

**Anderson de Souza Bruno**

**Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica  
em mulheres na pós-menopausa**

**Dissertação de mestrado**

**Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas  
Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahas Neto**

**Botucatu  
2013**

**Anderson de Souza Bruno**

**Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica  
em mulheres na pós-menopausa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação  
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de  
Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu-  
UNESP, para obtenção do título de Mestre na área de  
Tocoginecologia.

**Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas**  
**Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahas Neto**

**Botucatu**  
**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Bruno, Anderson de Souza.

Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa / Anderson de Souza Bruno. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Petri Nahas

Coorientador: Jorge Nahas Neto

Capes: 40101150

1. Pós-menopausa. 2. Fígado – Doenças – Diagnóstico. 3. Mulheres – Doenças. 4. Obesidade. 5. Resistência à insulina. 6. Síndrome metabólica.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica; Menopausa; Obesidade abdominal; Resistência à insulina; Síndrome metabólica.



*Dedicatória*

*Dedico esse trabalho à Santa Casa de  
Misericórdia de Belo Horizonte*

*Pela respeitosa instituição de atendimento  
médico e ensino.*

*Por ter me recebido há mais de 10 anos como  
médico do corpo clínico, onde tenho o prazer de a  
cada dia buscar fazer o meu melhor no  
atendimento às pacientes, na orientação aos  
residentes e aos internos.*

*Nestes anos, manter a grandeza desta instituição  
que abrigou inúmeros médicos ilustres tem sido  
minha meta. A retribuição da Santa Casa ao  
meu crescimento profissional não tem sido  
menor.*

*Ao completar esta fase com este total apoio  
aproveito para reafirmar meu compromisso com  
esta casa.*

---



## *Agradecimentos*

*A Deus!*

*Imensamente a Unesp Botucatu pelo acolhimento e profícuo aprendizado, a todos os profissionais da instituição envolvidos na pós-graduação, em especial à Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas, que mais que orientadora se mostrou um norte para a minha carreira científica e exemplo de dedicação e excelência próprias desta instituição.*

*Ao meu amigo Márcio Alexandre, sempre atento e cuidadoso, que me apresentou à Faculdade de Botucatu e a este mundo científico. Pela parceria que desenvolvemos neste período de estudo que levaremos para a vida.*

*Aos colegas de trabalho, especialmente Dr. João Fernando, aos médicos residentes e internos que me apoiaram de várias formas.*

*Aos amigos e familiares pela presença e segurança que me transmitiram, principalmente Erwin, Santos e Patrícia.*

*E em especial às pacientes que carinhosamente e pacientemente cederam seu tempo e realizaram toda a proposta deste trabalho .*

---



## *Sumário*



|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Lista de Abreviaturas.....</b>                               | <b>10</b> |
| <b>Resumo.....</b>                                              | <b>13</b> |
| <b>Abstract.....</b>                                            | <b>16</b> |
| <b>1. Introdução.....</b>                                       | <b>19</b> |
| 1.1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcohólica (DHGNA).....      | 20        |
| 1.2. Prevalência da DHGNA.....                                  | 21        |
| 1.3. Fisiopatologia da DHGNA.....                               | 23        |
| 1.4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DHGNA.....         | 26        |
| 1.5. DHGNA e Menopausa .....                                    | 32        |
| 1.6. Conclusão.....                                             | 35        |
| <b>2. Objetivos.....</b>                                        | <b>45</b> |
| 2.1. Objetivo Geral.....                                        | 46        |
| 2.2. Objetivos Específicos.....                                 | 46        |
| <b>3. Publicação.....</b>                                       | <b>47</b> |
| 3.1. Artigo .....                                               | 47        |
| <b>4. Conclusões.....</b>                                       | <b>79</b> |
| <b>5. Anexos.....</b>                                           | <b>81</b> |
| 5.1. Anexo I – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....  | 82        |
| 5.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 83        |

---



## *Lista de Abreviaturas*

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| <b>AGL –</b>    | Ácidos Graxos Livres                            |
| <b>ALT –</b>    | Alanino aminotransferase                        |
| <b>AST –</b>    | Aspartato aminotransferase                      |
| <b>CC –</b>     | Circunferência da cintura                       |
| <b>CEM-</b>     | Centro de Especialidades Médicas                |
| <b>CDC –</b>    | <i>Center of Disease Control</i>                |
| <b>DCV –</b>    | Doença Cardiovascular                           |
| <b>DHGNA –</b>  | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica         |
| <b>EHNA –</b>   | Esteato-Hepatite Não Alcoólica                  |
| <b>FA –</b>     | Fosfatase alcalina                              |
| <b>GGT-</b>     | Gamaglutamiltransferase                         |
| <b>HDL –</b>    | <i>High density lipoprotein</i>                 |
| <b>HOMA-</b>    | <i>Homeostatic Model Assesment</i>              |
| <b>IBGE -</b>   | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| <b>IDF -</b>    | <i>International Diabetes Foundation</i>        |
| <b>IL-6 –</b>   | Interleucina 6                                  |
| <b>LDL –</b>    | <i>Low density lipoprotein</i>                  |
| <b>NAFLD-</b>   | <i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>         |
| <b>NCEP –</b>   | <i>National Cholesterol Education Program</i>   |
| <b>OR -</b>     | <i>Odds Ratio</i>                               |
| <b>PAI -1 -</b> | inibidor do ativador do plasminogênio 1         |
| <b>POF –</b>    | Pesquisa de Orçamentos Familiares               |
| <b>RI –</b>     | Resistência à Insulina                          |
| <b>RM –</b>     | Ressonância magnética                           |

---

|                                  |                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>SM –</b>                      | Síndrome Metabólica                  |
| <b>TC –</b>                      | Tomografia computadorizada           |
| <b>TH –</b>                      | Terapia Hormonal                     |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> –</b> | Fator de Necrose Tumoral alfa        |
| <b>US –</b>                      | Ultrassonografia                     |
| <b>VLDL –</b>                    | <i>Very low density lipoproteins</i> |
| <b>WHO -</b>                     | <i>World Health Organization</i>     |

# *Resumo*



**Objetivo:** avaliar a ocorrência e os fatores de risco da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Estudo clínico, transversal, envolvendo 188 mulheres na pós-menopausa (idade  $\geq 45$  anos e amenorréia  $\geq 12$  meses) acompanhadas em Ambulatório de Especialidades de Belo Horizonte de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Critérios de não inclusão foram: doença hepática (hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumor); uso de drogas que afetam o metabolismo hepático; etilistas; antecedente de HIV ou câncer; e obesidade mórbida. A DHGNA foi diagnosticada por meio da ultrassonografia abdominal. Foram realizadas avaliações clínicas, antropométricas (índice de massa corpórea, IMC e circunferência da cintura, CC) e bioquímicas. Para análise estatística foram empregados os testes de *t-student*, distribuição Gama, Qui-Quadrado, regressão logística (*odds ratio*-OR). **Resultados:** Das pacientes incluídas no presente estudo, 38,8% (73/188) apresentaram diagnóstico de esteatose hepática, sendo considerada leve em 45,2% (33/73) das pacientes, moderada em 42,5% (31/73) e, grave em 12,3% (9/73). As mulheres com DHGNA apresentaram valores pressóricos e CC elevados, e o IMC compatível com obesidade ( $31.5 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p < 0.05$ ). Assim como, os valores médios de LDL, triglicerídeos, glicemia, insulina, ALT/TGP foram significativamente superiores as mulheres sem esteatose (controle) ( $p < 0,05$ ). Os valores médios do HOMA-IR indicaram resistência à insulina apenas no grupo com a DHGNA ( $6.1 \pm 4.6$  vs  $2.4 \pm 1.4$  no controle;  $p < 0.05$ ). Encontrou-se diferença quanto à presença de síndrome metabólica (SM), detectada em 93.1% das mulheres com DHGNA e em 46.1% no controle ( $p < 0.05$ ). Em análise multivariada, ajustada para idade e peso, as variáveis consideradas de risco para o desenvolvimento da DHGNA foram: circunferência da cintura elevada (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.13); insulinemia (OR 1.12, IC 95% 1.05-

---

1.19); HOMA-IR (OR 3.81, IC95% 2.01-7.13); e presença de SM (OR 8.68, IC 95% 3.3-24.1). **Conclusões:** A doença hepática gordurosa não alcoólica apresentou elevada ocorrência entre mulheres na pós-menopausa. A presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram indicadores do risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; Menopausa; Obesidade abdominal; Resistência à insulina; Síndrome metabólica.

---

# *Abstract*





**Objective:** to evaluate the prevalence and the risk factors of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Brazilian postmenopausal women. **Method:** In this cross-sectional study, 188 women (age  $\geq 45$  years and amenorrhea  $\geq 12$  months) followed the Belo Horizonte Specialty Clinic from January 2011 to August 2012, were included. Exclusion criteria were: liver disease (hepatitis B and C, cholestatic disease, liver insufficiency and tumor), use of drugs that affect the liver metabolism; alcoholics; HIV or cancer history; and morbid obesity. NAFLD was diagnosed by abdominal ultrasound. Clinic, anthropometric (body mass index, BMI and waist circumference, WC) and biochemical variables were measured. The student t-test, Gamma distribution, Chi-square test and logistic regression (odds ratio-OR) were used for the statistic analysis.

**Results:** Of the 188 women, 38.8% had NAFLD. In 45.2% (33/73) of those patients, the steatosis was considered mild, in 42.5% (31/73) moderate and severe in 12.3% (9/73). Blood pressure, WC, BMI, LDL, triglycerides, glucose, insulin, alanine aminotransferase (AST) were significantly higher in NAFLD patients when compared without NAFLD women (control group) ( $p < 0.05$ ). The HOMA-IR average values showed insulin resistance only in the NAFLD group ( $6.1 \pm 4.6$  vs  $2.4 \pm 1.4$  in control,  $p < 0.05$ ). The metabolic syndrome (MetS) was detected in 93.1% of women with NAFLD, and in 46.1% of control ( $p < 0.05$ ). In multivariate analysis, adjusted for age and weight, the variables considered at risk for the development of NAFLD were: high WC (OR 1.07, 95% CI 1.01-1.13); plasma insulin (OR 1.12, 95% CI 1.05-1.19), HOMA-IR (OR 3.81, 95% CI 2.01-7.13), and presence of MetS (OR 8.68, 95% CI 3.3-24.1). **Conclusions:** Nonalcoholic fatty liver disease showed high prevalence among

---

Brazilian postmenopausal women. The presence of metabolic syndrome, abdominal obesity and insulin resistance were indicators of risk for the development of hepatic steatosis.

**Keywords:** Menopause; Nonalcoholic fatty liver disease; Abdominal obesity; Insulin resistance; Metabolic Syndrome.

---



## *1. Introdução*

A prevalência de obesidade em adultos brasileiros vem aumentando nos últimos anos. Segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009, realizada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) em parceria com o Ministério da Saúde, o excesso de peso entre mulheres brasileiras aumentou de 28,7% em 1974-75 para 48% em 2008-09; e a obesidade cresceu duas vezes de 8% para 16,9% (IBGE, 2008-2009). Seguindo tendência mundial, recentes publicações de dados norte-americanos, observaram que aproximadamente 36% das mulheres foram consideradas sobrepesos ou obesas (Flegal et al, 2012; Livingston & Zylke, 2012). Importante salientar que associado à obesidade detecta-se aumento da presença de doenças crônicas não transmissíveis, tais como o diabetes tipo II, síndrome metabólica (SM), doenças cardiovasculares (DCV) e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) (Bray, 2004; Kowdley & Caldwell, 2006; Niederau, 2012).

### **1.1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)**

A DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em países ocidentais (Angulo, 2002; Kowdley & Cadwell, 2006). É conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicerídeos, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos (Mendes, 2006; Torres et al, 2012). De acordo com o grau de infiltração gordurosa dos hepatócitos, a DHGNA pode ser graduada em leve se menos de 30% de infiltração dos hepatócitos, moderada quando a infiltração atinge 60% dos hepatócitos e grave quando a infiltração ultrapassa 60% dos mesmos (Niederau, 2012). A DHGNA inclui espectro desde simples esteatose à esteatohepatite não alcoólica (EHNA) que é definida pela presença de infiltrado inflamatório, necrose celular, balonização dos hepatócitos e a presença de fibrose e cirrose, que finalmente pode

---

evoluir para carcinoma hepatocelular (Adams et al, 2005; Liou & Kowdley, 2006; McCullough, 2006). O diagnóstico de DHGNA requer a exclusão do uso abusivo de álcool. Existe controvérsia do limite máximo de consumo de álcool que não causaria doença hepática. De acordo com a literatura esse limite diário é inferior a 20 gramas para as mulheres e, 30 gramas para homens (Stefan et al, 2008; Ratziu et al, 2010; Niederau, 2012). Na prática significaria o consumo de nove latas de cerveja ou oito doses de uísque ou 1,5 litros de vinho por semana (Mendes, 2006).

A DHGNA pode ser dividida didaticamente em duas classes, primária e secundária. A primária está associada geralmente com os aspectos da SM, como obesidade, diabetes, dislipidemias e resistência insulínica (RI) ou na ausência de outras causas identificáveis (Ratziau et al, 2010). A DHGNA secundária está relacionada a outras causas, como história prévia de cirurgias abdominais (“Bypass” jejunoileal, bariátricas), uso de substâncias hepatotóxicas (glicocorticóides, amiodarona, tamoxifeno, diltiazem, antiretrovirais), doenças metabólicas (lipodistrofia, Doença de Weber-Christian) ou outras (hepatites, infecção pelo HIV) (Clark, 2006; Paskos & Paletas, 2009).

## **1.2. Prevalência da DHGNA**

A maioria dos estudos de prevalência da DHGNA se baseia em dados obtidos de informações de determinada população e/ou pelos dados advindos dos critérios diagnósticos, como dosagens enzimáticas e/ou métodos de imagem, especificamente a ultrassonografia (US). Na população norte-americana, de ambos os sexos, a prevalência varia de 3% a 24%, sendo que a maioria das estimativas está entre 6% e 14% (Clark,

---

2006; Niederau, 2012). Estudo epidemiológico no Japão encontrou prevalência de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa (Kojima et al, 2003). No Brasil há poucos dados sobre a prevalência da DHGNA na população geral. Em estudo realizado na Bahia, com 217 pacientes obesos assintomáticos, idade entre 15-57 anos, encontrou-se esteatose hepática ao ultrassom de 52,2% (Araújo et al, 1998). Em população de Brasília, de ambos os sexos (n=139), idade acima dos 55 anos, a prevalência foi de 35,2% (Karnikowski et al, 2007). Em pesquisa realizada no Rio de Janeiro, com 60 pacientes (37-71 anos), a ocorrência foi de 37,0% (Soler et al, 2008). Em análise retrospectiva de 3156 exames ultrassonográficos de abdômen superior, a DHGNA foi descrita em 18% dos laudos (Matteoni et al, 2011). Em população especial de 144 obesos classe III, idade de 19-64 anos, a prevalência foi de 75,0% em homens e de 69,3% em mulheres (Chaves et al, 2012). Contudo, não há estudos especificamente em mulheres na pós-menopausa.

A prevalência em populações especiais tem grande variação; em dados de necropsia pode chegar a 20%; em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica ocorre em 84-96% e entre diabéticos pode estar presente em 75% dos casos (Clark, 2006; Mendes, 2006; Torres et al, 2012). Pacientes diabéticos com DHGNA têm maior prevalência de DCV quando comparados aqueles não diabéticos com DHGNA; o diabetes por si é considerado fator independente de fibrose hepática avançada (Torres et al, 2012). Em estudo conduzido em população italiana, a prevalência de esteatose hepática, diagnosticada pela ultrassonografia, foi de 16,4% entre pacientes não obesos e não alcoólatras, de ambos os sexos (Bellentani et al, 2000). Em estudo prospectivo realizado em pacientes assintomáticos com idade variando de 28 a 70 anos, a prevalência de

---

DHGNA diagnosticada por meio do ultrassom e biópsia hepática, foi de 46% (Williams et al, 2011). Em recente estudo espanhol realizado com 696 pacientes de ambos os sexos, os autores encontraram prevalência geral de 26,4% e entre os pacientes com SM, a prevalência variou de 43-64% (Caballeria et al, 2012).

### **1.3. Fisiopatologia da DHGNA**

O modelo inicialmente proposto em 1998 para explicar a fisiopatologia do desenvolvimento da DHGNA foi chamado “modelo dos dois golpes” (*two hits*) (Day & James, 1998) (Figura 1). O primeiro golpe seria determinado pela resistência periférica à insulina. Após a ligação da insulina ao seu receptor, este adquire atividade quinase e fosforila os substratos protéicos (do receptor) em tirosina que posteriormente culmina no estímulo para a translocação das vesículas do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana celular, aumentando a captação de glicose. Na resistência à insulina (RI) há bloqueio na fosforilação do receptor, impedindo a entrada de glicose para o interior da célula (McCullough, 2006; Paskos & Paletas, 2009). Mediante esse quadro de dificuldade de utilização da glicose, cria-se estado de hiperinsulinemia compensatória e, aumento da atividade lipolítica com a finalidade de utilizar a gordura como fonte alternativa de energia. Em função da elevação da atividade lipolítica, ocorre aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado (Mendes, 2006; McCullough, 2006; Paskos & Paletas, 2009). No fígado, AGL podem seguir dois caminhos: a oxidação para o fornecimento de energia alternativa (que ocorre nas mitocôndrias) ou a esterificação com consequente formação de triglicerídeos. A hiperinsulinemia e a inibição da lipase lipoprotéica, decorrentes da RI, atuam conjuntamente, determinando acúmulo de triglicerídeos no citoplasma do hepatócito,

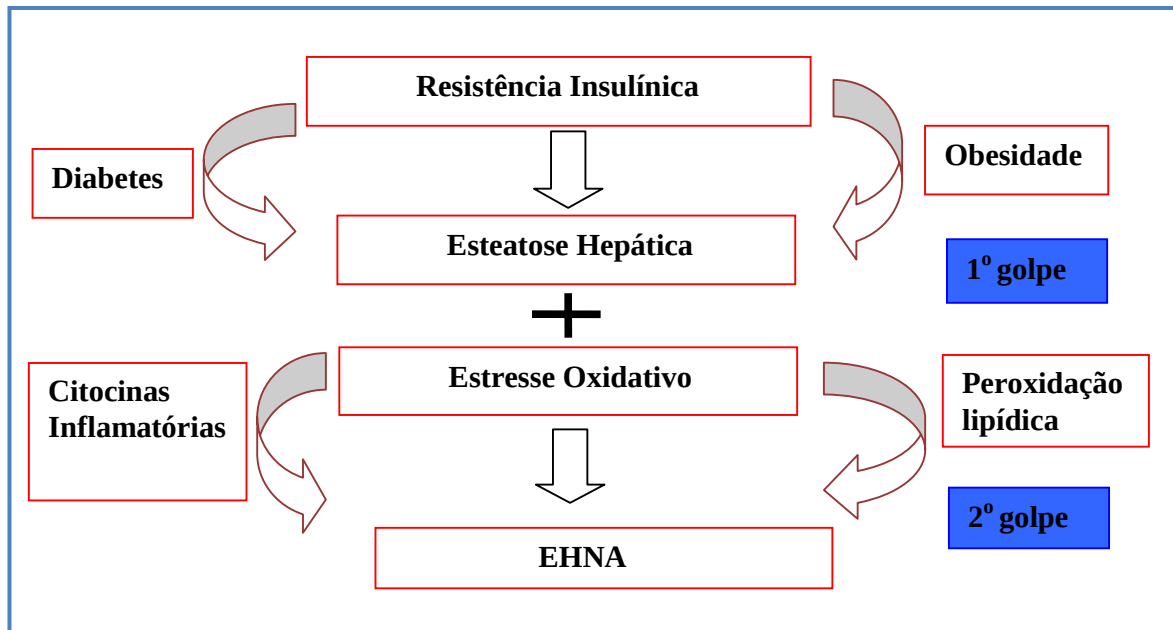
---

culminando com o posterior desenvolvimento da esteatose hepática. Assim, o primeiro “golpe” estaria deflagrado (McCullough, 2006; Hijona et al, 2010). O segundo golpe seria proveniente do estresse oxidativo, decorrente do acúmulo progressivo de gordura no citoplasma dos hepatócitos. As citocinas, a hiperinsulinemia e a peroxidação lipídica têm sido aventadas como possíveis fatores etiológicos para a produção do estresse oxidativo (Angulo, 2002; Madan et al, 2006; McCullough, 2006; Paskos & Paletas, 2009; Dowman et al, 2010; Hijona et al, 2010).

O desenvolvimento da esteatose hepática é dependente do fluxo de AGL, principalmente derivados da lipólise dentro dos adipócitos (hidrólise dos ácidos graxos e glicerol dos triglicerídeos), e em menor escala dos lipídios provenientes da dieta. O desenvolvimento da RI no tecido adiposo é primordial para o aumento do fluxo de AGL para o fígado (Petta et al, 2009; Torres et al, 2012). Estes por sua vez, são também capazes de se ligar aos receptores do sistema imune, tais como os “*Toll-Like*”, ativar a apoptose celular, induzir estresse oxidativo, produzir citocinas e espécies reativas de oxigênio e, diretamente interferir com a sinalização da insulina (Jarrar et al, 2008; Petta et al, 2009; Dowman et al, 2010). Entretanto, somente parte dos pacientes com RI desenvolve DHGNA, sugerindo que a predisposição genética juntamente com fatores ambientais tem papel relevante (Petta et al, 2009).

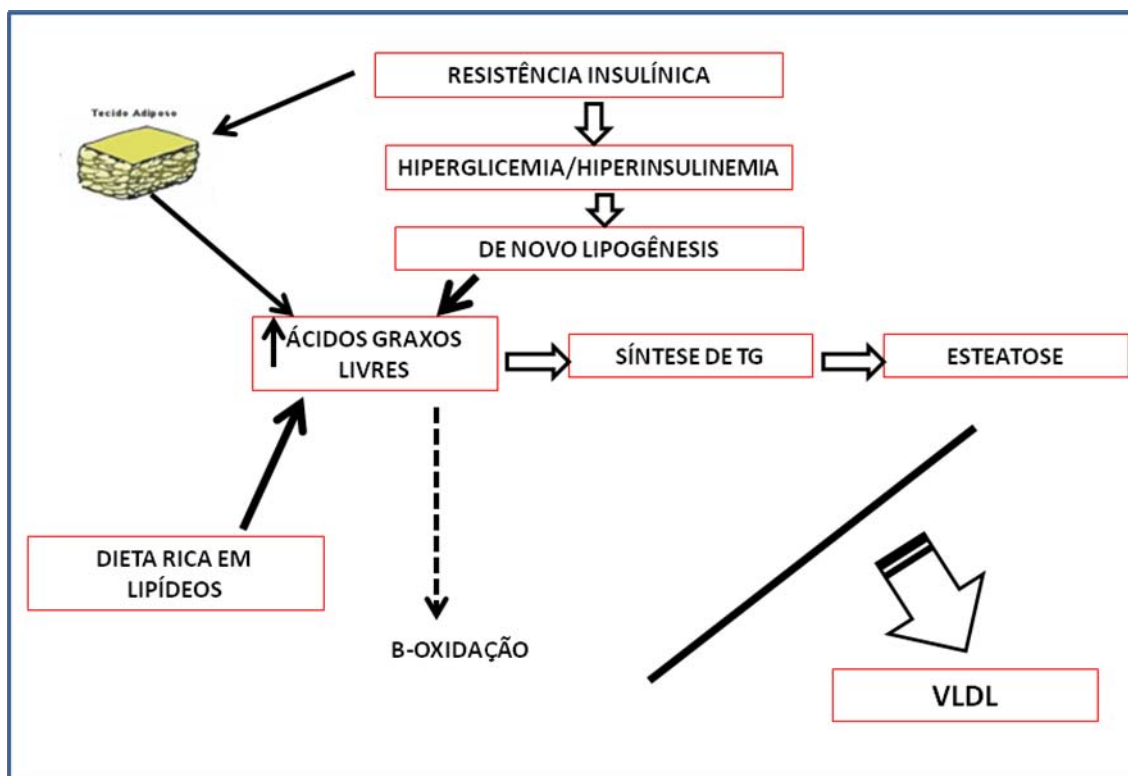
---





**Figura 1:** Modelo dos dois golpes (“two hits”) no desenvolvimento da DHGNA (Day & James, 1998).

O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano hepático, aumentando o estresse oxidativo por meio da ativação de vias inflamatórias. O estresse oxidativo reduz a capacidade proliferativa dos hepatócitos maduros, resultando em recrutamento de outras vias para a regeneração hepática, fortemente correlacionada com o desenvolvimento de fibrose e carcinogênese hepatocelular (Dowman et al, 2010). Portanto, a DHGNA se desenvolve como consequência de múltiplos “golpes” (*Multi Hit Hypothesis*), sendo que o inicial seria o defeito no metabolismo dos AGL (Polyzos et al, 2010). O acúmulo de gordura no fígado pode ocorrer como resultado do aumento da síntese e do fornecimento (ingestão), e diminuição da excreção ou da oxidação (Stefan et al, 2008) (Dowman et al, 2010) (Figura 2).



**Figura 2:** Mecanismos do acúmulo de gordura hepática (Dowman et al, 2010).

#### 1.4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DHGNA

A resistência insulínica - definida como falência dos órgãos-alvos em responder normalmente à ação da insulina - tem papel fundamental na fisiopatologia da DHGNA, que é realçada pela obesidade e diabetes tipo II (Pittas et al, 2004; McCullough, 2006). A grande maioria das pacientes com DHGNA é assintomática. Em aproximadamente 20% dos casos encontra-se desconforto e sensação de peso no hipocôndrio direito. Não há sinais patognomônicos no exame físico, e em 50% dos casos observam-se obesidade e hepatomegalia (Adams & Talwalkar, 2006). Uma vez desenvolvida a esteatose hepática pode permanecer como condição benigna ou progredir para EHNA (McCullough, 2006). A forma de apresentação mais comum é o achado ecográfico de esteatose hepática ou a elevação nos valores séricos das aminotransaminases - alanina

aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) - detectadas em exames de rotina. Entretanto, as aminotransaminases estão normais em mais da metade dos pacientes com DHGNA e, portanto, não podem ser utilizadas isoladamente para diferenciar esteatose simples de esteatohepatite. Os valores de gamaglutamiltransferase (GGT) podem estar elevados nos pacientes com DHGNA e tem sido associado com fibrose avançada (Oh et al, 2008) (Dowman et al, 2011; Torres et al, 2012). Em estudo prospectivo com 230 pacientes com DHGNA, os autores observaram que valores de GGT cinco vezes acima do limite superior da normalidade estavam associados com idade avançada, diabetes e, maior grau de fibrose (por meio de biópsia hepática) (Francque et al, 2011). A fosfatase alcalina (FA) pode aumentar (geralmente menor que duas vezes o limite superior da normalidade) em 38-70% dos casos. Os valores de ferritina podem estar elevados em 20-50% dos pacientes e a saturação da transferrina (acima de 55%) em 5-10% dos casos (Rector et al, 2008).

Entre os métodos de imagem para o diagnóstico, o mais utilizado é a ultrassonografia (US) abdominal, e em menor frequência a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). A esteatose hepática causa aumento da ecogenicidade do fígado ao ultrassom, contrastada com a baixa ecogenicidade do córtex renal ou baço (Figuras de 3 a 8). As vantagens da US hepática incluem segurança, baixo custo e reprodutibilidade (Saadeh et al, 2002). A sensibilidade da US no diagnóstico da esteatose hepática varia de 60-94% e a especificidade de 88-95%. De acordo com os estudos, a sensibilidade é diretamente proporcional a infiltração gordurosa do fígado (Rector et al, 2008). Em recente metanálise, os autores demonstraram que US é técnica de imagem confiável na detecção da esteatose hepática, comparada com a histologia, apresentando sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% para detecção de

---

esteatose com infiltração hepática acima de 20-30%. E que a sensibilidade e a especificidade foram similares entre os três principais métodos de imagem - US, TC e RM - para detecção de esteatose hepática. Os autores sugerem a US como método de escolha para o rastreamento de esteatose hepática em estudos populacionais e na clínica diária (Hernaez et al, 2011). Limitações da técnica incluem a menor sensibilidade na detecção de pequenos graus de esteatose, a baixa acurácia em pacientes com obesidade mórbida e por ser técnica operador-dependente (Strauss et al, 2007; Loria et al, 2010). Embora o diagnóstico da esteatose hepática a princípio possa ser considerado simples, a identificação dos pacientes com esteatohepatite requer a biópsia hepática, considerado o padrão ouro para distinguir as duas entidades, DHGNA e EHNA (AGA, 2002). A biópsia hepática apesar de ser procedimento com raras complicações é, no entanto, invasiva e não altera a estratégia terapêutica na maioria dos casos (Loria et al, 2010). Assim, fatores de risco e marcadores diagnósticos não invasivos têm relevância e devem ser avaliados com objetivo de evitar procedimentos invasivos, caros e de risco para os pacientes.

---



**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica de fígado normal



**Figura 4.** Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática leve



**Figura 5.** Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática moderada.



**Figura 6.** Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave.



**Figura 7.** Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave em comparação com parênquima renal.



**Figura 8.** Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave em comparação com parênquima pancreático.

### 1.5. DHGNA e Menopausa

A prevalência de DHGNA varia de acordo com idade, sexo e etnia. Na população em geral, a prevalência é de 25% e a incidência de dois casos novos por 100 pessoas/ano (Loria et al, 2010). Em mulheres, a DHGNA aumenta com a idade, com maior prevalência entre 40-49 anos, e após a menopausa, sugerindo que o metabolismo dos hormônios esteróides sexuais possa desempenhar papel na patogênese da DHGNA (Torres et al, 2012). Essa maior prevalência da DHGNA em mulheres na pós-menopausa possivelmente estaria ligada às alterações fisiológicas em resposta ao hipoestrogenismo e mudanças na composição corporal (Trujillo & Scherer, 2006; Lee et al, 2009; Suzuki & Abdemalek, 2009). Recente estudo avaliou a relação entre idade, menopausa e DHGNA em 1829 mulheres japonesas. A incidência aumentou com a idade, de 6% na pré-menopausa para 15% na pós-menopausa. A idade, SM e o ganho de peso foram fatores independentes de risco (Hamaguchi et al, 2012). Estudo de corte transversal, estudando a prevalência da DHGNA em 197 mulheres mexicanas na pré e pós-menopausa, demonstraram a doença em 47,2% das mulheres, sendo 32,2% na pre e 57,9% na pós-menopausa. Os autores sugerem que o estrogênio teria papel protetor na DHGNA em mulheres (Gutierrez-Grobe et al, 2010). Estudo experimental demonstrou que a esteatose hepática ocorreu espontaneamente em camundongos aromatase-deficientes (incapazes de produzir estrogênio) e com prejudicada  $\beta$ -oxidação hepatocelular (Jones et al, 2000). Em outro estudo experimental, a reposição de estradiol diminuiu a esteatose hepática e restaurou a função mitocondrial e peroxissomal de  $\beta$ -oxidação (Nemoto et al, 2000). O estradiol é considerado importante antioxidante e, como demonstrado em modelos animais, suprime a fibrose hepática, e atenua a ativação das células estreladas (*hepatic stellate cells*) impedindo a produção de formas

---



reativas de oxigênio (Shimizu & Ito, 2007). Outra importante atividade do estradiol ocorre sobre a expressão hepática dos genes das apoproteínas que resultam na diminuição das concentrações do LDL e aumento do HDL (Gutierrez-Grobe et al, 2010).

Com o advento da menopausa são freqüentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura corporal (Sowers et al, 2007). O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso com a idade (Poehlman et al, 1995). As alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas às modificações na distribuição corporal da massa gordurosa que propriamente ao ganho de peso (Sowers et al, 2007). Há aumento do depósito de gordura do tronco influenciado pelo hipostrogenismo e hiperandrogenismo relativo (Mayes & Watson, 2004). Estudo longitudinal demonstrou aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em mulheres na pós-menopausa em comparação ao menacme. Conseqüentemente associa-se o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdome (Toth et al, 2000). A obesidade androgênica ou abdominal é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico (aumento dos AGL e de triglicerídeos) (Zhang et al, 2008). A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da RI, diabetes tipo II, dislipidemia, e conseqüentemente a síndrome metabólica (SM); importantes marcadores de risco para a DCV, principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa (Mosca et al, 2007; Zhang et al, 2008).

Por outro lado, a DHGNA demonstra estar independentemente associada ao: diabetes tipo II, aumento dos triglicerídeos, redução do HDL, obesidade abdominal e

---

RI. Tais achados estão entre os critérios utilizados no diagnóstico da síndrome metabólica (SM) (Marchesini et al, 2003; Schneider et al, 2006; Caballeria et al, 2008; Paschos & Paleta, 2009). A alteração do metabolismo dos ácidos graxos livres (AGL) é provavelmente o principal fator envolvido na patogênese da hiperglicemia e da dislipidemia associada a SM (Grundy et al., 2005; Kirk & Klein, 2009). O excessivo fluxo de AGL para o fígado, provenientes do tecido adiposo (lipólise), aumenta a produção hepática de triglicerídeos e, elevando seus níveis séricos (hipertrigliceridemia) (Raimundo & Lopes, 2011). A insulina tem importante ação de inibição da lipólise e estimulação da lipoproteína lipase, que contribui na elevação dos triglicerídeos. Quando se desenvolve quadro de RI, mais AGL são produzidos (excessiva atividade lipolítica no tecido adiposo) que por sua vez inibe o efeito antilipolítico da insulina (Eckel et al, 2010). Portanto, a insulina é o principal regulador da atividade lipolítica basal do tecido adiposo. Por sua vez, a RI estimula a lipólise e a liberação de AGL na corrente sanguínea (Kirk & Klein, 2009). O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano e esteatose hepática. A DHGNA pode ser considerada manifestação hepática da SM (Dowman et al, 2010). Em estudo realizado com 26.527 pacientes de ambos os sexos, a prevalência de DHGNA entre as mulheres foi de 15,6%, sendo que a incidência de SM nestas foi de 33,8%, significativamente maior que naquelas sem esteatose hepática (10,62%) (Chen et al, 2008).

---

## 1.6. Conclusão

Dados da literatura são escassos e mostram grande variação na prevalência da DHGNA na população específica de mulheres na pós-menopausa, de 15% a 57% (Chen et al, 2008; Gutierrez-Grobe et al, 2010; Hamaguchi et al, 2012). Assim torna-se importante o reconhecimento da DHGNA, causa comum de doença hepática crônica, especificamente em mulheres na pós-menopausa, como base para o adequado dimensionamento e direcionamento de ações de saúde, sobretudo o estabelecimento de medidas de prevenção primárias e secundárias, com reflexos nos custos socioeconômicos decorrentes do monitoramento e tratamento das pacientes acometidas.

## Referências

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005;129(1):113-21.

Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S34-S38.

AGA (American Gastroenterological Association). American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123:1702-4.

Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1221-31.

---

Araujo LM, De Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab* 1998;24(5):458-62.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132(2):112-7.

Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2583-9.

Caballería L, Auladell MA, Torán P, Pera G, Miranda D, Alumà A, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:44-50

Caballeria L, Pera G, Rodriguez L, Auladell MA, Bernard J, Toran SC. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1007-11.

Chaves GV, Souza DS, Pereira SE, Saboya CJ, Peres WAF. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(3):288-93.

Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(8):616-22.

---

Clark JM. The Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S5-S10.

Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two“hits”? *Gastroenterol* 1998; 114(4):842-5.

Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010;103(2):71-83.

Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome JW. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(5):525-40.

Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375(9710):181-3.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden B K. Prevalence of obesity and trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults,1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):491-7.

Francque S, De Maeght S, Adler M, Deltenre P, de Galocsy C, Orlen H, et al. High prevalence of advanced fibrosis in association with the metabolic syndrome in a Belgian prospective cohort of NAFLD patients with elevated ALT. Results of the Belgian NAFLD registry. *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74(1):9-16.

---

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.

Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role estrogen. *Ann Hepatol* 2010;9(4):402-9.

Hamguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda NM, Fukui N, Kato T. Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in pre-menopausal women. *World J Gastroenterol* 2012;18(3):237-43.

Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatol* 2011;54(3):1082-90.

Hijona E, Hijona L, Arenas JI, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:837419.

IBGE. POF (Pesquisa de Orçamentos Familiares) 2008-2009. <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/> acessado em 26 de outubro de 2012.

Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21.

---

Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12735-40

Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J* 2007;125(6):333-7.

Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and Pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(12):761-5.

Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003;38(10):954-61.

Kowdley KV, Caldwell S. Nonalcoholic Steatohepatitis. A Twenty-First Century Epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S2-S4.

Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1104-10.

Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(suppl1): S11-S16.

Livingston EH, Zylke JW. Progress in Obesity Research. Reasons for Optimism. *JAMA* 2012; 308(11):1162-4.

---

Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. 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;42(4):272–82.

Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):930-5.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatol* 2003; 37:917-23.

Matteoni L, Boente L, Soares D, Leal R, Campos F, Araújo C, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. *Gaz Med Bahia* 2011;81(1):7-9

Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5(4):197-216.

McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(suppl1):S17-S29.

Mendes GS. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. In: R. Dani, *Gastroenterologia Essencial*. Guanabara Koogan; 2006. p. 687-691.

---



Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007;115:1481-1501.

Nemoto Y, Toda K, Ono M, Fujikawa-Adachi K, Saibara T, Onishi S, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1819-1825

Niederau C. NAFLD AND NASH. In: *Hepatology. A Clinical Textbook* (Second ed.); 2012. p. 427-436.

Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):503-22.

Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1):9-19.

Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis* 2009;41(9):615-25.

Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):447-52.

Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Change in energy balance and body composition et menopause. *Ann Intern Med* 1995;123:673-5.

---

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5):365-83.

Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:747861.

Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol* 2010;53(2):372-84.

Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2):185-92.

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123(3):745–50.

Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.

Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2007;37(4):239-47.

---

Soler GLN, Silva AWSM, da Silva VCG, Teixeira RJ. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2008;21(2):94-100.

Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:895–901.

Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29(7): 939-960.

Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *Am J Roentgenol* 2007;189(6):W320–3.

Suzuki A, Abdemalek F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009;5:1-13.

Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:504-11.

Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):837-58.

Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:226-31.

---

Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endoc Rev* 2006; 27(7):762-78.

Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterol* 2011; v. 140: 124-131.

Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality. Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation* 2008;117:1658-1667.

---



## *2. Objetivos*

## **2.1. Geral**

Avaliar a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa.

## **2.2. Específicos**

2.2.1. Verificar a ocorrência da DHGNA em mulheres na pós-menopausa.

2.2.2. Identificar os fatores de risco que favorecem a DHGNA em mulheres na pós-menopausa.

---

## 3. Publicação

### 3.1. Artigo

*Avaliação da doença hepática gordurosa não  
alcoólica em mulheres na pós-menopausa*

*Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Associated  
Risk Factors in Brazilian Postmenopausal Women*

Anderson de Souza Bruno<sup>1</sup>, Eliana Aguiar Petri Nahas<sup>2</sup>, Márcio Alexandre Hipólito  
Rodrigues<sup>1</sup>, Jorge Nahas-Neto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade  
de Medicina de Botucatu – UNESP.

<sup>2</sup> Setor de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

## Resumo

**Objetivo:** avaliar a ocorrência e os fatores de risco da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Estudo clínico, transversal, envolvendo 188 mulheres na pós-menopausa (idade  $\geq 45$  anos e amenorréia  $\geq 12$  meses) acompanhadas em Ambulatório de Especialidades de Belo Horizonte de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Critérios de não inclusão foram: doença hepática (hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumor); uso de drogas que afetam o metabolismo hepático; etilistas; antecedente de HIV ou câncer; e obesidade mórbida. A DHGNA foi diagnosticada por meio da ultrassonografia abdominal. Foram realizadas avaliações clínicas, antropométricas (índice de massa corpórea, IMC e circunferência da cintura, CC) e bioquímicas. Para análise estatística foram empregados os testes de *t-student*, distribuição Gama, Qui-Quadrado, regressão logística (*odds ratio-OR*). **Resultados:** Das pacientes incluídas no presente estudo, 38,8% (73/188) apresentaram diagnóstico de esteatose hepática, sendo considerada leve em 45,2% (33/73) das pacientes, moderada em 42,5% (31/73) e, grave em 12,3% (9/73). As mulheres com DHGNA apresentaram valores pressóricos e da CC elevados, e o IMC compatível com obesidade ( $31.5 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p < 0.05$ ). Assim como, os valores médios de LDL, triglicerídeos, glicemia, insulina, ALT/TGP foram significativamente superiores ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Os valores médios do HOMA-IR indicaram resistência à insulina apenas no grupo com a DHGNA ( $6.1 \pm 4.6$  vs  $2.4 \pm 1.4$  no controle;  $p < 0.05$ ). Encontrou-se diferença quanto à presença de síndrome metabólica (SM), detectada em 93.1% das mulheres com DHGNA e em 46.1% no controle ( $p < 0.05$ ). Em análise multivariada, ajustada para idade e peso, as variáveis consideradas de risco para

---



o desenvolvimento da DHGNA foram: circunferência da cintura elevada (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.13); insulinemia (OR 1.12, IC 95% 1.05-1.19); HOMA-IR (OR 3.81, IC95% 2.01-7.13); e presença de SM (OR 8.68, IC 95% 3.3-24.1). **Conclusões:** A doença hepática gordurosa não alcoólica apresentou elevada ocorrência entre mulheres na pós-menopausa. A presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram indicadores do risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

**Palavras-chave:** Menopausa; Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica; Obesidade abdominal; Resistência à insulina; Síndrome metabólica.

---

## Abstract

**Objective:** to evaluate the prevalence and the risk factors of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Brazilian postmenopausal women. **Method:** In this cross-sectional study, 188 women (age  $\geq 45$  years and amenorrhea  $\geq 12$  months) followed the Belo Horizonte Specialty Clinic from January 2011 to August 2012, were included. Exclusion criteria were: liver disease (hepatitis B and C, cholestatic disease, liver insufficiency and tumor), use of drugs that affect the liver metabolism; alcoholics; HIV or cancer history; and morbid obesity. NAFLD was diagnosed by abdominal ultrasound. Clinic, anthropometric (body mass index, BMI and waist circumference, WC) and biochemical variables were measured. The student t-test, Gamma distribution, Chi-square test and logistic regression (odds ratio-OR) were used for the statistic analysis. **Results:** Of the 188 women, 38.8% had NAFLD. In 45.2% (33/73) of those patients, the steatosis was considered mild, in 42.5% (31/73) moderate and severe in 12.3% (9/73). Blood pressure, WC, BMI, LDL, triglycerides, glucose, insulin, alanine aminotransferase (AST) were significantly higher in NAFLD patients when compared without NAFLD women (control group) ( $p < 0.05$ ). The HOMA-IR average values showed insulin resistance only in the NAFLD group ( $6.1 \pm 4.6$  vs  $2.4 \pm 1.4$  in control,  $p < 0.05$ ). The metabolic syndrome (MetS) was detected in 93.1% of women with NAFLD, and in 46.1% of control ( $p < 0.05$ ). In multivariate analysis, adjusted for age and weight, the variables considered at risk for the development of NAFLD were: high WC (OR 1.07, 95% CI 1.01-1.13); plasma insulin (OR 1.12, 95% CI 1.05-1.19), HOMA-IR (OR 3.81, 95% CI 2.01-7.13), and presence of MetS (OR 8.68, 95% CI 3.3-24.1). **Conclusions:** Nonalcoholic fatty liver disease showed high prevalence among

---

Brazilian postmenopausal women. The presence of metabolic syndrome, abdominal obesity and insulin resistance were indicators of risk for the development of hepatic steatosis.

**Keywords:** Menopause; Nonalcoholic fatty liver disease; Abdominal obesity; Insulin resistance; Metabolic Syndrome.

---

## Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em países ocidentais<sup>1-3</sup>. É conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicerídeos, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos<sup>4</sup>. A prevalência de DHGNA varia de acordo com idade, sexo e etnia. Na população em geral, a prevalência está em torno de 15% a 25% e a incidência de dois casos novos/100 pessoas/ano<sup>2,5</sup>. No Brasil há poucos dados sobre a prevalência geral da DHGNA, com variação de 35,2% a 69,3%, a depender da população avaliada<sup>6-10</sup>. Em mulheres há vários fatores associados à DHGNA como faixa etária, obesidade e síndrome metabólica (SM)<sup>11</sup>. A doença hepática aumenta com a idade, tendo maior prevalência entre 40-49 anos, e após a menopausa, sugerindo que o metabolismo dos hormônios esteróides sexuais possa desempenhar papel na patogênese da DHGNA em mulheres<sup>4</sup>. A maior prevalência da DHGNA em mulheres na pós-menopausa possivelmente estaria ligada às alterações fisiológicas em resposta ao hipoestrogenismo e mudanças na composição corporal<sup>3,12,13</sup>. Recente estudo avaliou a relação entre idade, menopausa e DHGNA em 1829 mulheres japonesas. A incidência aumentou com a idade, de 6% na pré-menopausa para 15% na pós-menopausa. A idade, a presença de SM e o ganho de peso foram fatores independentes de risco para a esteatose hepática<sup>11</sup>.

Com o advento da menopausa são freqüentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura corporal<sup>14</sup>. Há aumento do depósito de gordura do tronco influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo<sup>15</sup>. Estudo longitudinal demonstrou aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em

---

mulheres na pós-menopausa em comparação ao menacme<sup>16</sup>. Conseqüentemente associa-se o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdome. A obesidade androgênica ou abdominal é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico (aumento dos ácidos graxos livres e de triglicerídeos)<sup>17</sup>. A gordura abdominal contribui para o desenvolvimento da resistência a insulina (RI), disglícemia, dislipidemia, e SM; importantes marcadores de risco para a doença cardiovascular (DCV), principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa<sup>17,18</sup>. Por outro lado, a DHGNA demonstra estar independentemente associada ao: diabetes tipo II, aumento dos triglicerídeos, redução do HDL, obesidade abdominal e RI<sup>19-21</sup>. A insulina tem importante ação de inibição da lipólise e estimulação da lipase lipoproteica, que contribui na elevação dos triglicerídeos. Quando se desenvolve quadro de RI, mais ácidos graxos livres (AGL) são produzidos pela excessiva atividade lipolítica no tecido adiposo, que por sua vez inibe o efeito antilipolítico da insulina<sup>22</sup>. Portanto, a insulina é o principal regulador da atividade lipolítica basal do tecido adiposo<sup>23</sup>. O aumento dos AGL na corrente sanguínea decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano e esteatose hepática<sup>24</sup>.

Apesar da possível associação entre a DHGNA e a menopausa, os dados da literatura são escassos e mostram grande variação na prevalência da DHGNA na população específica de mulheres na pós-menopausa, de 15% a 58%<sup>11,25</sup>. Portanto, torna-se importante o reconhecimento da DHGNA em mulheres na pós-menopausa, causa comum de doença hepática crônica, como base para o adequado dimensionamento e direcionamento de ações de saúde, sobretudo o estabelecimento de medidas de prevenção primárias e secundárias, com reflexos nos custos socioeconômicos

decorrentes do monitoramento e tratamento das pacientes acometidas. Baseado neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência e os principais fatores de risco da DHGNA em mulheres na pós-menopausa.

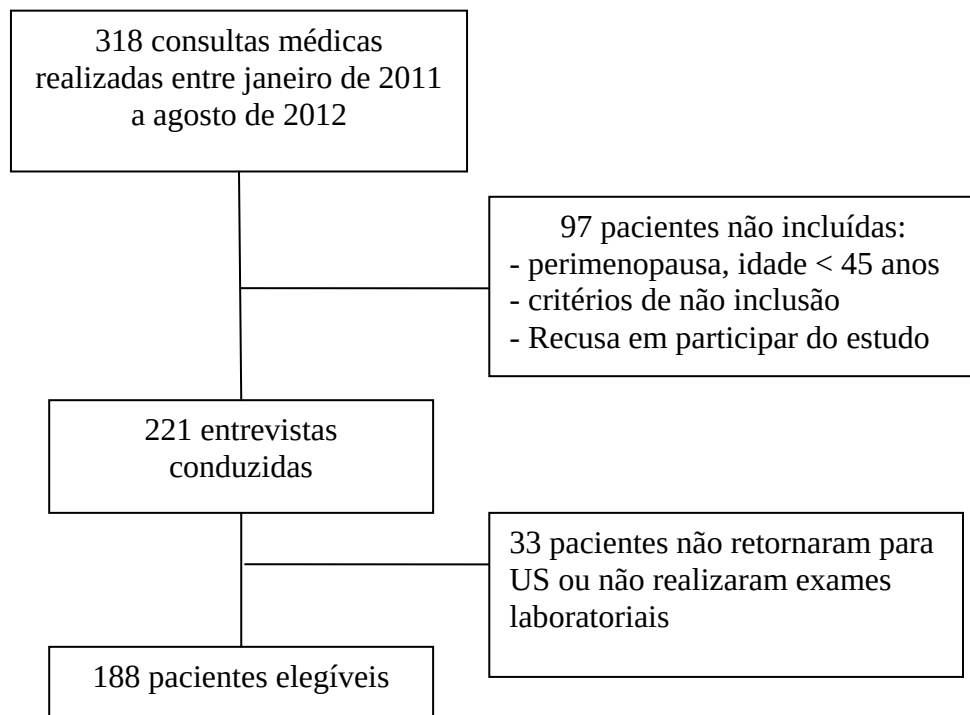
## **Métodos**

### ***Desenho do Estudo e Seleção da Amostra***

Trata-se de estudo clínico, analítico e transversal. O grupo populacional foi constituído de mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (BH), de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Assumindo que 15% da população avaliada apresente DHGNA<sup>26</sup>, um tamanho amostral mínimo de 186 pacientes foi determinado por um software estatístico específico, para um coeficiente de confiança de 95% e uma margem de erro do tipo I de 5%. Foram incluídas mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade  $\geq 45$  anos. Os critérios de não-inclusão foram: (1) etilistas: consumo de álcool acima de 20 gramas de etanol por dia; (2) história de doença hepática manifesta ou prévia: hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumores; (3) drogaditas; (4) usuárias de drogas que afetam o metabolismo hepático: amiodarona, tamoxifeno, glicocorticóides, diltiazem, metotrexate, ácido valpróico e drogas antiretrovirais; (5) cirurgias prévias bariátricas e/ou cirurgias do aparelho digestivo; (6) antecedente de síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), de hemocromatose, ou câncer; e (7) obesidade mórbida ( $\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$ ). Critério de exclusão foi sorologia positiva para Hepatite B (HBs-Ag) e/ou C (Anti-HCV). Assim foram incluídas 188

---

pacientes conforme demonstrado na Figura 1. Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação por Comitê de Ética.



**Figura 1-** Fluxograma das incluídas no estudo.

### **Metodologia**

Inicialmente, no dia da consulta, as pacientes foram submetidas à anamnese detalhada, exame clínico e ginecológico. Foram coletados, por meio de entrevista, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, consumo de álcool, uso de terapia hormonal (TH), história de diabetes gestacional ou recém-nascido com peso acima de 4kg, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes tipo II, dislipidemias, DCV, doença hepática, litíase biliar, intervenções cirúrgicas e atividade física. A medida da pressão arterial foi aferida no braço direito com a paciente sentada, e o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima e, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos pelo menos 30 minutos, cinco dias na semana (150/min/sem), de intensidade moderada e forma contínua, ou exercícios de força muscular (resistência), por 20 minutos de duração, três vezes por semana<sup>27</sup>. Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program(NCEP)/ Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): circunferência da cintura >88 cm; triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL; HDL < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea  $\geq 130/85$  mmHg; glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ou sob tratamento<sup>28</sup>.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ( $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ ) e circunferência da cintura (CC). Para mensuração do peso, utilizou-se balança antropométrica tipo plataforma, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1kg, com a paciente descalça e com mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição

---



ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que  $18,5\text{kg/m}^2$  como baixo peso, de  $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$  normal, de  $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$  sobrepeso, de  $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$  obesidade grau I, de  $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$  obesidade grau II e  $\geq 40\text{kg/m}^2$  obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada para mulheres, acima de 88 cm<sup>28</sup>.

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer*®, *England*), amostra de sangue para as dosagens bioquímicas foi coletada em tubo com gel separador e centrifugada a 3000rpm por dez minutos, para obtenção do soro, seguida de análise bioquímica imediata. As avaliações bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório do Centro de Especialidades Médicas (CEM) da Santa Casa de BH. Na análise bioquímica foram dosados: glicemia, colesterol total (CT), HDL, triglicerídeos (TG), fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP), gamaglutamiltransferase (GGT), sorologia para hepatite B e C, proteínas totais e frações, e insulina. Com exceção da sorologia e insulina, todas as dosagens foram processadas pelo analisador bioquímico automático, modelo Vitros 950® pelo método colorimétrico de química seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, EUA). O LDL foi calculado subtraindo-se do valor do CT, o HDL e o TG dividido por cinco ( $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/5$ )<sup>29</sup>. Os valores considerados ótimos para o perfil lipídico e glicídico foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL, glicemia <100mg/dL<sup>28</sup>. E os demais valores de referência foram: FA de 36-126 U/L, AST/TGO de 14-36 U/L, ALT/TGP de 9-52 U/L, GGT de

12-43 U/L e proteínas totais de 6,3-8,2 g/dL. A sorologia para hepatite B e C, e a dosagem de insulina foram quantificadas pelo Sistema Immulite® (DPC®, USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. As taxas de normalidades segundo o método empregado foram: hepatite B- Ag HBS < 0,05 UI/mL, hepatite C- AntiVHC < 0,09 UI/mL e insulina de 6,0 a 27,0 µIU/mL. Para a avaliação da resistência à insulina (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicemia de jejum). O HOMA-IR (*Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula:  $\text{Insulina mU/mL} \times \text{glicemia de jejum, mg/dL} / 405$ . Valores que indicam RI foi definido como  $\text{HOMA-IR} > 2,7^{30}$ .

A avaliação hepática foi realizada por meio da ultrassonografia abdominal pelo Centro de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de BH, pela manhã com a paciente em jejum. Na ultrassonografia foram obtidas as seguintes imagens: visão sagital abrangendo o lobo direito do fígado e o rim ipsilateral; visão transversal do segmento esquerdo lateral do fígado e do baço; visão transversal do fígado e pâncreas; e alguma área focal de ecotextura alterada. A infiltração gordurosa do fígado foi graduada qualitativamente em 4 graus de acordo com a avaliação subjetiva e pelo contraste entre o parênquima hepático, o córtex renal e o baço em termos de ecogenicidade: grau zero, não observada; grau I, esteatose leve (< 30% de acometimento hepático); grau II, esteatose moderada (de 30 a 60%); grau III, esteatose grave (> 60%)<sup>31,32</sup>. Para realização da ultrassonografia foi utilizado o aparelho Toshiba Nemio XG® (Toshiba®, USA) com transdutor linear de 3,5 MHz para análise abdominal do fígado. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, com experiência em patologia hepática sem conhecimento dos dados das pacientes.

### **Análise Estatística**

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis segundo grupo de mulheres com ou sem (controle) a DHGNA. Foram verificadas as principais variáveis clínicas e laboratoriais que influenciam no risco para a DHGNA. Para análise dos dados foram calculados as médias e desvio-padrão para as variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características clínicas, antropométricas e bioquímicas, com distribuição normal, foi empregado o Teste *t-student*. E para as variáveis com distribuição assimétrica utilizou-se o mesmo delineamento com ajuste em distribuição Gama. As características qualitativas (categorizadas) foram analisadas pelo Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher de acordo com o parâmetro analisado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se um nível de significância de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva *odds ratio* (OR), considerando o grupo de mulheres com a DHGNA como resposta comparada aquelas sem a doença como base, para se observar as possíveis associações existentes entre o de risco de DHGNA (variável dependente) e as variáveis influentes do risco (variáveis independentes), sendo ajustado para idade e peso (variáveis confundidoras). Foram testadas todas as variáveis clínicas (idade, tempo de menopausa, exercício físico, tabagismo, uso de terapia hormonal, presença de SM, IMC, CC, pressão arterial sistólica e diastólica) e laboratoriais (glicemia, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, TG, FA, GGT, AST, ALT) através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa. Apenas os resultados estatisticamente significativos não ajustados e ajustados foram apresentados. Na avaliação da

---

distribuição percentual de mulheres com e sem a DHGNA de acordo com o número de componentes da SM foi utilizado o Teste de Diferença de Proporções. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

## Resultados

Entre as pacientes incluídas neste estudo, 38,8% (73/188) apresentaram diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática. A presença de esteatose leve foi detectada em 45,2% (33/73), moderada em 42,5% (31/73) e, grave em 12,3% (9/73) das mulheres. A comparação das características clínicas e laboratoriais entre as mulheres com doença DHGNA (n=73) e sem a doença (controle, n=115) está apresentada na Tabela 1. Observou-se que os grupos foram homogêneos para as variáveis: idade, tempo e idade da menopausa, paridade, e valores de colesterol total, FA, AST/TGO e proteínas totais ( $p>0,05$ ). As mulheres com DHGNA apresentaram maiores valores pressóricos quando comparadas ao controle ( $p<0,05$ ). Encontrou-se valor médio de IMC compatível com obesidade ( $31.5 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ ) no grupo com DHGNA estatisticamente superior ao grupo controle (sobrepeso em média,  $27.6 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p<0,05$ ). Em relação à CC observou-se diferença significativa entre os grupos, sendo que os maiores valores foram encontrados nas mulheres com DHGNA ( $p<0,05$ ) (Tabela 1). Na avaliação bioquímica, os valores médios de HDL foram significativamente maiores e os de LDL e de

---

triglicerídeos, menores no grupo controle quando comparados ao grupo com doença hepática ( $p<0.05$ ). Nestas demonstrou-se que os valores médios de glicemia, insulina, HOMA-IR, GGT e ALT/TGP foram significativamente superiores quando comparadas ao controle ( $p<0.05$ ) (Tabela 1).

Na análise das características clínicas qualitativas (Tabela 2) não se observou diferenças quanto à presença ou não de tabagismo, atividade física, história de recém-nascido de peso acima de 4 kg e uso atual de terapia hormonal (TH). Houve diferença quanto à presença de SM, detectada em 46,1% no controle e em 93,1% das mulheres com DHGNA ( $p<0,05$ ). Nestas também foi demonstrada maior ocorrência de HAS e diabetes quando comparadas ao controle, sendo de 61,6% versus 46,1% e, 24,6% versus 7,8%, respectivamente ( $p<0.05$ ) (Tabela 2).

Em análise multivariada, as variáveis clínicas e laboratoriais consideradas de risco e, com significância estatística para o desenvolvimento da DHGNA foram: elevação da pressão arterial sistólica (OR 1.01, IC 95% 1.0-1.04); circunferência da cintura aumentada (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.13); insulinemia (OR 1.12, IC 95% 1.05-1.19); resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR (OR 3.81, IC95% 2.01-7.13); e presença da SM (OR 8.68, IC 95% 3.3-24.1). Após ajustes para idade e peso, possíveis fatores confundidores, todas as variáveis acima mencionadas, com exceção da pressão arterial sistólica, permaneceram como fatores de risco para o desenvolvimento da esteatose hepática (Tabela 3). Demais variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas não influenciaram significativamente no risco de DHGNA.

Na distribuição percentual de mulheres de acordo com o número de componentes da SM, demonstrou-se maior porcentagem significativa de mulheres com DHGNA na presença de quatro ou mais componentes da SM (Figura 2).

---

**Tabela 1.** Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as mulheres na pós-menopausa com e sem (controle) a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

| Variáveis                 | DHGNA<br>n=73    | Controle<br>n=115 | Valor de p |
|---------------------------|------------------|-------------------|------------|
| Idade (anos)              | 57.0 $\pm$ 8.4   | 56.1 $\pm$ 8.4    | 0.432      |
| Idade da menopausa (anos) | 47.9 $\pm$ 3.7   | 47.6 $\pm$ 4.3    | 0.619      |
| Tempo Menopausa (anos)    | 9.0 $\pm$ 7.1    | 8.5 $\pm$ 7.4     | 0.554*     |
| Paridade (nº de filhos)   | 2.8 $\pm$ 2.0    | 2.9 $\pm$ 2.2     | 0.675      |
| PA Sistólica (mmHg)       | 134.6 $\pm$ 22.9 | 124.4 $\pm$ 20.5  | 0.002      |
| PA Diastólica (mmHg)      | 89.6 $\pm$ 18.2  | 83.0 $\pm$ 14.9   | 0.008      |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 31.5 $\pm$ 4.5   | 27.6 $\pm$ 4.8    | <.001      |
| CC (cm)                   | 103.7 $\pm$ 11.4 | 93.5 $\pm$ 12.5   | <.001      |
| Colesterol total (mg/dL)  | 206.4 $\pm$ 38.9 | 216.7 $\pm$ 43.6  | 0.104      |
| HDL (mg/dL)               | 49.2 $\pm$ 13.2  | 54.6 $\pm$ 14.2   | 0.010      |
| LDL (mg/dL)               | 124.3 $\pm$ 34.8 | 138.0 $\pm$ 34.7  | 0.043      |
| Triglicerídeos (mg/dL)    | 160.5 $\pm$ 68.5 | 122.8 $\pm$ 65.9  | 0.002*     |
| Glicemia (mg/dL)          | 104.9 $\pm$ 28.1 | 92.6 $\pm$ 13.8   | <0.001     |
| Insulina ( $\mu$ IU/mL)   | 14.7 $\pm$ 8.6   | 8.1 $\pm$ 4.4     | <0.001     |
| HOMA-IR                   | 6.1 $\pm$ 4.6    | 2.4 $\pm$ 1.4     | <0.001*    |
| FA (U/L)                  | 111.1 $\pm$ 45.5 | 108.7 $\pm$ 41.1  | 0.717      |
| GGT (U/L)                 | 51.8 $\pm$ 30.1  | 39.8 $\pm$ 28.3   | 0.002*     |
| AST (U/L)                 | 24.6 $\pm$ 8.4   | 22.3 $\pm$ 7.7    | 0.098      |
| ALT (U/L)                 | 36.1 $\pm$ 14.7  | 30.1 $\pm$ 12.8   | 0.004      |
| Proteínas totais (g/dL)   | 7.6 $\pm$ 0.7    | 7.3 $\pm$ 0.7     | 0.099      |

DP, desvio-padrão; PA, pressão arterial; IMC, índice de massa corpórea; CC, circunferência da cintura; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*; Hb, hemoglobina; FA, fosfatase alcalina; Gama-GT; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase.

Diferença estatística entre os grupos se  $p < 0.05$  (Teste t-student)

\*Diferença estatística entre os grupos se  $p < 0.05$  (Ajuste em distribuição Gama)

**Tabela 2.** Associação entre as características clínicas qualitativas quanto à presença ou ausência (controle) da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) entre as mulheres na pós-menopausa.

| Variáveis        | DHGNA<br>n=73 | Controle<br>n=115 | Valor de p* |
|------------------|---------------|-------------------|-------------|
| Presença de SM   |               |                   | <.0001      |
| Sim              | 68 (93.1)     | 53 (46.1)         |             |
| Não              | 5 (6.9)       | 62 (53.9)         |             |
| Tabagismo atual  |               |                   | 0.793       |
| Sim              | 9 (12.3)      | 14 (12.2)         |             |
| Não              | 64 (87.7)     | 101 (87.8)        |             |
| Exercício físico |               |                   | 0.477       |
| Sim              | 14 (19.2)     | 27 (23.5)         |             |
| Não              | 59 (80.8)     | 88 (76.5)         |             |
| TH atual         |               |                   | 0.054       |
| Sim              | 2 (2.7)       | 9 (7.8)           |             |
| Não              | 71 (97.3)     | 106 (92.2)        |             |
| RN > 4 Kg        |               |                   | 0.213       |
| Sim              | 9 (12.3)      | 10 (8.7)          |             |
| Não              | 64 (87.7)     | 105 (91.3)        |             |
| HAS              |               |                   | 0.028       |
| Sim              | 45 (61.6)     | 53 (46.1)         |             |
| Não              | 28 (38.4)     | 64 (53.9)         |             |
| Diabetes         |               |                   | 0.001       |
| Sim              | 18 (24.6)     | 9 (7.8)           |             |
| Não              | 55 (75.4)     | 106 (92.2)        |             |

Valor expresso em número e porcentagem entre parênteses.

SM, síndrome metabólica; TH, terapia hormonal; RN, recém-nascido; HAS, hipertensão arterial sistêmica.

\*Diferença estatística entre os grupos se  $p < 0.05$  (Teste do Qui-quadrado)

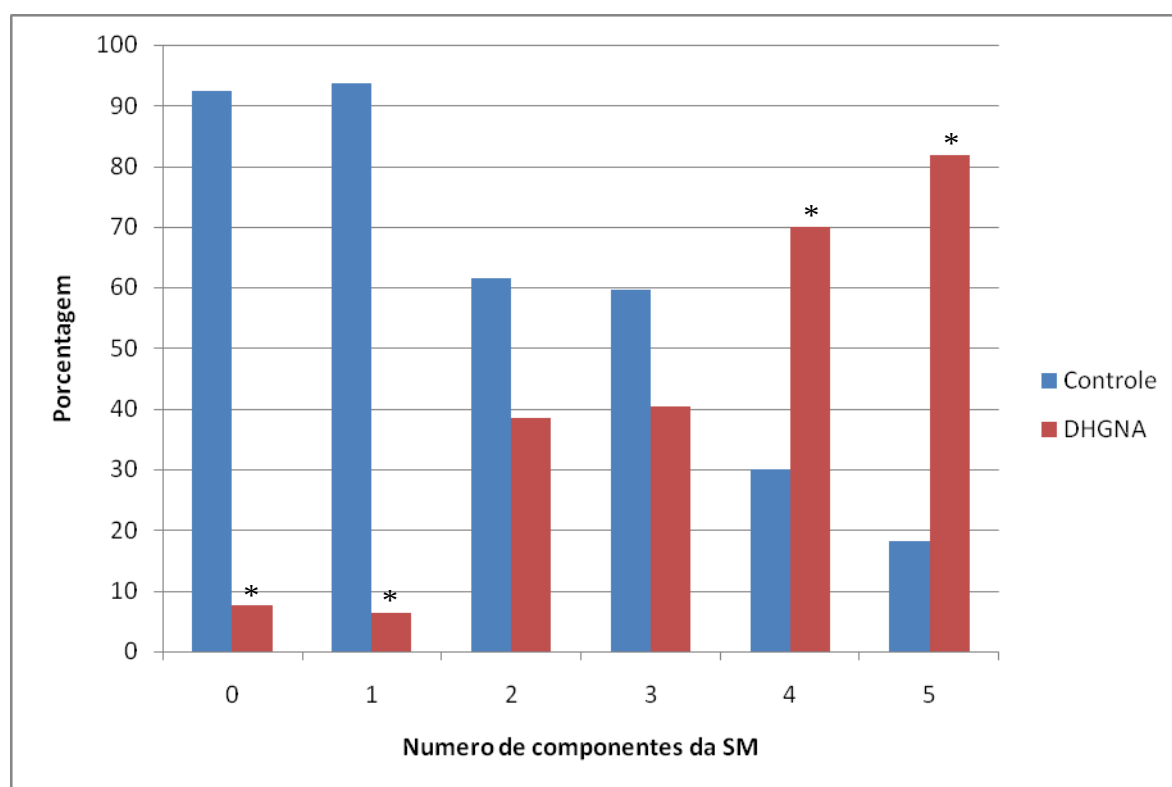
**Tabela 3.** Análise multivariada em função das variáveis clínicas e laboratoriais influentes no risco para doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nas 188 mulheres na pós-menopausa.

| Variáveis#          | OR (IC 95%)      | Valor de p* | OR (IC 95%)**    | Valor de p* |
|---------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|
| PA Sistólica (mmHg) | 1.03 (1.01-1.1)  | 0.034       | 1.01 (0.98-1.04) | 0.054       |
| CC (cm)             | 1.05 (1.01-1.08) | 0.007       | 1.07 (1.01-1.13) | 0.010       |
| Insulina (mg/dL)    | 1.13 (1.05-1.21) | 0.001       | 1.12 (1.05-1.19) | 0.001       |
| HOMA-IR             | 5.22 (2.73-10.0) | <.0001      | 3.81 (2.01-7.13) | <.0001      |
| Presença da SM      | 12.2 (4.8-30.6)  | <.0001      | 8.68 (3.30-24.1) | <.0001      |

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; PA, pressão arterial; FA, fosfatase alcalina; CC, circunferência da cintura, SM, síndrome metabólica.

#Apresentados apenas os resultados estatisticamente significativos; demais variáveis não mostraram significância.

\*  $p < 0.05$  (regressão logística). \*\* Ajustado para idade e peso



**Figura 2-** Distribuição percentual de mulheres na pós-menopausa com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e sem a doença (controle) de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica.

\*Diferença significativa se  $p < 0,05$  (Teste de diferença de proporções).



## Discussão

Neste estudo demonstrou-se elevada ocorrência da DHGNA entre as mulheres na pós-menopausa atendidas em um serviço público de saúde; estando presente em 38,8% das pacientes avaliadas. Este resultado tem relevância clínica e epidemiológica, uma vez que a DHGNA ocorreu na ausência de outros dados sugestivos de doença hepática. O diagnóstico da DHGNA é de elevada importância, pois estudos reconhecem como fator de risco independente para o desenvolvimento da DCV<sup>4,33,34</sup>, principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa<sup>18</sup>. Na presente pesquisa, a presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA, sugerindo a necessidade e a importância do monitoramento desses fatores no rastreamento da doença hepática em mulheres na pós-menopausa.

A ocorrência de DHGNA nesta pesquisa foi significativa e compatível com resultados apresentados na literatura em estudos populacionais, com indivíduos de ambos os sexos, em torno de 20-40%<sup>2-5,35</sup>. O presente estudo representa uma contribuição sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da DHGNA no Brasil, onde dados são limitados. Em estudo realizado na Bahia, com 217 mulheres obesas assintomáticas, com idade entre 15-57 anos, a esteatose hepática ao ultrassom foi diagnosticada em 52,2%<sup>6</sup>. Em população de Brasília, de ambos os sexos (n=139), idade acima de 55 anos, a prevalência foi de 35,2%<sup>7</sup>. Em pesquisa realizada no Rio de Janeiro, com 60 pacientes (37-71 anos), a ocorrência foi de 37,0%<sup>8</sup>. Em análise retrospectiva de 3156 exames ultrassonográficos de abdômen superior, a DHGNA foi descrita em 18% dos laudos<sup>9</sup>. Em população especial de 144 obesos classe III, idade de

---

19-64 anos, a prevalência foi de 75,0% em homens e de 69,3% em mulheres<sup>10</sup>. Contudo, não há estudos especificamente em mulheres na pós-menopausa.

Os estudos de prevalência da DHGNA se baseiam em dados obtidos de determinada população e/ou pelos dados advindos dos critérios diagnósticos, como dosagens enzimáticas e/ou métodos de imagem, especificamente a ultrassonografia<sup>4</sup>. Na população norte-americana, de ambos os sexos, a prevalência descrita foi de 3% a 24%, sendo a maioria das estimativas entre 6% a 15%<sup>2</sup>. Pesquisa prospectiva norte-americana envolvendo 338 pacientes (28-70 anos) encontrou prevalência de 46% da DHGNA, com diferença de gênero e raça. Em homens ocorreu em 58,9% e em mulheres em 41,1%, sendo os hispânicos o grupo com maior prevalência (58,3%). Os autores discutem estas diferenças em relação à presença de fatores genéticos e comportamentais como o tipo de dieta<sup>36</sup>. Estudo epidemiológico no Japão demonstrou prevalência de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa<sup>34</sup>. Há poucos dados sobre a prevalência da DHGNA na população específica de mulheres na pós-menopausa<sup>11,25</sup>. Em mulheres mexicanas, a ocorrência observada em estudo transversal foi de 32,2% na pré-menopausa (n=90) e 57,9% na pós-menopausa (n=57). Os autores sugerem que o estrogênio teria papel protetor da DHGNA em mulheres<sup>25</sup>. Estudo realizado com 1829 mulheres japonesas submetidas à avaliação hepática ultrassonográfica, investigou a relação entre idade e estado menopausal sobre a DHGNA, que foi diagnosticada em 6% de mulheres na pré-menopausa, 14% na pós-menopausa com idade entre 50-59 anos e 18,9% entre 60-80 anos. A idade, a presença da SM e o ganho de peso foram fatores independentes de risco<sup>11</sup>. Dados esses em concordância com os resultados do presente estudo.

Em estudo de base populacional realizado na Alemanha, 808 mulheres na pós-menopausa (idade entre 40-59 anos) foram submetidas à avaliação hepática bioquímica e ultrassonográfica. Os autores encontraram associação significativa entre o estado menopausal e a doença hepática<sup>37</sup>. Em estudo longitudinal, o uso de tamoxifeno, uma droga com efeito antiestrogênico, dobrou o risco de DHGNA em mulheres, e segundo os autores poderia ser interpretado como evidência indireta do papel protetor dos estrogênios endógenos contra o dano hepático<sup>38</sup>. Estudos experimentais demonstraram que a esteatose hepática ocorreu espontaneamente em camundongos aromatase-deficientes (incapazes de produzir estrogênio) e com prejudicada  $\beta$ -oxidação hepatocelular<sup>39</sup>. Nesses camundongos, a reposição de estradiol diminuiu a esteatose e restaurou a função mitocondrial e peroxissomal de  $\beta$ -oxidação<sup>40</sup>. O estradiol é considerado importante antioxidante e, como demonstrado em modelos animais, suprime a fibrose hepática, e atenua a ativação das células estreladas (*“hepatic stellate cells”*) impedindo a produção de formas reativas de oxigênio<sup>41</sup>. Outra importante atividade do estradiol ocorre sobre a expressão hepática dos genes das apoproteínas que resultam na diminuição das concentrações do LDL e aumento do HDL<sup>25</sup>.

O estilo de vida “moderno”, caracterizado por dietas de má qualidade, ricas em gorduras e pobres em fibras, associado ao sedentarismo, uso abusivo de álcool, tabagismo e estresse, tem importante papel na epidemia de obesidade<sup>42,43</sup>. Pela conhecida associação com perfis metabólicos desfavoráveis (dislipidemia, disglicemia e SM)<sup>44</sup> e com o aumento do risco cardiovascular<sup>45</sup> sua importância no âmbito da saúde pública torna-se inquestionável. A obesidade abdominal está consistentemente associada com a DHGNA em 60-95% dos casos<sup>4,46</sup>. No presente estudo, a presença de SM, a obesidade abdominal e a RI foram fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA. Estes resultados estão em concordância com a literatura que reconhecem a

---

associação entre a obesidade, o desenvolvimento de RI e da SM com a DHGNA na população geral<sup>11,20,47</sup>. A localização da gordura corporal na região abdominal é fator de risco para o acúmulo de gordura no hepatócito e, portanto, determinante na patogênese da DHGNA<sup>48</sup>. A medida da cintura foi significativamente mais elevada entre as mulheres com DHGNA participantes da presente pesquisa, que também apresentaram valores de glicemia e insulinemia aumentados e consequentemente elevação do HOMA-IR. A resistência à insulina no tecido adiposo é primordial no aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado, tendo papel central na patogênese da DHGNA<sup>1,21,24,47,49</sup>. Essa associação é explicada pela natureza lipolítica da gordura visceral, que expondo o fígado a grandes quantidades de AGL via sistema-porta, aumenta a síntese hepática de triglicerídeos<sup>4,21,50</sup>. A hiperinsulinemia e a inibição da lipase lipoprotéica, decorrentes da RI, determinam o acúmulo de triglicerídeos no citoplasma do hepatócito, culminando com o posterior desenvolvimento da esteatose hepática<sup>47,49</sup>.

A DHGNA demonstra estar independentemente associada à hipertrigliceridemia, disglycemia, redução do HDL, obesidade abdominal e RI. Tais achados estão entre os critérios utilizados no diagnóstico da SM<sup>20,21,46,51</sup>. Por outro lado, a DHGNA pode ser considerada manifestação hepática da SM<sup>24</sup>. Na presente pesquisa, a SM foi detectada em 46,1% das mulheres do grupo controle e em 93,1% das mulheres com DHGNA, sendo que maior porcentagem destas mulheres apresentaram quatro ou mais componentes da SM. Essa forte associação entre a SM e a DHGNA (OR=8,68) foi previamente descrita<sup>11,25,52</sup>, apesar de serem escassos os estudos realizados especificamente em mulheres na pós-menopausa. Em estudo multicêntrico espanhol realizado em população de ambos os sexos, idade entre 15 e 85 anos, os autores encontraram associação entre DHGNA e SM avaliada pelos critérios do NCEP/ATPIII,

sendo que no grupo de mulheres o risco foi elevado ( $OR=6,73$ )<sup>52</sup>. Em estudo populacional, em que se avaliaram 392 mulheres japonesas na pós-menopausa, demonstrou-se que a presença de SM foi fator de risco ( $OR=4,87$ ) para a ocorrência da DHGNA<sup>11</sup>. Em estudo brasileiro com 144 obesos, classe III, idade de 19-64 anos de ambos os sexos, constatou-se associação positiva significativa entre a DHGNA e os componentes da SM<sup>10</sup>. Como a SM é de fácil diagnóstico na prática médica, utilizando dados clínicos e laboratoriais empregados na rotina do atendimento médico às pacientes na pós-menopausa, esta associação oferece dado importante de quando indicar a propedêutica da DHGNA. Por tratar-se de doença oligossintomática, o diagnóstico da DHGNA é realizado por meio de exames de rastreamento baseados em suspeição<sup>53,54</sup>.

Como ponto importante do presente estudo, trata-se de investigação sobre DHGNA especificamente em mulheres na pós-menopausa, grupo considerado de risco e com poucos dados na literatura. Seguindo tendência mundial, o excesso de peso entre mulheres brasileiras aumentou de 28,7% em 1974-75 para 48% em 2008-09; e a obesidade cresceu duas vezes de 8% para 16,9%<sup>55</sup>. No presente estudo, aliado a SM, a obesidade e a RI, a DHGNA ocorreu em 38,8% das mulheres na ausência de sinais sugestivos de doença hepática. Assim, o ginecologista precisa estar em alerta para o diagnóstico inicial e para primeira abordagem desse grupo de mulheres acometidas pela DHGNA. É oportunidade de introduzir medidas terapêuticas, estimulando a perda de peso, a prática de atividade física e mudança para hábitos alimentares mais saudáveis. O impacto desse primeiro contato entre o ginecologista e a paciente refletirá na qualidade de vida e sobrevida de mulheres na pós-menopausa, assim como nos custos de saúde pública advindos com o diagnóstico da DHGNA.

Os dados desta pesquisa podem ser limitados, pois se trata de estudo de corte

transversal e pela amostra ser composto de mulheres atendidas em Ambulatório Especializado de Assistência ao Climatério, o que impede fazer inferências de causalidade a população geral. Assim como, pode-se citar o possível viés recordatório quanto à ingestão de bebida alcoólica, que apenas foi avaliada na entrevista. Outra limitação foi à utilização da ultrassonografia como método diagnóstico para esteatose hepática, por ser técnica operador-dependente, e com baixa sensibilidade nos pequenos graus de esteatose e em pacientes com obesidade mórbida<sup>5,56</sup>. No presente estudo, todos os exames foram realizados por único avaliador especializado e, pacientes com IMC acima de 40kg/m<sup>2</sup> foram excluídas. Recente metaanálise demonstrou que a ultrassonografia abdominal é técnica de imagem confiável na detecção da esteatose hepática, comparada com a histologia e outros métodos de imagem (tomografia e ressonância), apresentando sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% para detecção de esteatose com infiltração hepática acima de 20-30%. Sendo método de escolha para rastreamento de DHGNA em estudos populacionais e na clínica diária<sup>57</sup>. Por outro lado, a identificação de pacientes com esteatohepatite requer a biópsia hepática considerada padrão-ouro<sup>58</sup>. Contudo é procedimento invasivo e seus resultados não influenciam no tratamento da maioria dos casos, apenas proporcionam informações de prognóstico<sup>5</sup>. Fatores de risco e marcadores diagnósticos não invasivos têm relevância e devem ser identificados com objetivo de evitar procedimentos invasivos, caros e de risco para as pacientes.

Em conclusão, conforme demonstrado no presente estudo, A doença hepática gordurosa não alcoólica apresentou elevada ocorrência entre mulheres na pós-menopausa. A presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram indicadores do risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

---

## Referências

- 1- Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1221-31.
  - 2- Clark JM. The Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S5-S10.
  - 3- Suzuki A, Abdemalek F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009;5:1-13.
  - 4- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):837-58.
  - 5- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. 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;42(4):272-82.
  - 6- Araujo LM, De Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab* 1998;24(5):458-62.
  - 7- Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J* 2007;125(6):333-7.
-

- 8- Soler GLN, Silva AWSM, da Silva VCG, Teixeira RJ. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular Rev SOCERJ 2008;21(2):94-100.
  
  - 9- Matteoni L, Boente L, Soares D, Leal R, Campos F, Araújo C, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: importância da ultra-sonografia adominal no diagnóstico. Gaz Med Bahia 2011;81(1):7-9
  
  - 10- Chaves GV, Souza DS, Pereira SE, Saboya CJ, Peres WAF. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. Rev Assoc Med Bras 2012; 58(3):288-93.
  
  - 11- Hamguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda Nm Fukui N, Kato T. Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in pre-menopausal women. World J Gastroenterol 2012;18(3):237-43.
  
  - 12- Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endoc Rev 2006; 27(7):762-78.
  
  - 13- Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(4):1104-10.
  
  - 14- Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:895–901.
-



- 15- Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5(4):197-216.
  - 16- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:226-31.
  - 17- Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality. Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation* 2008;117:1658-1667.
  - 18- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-1501.
  - 19- Kowdley KV, Caldwell S. Nonalcoholic Steatohepatitis. A Twenty-First Century Epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S2-S4.
  - 20- Caballeria L, Auladell MA, Torán P, Pera G, Miranda D, Alumà A, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:44-50
  - 21- Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1):9-19.
  - 22- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375(9710):181-3.
-

- 23- Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and Pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(12):761-5.
  - 24- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010;103(2):71-83.
  - 25- Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycistic ovary syndrome women. The role estrogen. *Ann Hepatol* 2010;9(4):402-9.
  - 26- Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(8):616-22.
  - 27- Centers for Disease Control and Prevention. [www.cdc.gov/physicalactivity/](http://www.cdc.gov/physicalactivity/) acessado em janeiro de 2010.
  - 28- NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2444-9.
  - 29- Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of concentration of LDL cholesterol in plasma, without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
-

- 30- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(2):219-20.
  
  - 31- Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(1):25-9.
  
  - 32- Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of disuse liver disease. *J Ultrasound Med* 2002;21(9):1023-32.
  
  - 33- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005;129(1):113-21.
  
  - 34- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, *et al.* Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006;23:403-9.
  
  - 35- Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003;38(10):954-61.
  
  - 36- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterol* 2011;140:124-131.
-

- 37- Volzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, et al. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007;56(4):594-5.
  - 38- Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, Rotmensz N, Rossi S, Maggioni M, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005;330:932.
  - 39- Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12735-40
  - 40- Nemoto Y, Toda K, Ono M, Fujikawa-Adachi K, Saibara T, Onishi S, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1819-1825
  - 41- Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2007;37(4):239-47.
  - 42- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2583-9.
  - 43- Tardivo AP, Nahas-Neto J, Nahas EAP, Maesta N, Rodrigues MH, Orsatti FL. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutr J* 2010; 9:64.
-

- 44- Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:431-8.
  - 45- Banks AD. Women and heart disease: missed opportunities. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:430–9.
  - 46- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-23.
  - 47- Hijona E, Hijona L, Arenas JI, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:837419.
  - 48- Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudeheim JL, Farinaro E, Russel M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004;39:754-63.
  - 49- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(suppl1):S17-S29.
  - 50- Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis* 2009;41(9):615-25.
  - 51- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
-

- 52- Caballeria L, Pera G, Rodriguez L, Auladell MA, Bernard J, Toran SC. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1007-11.
  - 53- Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S34-S38.
  - 54- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome JW. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(5):525-40.
  - 55- IBGE. POF (Pesquisa de Orçamentos Familiares) 2008-2009. <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/> acessado em 26 de outubro de 2012.
  - 56- Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *Am J Roentgenol* 2007;189(6):W320-3.
  - 57- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90.
  - 58- AGA (American Gastroenterological Association). American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123:1702-4.
-



## *4. Conclusão*

Em conclusão, conforme demonstrado neste estudo, com a presente casuística, a doença hepática gordurosa não alcoólica apresentou elevada ocorrência entre mulheres na pós-menopausa. A presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram indicadores do risco para o desenvolvimento da esteatose hepática.

---



## 5. *Anexos*

### 5.1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



**Registro CEP: 020/2010** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 15 de março de 2010.

Ilmo. Senhor  
Dr. Anderson de Souza Bruno  
Pesquisadores Responsáveis

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 12 de março 2010 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós menopausa**" registrado neste CEP sob número 020/2010, no qual V. Sa. figura como pesquisador responsável.

OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP

## 5.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS SUJEITOS DA PESQUISA – Maiores de 18 anos

**Título da pesquisa:** Avaliação dos Marcadores Clínicos e Inflamatórios da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Mulheres na Pós Menopausa com Síndrome Metabólica

**Pesquisador (a) Responsável:** Drs. Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues e Anderson de Souza Bruno. Telefone(s) de contato: 31-3238-8025/3238-8035

1. Você [ ]  
está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa nesta instituição.
2. O propósito da pesquisa é avaliar doença hepática em mulheres na pós menopausa;
3. Sua participação envolverá: entrevista médica, coleta de sangue e realização de ultrassonografia de abdômen;
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são presença de hematoma no local da punção do sangue, e estes serão minimizados pela coleta adequada e orientações;
5. Sua participação na pesquisa, não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
6. Os possíveis benefícios de sua participação na pesquisa são o reconhecimento precoce de doença crônica do fígado e programação adequada do tratamento;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas seu nome ou identificação não serão revelados;
8. Não haverá remuneração ou ajuda de custo (ressarcimento) pela sua participação;
9. Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou à sua participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pela equipe da ginecologia;
10. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos [CEP da Santa Casa de BH]. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como sujeito participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício. Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Data:

Assinatura da paciente \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_