

Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica

Junho de 2012



A Resource Sensitive Solution

Equipe de revisão

Douglas LaBrecque (Presidente)	EUA
Zaigham Abbas	Paquistão
Frank Anania	EUA
Peter Ferenci	Áustria
Aamir Ghafoor Khan	Paquistão
Khean-Lee Goh	Malásia
Saeed S. Hamid	Paquistão
Vasily Isakov	Rússia
Maribel Lizarzabal	Venezuela
Manuel Mojica Pernaranda	Colômbia
Juan Francisco Rivera Ramos	México
Shiv Sarin	Índia
Davor Štimac	Croácia
Alan B.R. Thomson	Canadá
Muhammed Umar	Paquistão
Justus Krabshuis	França
Anton LeMair	Holanda

Conteúdo

1	Introdução	3
2	Epidemiologia	5
3	Patogênese e fatores de risco	7
4	Diagnóstico	11
5	Manejo	19
6	Resumo	23
	Referências	23

Lista de tabelas

Tabela 1	Mortalidade em DHGNA/EHNA	3
Tabela 2	Identificação clínica da síndrome metabólica	4
Tabela 3	Dados regionais sobre obesidade/sobrepeso (exemplos representativos)	5
Tabela 4	Sobrepeso e obesidade — resumo da prevalência por região (2004)	6
Tabela 5	Prevalências estimadas de DHGNA e EHNA	7
Tabela 6	Fatores de risco e condições associadas	9
Tabela 7	Cálculo da resistência à insulina	9
Tabela 8	Sistema de escore da EHNA na obesidade mórbida	9
Tabela 9	Sobrevivência da EHNA comparada com a da esteatose simples e da esteatohepatite alcoólica	10
Tabela 10	Progressão da doença de DHGNA para EHNA para cirrose/insuficiência hepática e CHC	10
Tabela 11	Sistema de escore histológico da Rede de Pesquisa Clínica em EHNA	14
Tabela 12	Exames de diagnóstico de fígado gorduroso	14
Tabela 13	Cascatas diagnósticas recomendadas segundo os recursos disponíveis nas diferentes regiões	17
Tabela 14	Testes para acompanhamento recomendados e sua frequência	21
Tabela 15	Cascatas de tratamento para recursos: abundantes, intermédios e limitados	21

Lista de figuras

Fig. 1	Prevalência estimada da obesidade (IMC > 25) em indivíduos de sexo masculino e feminino com idades acima de 15 anos (2010)	6
Fig. 2	Hipótese de “múltiplos impactos” da esteatohepatite não alcoólica (EHNA). oxLDL, lipoproteína de baixa densidade oxidada; TLR, receptor Toll-like	8
Fig. 3	Algoritmo de tratamento da DHGNA. Baseado em Rafiq e Younossi [10]	15
Fig. 4	Algoritmo para biópsia hepática em pacientes com suspeita de DHGNA depois de excluir outras doenças hepáticas	16
Fig. 5	Opções de diagnóstico para DHGNA	17

1 Introdução

Em 21 de maio de 2010, a 63ª Assembleia Mundial da Organização Mundial da Saúde adotou a resolução que institui o dia 28 de julho como “Dia mundial contra a Hepatite” e declarou que “este apoio por parte dos estados membros convoca a OMS para desenvolver uma abordagem integral da prevenção e controle dessas patologias.” As doenças eram as hepatites virais da A, B, C e E. Esta segunda resolução associada à hepatopatia alcoólica, constitui a primeira declaração formal da OMS reconhecendo que a carga da doença hepática é um importante problema de saúde pública no mundo. No entanto, embora a hepatite viral e a hepatopatia alcoólica sejam cruciais para a saúde mundial, não são as únicas doenças responsáveis pela carga que representa a patologia hepática na saúde mundial (de fato, não são as mais importantes). Nas últimas duas décadas foi ficando cada vez mais claro que a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA, ou NAFLD em inglês) e a esteatohepatite não alcoólica (EHNA ou NASH em inglês) são, hoje, a causa mais frequente de doença hepática nos países ocidentais. A prevalência da DHGNA duplicou nos últimos 20 anos, embora tenha se mantido estável, ou até diminuído, em outras doenças hepáticas crônicas. Informação recente confirma que DHGNA e EHNA têm a mesma importância no Médio e Extremo Oriente, África, América Latina e Caribe.

A DHGNA é uma doença caracterizada por acúmulo excessivo de gordura em forma de triglicérides (esteatose) no fígado (histologicamente acima de 5% dos hepatócitos). Um subgrupo de pacientes com DHGNA apresenta dano e inflamação dos hepatócitos, além do excesso de gordura (esteatohepatite). Esta última condição, chamada EHNA, é virtualmente indistinguível histologicamente da esteatohepatite alcoólica (EHA). Enquanto a esteatose simples observada na DHGNA não envolve aumento da morbidade e mortalidade a curto prazo, a progressão dessa condição para EHNA aumenta drasticamente o risco de cirrose, insuficiência hepática, e carcinoma hepatocelular (CHC). A cirrose por EHNA é a principal causa de indicação de transplante hepático. Embora a mobilidade e a mortalidade por causa hepática estejam muito aumentadas nos pacientes com EHNA, a correlação é ainda maior com a mobilidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.

Tabela 1 Mortalidade em DHGNA/EHNA

	Hepática	Cardíaca
População geral	0,2%	7,5%
Esteatose simples	0%	8,6%
EHNA	1,6–6,8%	12,6–36%

Em geral, considera-se que a EHNA é a expressão hepática da síndrome metabólica— associada a doenças como diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, obesidade central (do tronco), dislipidemia, (baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertrigliceridemia), e hipertensão. Atualmente, o diabetes e a obesidade configuram-se hoje como uma epidemia mundial. Em 2008, pelo menos 1,46 bilhão de adultos e 170 milhões de crianças apresentaram sobrepeso ou obesidade no mundo. Em alguns lugares da África tem mais crianças obesas do que desnutridas. Os números seguem aumentando, indicando que a EHNA é um problema hepático cada vez mais comum, tanto nos países ricos

como nos pobres, aumentando a carga global das hepatopatias, afetando a saúde pública e os custos da atenção sanitária no mundo. Estima-se que a DHGNA/EHNA vai aumentar em 26% os custos médicos diretos e indiretos em 5 anos.

Tabela 2 Identificação clínica da síndrome metabólica (declaração científica da American Heart Association e o National Heart, Lung, and Blood Institute dos Estados Unidos)

Fatores de risco—três dos cinco constituem um diagnóstico de síndrome metabólica		Definição de níveis
Obesidade abdominal (perímetro da cintura)	Homens	> 102 cm (> 40 polegadas)
	Mulheres	> 88 cm (> 35 polegadas)
Triglicérides elevados		≥ 150 mg/dl
Redução de HDL Colesterol	Homens	< 40 mg/dl
	Mulheres	< 50 mg/dl
Pressão arterial	Sistólica	≥ 130 mmHg
	Diastólica	≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum		≥ 100 mg/dl

HDL, lipoproteína de alta densidade.

A causa exata da EHNA não está clara, mas com certeza se pode afirmar que não é a mesma em todos os pacientes. Embora esteja muito associada à resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica, nem todos os pacientes com estas condições evoluem para DHGNA/EHNA, e nem todos os pacientes com DHGNA/EHNA sofrem estas condições. No entanto, como foi mencionado antes, a EHNA é uma condição potencialmente fatal, que leva à cirrose, insuficiência hepática, e CHC.

Não existe nenhum tratamento estabelecido nem diretrizes clínicas baseadas em evidência. Não há ensaios controlados prospectivos duplo-cego adequados para fornecer a informação necessária para criar uma diretriz baseada em evidência. Esta Diretriz Mundial pretende refletir as melhores opiniões de um grupo de especialistas de todas as áreas do mundo abrangendo todos os aspectos deste problema, as melhores abordagens para diagnosticar e tratar esta doença, levando em conta os recursos disponíveis em nível local.

Cascatas—enfoque segundo os recursos disponíveis

Nas regiões e países que dispõem de todos os testes diagnósticos e opções de tratamento médico para manejo da EHNA, é factível utilizar uma abordagem de padrão ouro. No entanto, alguns recursos não estão disponíveis em todos os países. Com suas cascatas de diagnóstico e tratamento, as Diretrizes da Organização Mundial de Gastroenterologia apresentam uma abordagem que leva em conta a disponibilidade desses recursos.

Cascata: conjunto hierárquico de opções diagnósticas, terapêuticas e de tratamento para manejar o risco e a doença, catalogados segundo os recursos disponíveis

2 Epidemiologia

A EHNA é uma doença hepática de importância crescente, com distribuição mundial intimamente associada ao diabetes e à obesidade, duas patologias que atingiram proporções epidêmicas. Estima-se que pelo menos 1,46 bilhão de adultos em todo o mundo são obesos. Nos EUA, calcula-se que cerca de 6 milhões de indivíduos evoluíram para EHNA e uns 600.000 para cirrose associada à EHNA. Existem importantes diferenças culturais e geográficas na prevalência da obesidade.

Apesar da maioria dos países ocidentais ter como imagem corporal preferida - especialmente nas mulheres- a magreza extrema, com um mínimo de gordura corporal, isso não acontece necessariamente em nível mundial. Em muitas outras culturas a obesidade é considerada algo desejável, e vista também como um sinal claro da prosperidade (ver, por exemplo, a informação do Egito apresentada a seguir).

Nos EUA, a obesidade é epidêmica principalmente nos grupos de nível socioeconômico mais baixos que consomem alimentos de alto valor calórico e ricos em gorduras (comida-lixo). O oposto acontece em muitos países mais pobres, onde a população de melhor nível educativo e socioeconômico tem a maior prevalência de obesidade.

Dados regionais sobre obesidade e sobrepeso

Tabela 3 Dados regionais sobre obesidade e sobrepeso (exemplos representativos)

País	Detalhe	Obeso/sobrepeso	Mulheres (%)	Homens (%)
Egito	Urbanos	Obesos (IMC 30–39.9)	45.2	20.0
	Rurais	Obesos (IMC 30–39.9)	20.8	6.0
	Jovens (11–19 a)	Sobrepeso	18.0	7.0
	Jovens (11–19 a)	Obesos	8.0	6.0
México	Jovens (11–19 a)	Sobrepeso	21.0	18.0
	Jovens (11–19 a)	Obesos	9.0	11.0
Rússia	–	Obesos (IMC > 30)	18.0	7.0
	–	Sobrepeso (IMC 25.0–29.9)	32.0	47.0
Croácia	Urbanos e rurais	Obesos	20.6	20.1
		Sobrepeso	33.6	43.2
Paquistão	Idade 25–64	Sobrepeso (IMC > 25)	22.6	13.2
	População geral	Sobrepeso (inclui obesos)	25.0	
		Obesos	10.3	
	Crianças	Sobrepeso/obesos	6.4	4.6
	Crianças de 13–14 a	Sobrepeso/obesos	11.0	7.0
	Rurais—classe mais baixa	Sobrepeso	9.0	
	Rurais—classe média		15.0	

País	Detalhe	Obeso/sobrepeso	Mulheres (%)	Homens (%)
	Rurais—classe mais alta			27.0
	Urbanos—classe mais baixa			21.0
	Urbanos—classe média			27.0
	Urbanos—classe mais alta			42.0

IMC, Índice de massa corporal.

Fig. 1 Prevalência estimada da obesidade (IMC > 25) em indivíduos de sexo masculino e feminino com idades acima de 15 anos (2010).

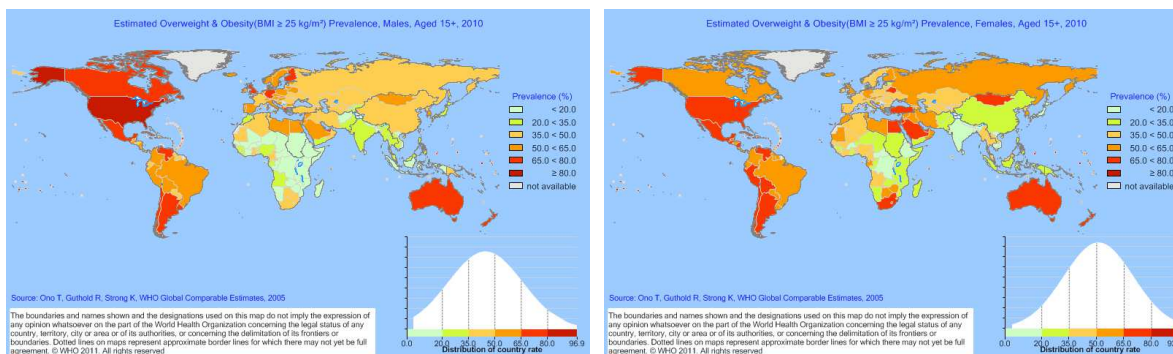


Tabela 4 Sobrepeso e obesidade — resumo da prevalência por região (2004)

		População (milhões)	IMC médio (idade 30+ a)	IMC > 25 (%)	IMC > 30 (%)
Mundial	Ambos os sexos	6.437	24,5	42	12
	Homens	3.244	24,3	40	9
	Mulheres	3.193	24,6	43	15
Região	Rendas				
África	Baixas e médias	738	23.0	30	6
Sudeste asiático	Baixas e médias	1.672	22.1	22	2
As Américas	Total	874	27.9	70	33
	Altas	329	29.0	76	43
	Baixas e médias	545	27.0	65	26
Este do Mediterrâneo	Total	520	25.2	48	18
	Altas	31	28.5	74	37
	Baixas e médias	489	25.0	46	16
Europa	Total	883	26.9	65	24
	Altas	407	26,8	65	23
	Baixas e médias	476	27,0	65	25
Pacífico Oeste	Total	1.738	23,4	31	3
	Altas	204	24,1	39	7
	Baixas e médias	1.534	23,3	30	2

Fonte: OMS 2009 [25]. Clique [aqui](#) para acessar a fonte.

Prevalência da DHGNA e EHNA

Tabela 5 Prevalências estimadas da DHGNA e EHNA. Os relatórios sobre prevalência da DHGNA e EHNA variam substancialmente porque variam as definições, devido às diferenças nas populações estudadas e métodos diagnósticos utilizados

Região	População estudada	Prevalência de DHGNA nestas populações (%)
EUA	População pediátrica	13–14
	População geral	27–34
	Obesidade mórbida	75–92
	Americanos - Europeus	33
	Hispano - Americanos	45
	Afro-Americanos	24
Europa	População pediátrica	2,6–10
	População geral	20–30
Países ocidentais	População geral	20–40
	Obesidade ou diabetes	75
	Obesidade mórbida	90–95
Em nível mundial	População obesa	40–90
Médio Oriente	População geral	20–30
Extremo Oriente	População geral	15
Paquistão	População geral	18
População estudada com DHGNA		Prevalência de EHNA nestas populações (%)
Doadores de fígado saudáveis selecionados		3–16%
Sem inflamação nem fibrose		5%
População geral		10–20%
Alto risco, obesidade severa		37%
Pacientes em centros de cuidados terciários		40–55%

3 Patogênese e fatores de risco

A EHNA representa a forma histológica mais severa da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado quando este excede 5% do seu peso. Os critérios uniformes para diagnóstico e estadiamento da EHNA ainda estão sendo discutidos (ver os detalhes mais adiante).

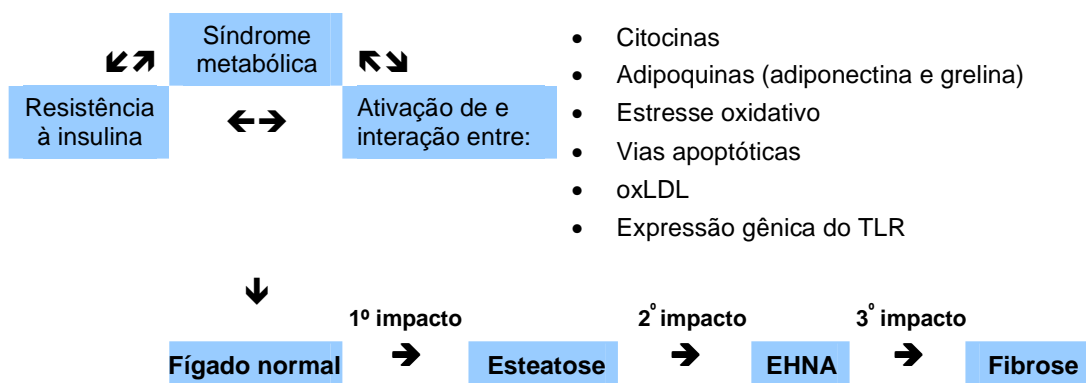
A resistência à insulina está associada à obesidade sendo um elemento central na patogênese da DHGNA. Além disso, o estresse oxidativo e as citocinas são fatores importantes que, em conjunto, contribuem para a esteatose e progressão do dano hepático em indivíduos geneticamente susceptíveis.

Os componentes histológicos chave da EHNA são esteatose, balonização hepatocelular, e inflamação lobular; a fibrose não é parte da definição histológica de EHNA. No entanto, o grau de fibrose observável na biópsia hepática (estádio) serve para prever o prognóstico, mas não acontece assim com o grau de inflamação e necrose revelados na biópsia hepática (grau).

A doença pode ser assintomática durante anos, ou pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

A hipótese mais aceita para a patogênese da EHNA é a “hipótese dos múltiplos impactos”, onde a síndrome metabólica exerce um importante papel devido à resistência à insulina e ao processo pró-inflamatório mediado por diferentes proteínas e componentes imunitários. A identidade dos múltiplos “impactos” é diferente em cada paciente e até hoje não está bem definida.

Fig. 2 Hipótese de “múltiplos impactos” para esteatohepatite não alcoólica (EHNA). oxLDL, lipoproteína de baixa densidade oxidada; TLR, receptor Toll-like.



Fatores de risco e condições associadas

As características de uma população de baixo risco são: ser jovem, saudável, baixo consumo de álcool, e ausência de obesidade.

Tabela 6 Fatores de risco e condições associadas

Fatores de risco	Progressão da doença	Condições associadas
<ul style="list-style-type: none"> Resistência à insulina/síndrome metabólica Cirurgia de by-pass jejunoileal Idade—maior risco aos 40–65 anos, mas também em crianças < 10 anos Etnia—maior risco em hispânicos e asiáticos, menor risco em afro-americanos Antecedentes familiares positivos—predisposição genética Medicamentos e toxinas—por exemplo, amiodarona, coralgil, tamoxifeno, maleato de perhexilina, corticoides, estrogênios sintéticos, metotrexato, tetraciclina IV, drogas anti-retrovirais de alta atividade (HAART) 	<ul style="list-style-type: none"> Obesidade, Aumento do IMC e da circunferência da cintura Diabetes não controlado, hiperglicemia, hipertrigliceridemia Vida sedentária, falta de exercício Resistência à insulina Síndrome metabólica Idade Fatores genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperlipidemia Resistência à insulina/síndrome metabólica Diabetes tipo 2 Hepatite C Perda rápida de peso Nutrição parenteral total Doença de Wilson, doença de Weber–Christian, betalipoproteinemia, diverticulose, síndrome de ovário policístico, apneia obstrutiva do sono

Tabela 7 Cálculo da resistência à insulina

Nome	Fórmula	Nível que sugere resistência à insulina
HOMA	$\frac{\text{Insulina de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}}{22.5}$	> 1.8–2.0
QUICKI	$1 / (\log(\text{insulina de jejum } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{glicose de jejum mg/dL}))$	< 0.35
Estimativa grosseira	Insulina de jejum \times glicose de jejum	> 700

HOMA, modelo de avaliação da homeostase; QUICKI, índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina.

Tabela 8 Sistema de escore da EHNA na obesidade mórbida

Fator	Pontos
Hipertensão	1
Diabetes tipo II	1
AST \geq 27 UI/L	1
ALT \geq 27 IU/L	1
Apneia do sono	1
Raça não-negra	2
Total de pontos	Risco de EHNA
0–2	Baixo
3–4	Intermédio
5	Alto
6–7	Muito alto

Prognóstico e complicações

- Progressão da doença de DHGNA para EHNA para cirrose/insuficiência hepática e CHC.
- A DHGNA não exacerba a hepatotoxicidade, e os efeitos colaterais dos agentes farmacológicos, incluindo os inibidores da HMG-CoA reductase, não são mais propensos a ocorrer.
- A coexistência de DHGNA com obesidade e fatores metabólicos conexos pode exacerbar outras doenças hepáticas—por exemplo, a hepatopatia alcoólica.
- A coexistência de DHGNA com hepatite C ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) agrava o prognóstico e diminui a resposta ao tratamento.
- A Hepatite C, genótipo 3, é comumente associada à esteatose hepática; pode confundir o diagnóstico de hepatite C, da EHNA e dos dois juntos.
- A biópsia hepática pode determinar a severidade da doença, mas foi confirmado que somente a fibrose (e não a inflamação ou necrose), prediz o prognóstico da doença.
- Pode haver progressão histológica até hepatopatia terminal: EHNA + fibrose em ponte ou cirrose.
- A EHNA terminal é frequentemente uma causa pouco conhecida de cirrose criptogênica; a fibrose progressiva pode ver-se obscurecida pela esteatose estável, ou com melhoria, e pelas características sorológicas, especialmente nos pacientes com EHNA mais idosos.
- A cirrose associada à EHNA (criptogênica) aumenta o risco de carcinoma hepatocelular (CHC).
- Causas de morte nos pacientes cirróticos com EHNA:
 - Insuficiência hepática
 - Sepses
 - Hemorragia varicosa
 - CHC
 - Doença cardiovascular

Tabela 9 Sobrevivência da EHNA comparada com a da esteatose simples e da esteatohepatite alcoólica (EHA)

Sobrevivência	Esteatose simples	EHNA	EHA
5 anos	Normal	67%	59%
10 anos	Normal	38%	15%

Tabela 10 Progressão da doença de DHGNA para EHNA para cirrose/insuficiência hepática e CHC. Os resultados dos estudos de prevalência e incidência variam substancialmente devido às diferentes definições, diferentes populações estudadas, e os diferentes métodos diagnósticos empregados

População estudada	Prevalência da progressão da doença
DHGNA → EHNA	
População geral	10–20%
Sem inflamação ou fibrose	5%
Alto risco, obesidade severa	37%

População estudada	Prevalência da progressão da doença
DHGNA → cirrose	
Esteatose simples	0–4% em 10–20 anos
EHNA → fibrose	
Pacientes em centros de referência terciários	25–33% ao diagnóstico
Alto risco, obesidade severa	23%
EHNA → cirrose	
Alto risco, obesidade severa	5.8%
Alto risco, obesidade severa	10–15% ao diagnóstico
População geral	3–15% no transcurso de 10–20 anos
População geral	5–8% no transcurso de 5 anos
EHNA → insuficiência hepática	
Cirrose	38–45% após 7–10 anos
EHNA → carcinoma hepatocelular	
Cirrose	2–5% por ano

- Preditores independentes para progressão da fibrose:
 - Idade > 45–50
 - IMC > 28–30 kg/m²
 - Grau de resistência à insulina
 - Diabetes
 - Hipertensão
- Impacto negativo sobre a sobrevivência de EHNA:
 - Diabetes e níveis séricos elevados de alanina (ALT) e aspartato aminotransferase (AST)
 - Idade avançada e presença de inflamação necrótica na biópsia hepática inicial
 - Idade avançada, alteração na glicemia de jejum, e presença de cirrose

4 Diagnóstico

Anamnese e avaliação clínica do paciente

- Sintomas do paciente:
 - Na maioria dos casos, a EHNA não provoca nenhum sintoma específico.
 - Às vezes há sintomas vagos de fadiga, mal-estar e desconforto abdominal.
- A presença de qualquer um dos seguintes elementos, especialmente com antecedentes de AST/ALT, poderia justificar um exame para descartar DHGNA/EHNA:
 - Presença de obesidade, especialmente obesidade mórbida (IMC > 35)
 - Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
 - Diagnóstico de síndrome metabólica

- Antecedentes de apneia obstrutiva do sono
- Presença de resistência à insulina (veja abaixo e Tabela 7)
- Elevação crônica de AST/ALT, sem outra explicação
- Antecedentes detalhados de consumo de álcool do paciente—limiar < 20 g/dia nas mulheres, < 30 g/dia nos homens. *Isto é crítico, não existe nenhum teste diagnóstico de confiança que possa fazer a distinção entre EHA e EHNA.*
 - Os questionários especializados ou sistemas de escore utilizados devem ser apropriados para avaliação do consumo de álcool.
 - Questionário CAGE: CAGE é a regra mnemotécnica para as quatro perguntas: Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou de parar de beber? (Cut down) As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica? (Annoyed) O(A) senhor(a) se sente chateado(a) consigo(a) mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica? (Guilty) Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? (Eye-opener) CAGE é um método muito usado na detecção de alcoolismo. Se pelo menos uma das perguntas obtém resposta afirmativa, e se a pontuação da Teste de Identificação de Transtornos devido ao uso de Álcool (AUDIT, em inglês) é maior que 8 o consumo de álcool clinicamente relevante é confirmado.
- Embora seja recomendado evitar o consumo de álcool na presença de hepatopatia, isso pode causar problemas em pacientes com síndrome metabólica com coronariopatia documentada, pois foi demonstrado que um consumo modesto de vinho poderia ser benéfico neles. Estudos limitados sugerem que o consumo de vinho em quantidades modestas (0.12 L/4 onças ao dia) pode até diminuir a prevalência da DHGNA. Sua eficácia como tratamento de DHGNA pré-existente não foi estudada.
- A obesidade central está associada à severidade da inflamação na biópsia, e a lipohipertrofia dorso-cervical (pescoço de búfalo) está associada à lesão hepatocítica.
- Achados físicos no caso de progressão da hepatopatia ou hepatopatia avançada: telangiectasias (aranha vascular), ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, eritema palmar, icterícia, encefalopatia hepática.

Achados de laboratório de rotina e exames imagiológicos

- Elevação de ALT e AST:
 - Em 10% dos pacientes com EHNA, ALT e AST podem ser normais, especialmente em pacientes com esteatose simples.
 - Níveis de ferritina anormais na presença de saturação da transferrina normal deveriam sugerir sempre descartar EHNA.
- Razão AST/ALT < 1— este quociente é geralmente > 2 na hepatite alcoólica.
- Resultados típicos dos exames imagiológicos confirmando acumulação de gordura no fígado:
 - Ressonância magnética (RMN): tem um valor quantitativo, mas não pode distinguir entre EHNA e EHA.
 - A ecografia é o exame mais utilizado para despistagem do fígado gorduroso.

Nenhum exame imagiológico pode identificar a gordura com exatidão se ela é < 33%, nem permite distinguir entre EHNA e EHA.

Exames para descartar:

- Hepatite viral—antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo do vírus da hepatite C ou ARN-VHC, anticorpo IgM contra hepatite A, anticorpo contra hepatite E (em determinadas localizações geográficas); cabe destacar que hepatite viral e DHGNA/EHNA podem coexistir em um mesmo paciente.
- Doença hepática induzida por álcool incluindo esteatohepatite alcoólica.
- Doença hepática autoimune.
- Causas congênitas de doença hepática crônica: hemocromatose hereditária, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de ovário policístico.
- Doença hepática induzida por medicamentos.

Exames de laboratório utilizados para fins de investigação, sistemas de escore, e modalidades imagiológicas

Foram feitas muitas tentativas de desenvolver sistemas de escore ou técnicas de imagem que permitam o diagnóstico não invasivo de EHNA para poder prescindir da biópsia hepática. Até hoje, nenhum deles foi testado com suficiente rigor em estudos prospectivos duplo-cego, nem foi provada sua habilidade para prever prognóstico ou resposta ao tratamento. A maioria dos testes sorológicos/escores especiais estão disponíveis só em laboratórios específicos ou laboratórios de investigação e a um custo considerável, sendo, portanto, de pouco valor em países com recursos limitados. As modalidades de imagiologia especializada, entre as quais se inclui o FibroScan, que utiliza um inovador “parâmetro de atenuação monitorada”, e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) têm as mesmas limitações relacionadas quanto à sua pouca disponibilidade, seus altos custos e a falta de suficientes dados controlados.

No artigo de Dowman e col. pode-se encontrar uma ampla revisão e informação das diferentes modalidades atualmente disponíveis. [7]. Ratziu e col. [11] publicaram outra análise detalhada dos aspectos problemáticos. Os métodos em questão parecem ser muito promissores para o futuro, mas não podem ser recomendados para uso geral neste momento.

Biópsia hepática

Embora seja invasiva e contenha potencial de erros de amostragem e inconsistências na interpretação da histopatologia, a biópsia hepática é requerida para estabelecer o diagnóstico e estadiamento da EHNA. O sistema de escore histológico mais comumente utilizado na atualidade é mostrado na Tabela 11. Ele é usado principalmente em ensaios controlados destinados a avaliar os efeitos de terapias experimentais, e nem tanto para estabelecer diagnóstico de EHNA. Foi validado independentemente sendo aplicável tanto nas populações adultas como pediátricas com DHGNA/EHNA. Sem biópsia hepática não existe maneira confiável de distinguir entre DHGNA/ALD e EHNA/EHA. Por causa das dificuldades na correta interpretação da biópsia hepática, é recomendado que seja lida por um patologista especializado em fígado com experiência neste diagnóstico histopatológico.

Tabela 11 Sistema de escore histológico da Rede de Pesquisa Clínica sobre EHNA

Grau de atividade de EHNA: grau = escore total: S + L + B (faixa 0–8)					
Esteatose	Escore S	Inflamação lobular	Escore L	Balonização Hepatocítica	Escore B
< 5%	0	Não	0	Não	0
5–33%	1	< 2	1	Umas poucas células balonadas	1
34–66%	2	2–4	2	Muitas células balonadas	2
> 66%	3	> 4	3		

Estádio da fibrose em EHNA	Estádio
Não há fibrose	0
Fibrose leve, perisinusoidal zona 3	1a
Fibrose moderada, perisinusoidal zona 3	1b
Só fibrose portal/periportal	1c
Fibrose perisinusoidal zona 3 e portal/periportal	2
Fibrose em ponte	3
Cirrose	4

Fonte: Kleiner e col., Hepatology 2005;41:1313–21 [35].

A biópsia hepática e a histologia são indicadas para confirmar um diagnóstico de EHNA, para a classificação e estadiamento da doença, e para descartar outros diagnósticos na presença de um ou mais dos seguintes achados:

- Ferritina sérica anormal sem elevação da saturação da transferrina
- Citopenia
- Esplenomegalia
- Sinais clínicos de hepatopatia crônica
- Diabetes e elevação anormal e persistente de AST/ALT
- Obesidade e idade > 45 ou AST/ALT anormais
- Hepatomegalia inexplicada

Tabela 12 Exames para diagnóstico de fígado gorduroso

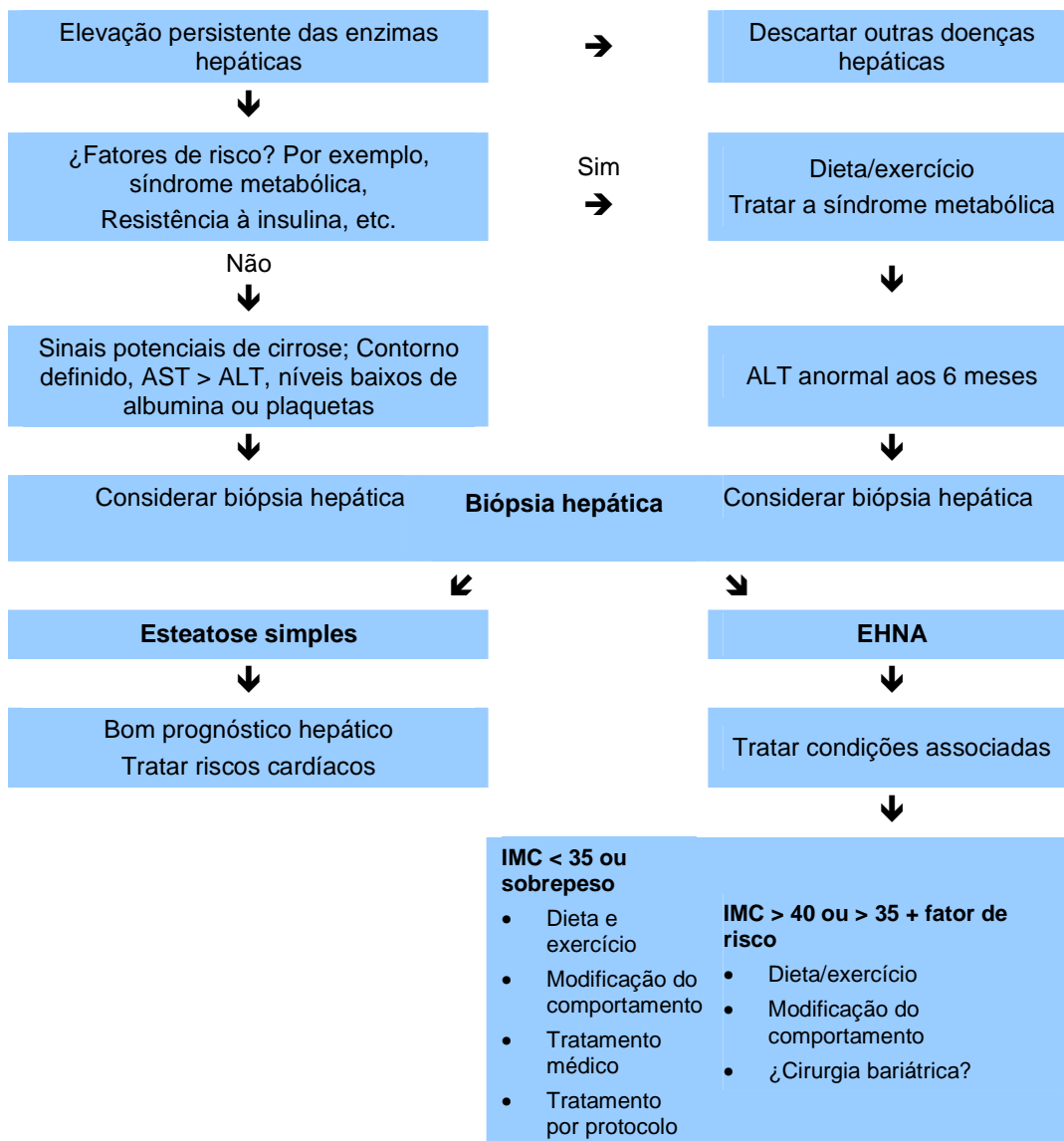
Exame	Sensibilidade	Especificidade	Observações
Histologia, biópsia hepática	Padrão ouro	Não confiável para distinguir entre EHA e EHNA	Importante variabilidade entre a leitura dos patologistas da mesma amostra; preferível a cargo de um hepatologista com muita experiência
Enzimas hepáticas	Baixa	Baixa	AST/ALT geralmente < 1.0; os valores podem ser normais
Imaginologia			
Ecografia	Limitada	Limitada	Insensível; salvo se a esteatose > 33%; dependente do operador

Exame	Sensibilidade	Especificidade	Observações
RMN, MRS, TC ± contraste	Os resultados são variáveis e não estão bem verificados		Os exames são caros, disponíveis em poucos centros, não podem distinguir entre esteatose e fibrose ou EHNA/EHA ou estágio da doença, e são insensíveis se < 33% de esteatose; ver lista de referência e lista de referência estendida

ALT, alanina aminotransferase; EHA, esteatohepatite alcoólica; AST, aspartato aminotransferase; TC, tomografia computadorizada; RMN, ressonância magnética nuclear; MRS, espectroscopia por ressonância magnética; EHNA, esteatohepatite não alcoólica.

Estratégia diagnóstica para EHNA

Fig. 3 Algoritmo de tratamento da DHGNA. Baseado em Rafiq e Younossi [10].



Determinação das enzimas hepáticas e ecografia do fígado:

- Em pacientes que consultam por resistência à insulina/síndrome metabólica/diabetes

Procedimentos imagiológicos para avaliar a esteatose:

- Em pacientes com enzimas hepáticas elevadas

Biópsia hepática:

- Pode estar indicada se há forte suspeita de fibrose avançada, quando as enzimas hepáticas estão elevadas e a ecografia é positiva para esteatose.
- Para determinar a severidade da doença/fibrose, quando os testes não-invasivos não são concluintes.
- Indicada em pacientes com doença hepática crônica (além de DHGNA) e testes positivos para fatores de risco metabólicos, resistência à insulina, e esteatose na ecografia.
- Se a ferritina está elevada com saturação normal de transferrina, deve ser descartada EHNA.
- Durante procedimentos cirúrgicos em outros grupos de alto risco—por exemplo, cirurgia para tratamento de obesidade, colecistectomia.

Nenhum dos testes não-invasivos pode descartar a possibilidade de coexistência de outra doença ou estadiamento da doença com fins prognósticos.

Finalmente, o diagnóstico de DHGNA/EHNA é de exclusão; à biópsia hepática será requerida frequentemente para confirmar o diagnóstico, estadiamento da doença, descartar outras doenças hepáticas, e determinar a necessidade e urgência de um tratamento agressivo.

Fig. 4 Algoritmo para biópsia hepática em pacientes com suspeita de DHGNA após excluir outras doenças hepáticas.

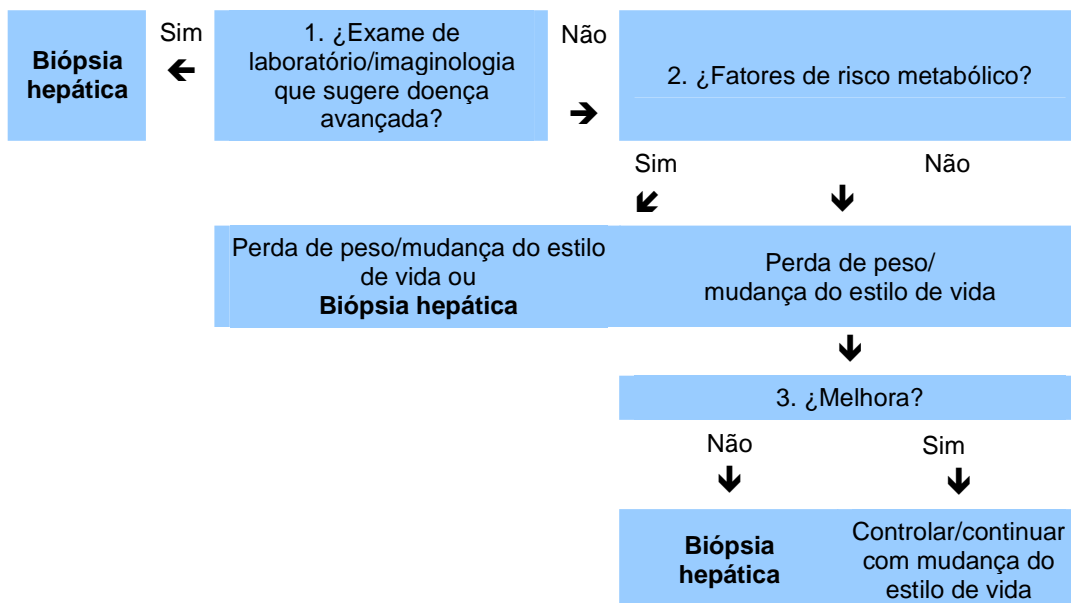
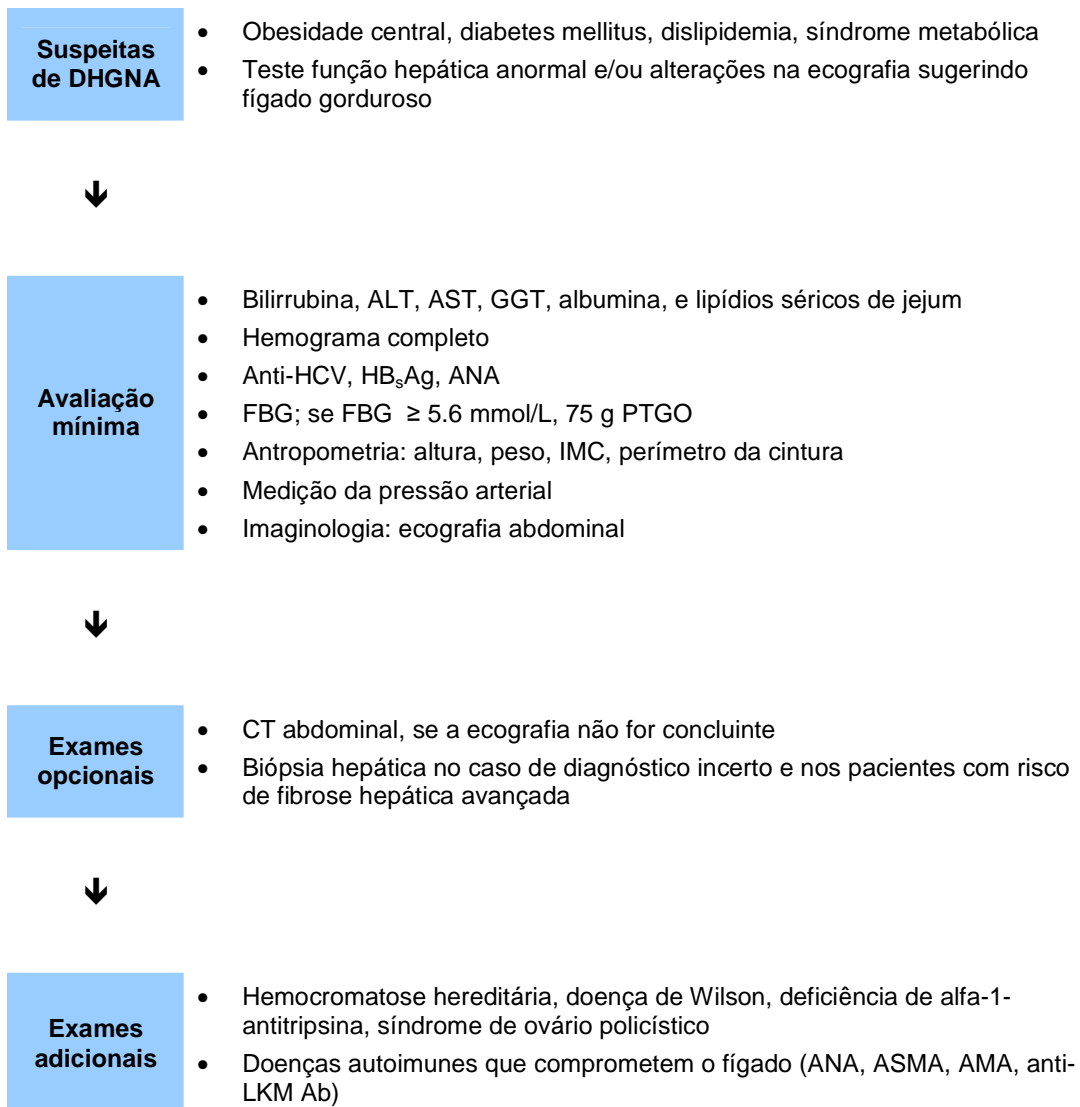


Fig. 5 Opções de diagnóstico para DHGNA



ALT, alanina aminotransferase; AMA, anticorpo anti-mitocôndria; ANA, anticorpo antinuclear; anti-LKM Ab, anticorpo microsomal anti-fígado e rim; ASMA, anticorpo anti-músculo liso; AST, aspartato aminotransferase; IMC, índice de massa corporal; TC, tomografia computadorizada; FBG, glicemia de jejum; GGT, gama-glutamil transferase; HB_sAg, antígeno de superfície de hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; LFT, testes de função hepática; PTGO, teste de tolerância oral à glicose.

Cascata—opções para o diagnóstico em pacientes com suspeita de DHGNA/EHNA

Tabela 13 Cascatas diagnósticas recomendadas segundo os recursos disponíveis nas diferentes regiões

Nível 1—Abundância de recursos	Disponibilidade	Factibilidade	Observações
1 Antecedentes médicos pessoais e familiares para avaliar os fatores de risco; o consumo de	Precisa capacitação médica limitada	Acesso a pacientes. Pode ser problemático dispor	Primeiro passo para identificar possíveis pacientes: > 20 g/dia nas

Nível 1—Abundância de recursos	Disponibilidade	Factibilidade	Observações
álcool é fundamental na história do paciente		de história confiável	mulheres > 30 g/dia nos homens
2 Exame físico geral para avaliar fatores de risco, IMC, e relação cintura-quadril	Precisa capacitação médica limitada	Acesso a pacientes	
3 Testes de aminotransferases hepáticas séricas	Sim	Disponíveis em geral	Podem ser normais
4 Avaliação radiológica	Ecografia; RMN mais quantitativa	Disponível em geral	Insensível se < 33% gorduroso; não pode distinguir entre EHA e EHNA
5 Sorologia para descartar hepatite viral	HB _s Ag, HCV Ab, HEV Ab quando corresponder	Disponível em geral	Pode coexistir com EHNA e exacerba a progressão
6 Glicemia de jejum, perfil lipídico, HbA _{1c}	Fácil de obter		
7 Triagem para resistência à insulina	Deveria estar disponível facilmente		Precisaria maior avaliação de DHGNA/EHNA se triagem for positiva
8 Descartar outras doenças hepáticas crônicas	Exames opcionais e adicionais (ver Fig. 5)	Disponível em geral; caro mas importante para descartar doenças coexistentes tratáveis	O custo pode ser uma limitante
9 Biópsia e histologia hepáticas	Disponível em geral	Requere patologista experimentado	Exame definitivo para descartar outras doenças, grau e estágio da doença; não pode distinguir entre EHNA e EHA de maneira confiável

Ab, anticorpo; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; HB_sAg, antígeno de superfície de hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; VHE, vírus da hepatite E; RMN, ressonância magnética nuclear.

Nível 2—recursos médios

- 1 Antecedentes pessoais e familiares e antecedentes de consumo de álcool
- 2 Exame físico geral para avaliar fatores de risco, IMC, e relação cintura-quadril
- 3 Níveis séricos de aminotransferases hepáticas
- 4 Avaliação imagiológica: ultrassom
- 5 Sorologia para descartar hepatite viral: HB_sAg, HCV Ab, HEV Ab
- 6 Glicemia de jejum, perfil lipídico, HbA_{1c}
- 7 Triagem para resistência à insulina
- 8 Descartar outras doenças hepáticas crônicas: exames de laboratório opcionais/adicionais (veja Fig. 5; talvez não estejam todos disponíveis)

9 Biópsia e histologia hepáticas

Ab, anticorpo; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; HB_sAg, antígeno de superfície hepatite B; VHC, vírus da hepatite C; VHE, vírus da hepatite E.

Nível 3—baixos recursos

- 1 Antecedentes pessoais e familiares e antecedentes de consumo de álcool
- 2 Exame físico geral para avaliar fatores de risco, IMC e relação cintura-quadril
- 3 Níveis séricos de aminotransferases hepáticas
- 4 Exame radiológico: ultrassom
- 5 Sorologia para excluir hepatite viral: HB_sAg, HCV Ab, HEV Ab
- 6 Glicemia de jejum, colesterol, triglicérides

5 Manejo

Justificação terapêutica

Os alvos da terapia são a resistência à insulina e o estresse oxidativo. Embora várias opções de tratamento estejam sendo avaliadas, o valor da maioria dos tratamentos permanece incerto, ou seus efeitos revertem quando são interrompidos. Os desafios do tratamento para EHNA são reduzir as características histológicas e melhorar a resistência à insulina e os níveis de enzimas hepáticas.

Não existe nenhum tratamento medicamentoso aprovado para DHGNA/EHNA baseado em evidência. A mudança do estilo de vida é fundamental em qualquer tentativa de reverter a evolução da DHGNA/EHNA.

Na ausência de um tratamento que represente um padrão de cuidado, o tratamento da EHNA está dirigido a tratar as condições associadas. A EHNA deve ser tratada agressivamente para evitar a progressão para cirrose, porque estes pacientes frequentemente não são candidatos ao transplante hepático devido à sua obesidade mórbida, doença cardiovascular, ou outras complicações de comorbidades de base.

O objetivo geral da mudança de vida é reduzir o excesso de peso: foi demonstrado que uma perda de peso gradual de 5-10% melhora a histologia e as enzimas hepáticas, mas não a fibrose. Os resultados costumam melhorar se combinados a um programa de exercício ativo, eliminando o sedentarismo. Isso pode requerer uma abordagem sensível para explicar os problemas derivados da obesidade a certas culturas onde a obesidade é considerada um sinal de beleza, desejo e/ou prosperidade.

O transplante de fígado é um procedimento apropriado quando existe insuficiência hepática. Entre 30 e 40% dos pacientes com cirrose por EHNA precisam de um transplante de fígado. A maioria dos planos recusam os pacientes com IMC elevado (que varia de >35 a >45, dependendo dos critérios dos planos locais). A EHNA pode reaparecer no fígado transplantado, ou pode aparecer por primeira vez nos pacientes transplantados.

Opções de tratamento para a EHNA

Como salientado previamente, as mudanças do estilo de vida são fundamentais em qualquer tentativa de reverter o curso da DHGNA/EHNA, e por enquanto não foi aprovada nenhuma terapia medicamentosa baseada em evidências para essas patologias.

Tratamento das doenças metabólicas

É recomendado fazer um bom controle do diabetes, da hiperlipidemia, e dos riscos cardiovasculares. Os estudos com atorvastatina e pravastatina têm mostrado uma melhoria histológica nos pacientes com EHNA. Os pacientes com DHGNA que apresentem dislipidemia devem receber estatinas. As estatinas não parecem aumentar o risco de toxicidade entre os pacientes com doença hepática de base. É raro observar-se hepatotoxicidade grave por causa dessa medicação.

Melhoria da sensibilidade à insulina - redução de peso

- *Dieta:* A meta de emagrecimento deve ser uma perda de peso (5- 10% do peso inicial), reduzindo as calorias de uma dieta normal em 25% (aproximadamente 2500 calorias por dia) segundo corresponda pela idade e o sexo do paciente. Uma dieta moderadamente baixa em calorias com alteração da composição de macronutrientes produz melhores resultados que uma dieta de muito baixas calorias. Deve-se dar ênfase à importância de uma dieta hipocalórica, assessorando sobre os alimentos que devem ser consumidos, evitando a frutose e as gorduras trans contidas nos refrigerantes e comidas rápidas, e aumentando o conteúdo de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e ômega 6 na dieta. A adesão dos pacientes pode resultar difícil, e muitos voltam a recuperar o peso após um emagrecimento inicial.
- *Exercício:* Um plano de exercício moderado, três ou quatro vezes por semana, deveria ser encorajado para alcançar uma frequência cardíaca máxima de 60-75% para a idade.
- A eficácia das medidas dietéticas e do exercício deve ser avaliada após um período de 6 meses; se estas medidas não forem eficazes, outras opções terapêuticas podem ser consideradas, por exemplo, a terapia farmacológica.
- *A perda de peso por cirurgia (bariátrica)* pode ser benéfica para os pacientes com obesidade mórbida; repetimos, essa técnica deve ser considerada o mais cedo possível, a maioria dos planos tendem a autorizar esse tipo de cirurgia em pacientes já cirróticos. Estudos limitados relataram uma melhoria drástica da doença hepática, bem como de outras complicações da síndrome metabólica e da resistência à insulina após uma cirurgia bariátrica bem-sucedida.
- Os medicamentos para tratar a resistência à insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas, estão aprovados para tratamento do diabetes, mas não para DHGNA ou EHNA, portanto devem ser considerados experimentais (veja a lista de referências mais abaixo para obter mais informações e análise mais detalhada).

Antioxidantes e agentes antifibróticos

Os antioxidantes e agentes antifibróticos, como a vitamina E e a pentoxifilina, não foram aprovados para o tratamento da EHNA nem da DHGNA. Para todos eles há dados limitados, e poucos ou nenhum desses dados provêm de ensaios duplo-cego

controlados. Todos eles são considerados experimentais (para mais informações e análise detalhada, veja a lista de referências a seguir).

Estratégia de acompanhamento

Durante o acompanhamento, progressão da doença e aparição de complicações podem ser detectadas, como indicado na Tabela 14.

Tabela 14 Testes para acompanhamento recomendados e sua frequência

Acompanhamento	Recomendado
Avaliar perda de peso, exercício, dieta e mudanças do estilo de vida	Após 6 meses
Contagem de plaquetas e células sanguíneas	2 x ano
Testes bioquímicos do fígado	2 x ano
Tempo de protrombina	2 x ano
Consulta ao hepatologista	Aos 6 meses e depois anualmente, dependendo da resposta
Exames de avaliação do risco cardiovascular	Cada 1 ou 2 anos, dependendo dos fatores de risco
Biópsia hepática	Cada 3 a 5 anos, dependendo da resposta
Exames imagiológicos	Quando for indicado

Cascatas—opções para terapia

Tabela 15 Cascatas de tratamento segundo a disponibilidade dos recursos: abundantes, intermédios e limitados

Nível 1—recursos abundantes	Disponibilidade	Factibilidade	Comentários
1 Dieta para emagrecer (dieta planejada individualizada, baseada em medições de gastos energéticos totais e em repouso), exercício, educação	Boa disposição dos prestadores de saúde qualificados	Médicos, enfermeiros e nutricionistas bem capacitados, prestadores de exercício/fisioterapia disponíveis	<i>As mudanças do estilo de vida são a arma mais eficaz por si só no tratamento da EHNA; ajuda muito ter um grupo de apoio entusiasta</i>
2 Controle do diabetes	Um dos fatores de risco chave; problema de saúde bem reconhecido	Fácil acesso a médicos, enfermeiros e nutricionistas com formação apropriada	Essencial controlar, se presente
3 Agentes hipolipemiantes	De fácil acesso; mudanças na dieta, também essenciais	Fácil acesso a médicos, enfermeiros e nutricionistas com formação apropriada	Essencial controlar, se há hiperlipidemia
4 Perda de peso—cirurgia bariátrica	Amplamente disponível, mas não	Cirurgia maior; ainda exige mudanças importantes do estilo	Considerar o mais cedo possível, antes do paciente

Nível 1—recursos abundantes		Disponibilidade	Factibilidade	Comentários
		universalmente	de vida; é provável que não esteja disponível para pacientes com hipertensão portal ou cirrose	apresentar cirrose/ hipertensão portal; foi demonstrado que reverte muitos dos problemas de EHNA/síndrome metabólica
5	Transplante de fígado	Disponível geralmente em países de altos recursos, mas não em todos os centros / cidades	Não disponível geralmente para pacientes com IMC > 45 (> 35 em alguns centros)	EHNA pode recidivar ou aparecer de novo no fígado transplantado

Nível 2—recursos intermédios		Disponibilidade	Factibilidade	Comentários
1	Dieta para emagrecer (restrição calórica: 25% do valor recomendado), exercício, educação	Capacitação limitada requerida para os prestadores de atenção de saúde	Capacitação limitada requerida para os prestadores de atenção de saúde	<i>As mudanças do estilo de vida são a arma mais eficaz por si só no tratamento da EHNA</i> ; ajuda muito ter um grupo de apoio entusiasta
2	Controle do diabetes	Um dos principais fatores de risco; problema sanitário bem reconhecido	É mais frequente encontrar médicos, enfermeiros e nutricionistas com formação apropriada	Essencial controlar, se presente
3	Agentes hipolipemiantes	Pode estar menos disponível por causa do custo; as mudanças na dieta também ajudam se há hiperlipidemia	É mais frequente encontrar médicos, enfermeiros e nutricionistas com formação apropriada	Importante controlar, se presente

Nível 3— recursos limitados		Disponibilidade	Factibilidad	Comentários
1	Dieta para emagrecer, exercício, educação	Capacitação limitada requerida para os prestadores de atenção de saúde	Capacitação limitada requerida para os prestadores de atenção de saúde	<i>As mudanças do estilo de vida são a arma mais eficaz por si só no tratamento da EHNA</i> ; ajuda muito ter um grupo de apoio entusiasta
2	Controle do diabetes	Um dos principais fatores de risco; problema sanitário	Disponível em geral	Essencial controlar, se presente

Nível 3— recursos limitados	Disponibilidade	Factibilidad	Comentários
3 Agentes hipolipemiantes	bem reconhecido Cada vez mais acessível, com genéricos bons e mais baratos; as mudanças na dieta também ajudam se há hiperlipidemia	Requere recursos para medicamentos, formação de prestadores de serviços de saúde	Importante controlar, se presente

6 Resumo

- DHGNA e EHNA representam um importante problema de saúde pública mundial, constituem pandemia e afetam de igual maneira países ricos e pobres.
- Não há evidências suficientes para justificar triagem sistemática de EHNA/ doença hepática avançada na população geral.
- O diagnóstico deve ser procurado em todos os pacientes apresentando fatores de risco de EHNA. Nem todos os pacientes com fatores de risco terão, necessariamente, DHGNA ou EHNA, e nem todos os pacientes com EHNA terão fatores de risco padrão.
- Nem todos os pacientes com fígado gorduroso necessitam de terapia agressiva.
- Dieta e exercício físico devem ser indicados em todos os pacientes.
- A biópsia hepática deve ser reservada para pacientes apresentando fatores de risco para EHNA e/ou outras patologias hepáticas.
- A primeira indicação para pacientes com EHNA ou com fatores de risco para EHNA é dieta e exercício. Nestes pacientes, podem ser acrescentados vitamina E ou pentoxifilina. A terapia experimental deve ficar apenas nas mãos apropriadas e só em pacientes que não conseguem uma redução de 5-10% do peso após mais de 6 meses-1 ano de alcançar as devidas mudanças do estilo de vida.
- A cirurgia bariátrica deve ser reservada para pacientes em que outras terapias falharam, e deve ser feita antes do paciente apresentar cirrose.
- O transplante de fígado alcança bons resultados nos pacientes que cumprirem os critérios de insuficiência hepática, mas a EHNA pode ressurgir após o transplante e provavelmente seja negado aos pacientes com obesidade mórbida.
- DHGNA e EHNA têm se tornado um problema cada vez mais grave em pacientes pediátricos, inclusive nos menores de 10 anos.
- Por último, DHGNA e EHNA são diagnósticos de exclusão e requerem uma consideração cuidadosa de outros diagnósticos. Do mesmo modo que o médico não pode diagnosticar EHNA somente com base nos dados clínicos, o patologista pode documentar as lesões histológicas da esteatohepatite, mas não pode distinguir aquelas de origem não alcoólico daquelas de origem alcoólico de maneira confiável.

Referências

Declarações de posição e revisões

Como foi explicado na introdução, os exames aleatorizados, duplo-cego, controlados não são suficientes para fornecer os dados baseados em evidência necessários para estabelecer uma diretriz formal. A lista a seguir apresenta uma seleção de artigos de declarações de posicionamento, revisões e opinião de especialistas.

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31. PMID: 11961152.
2. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011;53:1792–4. doi: 10.1002/hep.24403. PMID: 21557278.
3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–20. PMID: 15085483.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764
5. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:202–8. PMID: 20168226.
6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–57. PMID: 12016429.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525–40. doi:10.1111/j.1365-2036-2010.04556.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198708.
8. Fabbri E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. PMID: 20041406.
9. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793): virtually this entire issue addresses the global obesity pandemic, with articles on world epidemiology, cultural and political costs, pathogenesis, therapy, and proposed approaches to the problem. A virtual primer on global obesity. Articles are detailed in the next section, under Epidemiology.
10. Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009;13:249–66. PMID: 19442917.
11. 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;53:372–84. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470
12. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344–53. doi: 10.1002/hep.24376. PMID: 21520200.
13. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682–98. PMID: 18471547.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;24:274–85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. Epub 2011 May 30. PMID: 2162852.
15. Vuppalachi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306–17. PMID: 19065650.

Outras leituras

Para mais informação e documentação sobre os fundamentos das recomendações apresentadas nestas diretrizes, veja a seguir uma seleção de referências sob os títulos de epidemiologia, epidemiologia pediátrica, diagnóstico histológico, diagnóstico não-invasivo, hepatite C e DHGNA/EHNA, fisiopatologia e tratamento.

Epidemiologia

16. Lancet 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793).
- 16a. Editorial. Urgently needed: a framework convention for obesity control Lancet 2011;378:742. PMID: 21872732.
- 16b. Baur LA. Changing perceptions of obesity—recollections of a paediatrician. Lancet 2011;378:762–3. PMID: 21877330.
- 16c. Dietz WH. Reversing the tide of obesity. Lancet 2011;378:744–6. PMID: 21872735.
- 16d. Freudenberg N. The social science of obesity. Lancet 2011;378:760.
- 16e. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. Lancet 2011;378:838–47. PMID: 21872752.
- 16f. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. Lancet 2011;378:826–37. PMID: 21872751.
- 16g. King D. The future challenge of obesity. Lancet 2011;378:743–4. PMID: 21872734.
- 16h. Mozaffarian D. Diets from around the world—quality not quantity. Lancet 2011;378:759.
- 16i. Pincock S. Boyd Swinburn: combating obesity at the community level. Lancet 2011;378:761. PMID: 21872738.
- 16j. Rutter H. Where next for obesity? Lancet 2011;378:746–7. PMID: 21872736.
- 16k. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. Lancet 2011;378:804–14.
- 16l. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet 2011;378:815–25. PMID: 21872750.
17. Adams LA. Mortality in nonalcoholic fatty liver disease: clues from the Cremona study. Hepatology 2011;54:6–8. doi: 10.1002/hep.24445. PMID: 21618568.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 1990–2010 changes of percentage of obese adults in the USA (BMI > 30). Available at: www.cdc.gov/obesity/data/trends.html.
19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011;378:31–40. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705069.
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 2009;49:1537–44. PMID: 19291789.
21. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. Lancet 2005;365:1398–405.
22. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. Lancet 2010;376:984–90. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20691469.
23. Passas G, Akhtar T, Gergen P, Hadden WC, Kahn AQ. Health status of the Pakistani population: a health profile and comparison with the United States. Am J Public Health 2001;91:93–8.
24. 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. *Gastroenterology* 2011;140:124–31. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20858492.
25. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; Overweight and obesity—summary of prevalence by region. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: www.who.int/evidence/bod and www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/risk_factors/en/index.html.
 26. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.e1; quiz e60. Epub 2011 Mar 25. PMID:21440669.

Epidemiologia pediátrica

27. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150–5. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888433.
28. Galal OM. The nutrition transition in Egypt: obesity, undernutrition and the food consumption context. *Public Health Nutr* 2002;5:141–8. Review. PMID: 12027277.
29. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613–8. PMID: 15598336.
30. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007;74:401–7. PMID: 17476088.
31. Salazar-Martinez E, Allen B, Fernandez-Ortega C, Torres-Mejia G, Galal O, Lazcano-Ponce E. Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535–42. PMID: 16624655.

Diagnóstico histológico

32. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51:373–5. Erratum in: *Hepatology* 2010 May;51(5):1868. PMID: 20101746.
33. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286–96. Review. PMID: 21072891.
34. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74. PMID: 10484010.
35. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21. PMID: 15915461.
36. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:643–50. PMID: 19478676.
37. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:737–45. doi: 10.1002/hep.24131. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21360720.

Diagnóstico não-invasivo

38. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. PMID: 17393509.

39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
40. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;47:373–5. PMID: 18220279.
41. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. PMID: 17081293.
42. Calori G, Lattuada G, Ragona F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–52. doi: 10.1002/hep.24356. PMID: 21488080.
43. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008;47:1916–23. PMID: 18433022.
44. Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease liver fat score and fat equation to predict and quantitate hepatic steatosis: promising but not prime time! *Gastroenterology* 2009;137:772–5. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19638269.
45. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206:480–8. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18308219.
46. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082–9. doi: 10.1002/hep.24452. PMID: 21618575.
47. Hettihawa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weerathna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods—HOMA, QUICKI and McAuley—with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study. *Online J Health Allied Sci* 2006;1:2. Available at: <http://www.ojhas.org/issue17/2006-1-2.htm>.
48. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144–7. PMID: 11788638.
49. Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R, Munteanu M, Ratzu V, Abella A, et al. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin, fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:18–27. PMID: 19011575.
50. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10. PMID: 10902758.
51. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500–3. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741351.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevestianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19524579.
53. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. PMID: 3899825.
54. Poynard T, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10. PMID: 16375767.

55. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–50. PMID: 12198701.
56. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333–9. PMID: 15677489.
57. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;44:1175–85. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16580087.
58. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographic diagnosis of fatty liver: significance of the liver–kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43–50. PMID: 6220488.

Hepatite C e DHGNA / EHNA

59. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006;44:1648–55. PMID: 17133473.
60. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1177–86. PMID: 16729327.
61. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549–57. Epub 2009 May 13. PMID: 19445938.
62. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatal Res* 2005;33:145–50. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16202646.
63. Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:681–8. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19732324.
64. Popkin BM. Is the obesity epidemic a national security issue around the globe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2001;18:328–31. PMID: 21543976.
65. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis* 2010;28:186–91. Epub 2010 May 7. PMID: 20460909.
66. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–9. PMID: 16502396.
67. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–50. PMID: 20879883.

Fisiopatologia

68. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8. PMID: 20209604.
69. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S104–12. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18304679.
70. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251–64. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368739.
71. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813–4. PMID: 11693313.

72. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic role of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia* 2009;13:127. PMID:19561788.
73. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:753–9. Epub 2010 Sep 22. PMID: 21126792.

Tratamento

74. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–71. PMID: 20301112.
75. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198
76. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–90. PMID: 15842582.
77. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–53. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726509.
78. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FL, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340. PMID: 20091629.
79. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947–54. PMID: 18454505.
80. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:273–5. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21236303.
81. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther* 2008;25:1141–74. PMID: 18972077.
82. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008;48:174–6. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18022724.
83. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddy S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18986848.
84. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011;55:415–25. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21184788
85. Neuschwander-Tetri BA. NASH: Thiazolidinediones for NASH—one pill doesn't fix everything. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:243–4. PMID: 20442730.
86. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9. PMID: 19827166.
87. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heutier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100–10. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18503774
88. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778.

89. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060–6. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16140415.
90. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610–9. doi: 10.1002/hep.24544. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21748765.
91. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–8. PMID: 18972405.