de esteroides ou bebidas alcoólicas em doses superiores a 20g/dia;
- ☐ Hepatite B ou C,
- ☐ Hepatite autoimune previamente diagnosticada conforme os critérios do *IGAIH* (49),
- ☐ Doença hepática alcoólica,
- ☐ Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS),
- ☐ Hemocromatose,
- ☐ Doença colestática do fígado,
- ☐ Deficiência de α -1 antitripsina,
- ☐ Abetalipoproteinemia,
- ☐ Mulheres no período da gestação.

3.6 Rastreamento de drogas hepatotóxicas

O rastreamento do potencial hepatotóxico de drogas em uso no momento da avaliação e de uso pregresso foi feito utilizando o site <http://www.biourtox.com/Mediquick7/index.cfm> (50). A lista com o potencial hepatotóxico de cada droga utilizada pela população estudada foi anexada (Anexo 5).

3.7 Exames bioquímicos, sorológicos e autoanticorpos

- ☐ Glicemia, níveis séricos de insulina basal, CT, HDL, TG
- ☐ IgG e/ou dosagem de gamaglobulina na eletroforese de proteínas
- ☐ AST, ALT, γ GT, FA
- ☐ Marcadores dos vírus das hepatites A, B e C (Anti-VHA, AgHBs e Anti-HCV)
- ☐ ANA, SMA, anti-LKM1 e AMA

Estes exames de rotina para a investigação de hepatopatias foram realizados em coleta de 10 ml de sangue periférico com os sujeitos em jejum de 10 a 12 horas. Após a centrifugação, o soro obtido foi utilizado para dosagem dos parâmetros bioquímicos: glicose, CT, HDL colesterol, TG, AST, ALT, GGT e FA, quantificados pelo método de Química Seca (Sistema Vitros®, Johnson & Johnson).

Alíquotas do soro foram armazenadas a - 80°C para análise de insulina, que foi quantificada pelo método de imuno-quimioluminescência, utilizando kits comerciais (Siemens diagnostics).

3.8 Resistência insulínica

Para o diagnóstico da RI foi utilizado o modelo homeostático:

$$\text{HOMA} = [\text{insulina de jejum } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mg/dl}) / 22,5\mu]$$

(mg/dl=mmol/Lx18,182)]

Para avaliar a sensibilidade à insulina plasmática, o índice de QUICKI.

$$\text{QUICKI} = 1/\mu \log \text{insulina de jejum } (\mu\text{IU/mL}) + \log \text{glicemia } (\text{mg/dl})\mu$$

(mg/dl=mmol/Lx18,182)

O valor do HOMA varia numa escala de 1 a 15, com valores mais elevados indicando maior RI e o valor de QUICKI variando de 0,25 a 0,40, com valores mais elevados indicando maior sensibilidade à insulina.

3.9 Avaliação do Estado Nutricional

3.9.1 Antropometria

A estatura em metro (m) foi obtida através de estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm, o indivíduo se posicionou sobre a plataforma da balança, descalço, com os braços soltos ao longo do corpo e com as mãos voltadas para as coxas. Os calcanhares mantidos juntos, a cabeça reta e olhos fixados em linha horizontal (51,52).

O peso corporal em quilos (kg) foi mensurado em balança digital tipo plataforma com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1kg, com o sujeito descalço e o mínimo de vestimenta (51,52).

O IMC foi calculado: quociente do peso pelo quadrado da estatura (kg/m^2), considerando sobrepeso: IMC entre 25 e 29,9 e obesidade $\text{IMC} > 29,9$, seguindo critérios da OMS (53) para adultos. Para indivíduos acima de 60 anos foram utilizados os critérios propostos por Lipschitz (54).

A CA foi mensurada com fita métrica inextensível com o sujeito em posição ortostática e com o abdômen relaxado com ambos os braços suspensos ao lado do corpo na altura da cicatriz umbilical (55).

Foram classificados como tendo SM utilizando os critérios da Síndrome Metabólica Harmonizada, sendo necessário apresentar 3 ou mais dos parâmetros a seguir: glicemia ≥ 100 ou tratamento para tal; PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 ou uso de medicação; CA de acordo com etnia; TG ≥ 150 ou tratamento para tal; HDL < 40 homem ou < 50 mulher ou tratamento farmacológico (56).

Também foi utilizado o RPCx, que compreende a razão entre o perímetro do pescoço (cm), aferido no ponto médio da altura do pescoço, e o perímetro médio da coxa (cm), os quais têm sido usados como índices de distribuição do tecido adiposo subcutâneo das regiões corporais superior e inferior, respectivamente. Quanto mais próxima de 1,0 (um) é a RPCx, maior é a circunferência do pescoço e maior tendência ao desenvolvimento de RI.

3.9.2 Bioimpedância

O cálculo da composição corporal, %GC e MLG foi obtido por meio do exame da BIA em aparelho da marca (Biodinâmics, modelo 450, USA).

A partir da resistência em ohm obtida pela BIA e do cálculo pelo IMC, foi aplicada a equação de Segal et al (57) para se obter a MLG. A partir dos valores da MLG foi estimada a GA subtraindo-se a MLG do peso corporal e calculando o %GC, o qual foi classificado segundo Bray (58).

O ângulo de fase - em graus (°) é um parâmetro da bioimpedância, derivado da relação entre as medidas de R e Xc, utilizado para avaliação nutricional. Reflete a capacitância da membrana celular, podendo ser utilizado como indicador de MCC (59).

A MCC (Kg) é o compartimento metabolicamente ativo da massa magra, e tem sido identificado como um importante parâmetro do estado nutricional. A estimativa da MCC foi obtida através da fórmula proposta por McDougall & Shizgal e Paton et al (60,61):

$MCC = a \times \text{estatura}^2 \times Xc / R^2 + b \times \text{peso} + c \times \text{idade} + d$, onde a,b,c e d são constantes; Xc= reactância e R= resistência.

O quadro a seguir mostra os valores de referência para os ângulos de fase de acordo com idade e sexo, propostos por Barbosa-Silva (62).

ÂNGULO DE FASE		
Idade (anos)	Homens	Mulheres
18-20	7,9 ± 0,47	7,04 ± 0,85
20-29	8,02 ± 0,75	6,98 ± 0,92
30-39	8,01 ± 0,85	6,87 ± 0,84
40-49	7,76 ± 0,85	6,91 ± 0,85
50-59	7,31 ± 0,89	6,55 ± 0,87
60-69	6,96 ± 1,1	5,97 ± 0,83
≥ 70	6,19 ± 0,97	5,64 ± 1,02

3.10 Biópsia Hepática e exame histopatológico

Foi realizada em todos os sujeitos cuja indicação era para confirmação do diagnóstico de DHGNA, após realização dos exames bioquímicos e clínicos e conforme protocolo estabelecido no serviço para o procedimento (Anexo 4). Na análise histopatológica, realizada por patologista experiente, foram avaliados os marcadores histológicos relacionados à DHGNA segundo escore proposto por Kleiner et al (63) e pertinentes à HAI conforme critérios propostos por *IGAIIH* (49).

A histopatologia hepática, além do diagnóstico e estadiamento da lesão, também foi avaliada em relação à presença ou ausência de características específicas observadas nos cortes histológicos, indicativas de comprometimento por gordura, relação com hepatite autoimune e de gravidade da lesão:

- ☐ degeneração glicogênica e alterações biliares,
- ☐ percentual de esteatose macrofotocular.
- ☐ extravasamento inflamatório além da placa limitante de hepatócitos portais,
- ☐ necrose em saca bocado,
- ☐ hepatócitos em roseta,
- ☐ focos intralobulares de infiltrado linfoplasmocitário,
- ☐ formação de septos fibrosos,
- ☐ espessamento fibroso/reticular e pericelular intralobular.

3.11 Análise Estatística

Estudo descritivo das frequências de ocorrência das variáveis clínicas, bioquímicas, dos marcadores inflamatórios e imunológicos e também dos achados histológicos da população estudada, com apresentação destes resultados em média, DP, mediana, 1º e 3º quartis, utilizando os testes de Fisher ou de Wilcoxon Two-Sample.

Para o estudo de comparação das médias das variáveis antropométricas com as variáveis histológicas e bioquímicas entre dois grupos, foi realizado o teste de Tukey e entre três grupos, foi realizado ANOVA.

Estudo de correlação dos achados clínicos, bioquímicos, imunológicos, histológicos relacionados à HAI na DHGNA. Para tal, foram realizadas a Correlação de Pearson.

4. Resultados

4.1 Marcadores biológicos de Hepatite Autoimune (autoanticorpos)

Encontramos que 58,5% da população tinham autoanticorpos com titulação $\geq 1/40$. A maior ocorrência de positividade foi do ANA (26,4%), seguido do SMA (24,5%) e anti LKM-1(24,5%) (Tabela 1).

Os autoanticorpos, como ANA e SMA são geralmente descobertos durante a avaliação de rotina dos pacientes com suspeita de DHGNA e sua presença leva à suposição de HAI (64).

Tabela 1. Prevalência dos diferentes tipos de autoanticorpos nos sujeitos com DHGNA (n=53)

Autoanticorpos	Isolados	Combinados
ANA	11 (20,75%)	14 (26,4%)
SMA	7 (13,21%)	13 (24,5%)
LKM1	5 (9,43%)	13 (24,5%)
Total	31 (58,5%)	40 (75,5%)

ANA – Fator anti-núcleo, SMA - anti-músculo liso, LKM-1 anti-fração microssomal de fígado e rim

Para fins de avaliação dos demais resultados e de forma a perceber as características de peculiaridade nas relações das variáveis propostas, os sujeitos participantes do estudo (n=53), foram divididos nos dois grupos propostos:

- Grupo **CMAI** (portadores de DHGNA com autoanticorpos positivos) – 31 sujeitos
- Grupo **SMAI** (sem marcadores biológicos de HAI) – 22 sujeitos

Dentre os portadores de DHGNA, encontramos que 9,5% tinham diagnóstico compatível com EHNA de acordo com a biópsia hepática, sendo que 5,7% pertenciam ao grupo CMAI e 3,8% pertenciam ao grupo SMAI.

4.2 Características sociodemográficas e comorbidades

Na população estudada (com DHGNA) houve predomínio de sujeitos do gênero feminino (88,68%), com uma mediana de idade de 51 anos. A prevalência de diabéticos, dislipidêmicos e hipertensos foram respectivamente, 47,17%, 66% e 66%. A presença de coronariopatias e de doenças cardiovasculares nos sujeitos com DHGNA foi observada em 18,9% e 9,4%, respectivamente. Não ocorreram diferenças significativas nas características descritas abaixo entre os grupos CMAI e SMAI (Tabela 2).

De acordo com a definição harmonizada para diagnóstico de SM, encontramos 49 portadores de SM (92,5%) em nossa população.

Tabela 2. Características sociodemográficas e comorbidades da população estudada (n=53)

	SMAI n=22		CMAI n=31		<i>P</i>
Gênero N (%)					0,6834
Feminino	19	(35,85)	28	(52,83)	
Idade (anos, mediana)	51	(47-64)	50	(41-58)	0,2990
Escolaridade N (%)					0,2015
	20	(37,74)	30	(56,6)	
Diabetes N (%)					0,2651
	8	(15,09)	17	(32,08)	
Dislipidemia N (%)					1,0000
	15	(28,30)	20	(37,74)	
Hipertensão N (%)					1,0000
	15	(28,30)	20	(37,74)	
Coronariopatia N (%)					0,0728
	7	(13,21)	3	(5,66)	
Doença cardiovascular N(%)					0,6382
	3	(5,66)	2	(3,77)	

Valores de *P* obtidos pelo teste exato de Fisher, exceto para a variável Idade, que foi obtida pelo teste de Wilcoxon Two-Sample. Valores em N (%) ou medianas(1ºquartil - 3ºquartil)

4.3 Hábitos de vida

Os hábitos de tabagismo e etilismo foram pouco prevalentes em toda população estudada. No grupo SMAI ocorreu maior prevalência de etilismo e maior ingestão diária de álcool ($p=0,0548$ e $0,0141$, respectivamente). Embora sem diferença estatística, o grupo CMAI tinha mais sujeitos que praticavam atividades físicas que o grupo SMAI (28,3% versus 9,43%). Da mesma forma, o consumo de drogas com potencial hepatotóxico era maior nos sujeitos do grupo CMAI que do SMAI (35,85% versus 16,98%) (Tabela 3).

Tabela 3. Hábitos de vida da população estudada (n=53)

	SMAI (n=22)	CMAI (n=31)	<i>P</i>
Tabagismo N (%)			
	1 (1,89)	2 (3,77)	1,0000
Etilismo N (%)			0,0548
	8 (15,09)	4 (7,55)	
Ingestão média de álcool (g/dia)	0 (0-2,2)	0 (0-0)	0,0141
Atividade física N (%)			0,0852
	5 (9,43)	15 (28,30)	
Drogas hepatotóxicas N (%)			0,1713
	9 (16,98)	19 (35,85)	

Valores de *P* obtidos pelo teste exato de Fisher, exceto para a variável Ingestão média de álcool, que foi obtida pelo teste de Wilcoxon Two-Sample.

4.4 Exames Bioquímicos

Não ocorreram diferenças significativas nos exames bioquímicos entre os grupos. Com exceção da glicemia, as outras variáveis apresentaram-se mais elevadas com maior frequência no grupo CMAI, porém sem diferença significativa em relação ao grupo SMAI. A GGT, particularmente, apresentou-se mais alterada no grupo CMAI (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de exames bioquímicos da população estudada (n=53)

	SMAI (n=22)	CMAI (n=31)	<i>P</i>
AST (U/L)	27(25-41)	32(27-46)	0,1244
ALT(U/L)	41(28-52)	43(32-66)	0,1904
GGT (U/L)	40(23-80)	57(40-97)	0,0523
FA (U/L)	89,5(73-106)	94(76-111)	0,5881
BT(mg/dl)	0,7(0,6-0,8)	0,7(0,6-0,9)	0,8127
HOMA-IR	4,2(3,2-7,14)	4,85(3,62-7,43)	0,5574
Glicemia (mg/dl)	106(96-134)	104(93-123)	0,5512
CT (mg/dl)	189(171-212)	201(165-226)	0,4217
TG (mg/dl)	177(127-205)	179(130-280)	0,4758
HDL (mg/dl)	42(38-48)	47(37-55)	0,4643
IgG (mg%)	1155(1010-1250)	1230(1060-1370)	0,2062

Valores de *P* obtidos pelo teste de Wilcoxon Two-Sample

HOMA-IR método de avaliação do modelo de homeostase para resistência à insulina, calculado pela equação: insulina de jejum (μU/ml)*glicose de jejum (mmol/L)/22,5

Valores limites de normalidade: AST (H 17 a 59) /(M 14 a 36), ALT (H 21 a 72)/(M 9 a 52), GGT (H 15 a 73)/(M 12 a 43), FA (36 a 126), BT (0,2 a 1,3), HOMA-IR (< 2,71), Glicemia (>100), Colesterol Total (>200), Triglicérides (>150), HDL colesterol (<40), IgG (763 a 1685)

H: homem/ M: mulher

4.5 Avaliação do Estado Nutricional

A maior parte dos sujeitos com DHGNA (94,3%) apresentou IMC acima dos valores recomendados pela OMS, sendo 83% classificados como obesos e 11,3% como sobrepesos. Não houve diferença estatística entre os grupos CMAI e SMAI, tanto para o gênero masculino como feminino. Isso ocorreu de maneira similar para as variáveis CA e percentual de gordura. Os resultados da relação pescoço-coxa foram similares entre os grupos. Os valores de ângulo de fase obtidos estão abaixo do esperado em ambos os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis antropométricas e de BIA.

Tabela 5. Características antropométricas e de bioimpedância da população estudada (n=53)

	SMAI (n=21)	CMAI (n=31)	<i>P</i>
IMC (kg/m²)	32,87(29,91 – 34,35)	35,33(30,45-36,37)	0,2163
CA (cm)	106,5(104-114)	108(103-114)	0,7244
RPCx	0,68(0,63-0,73)	0,65(0,59-0,71)	0,4702
GC (%)	36,9(35,1-40,50)	37,6 (35,2-40,9)	0,6611
Ângulo de fase (°)	6,8(6,1-7,5)	7 (6,3-7,7)	0,8519

Valores de *P* obtidos pelo teste de Wilcoxon Two-Sample

RPCx - Relação Pescoço Coxa - perímetro do pescoço (cm)/ perímetro médio da coxa (cm)

Valores limites de normalidade para as variáveis: IMC (< 24,9Kg/m²), CA (H≤94/ M<80 cm), GC % (H=24 a 25/ M=29 a 31), Ângulo de fase (H=7,3± 0,89/ M= 6,55 ± 0,87)

4.6 Exame histopatológico

Os cortes histológicos hepáticos dos sujeitos portadores de DHGNA apresentaram fibrose em 60,39% e alargamento fibroso portal em 67,94% dos exames. A presença de esteatose macrogoticular em mais de 40% do campo histológico foi observada em 60,37% dos exames. Nestes três aspectos houve predominância no grupo CMAI, porém sem diferença estatística. Os marcadores histopatológicos indicativos de hepatite autoimune, tais como necrose em saca-bocado, infiltrado linfoplasmocitário e presença de hepatócitos em roseta foram pouco observados nos cortes histológicos dos sujeitos com DHGNA, respectivamente de 7,54%, 3,78% e 0%, sem diferença estatística entre os grupos. Por outro lado, a descrição de infiltrado inflamatório linfocitário apenas, foi observada em 98,11% dos exames com discreto predomínio no grupo CMAI, porém sem diferença estatística (Tabela 6).

Tabela 6. Características do exame histopatológico da população estudada (n=53)

	SMAI (n=22)		CMAI (n=31)		P
Estadiamento N (%)					0,9325
Com fibrose	12	22,65	20	37,74	
Alargamento fibroso N (%)					0,9696
	15	28,31	21	39,63	
Necrose em saca bocado N (%)					1,0000
	2	3,77	2	3,77	
Infiltrado linfoplasmocitário N (%)					1,0000
	1	1,89	1	1,89	
Hepatócitos em roseta N (%)					
	0	0,00	0	0,00	
Esteatose Macrogoticular N (%)					0,3188
40 a 90%	12	22,64	20	37,73	
Infiltrado Inflamatório linfocitário					0,6607
	22	41,51	30	56,6	

Valores de P obtidos pelo teste chi-square, exceto pelas variáveis Necrose em saca bocado e Infiltrado linfoplasmocitário, os quais foram obtidos pelo teste exato de Fisher

4.7 Aplicação dos critérios do escore *IGAIH* ao grupo CMAI

Sendo interesse a observação da presença de marcadores biológicos de HAI na DHGNA, aplicamos aos sujeitos do grupo CMAI os critérios do escore proposto pelo *IGAIH* para o diagnóstico de HAI. Grande parte dos sujeitos com DHGNA pontuou no gênero feminino (93,55%), na relação FA: AST < 1,5 (96,77%) e, obviamente, na presença de títulos de ANA, SMA ou anti LKM-1 igual ou maior a 1/80 (93,55%). A dosagem de IgG esteve no limite de normalidade em 90,32% e o AMA (indicativo de doenças autoimunes colestáticas) foi negativo em 98%. Todos marcadores de hepatites virais mostraram-se negativos e o uso de drogas potencialmente hepatotóxicas na atualidade foi de 61,3%. A ingestão de bebida alcoólica foi na totalidade dos sujeitos < 25g/dia. Os marcadores histopatológicos não apontaram para características específicas para HAI em 93,55% dos casos. (Tabela 7).

Tabela 7. Prevalências dos parâmetros do Escore *IGAIH* para diagnóstico de Hepatite autoimune em sujeitos portadores de DHGNA com presença dos autoanticorpos específicos (n=31)

	Escore <i>IGAIH</i>	CMAI (n=31)	%
Gênero Feminino	+2	29	93,55
FA:AST			
<1,5	+2	29	93,55
1,5-3,0	0	2	6,45
<3,0	-2	0	0
IgG acima do normal			
>2,0	+3	0	0
1,5-2,0	+2	1	3,23
1,0-1,5	+1	3	9,67
<1,0	0	27	87,10
ANA, SMA, ou LKM-1			
>1:80	+3	5	16,13
1/80	+2	24	77,42
1/40	+1	2	6,45
<1:40	0	0	0
AMA positivo	-4	1	3,23
Marcadores de hepatites virais			
Positivo	-3	0	0
Negativo	+3	31	100
Histórico de drogas hepatotóxicas			0
Positivo	-4	19	61,3
Negativo	+1	12	38,7
Ingestão de álcool			
<25g/dia	+2	31	100
>60g/dia	-2	0	0
Histologia Hepática			
Hepatite de interface	+3	2	6,45
Linfoplasmócitos	+1	1	3,23
Rosetas	+1	0	0
Nenhum dos critérios acima	-5	28	90,32
Alterações biliares	-3	0	0
Outras Alterações	-3	0	0
Outras doenças autoimunes	+2	0	0

Atualmente, como vem sendo proposto o uso do escore simplificado para o diagnóstico de HAI, acreditamos que face aos achados indicando marcadores biológicos de autoimunidade em sujeitos com DHGNA, poderia haver reforço desse diagnóstico quando aplicássemos os critérios desse escore simplificado ao grupo CMAI. Observamos que a maioria dos sujeitos do grupo CMAI apresentou ANA ou SMA $\geq 1:80$ ou anti LKM-1 $\geq 1:40$ (58,5%), baixa ocorrência de IgG acima do limite superior (9,43%) e dentre as características histológicas de HAI, 9,43% eram compatíveis e 0% típica. Ausência de hepatite viral ocorreu em 100% da população estudada (Tabela 8).

Tabela 8. Prevalências dos parâmetros do escore de Simplificado para diagnóstico de Hepatite autoimune em sujeitos portadores de DHGNA do grupo CMAI (n=31)

	Escore	CMAI (n=31)	%
ANA ou SMA $\geq 1:40$	+1	2	3,77
ANA ou SMA $\geq 1:80$ ou	+2	18	33,96
LKM $\geq 1:40$ ou	+2	13	24,52
SLA positivo	+2	0	0
IgG > limite superior	+1	2	3,77
IgG > 1,1 x limite superior	+2	3	5,66
Histologia compatível com HAI	+1	5	9,43
Histologia típica de HAI	+2	0	0
Ausencia de Hepatite viral			
NÃO	0	0	0
SIM	+2	31	100

Nos sujeitos com DHGNA e do grupo CMAI (n=31), utilizando o escore estendido do *IGA/H*, apenas dois (6,45%) sujeitos pontuaram como diagnóstico provável e definitivo de HAI (Tabela 9).

Tabela 9. Critérios observados dos sujeitos com diagnóstico provável ou definitivo para HAI, segundo escore estendido *IGA/H*.

	Sujeito 1	Sujeito 2
Gênero Feminino	S	S
FA:AST	<1,5	<1,5
IgG acima do normal (n° vezes)	1 a 1,5	1 a 1,5
ANA	1/80	N
SMA	N	N
LKM-1	N	1/80
AMA	N	N
Hepatite viral	N	N
Drogas hepatotóxicas	N	Mesalazina, Captopril
Ingestão de álcool	< 25g/dia	<25g/dia
Histologia Hepática	NSA	NSA
Alterações biliares	N	N
Outras Alterações	N	N
Outras doenças autoimunes	N	N
Pontuação	16	11
Diagnóstico	Definitivo	Provável

AMA= anti-mitocôndria/ N= Não/ S= Sim/ NSA= Necrose em saca-bocado, Mesalazina= anti-inflamatório/ Captopril= diurético

Já utilizando o escore simplificado, quatro (12,90%) sujeitos receberam diagnóstico provável ou definitivo de HAI (Tabela 10). Neste caso, isto representa 7,54% de todos sujeitos com DHGNA do estudo (n=53).

Tabela 10. Critérios observados dos sujeitos com diagnóstico provável ou definitivo para HAI, segundo escore simplificado.

	Sujeito 1	Sujeito 2	Sujeito 3	Sujeito 4
ANA	1/80	N	N	1/80
SMA	N	N	1/80	N
LKM-1	N	1/80	1/80	N
SLA	N	N	N	N
IgG	1,1x	1x	1,1x	1,1x
Histologia	NSA	NSA	N	N
Hepatite viral	N	N	N	N
Pontuação	7	6	6	6
Diagnóstico	Definitivo	Provável	Provável	Provável

4.8 Comparação e Correlação entre as variáveis histopatológicas, antropométricas e bioquímicas dos sujeitos com DHGNA

No sentido de observar a relação entre as variáveis histopatológicas, antropométricas e bioquímicas e dos marcadores biológicos de HAI na população com DHGNA, indistintamente se pertencentes aos grupos CMAI ou SMAI foi avaliada a correlação entre essas variáveis em todos os sujeitos (n=53).

O percentual médio de GC mais elevado esteve significativamente associado com grau de estadiamento histológico avançado (nível 3), presença de infiltrado inflamatório linfocitário mais intenso (nível 2) e presença de NSB (Tabela 11).

Uma maior RPCx esteve associada com um grau de estadiamento histológico mais avançado (nível 3) e maior infiltrado inflamatório (nível 2) (Tabela 11).

Os maiores valores de CA estiveram associados com maiores títulos (1/80) de SMA, marcador biológico típico para a HAI. (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação entre as médias das variáveis histológicas e antropométricas (somente resultados significantes)

	Estadiamento da Fibrose (METAVIR)					Infiltrado Inflamatório Linfocitário (níveis)			NSB		Anticorpo Anti músculo liso (titulação)		
	0	1	2	3	4	0	1	2	Aus	Pres	Não reagente	1/40	1/80
% GC	37,9±4,7 ^b	35,8±5,7 ^b	36,2±6,7 ^b	52,5±23,2 ^a	31,5±12,0 ^b	38,5±0 ^{ab}	36,4±5,9 ^b	45,7±15,6 ^a	36,5±5,8 ^b	44,8±16,4 ^a			
RPCx	0,64±0,07 ^b	0,6±0,1 ^{ab}	0,67±0,06 ^{ab}	0,85±0,2 ^a	0,81±0 ^{ab}	0,76±0 ^{ab}	0,66±0,09 ^b	0,79±0,14 ^a					
CA											109,6±10,2 ^{ab}	92±11,3 ^a	113,6±11,5 ^b

Médias seguidas de mesma letra não diferem ao nível de significância de 5% pelo Teste de Tukey. RPCx – relação Diâmetro Pescoço (cm)/Diâmetro Coxa (cm), CA – Circunferência abdominal (cm)

Houve correlação negativa do aumento da GC e da circunferência da coxa com a presença de alargamento fibroso. O estadiamento da fibrose teve correlação positiva com a RPCx e negativa com o ângulo de fase. (Tabela 12).

Tabela 12. Correlações entre as variáveis histológicas e antropométricas

	%GC	Coxa	RPCx	Ângulo de fase
Estadiamento			0,36048*	-0,37372*
Alargamento fibroso	-0,28054*	-0,71000*		

Coeficiente de Correlação de Pearson. *Valores de $P < 0,05$

5. Discussão

Atualmente, vivemos num ambiente obesogênico com o número de pessoas acometidas por esse distúrbio aumentando exponencialmente (23,24). Existem evidências de que o estado inflamatório da obesidade está relacionado com manifestações inflamatórias sistêmicas e colabora para o surgimento de doenças autoimunes (17,40).

O envolvimento da obesidade com o sistema imunológico tem motivado estudos dos mecanismos relacionados à patogênese das manifestações associadas à obesidade e revelado relação entre o excesso de nutrientes e desarranjos nos mediadores celulares e moleculares da imunidade e inflamação (12,17).

Na prática ambulatorial e na literatura mundial já se observa que muitos pacientes com obesidade e DHGNA apresentam autoanticorpos e podem ser diagnosticados erroneamente como portadores de HAI ou outras doenças autoimunes, iniciando inclusive tratamento imunossupressor (45). Por outro lado, pacientes com HAI em tratamento imunossupressor que ganhavam peso apresentavam sinais clínicos e bioquímicos de piora de sua hepatopatia, possivelmente associada à DHGNA. Neste último caso, as medidas de controle de peso por dieta e atividade física melhoravam a evolução do tratamento da HAI.

Ryan et al demonstraram uma diminuição significativa da esteatose hepática e uma maior melhora da sensibilidade à insulina com apenas 6 semanas de dieta do mediterrâneo (65). Uhl et al observaram que a perda de peso, prática de atividade física e mudanças na alimentação, podem complementar o tratamento medicamentoso nos sujeitos com DHGNA (66).

A relação da presença da gordura hepática, o desencadeamento de inflamação e, eventualmente, a ocorrência de autoimunidade associada já vem sendo descrita. A esteatose promove alterações metabólicas que resultam em RI, absorção excessiva de AGL, acúmulo de TG, e aumento da lipogênese hepática. Este excesso de gordura no fígado é entendido como uma agressão ao órgão que estimula a resposta inflamatória, envolvendo as citocinas inflamatórias, as proteínas de fase aguda, o recrutamento e ativação de leucócitos para os tecidos inflamados, gerando respostas reparadoras de tecido (fibrose). A ocorrência de inflamação crônica no fígado pode ser vista como uma violação da tolerância hepática, fazendo com que ocorra o desenvolvimento de doenças autoimunes ou mecanismos de inflamação e reatividade imunológica crônica (12,15,67).

A partir dessas premissas e amparados pela observação clínica no atendimento dos pacientes com DHGNA em nosso serviço, procuramos estudar os marcadores biológicos indicativos de HAI que poderiam ser encontrados em pacientes com DHGNA e se esses critérios poderiam porventura implicar em uma interpretação errônea do diagnóstico, induzindo inclusive ao tratamento do caso como HAI.

Esse questionamento, embora pela literatura possa ser mostrado em uma pequena parcela de pacientes com DHGNA, não foi adequadamente estudado no Brasil e muito menos em nosso serviço. Embora os números de tal acontecimento possam ser pequenos, levando em conta o número de pessoas que hoje são acometidas pela obesidade e que apresentam DHGNA, representaria grande importância em termos de saúde pública. No mundo estima-se a presença de 500 milhões de pessoas obesas (23) e no Brasil, 51% dos indivíduos tinham excesso de peso e 17,5% obesidade (68). A ocorrência de autoimunidade associada à obesidade e DHGNA ou uma falsa interpretação desse achado, mesmo em uma pequena parcela dessa população, passa a ser extremamente importante.

Assim, avaliamos a presença dos marcadores de autoimunidade nos pacientes com excesso de peso e DHGNA procurando descrever as características epidemiológicas, clínicas, nutricionais e de marcadores bioquímicos e histológicos dessa população. Além disso, procuramos correlacionar os achados dos marcadores biológicos de HAI com essas características e, eventualmente, verificar se poderia haver um estado contributivo para o desenvolvimento de HAI em pacientes com DHGNA.

Durante o período de estudo e atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, 53 sujeitos concordaram em participar. Nestes, o primeiro passo foi conhecer a prevalência de marcadores biológicos de HAI, principalmente os tipos de autoanticorpos que apareceram com maior frequência (Tabela 1). Encontramos que 58,5% da população tinham autoanticorpos com titulação $\geq 1/40$. A maior ocorrência de positividade foi do ANA (26,4%), seguido do SMA (24,5%) e anti LKM-1(24,5%)

Esse achado está coerente com o observado em outros estudos, tendo sido encontrado prevalência em torno de 21 a 25% de autoanticorpos em portadores de DHGNA, em que os autoanticorpos mais frequentes são o ANA e o SMA (45,64). Estes dois autoanticorpos, encontrados em maior frequência em nossa amostra de pacientes com DHGNA é coincidente com a apresentação de autoanticorpos observada na HAI tipo 1 (69), ou seja, passa a ser uma característica comum às duas doenças, fundamentando a importância desse estudo.

A partir desse momento, a amostra foi dividida nos grupos SMAI e CMAI para que pudéssemos explorar as diferenças e peculiaridades das variáveis epidemiológicas, clínicas, nutricionais, bioquímicas e histológicas.

Na população avaliada houve predomínio de pacientes do gênero feminino (88,68%), com idade mediana de 51 anos. Na maior parte dos estudos sobre DHGNA e marcadores inflamatórios e de autoimunidade, o predomínio nas amostras é do gênero feminino, que normalmente apresenta mais susceptibilidade ao aumento de autoanticorpos pela predisposição imunológica (70,71).

Dentre as doenças crônicas estudadas, ocorreu maior prevalência de DM (47,17%), DLP (66%) e HAS (66%). A esteatose hepática está relatada em até 50% dos pacientes com diabetes e até 100% dos diabéticos portadores de obesidade. Pacientes com DLP apresentam DHGNA em até 50% e com forte correlação com os níveis séricos de TG (4). A presença de coronariopatias e de DCV nessa população foi de 18,87% e 9,43%, respectivamente. Em um estudo que avaliou a prevalência de coronariopatias em hepatopatas crônicos que aguardavam transplante, detectaram a média de 17,6% (72). A esteatose, que reflete o acúmulo de gordura visceral, pode estar relacionada ao tecido adiposo visceral cardíaco em estudos que o avaliam como variável relacionada à eventos cardiovasculares. Liu et al examinaram a associação entre volume de gordura intratorácica e fatores de risco para DCV e observaram que o volume gorduroso dos compartimentos epicárdico e pericárdico está altamente correlacionado com o IMC (73). Doesch et al encontraram que a relação entre tecido adiposo epicárdico e a gravidade da DCV depende da função ventricular esquerda (74). Ambos os estudos concluíram que a adiposidade visceral está relacionada a eventos cardíacos. Somos tentados a crer que a presença da DHGNA nesses pacientes poderia se correlacionar positivamente com a gordura visceral cardíaca e os eventos cardiovasculares, mesmo não tendo sido analisado.

Com base nos resultados do Framingham Heart Study e do INTERHEART Study, foram estabelecidos como fatores de risco de maior probabilidade para o desenvolvimento das DCV: tabagismo, HAS, DLP e o DM, assim como a obesidade total e central e o sedentarismo (75). Portanto, apesar da prevalência de doenças coronárias ser menor em relação às demais, existem inúmeros fatores de risco importantes para o desenvolvimento da mesma. Além disso, as DCV foram e continuam a ser a principal causa de morte no Brasil (76).

Apesar de não terem ocorrido diferenças significativas nas características sócio-demográficas e comorbidades entre os grupos, observamos que o grupo CMAI apresentou menores frequências de eventos cardiovasculares comparado ao grupo SMAI (Tabela 2). Este achado poderia estar associado ao fato do grupo CMAI ter mais sujeitos praticantes de atividade física (Tabela 3). Talvez poderíamos encontrar um resultado significativo desta relação se o estudo tivesse um maior tamanho amostral.

O tabagismo e etilismo foram pouco prevalentes na população estudada e não representaram aspectos que pudessem estar relacionados à presença de marcadores biológicos de autoimunidade. Entretanto, o álcool pode estar relacionado de maneira importante ao processo inflamatório e imunogenicidade. Algumas drogas, toxinas e anormalidades genéticas da função mitocondrial têm sido descritas, geralmente em associação com a DHGNA. O fígado é responsável por metabolizar a gordura, utilizando a via mitocondrial que converte a energia estocada como gordura em formas metabolicamente utilizáveis: NADH e ATP. O álcool compete pela via de oxidação mitocondrial, fazendo com que a gordura seja metabolizada por vias alternativas (peroxissomal ou microssomal), liberando produtos que potencializam ainda mais a oxidação e a lesão dos hepatócitos (77). Talvez, por se tratar de pacientes com acompanhamento médico já instituído e com ações no sentido de mudança de estilo de vida, os hábitos de etilismo e tabagismo já estivessem sendo abordados.

O grupo CMAI apresentou, sem diferença estatística, mais sujeitos que praticavam atividades físicas (28,3% versus 9,43%) e que tiveram contato com alguma droga de potencial hepatotóxico (35,85% versus 16,98%) (Tabela 3).

O uso de drogas para tratamento de várias comorbidades relacionadas à obesidade e outras doenças, como HAS e outras, pode se relacionar com hepatotoxicidade e desencadeamento de resposta inflamatória, inclusive autoimunidade.

Entretanto, o aumento da utilização dessas drogas é uma tendência na atualidade, visto o número de indivíduos portadores de doenças associadas e à existência de mais de 1.200 substâncias farmacêuticas com potencial hepatotóxico. (78).

Diante dessa dificuldade, o escore simplificado, que é uma adaptação do escore proposto anteriormente por *IGA/H*, não considera o critério “histórico de drogas hepatotóxicas” como fator de risco para a HAI.

A atividade física de alta intensidade poderia estar relacionada a aumento de atividade inflamatória, porém o aumento de marcadores inflamatórios é observado após a prática de exercícios vigorosos por períodos prolongados, tais como a maratona, ultramaratona e triathlon, explicado pela resposta inflamatória aguda no tecido muscular como um mecanismo de reparação (79). Como a nossa população não era praticante de atividade física extenuante, não observamos esta relação de risco.

Quando analisamos as variáveis bioquímicas, observamos que os valores médios do HOMA, glicemia de jejum, CT, TG, em ambos os grupos estão acima do limite máximo recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, apenas reforçando a relação da DHGNA com os componentes diagnósticos utilizados para a Síndrome metabólica. Nesse aspecto, várias publicações já sugeriam a possibilidade de inclusão da ocorrência de esteatose hepática como um marcador adicional dentro da SM e que o mesmo pudesse ser acrescido ao diagnóstico, talvez até sendo ponderado como medida indicativa de maior gravidade, entre outros possíveis (80,81).

Em um estudo realizado com 2388 indivíduos de ambos os sexos, diabéticos e não diabéticos e sem doença coronariana conhecida, encontraram uma associação significativa entre a esteatose hepática identificada por ultrassonografia e níveis elevados de PCR tanto entre os obesos quanto em não obesos e também entre aqueles com e sem a SM. Este estudo mostrou ainda que as razões de chance para ocorrência das três doenças analisadas separadamente, são similares (81). Portanto, a presença da DHGNA está relacionada com elevação da PCR independente da presença da obesidade ou da SM.

Em ambos os grupos, apesar da presença de DHGNA e de marcadores de autoimunidade (no CMAI), as médias de aminotransferases, FA e GGT permaneceram dentro da normalidade. Nesse aspecto é importante ressaltar que a velocidade e extensão da lesão hepática são determinantes para que os valores de aminotransferases se elevem e sejam detectadas nos exames bioquímicos. Em lesões hepáticas lentas e insidiosas como a esteatose de longa data ou mesmo em hepatites virais crônicas, como a hepatite C, os valores de aminotransferases podem se apresentar normais podem ter menor correlação com o grau de lesão hepática (82). Assim, pode ser difícil atribuir aos resultados o cunho de normalidade.

A avaliação do estado nutricional na população estudada de portadores de DHGNA mostrou que a maior parte dos sujeitos era obesa ou com sobrepeso. As medidas de circunferência abdominal e porcentual de gordura corporal, seja no grupo SMAI ou CMAI, encontravam-se acima do recomendado. Esses dados são coerentes com os dados da literatura que mostram a íntima relação da DHGNA com o ganho de peso (65,83).

Por outro lado, a medida de RPCx, que em alguns estudos (84), tem sido citada como um bom indicador de SM e correlacionando-se com outras medidas sensíveis para estimativa de distúrbios no ganho de gordura, não apresentou essa fidedignidade esperada em nossa amostra. As medidas foram menores que 1,0 (um), ou seja, com circunferência da coxa maior que a do pescoço, pouco indicativa de distúrbio metabólico relacionado ao excesso de peso.

A circunferência da coxa é uma medida variável e neste estudo, sua média pode ter sido influenciada pelos praticantes de atividade física, que teriam a circunferência da coxa maior que a do pescoço em proporção, mesmo quando portadores da SM. A localização da gordura é geneticamente determinada, mas há também um fator hormonal, pois o estrogênio estimula o depósito na periferia. Por isso as mulheres acumulam mais gordura nas coxas e quadris, enquanto os homens acumulam mais na região abdominal (85). Como a maioria dos sujeitos participantes do estudo eram mulheres, pode haver alguma relação com os resultados obtidos. A avaliação de bioimpedância mostrou um ângulo de fase abaixo do esperado em ambos os grupos, mas próximo da normalidade e sem diferenças significantes entre os grupos CMAI e SMAI.

Essas medidas de avaliação nutricional na população estudada foram incapazes de predizer alguma relação com alterações eventualmente relacionadas à piora da lesão hepática ou com a presença ou ausência de marcadores biológicos de autoimunidade. Em estudos que compararam as medidas antropométricas entre os grupos com e sem autoanticorpos, em que todos eram portadores de DHGNA, também não encontraram nenhuma diferença significativa (44,64). No entanto, em estudos que compararam indivíduos portadores de DHGNA com a população normal foi encontrada diferença estatística entre eles nas variáveis antropométricas, IMC e CA (86).

Ao estudar indivíduos com DHGNA, já esperávamos encontrar na maioria deles o excesso de peso, percentuais de gordura corporal e médias de CA elevadas, por se ter comprovações destas relações na literatura (4,39). A presença do tecido adiposo visceral e subcutâneo, frequentemente desregula o metabolismo. Altos níveis de gordura visceral, mesmo na presença de peso saudável, são fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA em adultos e crianças (87).

Em resumo, em relação aos aspectos epidemiológicos, das comorbidades, dos hábitos de vida, bioquímicos e nutricionais, observamos que a DHGNA está bastante relacionada à obesidade, em pacientes do sexo feminino e com diabetes, DLP e HAS. Embora haja presença de marcadores de autoimunidade em mais de 50% dos casos, não encontramos diferenças nos aspectos estudados até o momento, entre os que apresentam marcadores positivos e negativos. Porém, parece também haver alguma relação desses marcadores de autoimunidade com o uso mais intenso de medicamentos, talvez até os utilizados para tratamento de obesidade e comorbidades e, com o exercício físico.

Conforme já mencionado, mesmo apresentando exames bioquímicos indicativos de lesão hepática dentro da faixa de normalidade, praticamente a totalidade dos sujeitos estudados apresentava infiltrado inflamatório linfocitário na avaliação histológica hepática e, em mais da metade dos casos, havia presença de esteatose macrogoticular atingindo pelo menos 40% da área observada (Tabela 6). Também, de forma importante, havia presença de fibrose em 60,4% e alargamento fibroso portal em 67,9% dos casos. Esses achados não se mostraram diferentes entre sujeitos do grupo CMAI e SMAI. Esses resultados corroboram não somente o papel da obesidade no desenvolvimento da lesão hepática, mas acima de tudo, mostram que não há correlação entre os resultados das avaliações clínicas e bioquímicas normais, que poderiam indicar de forma precoce o comprometimento hepático, e sua gravidade, com o real estadiamento da lesão.

A obesidade, atualmente endêmica, embora preocupante principalmente sobre o ponto de vista de comorbidades que repercutem em situações de maior emergência clínica, tal como HAS, coronariopatias, acidentes cerebrovasculares, DM, entre outros, de maneira insidiosa e assintomática pode, com o tempo de evolução, levar a alterações hepáticas significativas com consequente cirrose e suas complicações. Esse curso, embora silencioso, não é menos importante e deve alertar para que a avaliação inicial de pacientes encaminhados, devido ao achado sugestivo de esteatose em exames de imagem, deva ser minuciosamente observada, considerando o seu prognóstico, e avaliada a

necessidade de um estadiamento histológico, mesmo na ausência de exames indicativos de lesão ou insuficiência hepática (82).

A simples presença de esteatose na descrição de métodos de imagem e a presença de exames bioquímicos normais refletem sempre, pelo menos um aspecto: há gordura no fígado. A presença de gordura hepática, à exceção do depósito de TG observado em situações de excesso alimentar e de maneira temporária em alguns animais (animais que hibernam e migratórios) e mesmo em humanos com dietas propositalmente modificadas para essa finalidade (p. ex. Lutadores peso-pesado, levantadores de peso), é uma alteração quase sempre anormal e patológica (88). O depósito de AGL promove a resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e imunitárias (12,32,33).

Alguns marcadores histopatológicos típicos de hepatite autoimune ocorreram no grupo CMAI (n=31). A NSB e o infiltrado linfo-plasmocitário foram observados no tecido hepático de 3,7% e 1,89% dos indivíduos, respectivamente, compatível com dados mostrados em outros estudos onde a NSB também é o principal marcador histológico da HAI (44). Não foi observada a presença de hepatócitos em roseta. A presença de marcadores histológicos típicos, de forma isolada, não é suficiente para a confirmação de diagnóstico de HAI, sendo necessária a aplicação dos critérios propostos pelo escore *IGAIH* (49).

Um dos pré-requisitos para aplicação do escore diagnóstico para HAI é a presença de pelo menos um dos autoanticorpos tendo sido, portanto aplicados aos sujeitos do grupo CMAI os critérios do escore estendido proposto pelo *IGAIH* (Tabela 7) (49) e posteriormente em função do uso recentemente sugerido pela literatura, os critérios do escore simplificado (Tabela 8) (89).

No primeiro caso, dois sujeitos apresentaram pontuação significativa (6,45%), um com diagnóstico definitivo para HAI e outro provável. Ao aplicarmos o escore simplificado, além dos dois sujeitos citados, encontramos mais dois com diagnóstico provável de HAI (12,9%). Embora a frequência seja baixa, de um lado considerando o tamanho amostral e de outro, a prevalência de DHGNA na população estudada, o fato de haver positividade para critérios diagnósticos de HAI, mesmo nesta pequena parcela, nos alerta sobremaneira da importância dessa ocorrência em milhares de pessoas e as possíveis implicações no diagnóstico e tratamento de pacientes sobrepesos e obesos que apresentam diagnóstico também compatível com HAI, eventualmente gordura- induzida (DHGNA).

As propostas terapêuticas na HAI quase sempre passam por imunossupressão com todos os efeitos colaterais dos tratamentos que são bem conhecidos. Por outro lado, é preocupante saber que muitos desses casos poderiam estar beneficiando-se mais de intervenções sobre hábitos alimentares e atividade física do que de tratamentos imunossupressores. Isso ainda sem contarmos com os eventuais casos que são acometidos de manifestações sistêmicas tais como síndrome inflamatória sistêmica, fibromialgias, artropatias, síndromes autoimunes sistêmicas, entre outros.

O uso de glicocorticoides inibe a β -oxidação mitocondrial e diminui a secreção de TG hepáticos, resultando em esteatose (90). A maioria dos centros de transplante hepático inclui rotineiramente a utilização de esteroides como terapia de manutenção a longo prazo. Porém, essa tendência está mudando, pois, os esteroides são frequentemente associados com inúmeras complicações pós-transplante hepático, dentre elas, a esteatohepatite, que ocorre após exposição a uma dose elevada de glicocorticoides (91).

Embora os resultados possam ser muito preliminares, entendemos que a HAI ou a presença de autoanticorpos não teria relação direta com os critérios diagnósticos característicos da SM, mas sim com a presença da DHGNA. Pode haver indivíduos que apresentem marcadores biológicos indicativos de SM tal como elevados IMC, CA, hipertensão arterial, mas cujo depósito de gordura hepático não seja tão importante e mesmo o contrário, indivíduos sem diagnóstico de obesidade ou SM, cujo depósito de gordura hepático seja mais importante e assim, têm evolução com mais esteatohepatite, mais inflamação e a possibilidade de autoimunidade. Notoriamente, em casos onde haja presença de DHGNA e marcadores de HAI, mesmo que alguns poucos, a possibilidade para diagnóstico e tratamento errôneo existe.

Seria muito importante que todos os casos de DHGNA, independentemente se associados ou não a SM fossem criteriosamente avaliados para o estabelecimento preciso da importância do depósito de gordura na gênese do processo inflamatório, seja de alterações hepáticas, sistêmicas e autoimunes. Essa avaliação permitiria estabelecer a forma mais adequada de tratamento, seja por “mobilização” do depósito (dieta e exercício físico) ou medidas de facilitação do metabolismo de gordura (nos casos onde há distúrbio inerente do metabolismo) ou, se for o caso, o uso de anti-inflamatórios ou imunossupressores.

As estratégias atuais apontam para a identificação e tratamento de condições metabólicas associadas, como diabetes e DLP, resistência à insulina, e são recomendados perda de peso e prática regular de exercício físico aeróbico. Hoje, portanto, é considerado que o caminho para o sucesso no tratamento da DHGNA é o de múltiplas abordagens terapêuticas, ou seja, as terapias devem ser adaptadas à condição metabólica do indivíduo (92).

O dilema dos profissionais que atendem portadores de DHGNA com a coexistência de marcadores da HAI é se devem ou não instituir o tratamento com corticosteroide. Os corticosteroides estão relacionados ao aumento de peso e podem agravar a esteatose, mas podem melhorar a inflamação quando relacionada à HAI. Contudo, pacientes com DHGNA frequentemente sofrem das comorbidades como, obesidade, hipertensão, diabetes e DLP, que geralmente pioram devido os efeitos do corticosteroide. Assim, além da melhor avaliação da hepatopatia com esteatose por biópsia hepática para um melhor diagnóstico e tratamento para a HAI ou DHGNA (44), é importantíssimo ter em mente que o tratamento, seja numa condição ou outra, deve priorizar além do uso de medicamentos, a intervenção em hábitos alimentares e atividade física para minimizar os efeitos da gordura como elemento pró-inflamatório, de maneira geral (93).

Estudos preliminares sugeriram a existência da Síndrome de Sobreposição HAI/DHGNA cujo tratamento apenas com corticosteróides não resultava em melhora bioquímica ou histológica (47) e relato de caso com diagnóstico de HAI e esteatohepatite (comprovado pela biópsia hepática) obteve sucesso na remissão histológica de HAI, bem como resolução da esteatohepatite com uma combinação de corticoterapia e perda de peso (45).

Comparando as médias de todas variáveis dos sujeitos envolvidos no estudo (n=53), encontramos a maior média de % GC no grau 3 da fibrose e na presença de cirrose (estadiamento grau 4) encontramos a menor média do % GC que pode ser explicado pela piora do estado nutricional (estado catabólico) do indivíduo cirrótico. Maiores médias de %GC também estavam presentes quando havia infiltrado inflamatório linfocitário mais intenso e presença de necrose em sacabocado, sendo o último, tipicamente associado à HAI (Tabela 12).

A maior média da RPCx esteve presente nos mesmos parâmetros de gravidade histológica do % GC, com exceção da necrose em saca-bocado. Um achado interessante foi que, diferentemente da gordura, a média da RPCx se manteve sem alterações discrepantes até o grau 4 do estadiamento. Diante disso, poderíamos utilizá-lo como um parâmetro nutricional mais fidedigno até do que a medida da gordura corporal.

Houve correlação entre redução do ângulo de fase e pior grau de estadiamento histológico. Com a progressão do alargamento fibroso, observou-se redução do conteúdo de GC e de circunferência da coxa. Em relação aos marcadores sorológicos, os maiores valores de CA estiveram associados com maiores títulos (1/80) de anti-SMA (Tabela 12).

De fato, os resultados mostram que a obesidade e o depósito de gordura hepático levam a lesão progressiva e com marcadores sugestivos de atividade inflamatória e de autoimunidade. Conforme ocorre a evolução do estadiamento de lesão, indicativo de maior gravidade, há redução do ângulo de fase que poderia estar apontando para redução de massa muscular corpórea. Isso parece ser corroborado pelo achado de redução de GC e diminuição da circunferência de coxa (ocorrências indicativas de processo catabólico) em sujeitos com maior alargamento fibroso hepático (evolução para cirrose). Os dados são sugestivos e mesmo com o tamanho amostral reduzido são instigantes sob o ponto de vista clínico e motivadores de novas abordagens.

É possível que a obesidade e a presença de DHGNA possam relacionar-se com aumento de inflamação e inclusive possam manifestar-se com autoimunidade. O quanto isso se relaciona ou se confunde com os quadros de HAI, principalmente na atualidade onde o aumento de peso passa a ser um evento epidêmico, ainda é motivo de investigação.

As condutas alimentares e de estilo de vida teriam um impacto mais abrangente e duradouro que eventuais abordagens em novos imunossupressores para o tratamento da HAI que, além de onerarem o sistema de saúde, repercutem em efeitos colaterais indesejados e de fato, nunca chegam a curar completamente o distúrbio.

Seria positiva a inclusão de variáveis antropométricas e estadiamento da obesidade e/ou da DHGNA dentro dos critérios diagnósticos de HAI, pontuando negativamente nos escores tradicionais (*IGAIH e critério simplificado*), evitando assim, possíveis erros no diagnóstico e tratamento.

6. Conclusões

- A prevalência de autoanticorpos entre os indivíduos portadores de DHGNA com excesso de peso é elevada, sendo mais frequentes o ANA e SMA, indicativos de HAI tipo I.
- A presença dos autoanticorpos parece não se relacionar significativamente com os aspectos sócio demográficos, clínicos, nutricionais, bioquímicos ou histológicos avaliados.
- Algumas variáveis antropométricas como o percentual de gordura corporal, a circunferência abdominal e a relação pescoço-coxa se relacionaram com graus mais avançados da lesão hepática e com a presença de marcadores de HAI.
- A simples demonstração da ocorrência de processo inflamatório autoimune associado à obesidade corrobora ainda mais a importância de incentivar a mudança dos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos para o controle das doenças.

7. Referências Bibliográficas

1. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. 2012.
2. Weib J, Rau M, Geier A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Epidemiology, Clinical Course, Investigation, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447–52.
3. Pulzi FBU, Cisternas R, Melo MR, Ribeiro CMF, Malheiros CA, Salles JE. New clinical score to diagnose nonalcoholic steatohepatitis in obese patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2011; 3:3.
4. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein Metabolism, dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2013;33:380–388.
5. Araújo LMB, Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes & Metabolism*. 1998; 24:458-62.
6. Parise ER, Salgado AL, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalence of liver steatosis in abdominal ultrasound. *Gastroenterol. Endosc. Dig*. 2003; 22(6):235-237.
7. Dias GA, Araújo JO, Ferreira DM, Melo FFS, Bastos PRS, Ramalho SR, et al. Avaliação da frequência de esteatose hepática detectada ao ultrassom abdominal de pacientes obesos não alcoolistas [tese de mestrado]. Juiz de Fora: GED, 2009.
8. Matteoni L, Boente L, Soares D, Leal R, Campos F, Araújo C, D’Almeida F, Matteoni AC, Cotrim HP. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: Importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. *Gaz. méd. Bahia*. 2011;81(1): 7-9.
9. Yilmaz Y. NAFLD in the Absence of Metabolic Syndrome: Different Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms, Risk Factors for Disease Progression? *Semin Liver Dis*. 2012; 32 (1).
10. Fu J-F, Shi H-B, Liu L-R, Jiang P, Liang L, Wang C-L, Liu X-Y. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World Journal of Gastroenterology*. 2011 February; 17 (6): 735-742.
11. Cohen DE. Lipids and the Liver. *Semin Liver Dis*. 2013;33:299–300.
12. Cassard-Doulcier AM & Perlemuter G. Inflammation hépatique liée à l’ obésité (NASH). *Médecine et nutrition. Cahiers de nutrition et de diététique*. 2011.

13. Hashimoto E, Tanai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (4): 64–70.
14. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (Suppl. 1): 68–76.
15. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Clin Investig*. 2011;121(6):2111–17.
16. Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Stéphanie P, Saint-Paul M-C, Iannelli A, et al. Hepatic Expression Patterns of Inflammatory and Immune Response Genes Associated with Obesity and NASH in Morbidly Obese Patients. *PLoS ONE*. 2010; 5 (10): e13577. doi: 10.1371/journal.pone.0013577.
17. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M, De Palma R. Fat: a matter of disturbance for the immune system. *World J Gastroenterol*. 2010; 14; 16(38): 4762-72.
18. Zhan YT, An W. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(37):4652-60.
19. Terrabuio DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências. Gastroenterologia clínica, 2008.
20. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. 2012.
21. Maheshwari, A, Thuluvath, PJ. Cryptogenic Cirrhosis and NAFLD: Are they related? *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:664-668.
22. Avancini, M. Um desafio de peso para as políticas públicas. *Com Ciência - Revista eletrônica de jornalismo científico* [periódico na Internet]. 2013 Fev [acesso em 2014 fev];145. Disponível em: <http://comciencia.scielo.br/>.
23. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated March 2011. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs311/en/ .

24. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Ministério da Saúde. 2013; 136.
25. Ahima RS. DlgGing deeper into obesity. J Clin Investig [periódico na internet]. 2011;121(6):2076–9. Disponível em: <http://www.jci.org>.
26. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. WHO Web site. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Accessed April 28, 2011.
27. Item F, Konrad, D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited obesity reviews. Obes Rev. 2012 Dez; 13: 30–39.
28. Itoh M, Suganami T, Hachiya R, Ogawa Y. Review Article: Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation. Int J Inflam. 2011.
29. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52 (3): 537-549.
31. Mirza MS. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ISRN Gastroenterol. 2011;2011:592404.
32. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 525-540.
33. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008; 118 (9).
34. Gaidhu MP, Anthony NM, Patel P, Hawke TJ, Ceddia RB. Dysregulation of lipolysis and lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipocytes by high-fat diet: role of ATGL, HSL, and AMPK. Am J Physiol Cell Physiol. 2010; 298:961–971.
35. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal Obesity: Role in the Pathophysiology of Metabolic Disease and Cardiovascular Risk. Am J Med. 2007; 120(2):S3-8.

36. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Clin Obes*. 2012;2:131–140.
37. Ibrahim M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*. 2010; 11 (1):11-18.
38. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'donnel CJ, Fox, CS. Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue: A Protective Fat Depot? *Diabetes care*. 2009; 32 (6).
39. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. Review series 2094. *J Clin Invest*. 2011; 121 (6).
40. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Clin Investig*. 2011;121(6):2111–17.
41. Invernizzi P. The paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ a Liver Unit and Center for Autoimmune Liver Diseases. *J Autoimmun*. 2013; 46:1-6.
42. Rose NR. Mechanisms of Autoimmunity. *Seminars in Liver Disease - Autoimmune Hepatitis*, 2002; 22(4):387-94.
43. McFarlane IG. Definition and Classification of Autoimmune Hepatitis. *Seminars in Liver Disease - Autoimmune Hepatitis*. 2002; 22 (4): 317-324.
44. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2004.
45. Fukuda S, Komori A, Itoh M, Mihara Y, Hashimoto S, Bae S.K, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Histological Remission during Corticosteroid Therapy of Overlapping Nonalcoholic Steatohepatitis and Autoimmune Hepatitis: Case Report and Literature Review. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5:553–557.
46. Cunha LM. Prevalence of non-organ specific autoantibodies in a rural community from Northeastern Brazil: A population-based study. *Human Immunology*. 2011.

47. Loria P et al. Non-organ specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Digestive Diseases and Sciences*. 2003; 48 (11): 2173-81.
48. Portaria nº 457, de 21 de maio de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Autoimune.
49. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov; 31(5): 929-38.
50. Biour M. Mediquick 7 - Drug data and Pharmacovigilance [Internet]. Biourtox Mediquick 7. 2014 [cited 2014 Jul 29]. Available from: <http://www.biourtox.com/Mediquick7/index.cfm>
51. Waitzeberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzeberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ªed. São Paulo: Atheneu. 2001.
52. Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan S. Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*: São Paulo: Manole. 2003.
53. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998 (Reports of WHO).
54. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
55. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Book. 1998; 3-8.
56. Albert KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM and Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.

57. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(1):7-14.
58. Bray G. An approach to the classification and evaluation of obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN. *Obesity.* 1992. p. 294-308.
59. Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzeberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition.* 2003; 19:422-6.
60. McDougall D, Shizgal, HM. Body Composition Measurements from Whole Body Resistance and Reactance. *Surgical Forum.* 1986; 37:42-4.
61. Paton NI, Elia M, Jennings G, Ward LC, Griffin GE. Bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison of single frequency with multifrequency spectroscopy and other novel approaches. *Nutrition.* 1998; 14:658-66.
62. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3) 311-7.
63. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2005; 41(6):1313-21.
64. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, Kowdley KV. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int.* 2011.
65. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, O'Dea K, Desmond PV, Johnson NA, Wilson AM. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2013; 59:138–143.
66. Uhl P, Fricker G, Haberkorn U, Mier W. Current Status in the Therapy of Liver Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15, 7500-12.

67. Etsuko Hashimoto, Makiko Tanai and Katsutoshi Tokushige. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 64–70.
68. Malta DC, Iser BPM, Claro RM, Moura L, Bernal RTI, Nascimento AF, Junior JBS, Monteiro CA. Prevalência de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis em adultos: estudo transversal, Brasil, 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2013; 22(3):423-434.
69. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2013; 1-8.
70. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(9): 1025-34.
71. Guy J, Peters MG. Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 9 (10):633-39.
72. Godoy MF, Roveri PO, Santos MA, Pivatelli FC, Silva RCMA, Silva RF. Doença Coronariana Obstrutiva em Hepatopatas Crônicos que Aguardam Transplante Hepático. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(1): 26-30.
73. Liu X, Post WS, McLenithan J, Terrin M, Magder L, Zeb I, Budoff M, Mitchell BD. Determinants of intrathoracic adipose tissue volume and associations with cardiovascular disease risk factors in Amish. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2014; 24: 286-93.
74. Doesch C, Suselbeck T, Haghi D, Streitner F, Schoenberg SO, Borggrefe M, Papavassiliu T. The Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Epicardial Adipose Tissue Depends on The Left Ventricular Function. *PLoS ONE*. 2012; 7 (11).
75. Martins LN, Souza LS, Silva CF, Machado RS, Silva CEF, Vilagra MM, Carvalho CVA, Pereira ABCNG. Prevalência dos Fatores de Risco Cardiovascular em Adultos Admitidos na Unidade de Dor Torácica em Vassouras, RJ. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):299-307.

76. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Saúde no Brasil* 4. 2011;6736(11):60135-9.
77. Neuschwander-Tetri BA. NASH. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of liver disease. (5ª edição). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. P.1037.
78. Bittencourt, PL. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. *Gastroenterol. Endosc.Dig.* 2011;30(1):06-47.
79. Ertek S, Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Arch Med Sci.* 2012; 8(5):794-804.
80. Moore JB. Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2010; 69: 211–220.
81. Ndumele CE, Nasir K, Conceicao RD, Carvalho JAM, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic Steatosis, Obesity, and the Metabolic Syndrome Are Independently and Additively Associated With Increased Systemic Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1927-1932.
82. Johnston DE. Special Considerations in Interpreting Liver Function Tests. *Am Fam Physician.* 1999;59(8):2223-2230.
83. Jiménez-Cruz A, Gómez-Miranda LM, Ramírez GD, Meza NYC, Bacardí-Gascón M. La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):771-775.
84. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro RC, Franceschini S, Geloneze B. Anthropometric Indicators of Insulin Resistance *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1) : e14-e23.
85. Cupani G. Síndrome metabólica pode ter novo marcador. *Folha de São Paulo – Saúde.* 2009.

86. Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, Hayashi M, Ichikawa M, Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med.* Mar 2009; 14(2): 142–149.
87. Mager DR, Yap J, Rodriguez-Dimitrescu C, Mazurak V, Ball G, Gilmour S. Anthropometric Measures of Visceral and Subcutaneous Fat Are Important in the Determination of Metabolic Dysregulation in Boys and Girls at Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:101-111.
88. Midorikawa T, Kondo M, Beekley MD, Koizumi K, Abe T. High REE in sumo wrestlers attributed to large organ-tissue mass. *SportsMedicine and Sports Science.* 2006; 688-93.
89. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA. Diagnostic Value and Utility of the Simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Criteria in Acute and Chronic Liver Disease. *Hepatology.* 2009; 50 (2):538-45.
90. Matsumoto T, Yamasaki S, Arakawa A, et al. Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2007; 57: 388–389.
91. Nobili V, Dhawan A. Are children after liver transplant more prone to non-alcoholic fatty liver disease? *Pediatr Transplantation.* 2008; 12: 611–613.
92. Nobili V, Sanyal AJ. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: a closer look at the arsenal. *J Gastroenterol.* 2012; 47:29–36.
93. Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7): 1712-1723.

8. Anexos



Botucatu, 02 de abril de 2012

Of. 119/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Caramori,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4136-2012) "Estudo de marcadores inflamatórios e auto-imunidade na Doença Hepática Gordurosa não alcoólica (DHGNA)", a ser conduzido por Karina Fernandes de Camargo, orientada por Vossa Senhoria, com a colaboração de André Ferreira do Nascimento, Carlos Eduardo Andrade Chagas, Fernando Gomes Romeiro e Marise Silva Teixeira, recebeu do parecer favorável, aprovado em reunião do CEP de 02/04/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Faculdade de Medicina da Faculdade de
Medicina da UNESP
Departamento de Clínica Médica
Curso de Pós-Graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica

Instituto de Biociências de Botucatu
Departamento de Educação
Centro de Estudos e Práticas em Nutrição
– CEPRAN

Projetos: Avaliação de marcadores inflamatórios, de auto-imunidade e nutricionais em pacientes portadores de doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA)

Responsáveis: Prof. Dr. Carlos Antônio Caramori e Carlos Eduardo Andrade Chagas

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas, para o meu melhor esclarecimento.

Recentemente, tem-se estudado muito sobre a **Doença Gordurosa do Fígado Não Alcoólica (DHGNA)**, que é o acúmulo de gordura dentro fígado. Muitas delas representam grandes causas de invalidez e morte na população brasileira adulta. O fígado gordo libera substâncias que aumentam a inflamação e estimulam a defesa do nosso organismo. Quando existe alguma alteração na defesa do nosso organismo podemos observar o desenvolvimento de doenças chamadas auto-imunes. Além disso, em indivíduos acima do peso, este excesso de gordura pode prejudicar o uso de alguns nutrientes pelo nosso organismo, dentre estes, a Vitamina D. Além de ser importante para os ossos, este nutriente também é utilizado pelo pâncreas, músculo e outros órgãos, sendo o fígado um dos mais importantes no seu metabolismo. Em pesquisas recentes, observaram o possível envolvimento da gordura na alteração da defesa do organismo levando à piora da inflamação do fígado e consequentemente à Hepatite auto-imune. Observou-se ainda, que muitos obesos tem deficiência de Vitamina D, e que esta vitamina pode ser importante no tratamento de doenças do fígado. Desta forma, convidamos você para da nossa pesquisa. Se aceitar nosso convite, você fará exames de sangue e será avaliado por um nutricionista para verificar seu peso, altura composição corporal e hábito alimentar. Em seguida, você será avaliado por um médico e fará um exame de imagem (Ultrassonografia). Caso o médico veja que você tem gordura no fígado, ele encaminhará você para agendar uma biópsia hepática (retirada de um pedaço de seu fígado). Esta biópsia será realizada por um médico especialista sob anestesia local, em ambiente apropriado (Hospital das Clínicas – FMB). A biópsia é um procedimento seguro, mas pode te causar um pequeno desconforto; apesar disso é um exame muito importante para sabermos mais detalhes a respeito da gordura que está em seu fígado. Depois da coleta da biópsia, você ficará em observação

por 2 h após a biópsia com amplo suporte médico. Após este período o médico te dará alta. No seu sangue coletado, iremos estudar a inflamação e alguns hormônios relacionados com a obesidade e gordura no fígado. A partir do material coletado, conseguiremos uma amostra de seu DNA e estudaremos também se alterações em algumas partes dele (genes) são importantes para o metabolismo de vitamina D em pessoas com gordura no fígado. Todos esses exames serão realizados gratuitamente e serão muito importantes para que possamos te propor um tratamento mais adequado ao seu caso. Considerando que somos professores na Universidade e que todo o material coletado (sangue, DNA e biópsia) será armazenado, gostaria te perguntar se você autoriza a utilização deste material para que sejam realizadas outras pesquisas no futuro, sem a necessidade de realização dos mesmos exames. Você tem a liberdade de se recusar a participar ou deixar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

"Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143."

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, aceito participar dos projetos acima explicados. Declaro que fui esclarecido com a leitura do texto acima e também verbalmente.

Você autoriza previamente a utilização do material coletado (sangue, DNA e biópsia) em futuras pesquisas a serem realizadas pelo grupo:

() sim

() não

Assinatura do paciente

Agradecemos a sua colaboração e ficamos à disposição em casos de maiores esclarecimentos.

Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori
Médico CRM 58011
Hepatologia – Depto de Clínica Médica
Telefones de contato: (14) 3811-6213
Email: iromarac@gmail.com

Karina Fernandes de Camargo
Nutricionista CRN 23514
Contato: (14) 8803-3779
Email: camargo_karina@yahoo.com.br

Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Chagas
Nutricionista CRN-3 14027
Instituto de Biociências – Depto de Educação
Telefone: (14) 3880-0184
Celular: (11) 9353-7483
E-mail: cchagas@ibb.unesp.br

Karelin Alvisi Cavallari
Nutricionista CRN 3 - 35780-P
Contato: (14)9729-8715
Email: karelincavallari@yahoo.com.br

Renan Gonçalves Bertholini Vericondo
Nutricionista CRN 3 - 36139/P
Contato: (11) 99311-3075
Email: renanvericondo@gmail.com

Protocolo De Avaliação Médica



UNESP – FACULDADE DE MEDICINA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição
HEPATOLOGIA



Nome:			DN:
RG:			
Profissão:	Religião:	Cor:	Natural:
Proc:			
Interno /			Residente:
CRM:			
Docente:			CRM:
Data:			

QD:

HMA:

MEDICAÇÕES:

COMPLICAÇÕES desde o último retorno: HDA[☐] Outras hemorragias[☐] EHPS[☐]
SHR[☐] PBE[☐] Outras infecções[☐]
Internações[☐] Paracenteses de alívio[☐] Frequência: _____/sem. **Relatar:**

ISDA e Queixas Atuais: Icterícia[☐] Hemorragias[☐] Equimoses[☐] Edemas[☐]
Oligúria[☐] Impotência[☐] Infecções[☐] Sonolência[☐] Irritabilidade[☐] Tremores[☐]
Câimbras[☐] Ascite[☐] Prurido[☐] Emagrecimento[☐] Diarréia[☐] Outros **Relatar:**

EXAME FÍSICO Geral: Peso(kg) _____ Peso anterior(kg) _____ Altura(cm) _____ IMC _____
P(p/m) _____ FC(b/m) _____ FR(m/m) _____ PA(mmHg) _____ T(°C) _____ Anemia (0) (+) (++) (+++)
Atrofias musculares [☐] Cabelos Finos [☐] Alopecia [☐] Adenomegalias [☐] Descamações
Pele [☐] Alterações Ungueais [☐]

Relatar:

EXAME FÍSICO (dados positivos):

Tórax:

Abdome:

Exame da Hepatopatia: Icterícia (0) (+) (++) (+++) Edema MMII (0) (+) (++) (+++) Acne[]
Cianose[] Equimoses[]

Eritema Palmar [] Baqueteamento de Extremidades [] Telangiectasias [] Asa de
Borboleta [] Aranhas vasculares [] Estrias [] Circulação Colateral abdominal []
Ginecomastia [] Sinal Piparote [] Skoda [] Macicez móvel [] DBD+[] Dor []

Perímetro Abdominal (cm)_____

Fígado: Hepatimétrica _____(cm) Distância do RCD _____(cm) Dor[]

BORDA: Fina[] Romba[] Regular[] Irregular[] SUPERFÍCIE: Lisa[] Irregular[]

CONSISTÊNCIA: Macio[] Fibroelástico[] Duro[] NODULAÇÕES[]: Local_____
tamanho(cm)_____

Baço: TRAUBE: Maciço[] Timpânico[] Palpável[] _____ cm RCE Dor[]

CLASSIFICAÇÃO CHILD-PUGH				PACIENTE
Enc. Hepatica	AUSENTE	1-2	3-4	
Ascite	AUSENTE	LEVE	MODERADA/GRAVE	
Albumina	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8	
BT	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0	
TP (INR)	< 1,7	1,8 – 2,3	> 2,3	
PONTOS	1	2	3	
RESULTADO	A: 5-6 pontos B: 7-9 pontos C: 10-15 pontos			

MELD:

☐ RNI: _____

☐ BT: _____

☐ Cr: _____

☐ DIÁLISE (>2x/sem) []

(solicite o cálculo

******* ATENÇÃO - EXAMES LABORATORIAIS – PREENCHER NA TABELA DE EXAMES INICIAL *******

EXAMES DE IMAGEM / BIÓPSIAS:

Exame	Data	Resultado

DIAGNÓSTICOS (por extenso):

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.

CONDUTA:

Exames solicitados:

☐ Alfa-Feto-Proteína	☐ Anti-Núcleo (GP210)	☐ Colonoscopia	☐ Parasitológico fezes	☐ Sorologia PbMíose	☐ Ultrassonografia
☐ Amônia sérica	☐ Anti-Núcleo (SP100)	☐ Creatinina Clr. 24h	☐ PPD	☐ Sorologia Rubéola	☐ Uréia/Creat
☐ Anti pANCA	☐ Anti-SLA/SP (solúvel ffg/pâncreas)	☐ Eletroforese Proteínas	☐ Proteinúria 24h	☐ Sorologia VDRL	☐ Urina I
☐ Anti-Actina	☐ Bilirrubinas BD/BI	☐ Endoscopia EDA	☐ PT e frações	☐ Sorologia Toxo (IgG/M)	☐ VHA IgM/G
☐ Anti-ASGPR (Sialoglicoproteína)	☐ Biópsia Hepática	☐ Ferro Sérico/TIBC	☐ Ressonância RNM	☐ T4/TSH	☐ VHB AgHBs/Anti
☐ Anti-LC1(Citosol hep tipo1)	☐ CA19.9	☐ Fosfatase Alc/GGT	☐ Rx tórax/ECG	☐ Tipagem ABO/RH	☐ VHB AgHBs/Anti
☐ Anti-LKM1	☐ CEA	☐ Glicose/Insulina jejum	☐ Sódio Urinário 24h	☐ Tomografia TC trifásica	☐ VHB AntiHBc (M/G)
☐ Anti-Mitocôndria	☐ Ceruloplasmina	☐ GTT 0-120	☐ Sorologia Chagas	☐ TP/TTPA	☐ VHB DNA PCR
☐ Anti-Mitocôndria 2 (M2)	☐ Cobre Sérico	☐ Hemodinâmica	☐ Sorologia CMV (IgG/M)	☐ TGO/TGP (AST/ALT)	☐ VHC Elisa
☐ Anti-Músculo liso	☐ Cobre Urinário	☐ Hemograma	☐ Sorologia E Barr	☐ Transferrina	☐ VHC Genotipagem
☐ Anti-Núcleo	☐ Colesterol Total/HDL/LDL	☐ Na/K/Ca/Mg sérico	☐ Sorologia HIV 1/2	☐ Triglicérides	☐ VHC RNA qualitativo
					☐ VHC RNA quantitativo

☐ **VARIZES:** Pedido de EDA[] Protocolo de LEVE[] data: / / **BetaBloq** dose:

☐ **ASCITE:** Espironolactona dose: _____ **Furosemida** dose:

- ☐ **Screnning CARCINOMA HEPATOCELULAR:** USom[] TC[] AlfaFP[]
- ☐ **AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**[] **PSICOLÓGICA**[] **ASSISTENTE SOCIAL**[]
- ☐ **DIETA:** Restrição de Na [] Água [] Proteínas [] Calorias[]

☐ **MEDICAMENTOS PRESCRITOS:**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.

☐ **Outras ORIENTAÇÕES:**

- ☐ **ENCAMINHAMENTO:** HepatoGeral [] PréTx [] Nódulos [] Hepatites Virais [] PS [] Internação [] Alta ambulatorial []

☐ **RETORNO** em _____

☐ **OBSERVAR NO RETORNO:**



Disciplina de Gastroclínica

[illegible]

[illegible]

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e tratamento

HEPATOLOGIA – GASTROCLÍNICA – HCFMB – UNESP - SES/SP

Autores: Vanessa Lourenço Peresi, Fernando Gomes Romeiro, Carlos Antonio Caramori

Obesidade e alimentação

A civilização passou grandes mudanças no estilo de vida no último século. O sedentarismo e maus hábitos alimentares contribuíram para o aparecimento de diversas doenças, dentre elas a obesidade e a Doença Hepática Gordurosa (DHG), principalmente em países desenvolvidos.

No Brasil, a prevalência da obesidade na população é de 18.4% da população em 2010, sendo que a previsão para 2015 é que 24,1% da população apresenta obesidade (WHO, 2005).

A obesidade, particularmente a de distribuição abdominal, associa-se a maior incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, DHG e com a própria síndrome metabólica (SM) (Everson et al, 1998; Targhera, 2010), além de um maior risco de mortalidade em geral (Bigaard, 2003).

A importância na prevenção e tratamento da obesidade tem sido muito discutida e reconhecida, e a identificação dos fatores de risco modificáveis, como a ingestão de alimentos para o controle de peso tem grande relevância (WHO, 2003). Atualmente o melhor método de prevenção e tratamento da obesidade e da DHG é a mudança de estilo de vida, com a prática de exercício físico e mudanças dos hábitos alimentares (Tuomilehto, 2001; DM Prevention Program Group, 2002; Targhera, 2010).

Doença hepática gordurosa (DHG)

A DHG é definida como uma condição clínico-patológica de amplo espectro e de elevada frequência, que inclui a esteatose, a esteato-hepatite com potencial de evolução para fibrose, cirrose e suas conseqüentes complicações como o hepatocarcinoma, havendo uma piora na qualidade de vida (Cotrim et al, 2000; Harrison, 2003; Suzuki et al 2005). Aproximadamente 10–25% dos sujeitos com DHG desenvolvem Esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) (Day, 2005; Harrison, 2003), sendo que as

doenças cardiovasculares correspondem a 15% das causas de morte na DHG (Dunn *et al*, 2008).

A DHG foi a denominação inicial sugerida por Ludwig e colaboradores (Ludwig *et al*, 1980) para definir alterações histológicas semelhantes às encontradas na hepatite alcoólica, em sujeitos sem história de alcoolismo crônico. Este estudo marcou o crescente interesse sobre os mais diversos aspectos de EHNA, tornando-a uma das condições clínicas mais discutidas na atualidade.

A DHG é a doença hepática mais comum nos EUA e no mundo (Neushwander-Tetri, 2003). O número de pacientes afetados vem crescendo rapidamente e a doença adquire proporções epidemiológicas. Diabetes tipo 2, obesidade, dislipidemia e doença cardiovascular são os fatores de risco mais freqüentes para o desenvolvimento e progressão da doença (Ângulo, 1999).

A prevalência da doença aumentou substancialmente nos últimos 20 anos com a elevação nos índices de sobrepeso e obesidade na população em geral. No estudo de Dionísio, estudo de coorte populacional da Itália, a prevalência da DHG em sujeitos obesos foi de 94%, 67% em sujeitos com sobrepeso e de 25% nos eutróficos (Bellentani, 2004).

Estima-se que 50 a 90% dos obesos e 70% dos portadores de DM2 tenham DHG (Chitturi, 2001, Dixon, 2001, Morisco *et al*, 2008), sendo que a prevalência em indivíduos com peso normal é de 20 a 47% (Jarrar, 2008). A prevalência de DHG no Brasil é elevada, acometendo cerca de 76 a 99,1% dos pacientes de cirurgia bariátrica (Lima, 2005; de Oliveira, 2007). A prevalência em crianças obesas é de 13% (Schwimmer, 2006). Não encontramos dados de prevalência em pacientes obesos não submetidos à cirurgia bariátrica no Brasil, porém, estima-se que as proporções sejam semelhantes às encontradas no resto do mundo.

Fatores de risco

Os fatores de risco estabelecidos para DHG são os da síndrome metabólica, que incluem a obesidade e a resistência à insulina, a apnéia obstrutiva do sono, fatores genéticos, deficiência de vitamina D (Targher, 2007) e outras deficiências nutricionais, além de produtos de bactérias intestinais (Lazo & Clark, 2008). A incidência da DHG varia de acordo com o gênero, idade e etnia.

Síndrome metabólica

É caracterizada pela obesidade central, hipertensão, hipertrigliceridemia, tolerância alterada à glicose e baixo HDL, está comumente presente em 90% dos sujeitos com DHG, os quais apresentam pelo menos uma destas características. A prevalência e severidade da DHG aumenta concomitantemente de acordo com os parâmetros da SM (Cortez et al, 1999; Luyckx et al, 2000; Marchesini, 2003; Neuschwander-Tetri, 2006), sendo que em americanos foi de 90% dos homens e em 30% das mulheres, estando associada com a incidência de DM2 e SM em homens (Rivera, 2008).

Obesidade

O desenvolvimento da DHG está associado com o aumento do grau da obesidade (Ratzin, 2000), sendo prevalente em 24,5%, 67% e 94% dos sujeitos eutróficos, sobrepeso e obesos, respectivamente (Bellentani, 2004).

A gordura visceral está relacionada com a severidade da DHG, independente da Resistência à Insulina (RI). Não há somente aumento de ácidos graxos livres (AGL), mas também interferência no acúmulo de gordura hepática e progressão da DHG. A gordura visceral atua como um órgão endócrino, interferindo na RI e secreção de diferentes mediadores moleculares como TNF- α (Fator de necrose tumoral α), IL-6, adiponectina, leptina, entre outros (van der Poorten et al, 2008).

A distribuição de gordura corporal é diferente entre homens e mulheres, sendo que os homens apresentam maior gordura visceral e maior prevalência de DHG. Isso ocorre porque as mulheres apresentam maior quantidade de gordura subcutânea que os homens, porém apresentam menores níveis de triglicerídeos (TG) hepático (Tiniakos, 2010).

Resistência à Insulina

Exerce um importante papel na fisiopatologia da DHG, sendo um fator independente de desenvolvimento e severidade da doença (Marchesini et al, 1999; Willner et al, 2001; Paradis et al, 2001; Bugianesi et al, 2005). A RI é caracterizada por concentrações de insulina acima do normal que são necessárias para ativar respostas metabólicas fisiológicas, ou concentrações normais de insulina que não ativam este metabolismo (Bugianesi et al, 2005).

A RI, comumente presente em sujeitos obesos, parece ser um dos principais mecanismos na fisiopatologia da DHG. A prevalência desta em portadores de DM2 varia de 40 a 70% (Tolman et al, 2004; Kotronen et al, 2008). Sujeitos que não

apresentam os critérios de obesidade podem apresentar DHG por apresentar um pequeno acúmulo de gordura abdominal que levará a alterações na sensibilidade à insulina (Nguyen-Day, 2003).

A RI hepática está associada com diminuição da glicogênese e aumento da gliconeogênese e glicogenólise. A RI induz um aumento no influxo de AGL para o fígado e estimula a ação de enzimas envolvidas na síntese “de novo” de lipídios através da hiperinsulinemia (Choudhury, 2004).

A RI pode desencadear a progressão de uma simples esteatose para esteato-hepatite ou fibrose por causar aumento na expressão do fator de crescimento conectivo, induzir o stress oxidativo, estimular proliferação de células estreladas hepáticas e a secreção de matriz extracelular (Paradis *et al*, 2001).

Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial

É o mecanismo mais importante na gênese da injúria celular na DHG, sendo resultado de um desbalanço na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e na defesa antioxidante. A mitocôndria, o citocromo P450 e peroxissomos representam importantes fontes de EROS. A disfunção mitocondrial na DHG está associada com a desregulação da cadeia respiratória mitocondrial, desencadeando a produção de EROS devido a fosforilação oxidativa. A ativação da enzima 2E1 do citocromo P450 (CYP2E1) aumenta a oxidação mitocondrial de AG, mecanismo este que atua na gênese da DHG (Begriche, 2006).

As EROS podem interagir com os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), induzindo a peroxidação lipídica na célula, levando a formação de 4-hidroxi-20-nonenal (HNE) e malondialdeído (MDA). O aumento na produção destas moléculas afeta a síntese de nucleotídeos e proteínas, aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias e ativa as células estreladas hepáticas (Esterbauer, 1999), ocasionando inflamação e fibrose hepática, que são as características da progressão de esteatose hepática simples para esteato-hepatite e cirrose.

Há forte associação da gravidade da esteato-hepatite e o grau de estresse oxidativo. Há aumento da peroxidação lipídica hepática pelo aumento do marcador 3-nitrotirosina (Sanyal, 2001) e de HNE, e aumento no dano oxidativo do DNA relacionado ao aumento de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) (Seki, 2002).

O aumento de estresse oxidativo na esteato-hepatite também foi demonstrado com a elevação dos marcadores sorológicos oxidativos (tioredoxina, LDL oxidada, ácido tiobarbitúrico, malondialdeído-MDA) (Chalasani, 2004; Sumida *et al*,

2003) e uma diminuição de substâncias antioxidantes (coenzima Q10, superóxido dismutase CuZn e catalase), sendo que baixos níveis desses marcadores estão correlacionados com a gravidade da doença hepática e resistência à insulina.

Adipocinas e Citocinas inflamatórias

As adipocinas e citocinas são mediadores moleculares envolvidos na fisiologia e na fisiopatologia de muitas doenças. Na obesidade visceral, ocorre aumento da adiponectina, resistina, TNF- α e IL-6 atuando na modulação da sinalização da insulina e da cascata inflamatória, condições estas relacionadas ao acúmulo de gordura no fígado e progressão da doença.

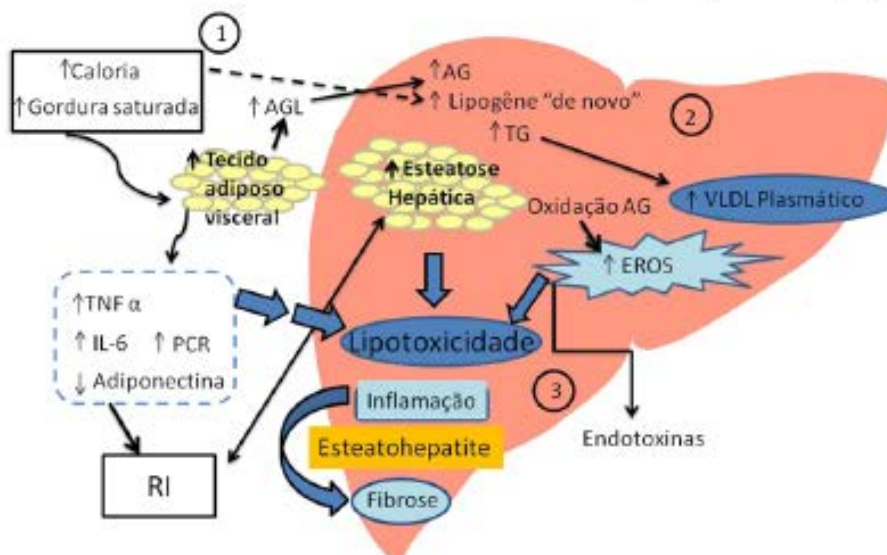
A adiponectina é um hormônio produzido pelos adipócitos que exerce atividade antiinflamatória no fígado, aumenta a oxidação de ácidos graxos e diminui síntese destes, além de atuar como sensibilizador de insulina, exercer propriedades antiinflamatórias (Hui, 2004; Bugianesi *et al*, 2005; Ding, 2005; Tomita *et al*, 2008), atenuar a fibrose hepática (Beltowski, 2003) e impedir a lesão hepática por inibição da síntese e/ou liberação de TNF- α (Ouchi, 2000). Os hepatócitos e as células estreladas do fígado expressam receptores de adiponectina (Jou, 2008), porém esta é pouco expressa na DHG (Bugianesi *et al*, 2005; Kaser, 2005; Yesilova *et al*, 2005).

Em humanos, os níveis de adiponectina correlacionam-se inversamente com o índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura corporal, concentração de insulina de jejum e níveis de triglicérides (Bugianesi, 2005). Baixos níveis séricos de adiponectina estão associados com o aumento das concentrações de enzimas hepáticas (aminotransferases e gama-glutamilttransferase), podendo acelerar a necrose nos hepatócitos e a progressão da doença (Perez-Carreras, 2003; Bugianesi *et al*, 2005).

Em sujeitos obesos com DHG, a hipoadiponectinemia está relacionada com a ativação do TNF- α (Méndez-Sánchez *et al*, 2005), sendo um preditor de esteatose hepática (Bugianesi, 2005).

Fisiopatologia

Há diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DHG (Figura 1).



Fisiopatologia da Doença Hepática Gordurosa (adaptado de Tiniakos, 2010).

Existem três principais vias na gênese da doença: (1) aumento de tecido adiposo visceral, alterando a resposta hepática e sistêmica de secreção da insulina (resistência à insulina), (2) alteração da oxidação, exportação e dessaturação hepática de ácidos graxos (AG) e (3) efeitos da lipotoxicidade. O aumento da ingestão calórica e de gordura saturada leva ao aumento do tecido adiposo visceral que é um tecido metabolicamente ativo que produz citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), estando associado com diminuição da adiponectina. O tecido adiposo visceral aumenta a oferta de AG livres (AGL) na circulação portal, levando ao aumento de AG hepáticos. A lipogênese "de novo" aumenta a reesterificação de triglicérides (TG). A lipotoxicidade e a falha na reparação dos hepatócitos podem levar a esteatohepatite e posterior fibrose.

O primeiro insulto na doença é o aumento de ácidos graxos livres e da lipólise. Há aumento da lipogênese e oxidação de AGL com RI levando a desregulação dos ácidos graxos. Os ácidos graxos livres são capazes de interagir com os receptores do sistema imune inato, com os receptores Toll-like (TLR), ativar a apoptose celular, induzir o estresse oxidativo, a produção de citocinas e EROS e interferir diretamente na sinalização da insulina (Czaja, 2007; Wang, 2006).

A homeostase de lipídios no fígado é regulada por receptores nucleares e fatores de transcrição citoplasmáticos. O receptor X hepático (LXR) é o principal mediador da regulação lipídica hepática, que quando associado ao receptor de retinóide X (RXR) promovem a ativação do Elemento Carboidrato-responsivo (ChREBP) e a Proteína ligante à Elemento Esteroide-regulatório (SREBP1). Estes atuam na promoção da síntese endógena de lipídios através de genes lipogênicos de indução transcricional como o ácido graxo sintase (FAS) e acetil-CoA carboxilase (Larter, 2004). Os elevados

níveis de oxiesteróis, insulina e glicose presentes na RI podem ativar diretamente o LXR, SREBP-1 e ChREBP, favorecendo a lipogênese hepática (Browning, 2006).

Posteriormente há ação das EROS mitocondriais e das enzimas do citocromo P450. A inflamação e a fibrose são estimuladas por citocinas (TNF- α , IL-6), disfunção nas células de Kupffer e expansão da matriz extracelular (Tafari, 2000). O estresse oxidativo estimula a cascata fibrogênica e a injúria hepatocelular (Toshimitsu *et al*, 2007). A presença de endotoxinas, citocinas, adipocinas e fatores ambientais atuam no desenvolvimento da doença (Rafiq, 2009)

A predisposição genética exerce uma função na gênese da DHG, pois muitos sujeitos com RI não apresentam DHG. Alguns genes envolvidos na doenças são: genes envolvidos na síntese de gordura hepática (RXR, LXR, Adiponectina, Leptina), na oxidação de ácidos graxos (adiponectina, receptores ativados da proliferação de peroxissomos α -PPAR- α , carnitina palmitoil transferase - CPT), na RI (PPAR- γ , TNF- α , IL-6, SOCS), no estresse oxidativo (TNF- α , superóxido dismutase, glutathione, adiponectina, TLR), na fibrogênese (angiotensinogênio, Fator de transformação do crescimento beta - TGF β , fator de crescimento de tecido conjuntivo- CTGF, metaloproteinase de matriz- MMP, inibidor de metaloproteinase - TIMP) entre diversos outros genes (de Alwis, 2007).

Diagnóstico e Manifestações Clínicas

Fazer o diagnóstico requer que o médico encontrando uma variedade de sintomas tais como dor no quadrante superior do abdome, desconforto abdominal, fadiga, mal-estar, edema e hepatomegalia (Neuschwander-Tetri, 2006) solicite a dosagem de aminotransferases e exame de imagem.

Notavelmente, nenhum marcador ou teste tem valor preditivo positivo ou negativo para determinar a presença de DHG. O ultrassom (US) e a tomografia computadorizada (TC) têm sensibilidade sub-ótima e as enzimas hepáticas são preditores ruins da esteatose e fibrose hepática (Mofrad, 2003).

Os níveis das aminotransferases (ALT e AST) estão aumentados de 2 a 5 vezes na DHG, sendo que a relação ALT/AST maior que 1 sugere lesões hepáticas mais avançadas. A fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (γ GT) podem estar 2 a 3 vezes aumentadas em 50% dos casos e a bilirrubina e albumina raramente são alteradas (Mateoni *et al*, 1999; Ângulo *et al*, 1999). Testes anormais de função hepática (bilirrubinas, proteínas e dosagem de fatores de coagulação) ocorrem tardiamente com a evolução para cirrose (Sanyal, 2000).

A biópsia hepática é o padrão ouro para o diagnóstico de DHG. Tem o objetivo de avaliar a gravidade da lesão hepática, o prognóstico e o estadiamento da doença. A indicação desta tem sido questionada com base nas complicações (0,1 a 0,5%) e eventualmente a pequena porção de fígado representar apenas 1/50.000 da massa total do fígado, podendo haver erro na interpretação do exame (Wieckowska & Feldstein, 2008). Por outro lado, como a DHG tem curso crônico, pode ser insidiosa evoluindo com pouca ou nenhuma alteração de marcadores bioquímicos, os exames de imagem (ultrassom) tem pouca sensibilidade e o quadro pode chegar a complicações sérias como a cirrose hepática, a indicação de avaliação histológica pode ser necessária em todos casos com alterações sugestivas, dúvida diagnóstica, ensaios clínicos e conforme critério médico (AGA, 2002).

O diagnóstico também pode ser feito por US, TC e ressonância magnética (RM) (Roldan-Valadez, 2008). No exame de ultrassom, os achados compatíveis com DHG incluem hepatomegalia, aumento difuso na ecogenicidade do parênquima hepático e apagamento vascular. A sensibilidade e especificidade do US na detecção de esteatose é de 80 a 100%, respectivamente (Wieckowska & Feldstein, 2008). A prevalência de hepatomegalia alcança 95% no exame de ultrassom (Powell et al, 1990). Porém, a avaliação é apenas qualitativa e muitas vezes subjetiva, dependente do operador, do equipamento utilizado e das características físicas do paciente (Roldan-Valadez, 2008).

A tomografia computadorizada possui especificidade de 100% e sensibilidade de 82% (Park et al, 2006) é um exame não invasivo e pode ser utilizado em pacientes assintomáticos com elevação de enzimas hepáticas e suspeita de DHG. É um exame objetivo, de fácil realização, sem a necessidade de contraste e sem complicações. A avaliação por TC quantifica a gravidade da esteatose com base na relação de atenuação de densidade tomográfica do fígado/baço com a realização de apenas 5 cortes tomográficos (Roldan-Valadez, 2008).

Tratamento

Na DHG, a meta é o tratamento da obesidade, intolerância à glicose, dislipidemia, visando diminuir a agressão ao fígado devido ao estresse oxidativo (Adams, 2007).

Sendo assim, mudanças no estilo de vida como a perda de 10% do peso corporal e a prática de exercício físico são os tratamentos recomendados para sujeitos com DHG e sobrepeso, pois estão associadas a melhoras de enzimas hepáticas (ALT e

AST), do perfil lipídico e de citocinas inflamatórias como IL6, IL8 e TNF- α (Federico, 2005), além de diminuir o grau de esteatose hepática (Angulo, 2003).

A perda de peso corporal leva a oxidação de tecido adiposo, diminuição da RI, redução da oxidação lipídica e aumento da utilização de glicose. Deve ser gradual (em 6 meses), pois a rápida perda de peso tem sido associada com a exacerbação da injúria hepática devido a mobilização de gordura que leva ao aumento de ácidos graxos livres viscerais (Younossi, 2008; Oneta, 2002; Suzuki *et al*, 2005).

O tratamento farmacológico é bastante utilizado para sujeitos com DHG, DM e obesidade, devido o risco de desenvolvimento de cirrose hepática (Adams, 2007). Este tratamento é realizado com tiazolidinedionas (glitazonas) e metformina (Neuschwander-Tetri, 2006), porém há efeitos colaterais, tais como ganho de peso, diarreia, náusea, vômitos, cólicas, dor abdominal, flatulência, anorexia, além de aumento no risco de infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos (Adams, 2007), tornando assim a mudança no estilo de vida o tratamento mais indicado na DHG.

Fibra alimentar

A Associação Internacional de Químicos Analistas Oficiais (Association of Official Analytical Chemists International, AOAC) define fibras alimentares como compostos de origem vegetal, correspondentes às partes comestíveis de plantas ou carboidratos análogos que, quando ingeridos, são resistentes à hidrólise, digestão e absorção no intestino delgado sofrem fermentação completa ou parcial no intestino grosso de humanos. Essa definição identifica os macroconstituintes dos alimentos que incluem celulose, hemicelulose, lignina, goma, celulose modificada, mucilagens, oligossacarídeos e pectinas. As principais fontes de fibras alimentares são vegetais, frutos e grãos integrais, leguminosas, fitatos e ligninas (Devries, 2004).

Além de atuarem na perda de peso corporal, as fibras alimentares influenciam o índice glicêmico da alimentação, exercendo papel na RI (Lê, 2008). Define-se índice glicêmico (IG) como a área sob uma curva de resposta à glicose, após o consumo de 50g de carboidrato glicêmico (não incluídas as fibras) de um alimento teste, expressa como percentual de resposta para a mesma quantidade de carboidrato de um alimento padrão (pão branco ou glicose pura), ambos ingeridos pelo mesmo sujeito (FAO, 1997).

Dietas de alto índice glicêmico podem aumentar o estresse oxidativo, contribuindo para o desenvolvimento da DHG. O consumo de alimentos de alto IG tem sido associado com a obesidade e DHG (Lê, 2008).

Os mecanismos ainda não estão claros, mas supõe-se que alimentos de alto IG aumentam a oferta de glicose no fígado. Quando a capacidade de síntese de glicogênio está saturada, os carboidratos serão usados como substrato para a síntese "de novo" de lipídios. Há um aumento de triglicerídeos e acúmulo de gordura nos hepatócitos. Alimentos de alto IG também estimulam uma excessiva e prolongada secreção de insulina, o que aumenta o depósito de nutrientes, causando um aumento de tecido adiposo. O aumento deste associado à obesidade leva a um aumento de ácidos graxos livres não esterificados na circulação e um depósito de gordura nos hepatócitos (Toshimitsu *et al*, 2007).

Sujeitos que consomem mais carboidratos, especialmente doces e baixo consumo de cereais integrais, apresentam maior prevalência de DHG (Toshimitsu *et al*, 2007), sendo que dieta pobre em gordura e rica em carboidratos pode exacerbar a inflamação na DHG (Solga *et al*, 2004).

A perda de 7% do peso corporal associada à dieta rica em fibras e gorduras mono e poliinsaturadas por 1 ano levou a melhora histológica do fígado, redução da esteatose e melhora da RI em pacientes com DHG (Huang *et al*, 2005).

Exercício físico

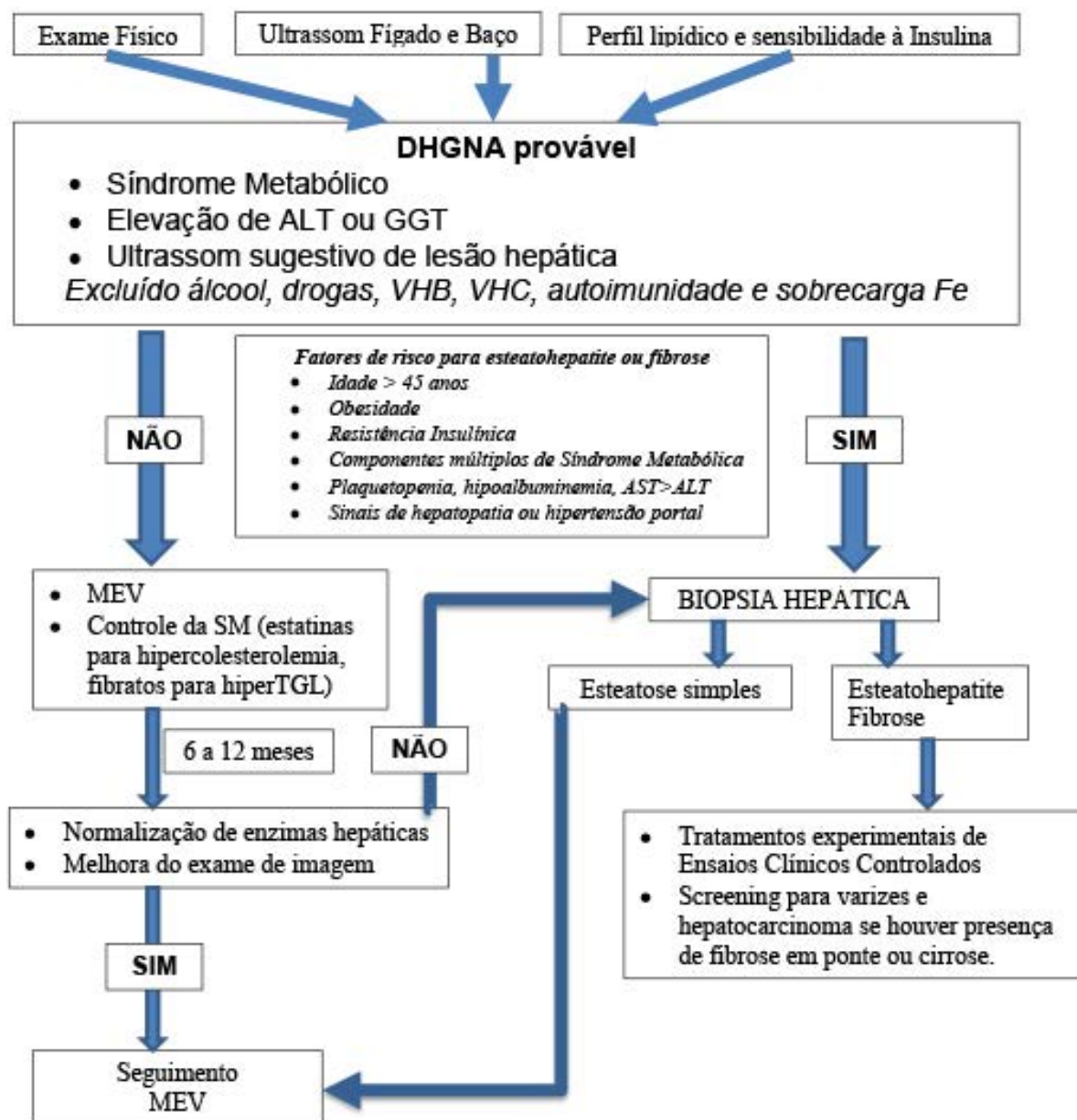
Vários trabalhos mostram uma alta correlação entre a atividade física e valores do IMC (Kelishadi *et al*, 2007; Masson *et al*, 2005). Embora os fatores hereditários colaborem para obesidade, ao estilo de vida da sociedade moderna e a inatividade física são fatores importantes para o seu desenvolvimento (Hajian-Tilaki, 2007).

O exercício físico não age somente na perda de peso, mas também na modulação do músculo esquelético heterogêneo formado por diversos tipos de fibras (Staron 1997). O treinamento físico de resistência contribui para o aumento significativo do músculo, força e tamanho deste (McDonagh e Davies 1984; Tesch 1988; Abernethy *et al*. 1994).

O exercício físico tem propriedades antiinflamatórias. A intervenção de uma dieta rica em fibras, perda de peso e exercício físico resultam em uma redução na inflamação do tecido adiposo subcutâneo (Vieira *et al*; 2009). A inflamação no tecido adiposo leva a distúrbios metabólicos, juntamente com a RI e a esteatose hepática.

O treinamento físico pode levar à diminuição da inflamação restringindo tais perturbações, com diminuição da resistência à insulina e aumento dos níveis de adiponectina, mesmo na ausência de perda de gordura (Vieira *et al.*, 2009). A redução da massa gorda, da adiposidade visceral, da RI e hiperinsulinemia reverte as lesões hepáticas induzidas por lipotoxicidade (Ratzil, 2010).

Fluxograma de Diagnóstico e Tratamento – DHGNA
(adaptado de Loria et al., 2010)



Referencias Bibliográficas

Abernethy PJ, Jurima J, Logan PA, Taylor AW, Thayer RE. Acute and chronic response of skeletal muscle to resistance training. *Sports Med.*1994 17:22–28.

Adams LA, Keith DL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AEP.* 2007 11:863-9.

AGA – American Gastroenterology Association - AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705–1725

Anção, MS. et al. Programa de Apoio à Nutrição – NutWin Versão 1.5 São Paulo:Departamento de Informática em Saúde – SPDM Unifesp/EPM,2002. CD-ROM.

Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999 30:1356-62.

Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 4:611–623.

Argentou M, Tiniakos DG, Karanikolas M, et al. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2009;19:1313-23.

Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 8(3) (suppl): 311-7.

Begriche, K; Igoudjil, A; Pessatre, D; Fromenty, B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causas, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion.* 2006 6. 1-28.

Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 16 1087-93.

Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit.* 2003 9:RA55–61.

Bigaard J, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sorensen TIA. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. *Obes Res.* 2003 11(suppl): 895-903.

Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004 114:147-52.

Bugianesi E, Fagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90:3498-504.

Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin Resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology.* 2005 42 987-1000.

CDC - Center for Disease Control and Prevention Primary Prevention Working Group. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med.* 2004 140:951-7.

Chalasani N, Deeg MA, Crab DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004 99:1497-502.

Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liver Disease.* 2001 21:27-41.

Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004 8:575-94.

Coppini LZ, Bottoni A, Silva MLT, Waitzberg DL. Aplicação da análise da impedância bioelétrica na avaliação nutricional. *Rev Bras Nutr Clin.* 1998 132:819.

Coppini LZ, Waitzberg DL, Campos FG, Habr-Gama A. Fibras alimentares e ácidos graxos de cadeia curta. In: *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* Waitzberg DL. São Paulo: Editora Atheneu; 2002 79-94.

Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, Oliveira AG, De Moura M. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999 18: 353-8.

Cotrim, HP, Paraná R, Braga E et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am J Gastroenterol*. 2000 95:3018-9.

Czaja MJ. Cell signaling in oxidative stress-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2007 27:378-89.

Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005 129:375-8.

De Alwis NMW, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2007 27:44-54.

De Oliveira CP, et al. Changes em histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatites in severe obesity. *Ann Hepatol*. 2007 6:255-61.

Devries JW. Dietary fiber: the influence of definition on analysis and regulation. *J AOAC Int*. 2004 87(3):682-706.

Diabetes Prevention Program Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 p 346:393-403.

Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol*. 2005 166:1655-69.

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 (1) 91-100.

Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008 103:2263-71.

Elias MC, Parise ER, Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010; 26:1094–9.

Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Méd*. 1999 11:81–128.

Everson SA, Goldeberg DE, Helmrich SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1998 21:1637–43.

NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 285:2486–97.

Federico A, Trappoliere M, Loguercio C. Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Current views and perspectives. *Digestive and Liver Disease*. 2006;38: 789–801.

Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas*. São Paulo: Manole. 2005 1-31.

Food and Agriculture Organization. Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome; 1997.

Foster KR, Lukaski HC. Wholebody impedanceWhat does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996; 64 (suppl): 388S–96.

Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):5–56.

[Hajian-Tilaki KO](#), [Heidari B](#). Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. [Obes Rev](#). 2007 8(1):3–10.

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003 98:2042–7.

Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan S. Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*: São Paulo: Manole. 2003. 965-85.

Heyward VV, Stolarczyk LM. Métodos de dobras cutâneas. In: Heyward VV, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada*: São Paulo: Manole. 2000. 23-45.

http://en.wikipedia.org/wiki/Hounsfield_scale

Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005 100:1072– 81.

Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology*. 2004 40:46–54.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares 2003-2003*. Rio de Janeiro; 2004. 1-251.

J Gastroenterol Hepatol. 2004 16:1087–93.

Jacobs J, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE and Horii SC. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast- enhanced helical CT. *American Journal of Roentgenology*, 1998 Vol 171, 659-664.

Jakobsen MU, Berentzen T, Sorensen TI, et al. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev*. 2007 29:77–87.

Jarrar MH, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 27:412–21.

Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota W, Iwamoto H, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose

metabolism in Japanese adults. *Diabet. Med.* 2005; 22 (9): 1141–5.

Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008 28:370-9.

Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol.* 2006 101:2247–53.

Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol.* 2007;61:33–43.

Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005 54:117–21.

Kelishadi R, Ardalan G, Adeli K, Motaghian M, Majdzadeh R, Mahmood-Arabi MS, Delavari A, Riazi MM, Namazi R, Ramezani MA. Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. CASPIAN Study Group. *Ann Nutr Metab.* 2007 51(3):208-15.

Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver- an additional and treatable of the insulin resistance syndrome. *Quarterly J Med.* 1999 92:73-9.

Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008 31:165–9.

Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation: contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition.* 2003 19(7-8):597-604.

Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? *J Hepatol.* 2006 44:253–61.

Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global

Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008 28:339-50.

Lê Kim-Anne, Bortolotti M. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin in Clin Nutr and Metab Care.* 2008 11:477-82.

Lemoine M, Ratziu V, Kim M, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2009;29:1431-8.

Lima ML, Mourao SC, Diniz MT, Leite VH. Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass. *Obes Surg.* 2005 15:661-9.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care.* 1994 21(1):55-67.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Book; 1998.

Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS; NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010 Apr;42(4):272-82.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 55:434-8.

Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes and Metabolism.* 2000 26:98-106.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003 37:917-23.

Marchesini GBM, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999 107:450-5.

Masson CR, Dias-da-Costa JS, Olinto MT, Meneghel S, Costa CC, Bairos F, Hallal PC. Prevalence of physical inactivity in adult women in São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad Saúde Publica.* 2005 21(6):1685-95.

Mattar R. Avaliação da composição corporal por bioimpedância: uma nova perspectiva. *Rev Âmbito Méd Desp.* 1997.

Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999 116:1413-9.

McDonagh MJN, Davies CTM Adaptive responses of mammalian skeletal muscle to exercise with high loads. *Eur J Appl Physiol* 1984 52:139-155.

McDougall D, Shizgal, HM. Body Composition Measurements from Whole Body Resistance and Reactance. *Surgical Forum.* 1986; 37:42-44.

Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, Housh TJ, WB Kibler, Kraemer WJ, Triplett NT. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* American College of Sports Medicine. 2009; 41(3):687-708.

Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International.* 2007 11:57-65.

Mendez-Sanchez N, Chávez-Tapia NC, Villa AR, Sánchez-Lara K, Zamora-Valdés D, Ramos MH, et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol.* 2005 11:1737-41.

Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003 37:1286-92.

Morisco F, et al. Foods and liver health. *Mol Aspects of Med.* 2008 29:144-50.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Pizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37:909–16.

Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, et al. Pattern of expression of adiponectin receptors in human liver and its relation to nonalcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2009;19:467-74.

Neuschwander-Tetri BA. NASH. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP. *Zakim and Boyer's Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: Elsevier. 2006 1031-63. er TL, Manns MP.

Neushwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of

Nguyen-Day T-B, Nichaman MZ, Church TS, et al. Visceral and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *AM J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 284:E1065–71.

Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly*. 2002 132: 493-505.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NfκappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000 102:1296–301.

Palekar NA, Naus R, Larson SP, et al. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Liver Int. 2006;26:151-6.

Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001 34:738–44.

Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006 239:105–12.

Parrish CR. Nutritional Recommendations for Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence Based Review. *Practical Gastroenterol*. 2010 Fev.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273(5):402– 7.

Paton NI et al. Bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison of single frequency with multifrequency spectroscopy and other novel approaches. *Nutrition*. 1998 14:658-666.

Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003 38:999–1007.

Piekarski J, Federle MP, Moss AA, London SS. Computed tomography of the spleen. *Radiol*. 1980; 135: 683-9.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:365-83.

Powell EE, Cooksley WG, 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.

Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008 115:141–50.

Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Evaluation and Management. *Clin Liver Dis* 13 2009 249–266.

Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 372–384.

Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000 118:1117–23.

Rinella ME, Alonso E, Rao E, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transplantation*. 2001 7:409-14.

Rivera CA. Risk factors and mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Pathophysiology*. 2008 15:109–14.

Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2005; 18 (5): 365–70.

Roldan-Valadez E, Rafael F, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 2008; 7(3): 212-220.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001 120:1183–92.

Sanyal AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2000 129–139.

Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents, *Pediatrics* 2006 118 (4) 1388–1393.

Scribner KB, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15: 2190-9.

Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2002 37:56–62.

Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMAIR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1931-8.

Silva MCGB, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003 19:422-6.

Solga S, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2004 49:1578-83.

Staron RS Human skeletal muscle fiber types: delineation, development, and distribution. *Can J Appl Physiol.* 1997 22:307–327.

Stewart KJ et al. Exercise and risk factors associates with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med.* 2005 28:9-18.

Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2003 38:32–8.

Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology.* 2005 41:64–71.

Suzuki A. et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005 43:1060-66.

Tafari M, Schneider TG, Pastorino JG, Farber JL. Cytochrome c dependent activation of caspase-3 by tumor necrosis factor requires induction of the mitochondrial permeability transition. *Am J Pathol.* 2000 156:2111–21.

Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005 54:3541–6.

Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Falezza LZG, Arcar G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2007 17, 517-524.

Targher G, Bellis A, Perin PC, Trimarco B, Marchesini G. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010, 42: 331–40.

Tesch PA Skeletal muscle adaptations consequent to longterm heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1988 20:S132–S134.

Tiniakos DG, Vos MB, and Brunt EM.. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathology and Pathogenesis *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2010. 5:145–71.

Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, et al. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 141:946–56.

Tomita K, Oike Y, Teratani T, Taguchi T, Noguchi M, Suzuki T, et al. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*. 2008 48:458–73.

Toshimitsu K, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007 23:46–52.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Lianne-Parika P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 344:1343-51.

Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepat*. 1997; 21: 103-7.

Van Der Poorten D, Milner K-L, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JC, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008 48:449–57.

Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009 296: E1164–E1171.

Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ªed. São Paulo: Atheneu. 2001. 255-77.

Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology*. 2006 147:943–51.

WHO Global Comparable Estimates, 2005. Ono T, Guthold R, Strong K. Research Institution World Health Organization. <http://infobase.who.int>

Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008 28: 386-95.

Willner IR, Waters B, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 96:2957-61.

World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO, 1998 (Reports of WHO).

World Health Organization. Food and Agriculture Organization. Joint WHO/FAO expert consultation. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. Geneva: WHO/FAO; 2003.

Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 100:850–5.

Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 28:2–12.

Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obest Surg.* 2008;18:1430-7.

AVALIAÇÃO CLÍNICA – DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA

Nome:	Idade: anos
Data: / /	RGHC:
Médico (Nome/assinatura):	CRM:

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO FÍSICA - DHG

ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES: Tabagismo[] Etilismo[] Drogadição [] Tatuagens [] Piercing[] Obesidade [] tempo [] Promiscuidade sexual[] Doenças venéreas[] DM[] Cardiopatias[] HAS[] Obesidade[] Malformações e D. Congênitas[] Câncer[] Contato Hepatites[] Hemorragias[] Malária[] Febre Amarela[] Esquistos[] HIV[] Outros:

Cirurgias:

Transusão de sangue e hemoderivados:

Medicamentos em uso:

ISDA e Queixas Atuais: Icterícia[] Hemorragias[] Equimoses[] Edemas[] Oligúria[] Impotência[] Infecções[] Sonolência[] Irritabilidade[] Tremores[] Câimbras[] Ascite[] Prurido[] Emagrecimento[] Febre[] Dor no corpo[] Fadiga [] Hábito intestinal: _____ [] Outros[] **Relatar:**

Exame Físico Geral (relatar dados positivos): P= _____ FC= _____ PA= _____ FR= _____.

ACV:

ACR:

SN:

Hepatopatia: Anemia (0)(1)(2)(3)(4) Icterícia (0)(1)(2)(3)(4) Adenomegalias[] Descamações Pele[] Alterações Ungueais[] Aranhas vasculares () Local: _____ Eritema Palmar[S][N] Cianose[] Baqueteamento de Extremidades[] Arranhaduras[] Acne[] Telangectasias[] Local: _____ Asa de Borboleta[S][N] Equimoses[S][N] Local: _____ Xantasma [] Xantoma [] Acantose Nigricans [] Edema MMII (0)(1)(2)(3)(4) Estrias[] Local: _____ Circulação Colateral[] Tipo: _____ Ginecomastia[] Sinal Piparote[] Skoda[] Macicez móvel[] DBD+[] Dor[] Perímetro Abdominal (cm) _____

Fígado: Limite Superior _____ EICD LI (cm) _____ RCD _____ AX Hepatimetria (cm) _____ LHC _____ Dor[] BORDA: Fina[] Romba[] Regular[] Irregular[] SUPERFÍCIE: Lisa[] Irregular[] CONSISTÊNCIA: Macio[] Fibroelástico[] Duro[] NODULAÇÕES: Local _____ Diâmetro(cm) _____ **Relatar:**

Baço: Palpável [S][N] _____ cm RCE Dor [S][N]

Outros Dados de interesse clínico:

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ULTRASSONOGRÁFICOS DE ESTEATOSE

I - Score de Hamaguchi*

A – Brilho hepático e contraste ecográfico hepatorenal

☐

- 0 – Brilho hepático e contraste ecográfico hepatorenal negativos
1 – Brilho hepático positivo OU contraste ecográfico hepatorenal positivo
2 – Brilho hepático moderado e contraste ecográfico hepatorenal positivo
3 – Brilho hepático severo e contraste ecográfico hepatorenal positivo

B – Atenuação profunda do feixe ecográfico

☐

- 0 – Atenuação profunda negativa
1 – Visualização obscura do diafragma, mas é possível distinguir o diafragma
2 – Diafragma não pode ser distinguido

C – Apagamento vascular

☐

- 0 – Apagamento vascular negativo
1 – Bordas dos vasos intra-hepáticos mal – definidas e lúmen estreitado desses vasos

Soma dos scores A, B e C se o score de A é maior que 1.
Score total é 0, se score de A for 0.

☐

Obs. : **Contraste ecográfico hepatorenal** : baseado em contraste ultrassonográfico evidente entre o parênquima hepático e o parênquima do rim direito.

Brilho hepático: diagnóstico baseado em uma visualização anormal e altos níveis de eco provenientes do parênquima hepático. De acordo com a intensidade, avaliar em negativo, moderado e severo.

Atenuação profunda do feixe ecográfico: diagnóstico baseado em evidente atenuação da penetração dos feixes ecográficos na porção profunda do fígado; avaliar visualização do diafragma.

Apagamento vascular: diagnóstico baseado na visualização ou não das bordas dos vasos intra-hepáticos e estreitamento de seus lumens.

*Score ≥ 1 alta especificidade (95,1%) de adiposidade visceral, Score ≥ 2 ESTEATOSE (Hamaguchi et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2708–2715)

II - Histogramas das densidades hepática e renal

III – Tamanho do fígado, através dos tamanhos dos lobos direito e esquerdo

IV – Volume do baço. Eixos longitudinal, transversal e AP.

V – Doppler das artérias intra-hepáticas

Obs.: as medidas de II a V não são obrigatórias mas podem contribuir com informações relativas à Hepato-esplenomegalia, ecogenicidade, presença de hipertensão vascular.

BIÓPSIA HEPÁTICA – Recomendações e níveis de evidência

Indicações

- Dúvida diagnóstica com possibilidade de mudança terapêutica (I-B)
- Estabelecimento de prognóstico (fibrose), risco/benefício (I-B)

Preparação para a biópsia

- Informar o paciente sobre a doença, métodos diagnósticos e prognóstico (I-C)
- Informar sobre procedimento, riscos, benefícios e limitações; obter consentimento informado (I-C)

Manejo de medicações

- Suspender antiplaquetários 10 dias antes considerando caso a caso e os riscos da manutenção para um eventual sangramento (I-C)
- Suspender anticoagulantes: Warfarin 5 dias antes, Heparina e correlatos 12 a 24 horas antes. Considerar caso a caso e os riscos da manutenção para um eventual sangramento (I-C)
- Retornar antiplaquetários 48 a 72 horas após a biópsia (I-C)
- Retornar Warfarin/Heparina no dia seguinte a biópsia (I-C)

Procedimento

- Realizada em local adequado, com condições de atendimento e recuperação para o paciente (I-C)
- O uso de sedação leve é seguro e não aumenta o risco (IIb-B)
- Sinais vitais de 15/15 minutos da 1ª hora (I-C)
- Tempo de observação pós-biópsia de 2-4 horas (I-B)
- O uso do ultrassom guiando o local da biópsia não é mandatório mas pode reduzir o risco de complicações (I-B)
 - Indicado em lesões intra-hepáticas, cirurgia abdominal prévia, fígados pequenos, obesos e portadores de ascite (I-C)

Contraindicações

- **Absolutas**
 - Paciente não colaborativo (I-C)
 - Nesses casos, recomenda-se o uso de anestesia geral ou biópsia via transvenosa (I-C)
 - Coagulopatia severa
 - Não há um valor de INR ou contagem de plaquetas que seja um "cutoff" para contraindicação da biópsia. A realização com parâmetros de homeostase anormais deve levar em conta a experiência local e os riscos/benefícios do procedimento (I-C)
 - Infecção do leito hepático
 - Obstrução biliar extra-hepática
- **Relativas**
 - Ascite
 - Em pacientes com ascite, recomenda-se paracentese prévia ou uso de via transvenosa ou laparoscópica (I-C)
 - Lesões Vasculares
 - Pacientes com lesões vasculares identificadas devem ser biopsiados com uso de imagem em tempo real (I-C)
 - Amiloidose
 - Doença cística hidática

Complicações

- **Dor** – até 84% dos casos, sem repercussões, cede com analgesia
- **Sangramento** – importante, intraperitoneal, ocorrendo até 2-4h pós biópsia (1:2.500-1:10.000 biópsias); leve, intraperitoneal, até 1 semana pós biópsia (1:500)

- **Morte** – Relacionada à hemorragia, lesões malignas, <1:10.000 biopsias
- **Vários** – pneumotórax, hemotórax, perfuração de vísceras ocas, peritonite por bile, infecções, hemobilia, neuralgia, arritmia ventricular.
- Transfusão de plaquetas deve ser considerada se a contagem estiver menor que 60.000/mL (I-C)
- O uso de profilaxia com plasma, inibidores de fibrinólise ou fatores recombinantes deve ser considerado em situações específicas mas é de benefício incerto (IIa-C)
- Pacientes com Insuficiência renal ou em Hemodiálise podem usar Desmopressina, apenas se não estiverem em regime estável e regular de diálise (IIa-B)
- Aqueles em hemodiálise crônica devem estar bem dializados e terem a heparina suspensa, se possível (I-C)

Considerações Patológicas

- O diagnóstico adequado depende de um tamanho de fragmento de pelo menos 2-3cm de extensão obtido de uma agulha de calibre 16G (I-C)
- O fragmento deve permitir a visualização de pelo menos 11 espaços porta (I-C)
- Na presença de cirrose, recomenda-se o uso de agulha cortante tipo Tru-Cut (I-B)
- Recomenda-se o uso de scores histológicos simples (Metavir ou Batts-Ludwig) (I-C)

Referências Bibliográficas

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Biopsy. Hepatology 2009 Mar;49(3): 1017-44

Adaptado de National Guideline Clearinghouse: Summary completed by ECRI Institute on December 31, 2009. The information was verified by the developer on January 20, 2010.

Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence

"SIZE of TREATMENT EFFECT"

"Estimate of Certainty (Precision) of Treatment Effect"

	Class I	Class IIa	Class IIb	Class III
	Benefit >>> Risk <i>No additional studies needed</i> Procedures/Treatment SHOULD be performed/administered	Benefit >> Risk <i>Additional studies with focused objectives needed</i> IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	Benefit ≥ Risk <i>Additional studies with broad objectives needed; Additional registry data would be helpful</i> IT IS NOT UNREASONABLE to perform procedure/administer treatment	Risk ≥ Benefit <i>No additional studies needed</i> Procedures/Treatment should NOT be performed/administered SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL
Level A <i>Multiple (≥3) population risk strata evaluated</i> <i>General consistency of direction and magnitude of effect</i>	- Recommendation that procedure or treatment is useful/effective - Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	- Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective - Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	- Recommendation's usefulness/efficacy less well established - Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	- Recommendation that procedure or treatment not useful/effective, and may be harmful - Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
Level B <i>Limited (2-3) population risk strata evaluated</i>	- Recommendation that procedure or treatment is useful/effective - Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies	- Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective - Some conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies	- Recommendation's usefulness/efficacy less well established - Greater conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies	- Recommendation that procedure or treatment not useful/effective, and may be harmful - Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies
Level C <i>Very limited (1-2) population risk strata evaluated</i>	- Recommendation that procedure or treatment is useful/effective - Only expert opinion, case studies, or standard-of-care	- Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective - Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care	- Recommendation's usefulness/efficacy less well established - Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care	- Recommendation that procedure or treatment not useful/effective, and may be harmful - Only expert opinion, case studies, or standard-of-care

Gibbons R J et al. Circulation 2003;107:2979-2986

BIÓPSIA HEPÁTICA (Biópsia do Fígado) – ESCLARECIMENTOS

1 - O QUE É UMA BIÓPSIA DE FÍGADO?

Biópsia de fígado é um procedimento utilizado para se retirar uma pequena porção de tecido hepático que será examinado sob microscópio e identificara as causas ou o estágio da doença hepática.

2. COMO É FEITA A BIÓPSIA DE FÍGADO?

Consiste na retirada de uma pequena amostra de tecido do fígado através de uma punção feita com agulha na área determinada pelo exame físico, realizado pelo médico. O local será anestesiado e o procedimento terá a duração de segundos.



3. O QUE EU SENTIREI?

Sentirá ardor no local ao ser injetado o anestésico, uma pressão e uma leve dor "funda". Após o procedimento, você poderá sentir dor localizada, podendo se estender até o ombro direito e algum desconforto para respirar. Se isso ocorrer, comunique à equipe de enfermagem que administrará a medicação necessária.

4. QUANDO A BIÓPSIA É NECESSÁRIA?

A biópsia hepática é utilizada para:

- diagnosticar ou confirmar a causa de doenças agudas ou crônicas do fígado;
- diagnosticar tumores;
- controlar a evolução das doenças hepáticas já existentes e em tratamento;
- controlar a evolução dos pacientes que já foram transplantados do fígado.

5. COMO DEVO ME PREPARAR PARA A BIÓPSIA DE FÍGADO?

No dia da biópsia, conte ao médico todas as **alergias** que você tem e se você está tomando algum **medicamento**. Também é importante contar se você tem algum **problema de sangramento** e/ou se está **grávida**. O exame de **coagulação** e **as plaquetas** serão obrigatórios para você fazer o exame. **Você deverá autorizar o exame usando o termo de consentimento em anexo.**

No dia da biópsia você **pode tomar um desjejum leve (chá/bolacha) às 07:00h**. Interrompa o uso de todos medicamentos que interferem com a coagulação como: AAS, aspirina, anti-inflamatórios, pelo menos 5 dias antes do exame e heparina, warfarin pelo menos 2 dias antes, ou consulte seu médico antes. Venha **acompanhado** e, caso dirija, traga alguém para **voltar dirigindo para você**. Após o exame, caso não ocorram complicações, você será liberado em 1 a 2 horas.

- **TOMAR: DIMETICONA 60 GOTAS COM ÁGUA, NO DIA ANTERIOR AO EXAME, AS 8 h, 16h e 24h.**

6. QUAIS SÃO OS RISCOS DA BIÓPSIA DO FÍGADO?

Os riscos são mínimos e na maior parte das vezes ocorre pequeno sangramento local, dor leve na região do abdome e certo incômodo. Geralmente, o paciente com boa coagulação e em situação clínica favorável, colaborativo, tem grande sucesso no procedimento

É muito importante que você colabore com o médico, mantendo-se tranquilo e na posição que for orientado pois isso reduz o risco de acidentes.

7. CUIDADOS APÓS O EXAME

- **REPOUSO POR 24 HORAS**, pode andar e movimentar-se
- **DIETA LEVE E LÍQUIDOS POR 24 HORAS**
- **NÃO DIRIGIR POR 24 HORAS**
- **NÃO ERGUER PESOS POR 48 HORAS**
- **Solicite atestado médico se necessário**
- **Na impossibilidade de comparecimento, favor avisar com antecedência**
- **VOCÊ SERÁ COMPLETAMENTE ESCLARECIDO SOBRE TUDO ISSO PESSOALMENTE COM A ENFERMEIRA OU SEU MÉDICO.**

**TERMO DE ESCLARECIMENTOS, CIÊNCIA E CONSENTIMENTO
PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA PERCUTÂNEA
("CONSENTIMENTO INFORMADO")**

Por este instrumento, eu _____, RGHC _____
(nome legível, completo e por extenso do paciente)

ou seu responsável, _____,
(nome legível, completo e por extenso do responsável)

declara :

1. recebi por escrito todas as explicações necessárias sobre os motivos, indicações e riscos da BIÓPSIA HEPÁTICA, bem como estou ciente que tenho o direito de optar por não realizar o procedimento, arcando com os riscos e/ou benefícios de não ser tomada nenhuma atitude terapêutica diante da natureza da(s) enfermidade(s) diagnosticada(s);
2. estou ciente de que, durante o(s) exame(s) e/ou procedimento(s) : BIÓPSIA HEPÁTICA para tentar diagnosticar ou melhorar a(s) minha(s) condição(ões) poderá(ão) apresentar-se outra(s) situação(ões) ainda não diagnosticadas pelo(s) exame(s) acima referido(s), assim como também poderá(ão) ocorrer situação(ões) imprevisível(eis) ou fortuitas;
3. estou ciente que em procedimentos médicos invasivos, como o citado, podem ocorrer complicações, mas estas são raras, conforme li no anexo explicativo. Pode ocorrer sangramento e dor após a biópsia. Isto é mínimo e raramente há necessidade de internação, transfusões sanguíneas ou cirurgia. Complicações maiores são raras, mas podem acontecer, mesmo que o procedimento tenha sido realizado sob os mais rigorosos padrões técnicos.
4. estou ciente de que para realizar o procedimento acima especificado será necessário o emprego de anestesia local, com lidocaína, que será administrada pelo próprio médico que realiza a BIÓPSIA HEPÁTICA. Compreendo e aceito que a administração de ANESTÉSICOS via subcutânea pode causar complicações, ainda que isso seja bastante infrequente.
5. por livre iniciativa autorizo que o(s) procedimento(s) seja(m) realizado(s) da forma como foi exposto no presente termo, excetuando-se os procedimentos necessários para tentar solucionar as situações imprevisíveis, emergenciais, as quais deverão ser conduzidas e resolvidas de acordo com a concretude singular de cada evento.
6. esta autorização é dada ao(a) médico(a) DR XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (CRM XXXXXXXX) bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s) a intervir no(s) procedimento(s) e de acordo com o seu julgamento profissional, quanto à necessidade de co-participação.
7. tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao procedimento, após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura.
8. consinto, portanto, ao médico supra identificado a realizar o procedimento e permito que utilize seu julgamento técnico para que sejam alcançados os melhores resultados possíveis através dos recursos conhecidos na atualidade pela Medicina e disponíveis no local onde se realiza o tratamento.

Botucatu, ____ de ____ de 20 ____.

(assinatura do paciente)

(Nome e assinatura do(a) responsável) pelo(a) paciente)

No caso de pacientes menores, ou que tenham responsáveis legais, ou não possam assinar este documento

Testemunho que este documento foi assinado pela pessoa acima identificada

1) _____
(assinatura)

(nº do documento de identidade)

(nome completo e legível)

(endereço)

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os riscos, os benefícios e as alternativas para o tratamento (s)/procedimento(s) acima descritos.

Data: ____/____/____

Assinatura do médico - CRM

**Potencial
Hepatotóxico**

Medicamentos	Presente	Ausente	Frequência maxima%	Tipo lesão predominante
Aas		x		
Acarbose	x		17,7	Hepatite aguda
Aldactone		x		
Alenia (Fumarato de formoterol)		x		
Anastrozol		x		
Anlodipina	x		12,8	Hepatite colestática
Antiinfla		x		
Atensina		x		
Atorvastatina	x		24	Hepatite aguda, Hepatite colestática
Azucom (Gliclazida)	x		Desprezível	Hepatite aguda
Benerva		x		
Benuron (Paracetamol)		x		
Bromazepam		x		
Bromazepam		x		
Brometo de piveten (Pinaverum)		x		
Bromoprida		x		
Budesonida		x		
Bupropiona		x		
Buscopan		x		
Cálcio sandor		x		
Calcitriol		x		
Captopril		x		
Cilostazol		x		
Ciprofibrato	x		7,7	Hepatite aguda
Citalopran	x		5,3	Hepatite aguda
Clopidogrel		x		
Clorana		x		
Daonil A47		x		
Diazepan		x		
Diclofenaco		x		
Digoxina		x		
Dioram triplo (Ibuprofeno, Metamizol)		x		
Diutiasem (Diurético)		x		
Domperidona		x		
Dompliv (domperidona)		x		
Enalapril	x		2,8	Hepatite aguda

Equilid (Supirida)		x		
Fluoxetina	x		12,5	Hepatite aguda
Furosemida		x		
Ginko biloba		x		
Hidroclorotiazida		x		
Ibuprofeno		x		
Izordil (dinitrato de isossorbida)		x		
Labirin (Betaistina)		x		
Levotiroxina		x		
Losartan	x		20	Hepatite aguda
Luftal		x		
Mesalazina	x		21	Hepatite aguda
Metformina		x		
Motilium		x		
Naprix (Ramipril)		x		
Natrilix (Indapamida)		x		
Nimodipina	x		2,7	Hepatite aguda
Nortepilina (Nortripitilina)		x		
Omeprazol		x		
Oscal		x		
Pantocal (Pantoprazol)		x		
Paracetamol		x		
Paroxetina		x		
Profenid		x		
Propranolol		x		
Puran (Levotiroxina)		x		
Ranitidina	x		18,6	Hepatite aguda
Rivotril (Clonazepan)		x		
Selozok (Metoprolol)		x		
Sertralina (Cloridrato de sertralina)		x		
Sinvastatina	x		52	Hepatite aguda
Tamoxifeno	x		20	Hepatite aguda
Tandrilax		x		
Valeriana		x		
Venalot (Benzopirona e Troxerrutina)		x		

Software Hepatox versão 1.2.0/07-2-13, autor Pierre Chaillet e Michel Biour.

Centre Regional de Pharmacovigilance Hôpital Saint-Antoine, Paris