

BMJ Best Practice

Esteatose hepática

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	29
Novidades	33
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	37
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	39
Recursos online	42
Nível de evidência	43
Referências	44
Imagens	53
Aviso legal	56

Resumo

- ◇ A esteatose hepática não alcoólica ou doença hepática gordurosa não alcoólica é a causa mais comum de doença hepática crônica no mundo ocidental.
- ◇ A previsão é de que ela se torne a principal indicação para o transplante de fígado, substituindo a hepatite C.
- ◇ O diagnóstico de esteatose hepática é baseado na exclusão de outras etiologias, como o uso de álcool, juntamente com a histologia.
- ◇ Na maioria dos casos, está associada à obesidade e a características da síndrome metabólica. Pode evoluir para esteato-hepatite e doença hepática em estágio terminal.
- ◇ Atualmente, não há tratamentos medicamentosos recomendados. A modificação no estilo de vida permanece como a terapia de primeira linha.

Definição

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínico-histopatológica que inclui um espectro de condições caracterizadas histologicamente por esteatose hepática macrovesicular em pessoas que não consomem bebidas alcoólicas em quantidades geralmente consideradas prejudiciais ao fígado.[1]

Epidemiologia

A incidência e a prevalência exatas de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatose hepática não alcoólica (EHNA) permanecem desconhecidas. Estima-se que a DHGNA afete 20% a 40% do mundo ocidental, sendo as regiões da Ásia e do Pacífico menos afetadas.[3] A maioria dos casos ocorre em pessoas com idade entre 40 e 60 anos, mas está se tornando cada vez mais prevalente na população pediátrica.[4] Embora inicialmente tenha sido considerada uma doença principalmente do sexo feminino, atualmente sabe-se que a DHGNA afeta os sexos igualmente. Diferenças étnicas parecem desempenhar um papel na prevalência de fígado gorduroso nos EUA, sendo as pessoas hispânicas mais afetadas que as brancas. Existem algumas evidências sugerindo que afro-americanos são menos suscetíveis à forma progressiva da doença.

A incidência e a prevalência de EHNA são muito mais difíceis de avaliar por causa da necessidade de biópsia (em oposição à ultrassonografia) a fim de fazer o diagnóstico. Dados sugerem que cerca de 3% dos indivíduos de países desenvolvidos têm EHNA.[5] 9% a 20% dos pacientes com EHNA evoluem para cirrose, e até um terço dos pacientes vão a óbito por complicações decorrentes de insuficiência hepática ou necessitam de um transplante de fígado.[6] [7]

Etiologia

A associação da esteatose hepática com alterações inflamatórias e fibrose em pacientes obesos foi descrita pela primeira vez há 50 anos. Na década de 1980, Ludwig e seus colegas na Mayo Clinic criaram o termo esteatose hepática não alcoólica (EHNA) para descrever um grupo de pacientes que desenvolveu insuficiência hepática após cirurgia de bypass jejunoileal para obesidade mórbida.[1] [8]

Os fatores de risco associados à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos ou nutrição parenteral total, e são considerados por alguns como causas secundárias da DHGNA. A DHGNA primária inclui pessoas que têm DHGNA associada à síndrome metabólica ou resistência insulínica.

Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) primária ainda não seja totalmente compreendida, a hipótese mais aceita envolve a resistência insulínica como o principal mecanismo causador de acúmulo de triglicerídeos em excesso no fígado e desenvolvimento subsequente de esteatose hepática. Quando a esteatose está presente, alguns propuseram que um segundo ataque ou uma lesão oxidativa adicional seria necessário para manifestar o componente necroinflamatório observado na esteato-hepatite. Deficiências antioxidantes, ferro hepático, hormônios derivados de gordura, incluindo leptina, adiponectina e resistina, e bactérias intestinais foram implicadas como prováveis estressores oxidativos. Portanto, esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é um subconjunto da DHGNA.[9]

Classificação

Classificação clínico-patológica da doença hepática gordurosa não alcoólica[2]

Esteatose

- Macrovesicular ou mista predominantemente macro/microvesicular sem evidências de inflamação ou fibrose (branda).

[Fig-1]

Esteato-hepatite (esteatose hepática não alcoólica ou EHNA)

- Esteatose macrovesicular ou mista predominantemente macro/microvesicular com evidências de degeneração por balonamento dos hepatócitos, inflamação lobular difusa leve, mista, aguda e crônica e deposição de colágeno perivenular e perissinusoidal.

[Fig-2]

Fibrose associada à EHNA

- Resposta cicatrizadora de feridas em que regiões danificadas de doença inflamatória crônica são encapsuladas por matriz extracelular ou tecido cicatricial. Em seus estágios iniciais, considera-se que a fibrose seja reversível até certo ponto, mas nos estágios tardios é considerada irreversível. Na EHNA, a fibrose é classificada em estágios de 0 a 4.

Cirrose associada à EHNA

- Definição histológica que indica o último estágio da fibrose hepática progressiva. Caracterizada pela distorção da arquitetura hepática e pela formação de nódulos regenerativos. Tradicionalmente é considerada uma condição irreversível.

[Fig-3]

Doença hepática em estágio terminal associada à EHNA

- Termo utilizado para descrever o estágio no qual pacientes com cirrose desenvolvem complicações clínicas. A maioria das complicações são sequelas e manifestações da fibrose avançada, com hipertensão portal e diminuição da função sintética do fígado. Incluem ascite, encefalopatia portossistêmica, hemorragia por varizes, carcinoma hepatocelular e as síndromes hepatorenal e hepatopulmonar.

Classificação patológica[2]

Tipo 1

- Esteatose simples (considerada não progressiva).

Tipo 2

- Esteatose associada à inflamação lobular (provavelmente benigna, não considerada como EHNA).

Tipo 3

- Esteatose, inflamação lobular e degeneração por balonamento. É EHNA sem fibrose (pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática).

Tipo 4

- Esteatose, degeneração por balonamento e fibrose ou corpos de Mallory. É EHNA com fibrose (pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática).

Prevenção primária

Não há recomendação de medidas de prevenção primária definidas. Embora a obesidade seja um fator de risco, a genética tem um papel na esteatose hepática. Portanto, pacientes com peso normal podem desenvolver a doença. Também há variação de acordo com a etnia e a localização geográfica.

Rastreamento

Rastreamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou da esteatose hepática não alcoólica (EHNA)

Atualmente, não há diretrizes aceitas nacionalmente com relação a quais pacientes devem ser rastreados para DHGNA. A presença de DHGNA/EHNA deve ser considerada em pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento da doença, incluindo obesidade, diabetes/resistência insulínica, dislipidemia ou perda de peso intensa e rápida (especialmente naqueles que eram obesos inicialmente).^[12] A DHGNA também deve ser considerada no diferencial de testes hepáticos elevados naqueles que tomam medicamentos associados à DHGNA. Finalmente, deve ser considerada em pacientes com elevações persistentes das enzimas hepáticas para as quais nenhuma outra causa possa ser determinada.

Nos EUA, a American Gastroenterological Association (AGA) recomenda que os pacientes com suspeita de DHGNA sejam questionados cuidadosamente sobre o uso de bebidas alcoólicas. A avaliação laboratorial inicial deve incluir níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato transaminase (AST), fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina sérica, além de tempo de protrombina (TP) e testes diagnósticos para hepatite viral. Quando o uso de bebidas alcoólicas e outras causas de doença hepática são excluídos por avaliação clínica e laboratorial, um estudo de imagem (por exemplo, ultrassonografia ou tomografia computadorizada [TC]) deve ser realizado.^[24]

Prevenção secundária

Todos os pacientes com doença hepática crônica devem ser testados para os vírus da hepatite A e B e a imunização deve ser oferecida, caso eles não estejam imunizados. Especificamente, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dos EUA recomenda que todos os pacientes com doença hepática crônica e um nível de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) duas vezes maior que o limite superior do normal devem receber uma série de vacinas contra a hepatite B.^[120] A imunização com as vacinas pneumocócica e contra a gripe (influenza) em pacientes com cirrose ou doença hepática crônica é importante, pois esses pacientes estão imunocomprometidos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 42 anos é encaminhado a uma clínica especializada em fígado com leve aumento nos níveis de fosfatase alcalina e aminotransferases durante vários anos. Ele tem uma história médica significativa de obesidade, hipertensão e hipercolesterolemia. Ele não fuma ou ingere bebidas alcoólicas e não apresenta comportamento de alto risco. Ele tem história familiar de doença cardíaca prematura. Ele está em uso de um diurético e descontinuou a administração de estatina há vários meses. Apesar de queixas de fadiga leve, o paciente se sente bem. O exame físico apresenta índice de massa corporal (IMC) de 37 kg/m², obesidade troncular e hepatomegalia leve.

Caso clínico #2

Uma mulher de 63 anos é hospitalizada apresentando ascite inicial. Ela tem uma história de hipertensão e diabetes de longa duração. Ela nunca foi diagnosticada formalmente com doença hepática. Apesar do aumento da distensão abdominal, ela perdeu 13.5 kg no último ano. O exame físico revela uma mulher com aparência letárgica, com emaciamento das têmperas, ascite maciça e edema depressível 2+. Ela tem vários nevos arâneos sobre a parede torácica e eritema palmar acentuado.

Outras apresentações

Pacientes sem história médica significativa submetidos à avaliação por outras razões podem apresentar apenas obesidade leve no exame físico.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Atualmente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica nos EUA. É um diagnóstico clínico e histopatológico e, geralmente, também é considerado um diagnóstico de exclusão. Consiste de um espectro de doenças que variam desde esteatose branda (sem inflamação) em uma extremidade até doença hepática em estágio terminal na outra extremidade. Os dois extremos da doença frequentemente podem ser diagnosticados através de meios não invasivos. Os estágios intermediários frequentemente exigem análise histológica.

Quadro clínico

Assim como em muitas formas da doença hepática crônica, a maioria dos pacientes com DHGNA se apresenta sem sintomas ou com queixas vagas, incluindo prurido, fadiga, mal-estar e desconforto no quadrante superior direito. Nos estágios mais iniciais, hepatomegalia leve pode ser a única anormalidade no exame físico. A apresentação mais comum é uma anormalidade leve nos testes da função hepática com elevação da fosfatase alcalina, aminotransferases ou bilirrubina durante uma investigação para hipertensão, diabetes ou obesidade. Estas também podem ser encontradas como parte de exames de sangue de rotina para avaliação anual de saúde ou para monitoramento de medicamentos, principalmente na terapia anti-hiperlipidemia.

O diagnóstico de DHGNA requer a exclusão do abuso de álcool como causa da doença hepática. Diferentes níveis de álcool foram sugeridos, mas a maioria dos estudos exclui pacientes que consomem >40 g de álcool por semana (parâmetros clínicos podem ser um pouco mais liberais).^[20] A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser verificada por mais de um profissional da saúde e em ocasiões separadas para assegurar a consistência. Obesidade, resistência insulínica, diabetes, síndrome metabólica, dislipidemia, perda de peso rápida, uso de determinados medicamentos (por exemplo, estrogênios, corticosteroides, diltiazem, nifedipino, metotrexato, valproato, griseofulvina, tetraciclina intravenosa, amiodarona e tratamento com antirretroviral altamente ativo para a síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS]) e de nutrição parenteral total foram associados à DHGNA. Outras doenças associadas à DHGNA incluem doença de Wilson, hepatite C crônica (genótipo III), deficiência de alfa 1-antitripsina, lipodistrofia, síndrome de reintrodução da alimentação, esteatose hepática aguda da gravidez e distúrbios do metabolismo lipídico (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, doença de Andersen, síndrome de Weber-Christian).

É apenas nos estágios terminais da doença que os pacientes apresentam sequelas de hipertensão portal, incluindo feto hepático, aranha vascular, ascite, encefalopatia portossistêmica e hemorragia por varizes com hematêmese ou melena; icterícia, edema e hematomas frequentes decorrentes de desequilíbrios desenvolvidos nos parâmetros laboratoriais, como pancitopenia (em particular, trombocitopenia) no hemograma completo, tempo de protrombina (TP) e níveis de bilirrubina total elevados com diminuição da albumina sérica nos testes da função hepática. Outros achados físicos com doença hepática avançada podem incluir alterações nas unhas, eritema palmar, contratura de Dupuytren, ginecomastia, aumento da parótida, atrofia testicular, queda de cabelos, cabeça de medusa, zumbido venoso audível na região epigástrica (sopro de Cruveilhier-Baumgarten) e hipotensão arterial.

Exames laboratoriais

Embora os testes da função hepática (níveis de bilirrubina, aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase) sejam tipicamente os primeiros exames de rastreamento para doenças hepáticas, frequentemente há pouca correlação entre as anormalidades enzimáticas e o grau da disfunção hepática. Portanto, muitos pacientes com cirrose podem ter testes da função hepática normais. Por exemplo, em uma série de pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, 46% dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica (EHNA) confirmada por biópsia tinham níveis de aminotransferases normais.^[21] Em uma série de prováveis doadores saudáveis para transplante hepático intervivos, níveis atuais de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) nos limites normais superiores (40 U/L) demonstraram ser relativamente insensíveis para detectar a DHGNA, especialmente entre mulheres.^[22] No entanto, a maioria dos pacientes com EHNA terá algum grau de anormalidade nos testes da função hepática, incluindo aminotransferases, fosfatase alcalina ou gama-glutamil transpeptidase, ao contrário de pacientes com esteatose branda, em que apenas 20% dos pacientes apresentam anormalidades.^{[20] [23]} A proporção de AST:ALT na EHNA é tipicamente <1. Isso é o oposto do que é classicamente observado na hepatite alcoólica aguda, em que a proporção geralmente é >2. A reversão da proporção em pacientes com EHNA para 1 ou mais pode ser um indicador de fibrose hepática mais avançada.^[24]

O sangue também deve ser enviado para hemograma completo, eletrólitos (verificação de hiponatremia), função renal (creatinina e ureia), glicose, perfil lipídico e perfil de coagulação. A insulina em jejum (microunidades/mL) e o cálculo do modelo de avaliação de homeostase (HOMA) são utilizados para quantificar a resistência insulínica e a função das células beta. O HOMA é calculado como glicose sérica em jejum (mmol/L) x insulina sérica em jejum (microunidades/mL)/22.5. Uma alternativa é o cálculo

de glicose (mg/dL) x insulina (microunidades/mL)/405. Para cada método, um valor de 2 ou mais é consistente com resistência insulínica.

Exames laboratoriais descartam outras causas de doença hepática crônica. Eles incluem o anticorpo contra o vírus da hepatite C (HCV) com ou sem reação em cadeia da polimerase; o antígeno de superfície da hepatite B, os anticorpos contra os antígenos de superfície e do núcleo da hepatite B; perfil de ferro, incluindo ferro, capacidade total de ligação de ferro (TIBC), saturação percentual e ferritina; nível e fenótipo de alfa 1-antitripsina; marcadores autoimunes (incluindo fator antinuclear, anticorpo contra músculo liso, anticorpo antimicrosomal fígado-rim, imunoglobulinas quantitativas); anticorpo anti-M2 mitocondrial para testar cirrose biliar primária; e ceruloplasmina para rastrear doença de Wilson em faixas etárias adequadas (<40 anos). Os pacientes com cirrose devem ser avaliados quanto a carcinoma hepatocelular com alfafetoproteína. Pode ser solicitado nível de amônia sérica em pacientes com encefalopatia. O gradiente de albumina soro-ascite >11 g/L (>1.1 mg/dL) em pacientes com ascite ajuda a confirmar se a ascite é decorrente de hipertensão portal. Na doença hepática avançada, o cálculo do escore do modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD) pode ser usado para estratificar aqueles com maior risco e necessidade de transplante de fígado.

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

Para alocação do transplante de órgão, o escore varia de 6 a 40. Quanto maior o escore, maior a mortalidade e a necessidade de um transplante.[7]

Famílias de testes diagnósticos estão disponíveis com base em biomarcadores e algoritmos matemáticos: por exemplo, foi demonstrado que o Fibrometer apresenta um bom valor preditivo e fornece diagnóstico confiável para a detecção de fibrose em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.[25]

Os biomarcadores podem ser capazes de detectar o grau de lesão hepática, sem a necessidade de uma biópsia hepática. Fragmentos de citoqueratina-18 indicam apoptose de hepatócitos e podem distinguir uma esteatose hepática não alcoólica de um simples fígado gorduroso.[26]

Exames por imagem

Estudos de imagem podem ser úteis para determinar a presença e a quantidade de infiltração gordurosa. Quando há suspeita de fígado gorduroso, a ultrassonografia é uma modalidade de exame de imagem inicial razoável. Devido ao seu baixo custo, segurança e acessibilidade, a ultrassonografia é provavelmente a técnica de imagem de escolha para o rastreamento de fígado gorduroso nos ambientes clínicos e populacionais.[27] A ultrassonografia, com subsequente tomografia computadorizada (TC), e a ressonância nuclear magnética (RNM) são todas rotineiramente usadas para ajudar no diagnóstico de doença hepática gordurosa. Os estudos de imagem não podem ser usados para determinar de forma precisa a gravidade do dano hepático. Vários métodos não invasivos promissores foram desenvolvidos para ajudar a prever a gravidade do dano hepático, incluindo marcadores séricos e de medição da rigidez do fígado por elastografia transitória.[28] [29] A endoscopia digestiva alta (EDA) é usada para vigilância da gastropatia hipertensiva portal e de varizes esofágicas e gástricas, que são sequelas da cirrose.

Exames adicionais

O eletroencefalograma (EEG) na encefalopatia hepática mostra classicamente atividade lenta com ondas trifásicas. Pode ser realizada em pacientes com alterações do estado mental e suspeita de convulsões.

Em pacientes com suspeita de doença hepática em estágio terminal ou hipertensão portal, as medições de pressão venosa portal podem ser utilizadas para estimar a diferença entre a pressão venosa hepática encunhada e a livre; que normalmente é <10 mmHg.

Biópsia hepática

Atualmente, a biópsia hepática é a melhor ferramenta diagnóstica para confirmar o diagnóstico de DHGNA. Também é o meio mais específico e sensível para fornecer informações de prognóstico importantes.

[Fig-1]

[Fig-2]

Não há diretrizes ou recomendações que relacionem quais pacientes devem ser submetidos à biópsia. Há controvérsias quanto à necessidade de biópsia em todos os pacientes com suspeita da doença hepática gordurosa. Atualmente, o estadiamento da DHGNA pode ser realizado por uma combinação de técnicas radiológicas e laboratoriais, reduzindo enormemente a necessidade de biópsia hepática invasiva.[30] Aqueles que são contra a biópsia de rotina apontam para vários fatores, incluindo o prognóstico favorável em geral na maioria dos pacientes com doença hepática gordurosa, a falta de um tratamento efetivo no momento e os custos e riscos associados à biópsia hepática.

A American Gastroenterological Association (AGA) afirma que a decisão de realizar uma biópsia hepática em um paciente com suspeita de DHGNA, bem como o momento da biópsia, deve ser individualizada e incluir o paciente no processo de tomada de decisão.[20] Quando há probabilidade da doença ser benigna (testes hepáticos normais com exames de imagem que mostram leve infiltração gordurosa), a biópsia provavelmente não é necessária. No outro extremo, quando há evidência de cirrose e hipertensão portal, provavelmente uma biópsia agregará valor ou mudará o foco do tratamento.

Vários escores foram construídos e validados para ajudar a determinar quais pacientes com DHGNA têm maior risco de evolução para a doença hepática em estágio terminal e, talvez, ajudem a orientar a tomada de decisão em relação à biópsia hepática. O escore de fibrose da DHGNA utiliza idade, hiperglicemia, índice de massa corporal (IMC), contagem plaquetária, albumina e proporção de AST:ALT para prever pacientes com fibrose hepática avançada.[31] Ao aplicar esse modelo, a biópsia hepática pode ser evitada em uma proporção substancial de pacientes. O escore de BARD incorpora IMC, proporção de AST:ALT e a presença de diabetes, e é uma ferramenta útil para ajudar a determinar quais pacientes têm risco de desenvolver fibrose avançada. IMC 28 ou mais = 1 ponto, proporção de AST:ALT de 0.8 ou mais = 2 pontos e diabetes = 1 ponto; a soma de 2 ou mais pontos é considerada significativa.[32] Com base em um estudo de mais de 800 pacientes com DHGNA confirmada por biópsia, pacientes com DHGNA que têm uma proporção de AST:ALT elevada (0.8) ou são obesos e têm diabetes apresentam risco de fibrose avançada suficiente para justificar uma avaliação mais aprofundada.

Mais recentemente, o "índice de esteatose hepática" foi derivado. A formulação está baseada na proporção de AST:ALT, no IMC e no diabetes. Esse índice é uma ferramenta de rastreamento simples e eficiente que ajuda a identificar e selecionar pacientes com DHGNA que podem se beneficiar de investigação e exames adicionais.[33]

A biópsia hepática pode também ser considerada em indivíduos que têm elevações persistentes de enzimas hepáticas apesar das mudanças de estilo de vida. A biópsia também é necessária naqueles

pacientes que têm outros marcadores positivos de doença hepática crônica, incluindo marcadores autoimunes ou perfil de ferro elevado.

Fatores de risco

Fortes

obesidade

- O aumento da massa de gordura é um fator fisiopatológico essencial na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e na esteatose hepática não alcoólica (EHNA). Nem toda gordura parece ser a mesma. A distribuição de gordura é importante, sendo a obesidade localizada centralmente um fator de risco maior para o desenvolvimento da DHGNA. Isso pode explicar o subgrupo de pacientes com índice de massa corporal (IMC) normal e obesidade central que apresenta DHGNA.^[10] A probabilidade de desenvolver DHGNA aumenta de acordo com o grau de obesidade. Demonstrou-se que a prevalência de DHGNA é de até 96% em obesos mórbidos e em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.^[11]

resistência insulínica ou diabetes

- Demonstrou-se, em ensaios clínicos e laboratoriais, que a resistência insulínica desempenha uma função essencial na DHGNA. Ela é considerada uma característica marcante e o fator causal, mesmo na ausência de obesidade e diabetes mellitus. Diabetes pregresso desconhecido e resistência insulínica (como definida por 2 ou mais critérios do modelo de avaliação de homeostase [HOMA]) são frequentemente observados em pacientes com DHGNA. Até 63% das pessoas com diabetes têm DHGNA.^[11] Variáveis clínicas rotineiramente disponíveis podem ser usadas para ajudar a determinar a probabilidade de gravidade da doença em pacientes diabéticos com DHGNA.^[12] Resistência insulínica também foi observada em pacientes com EHNA que não são obesos e naqueles que têm tolerância normal à glicose.^[13]

dislipidemia

- Um fator de risco bem conhecido para infiltração gordurosa do fígado. Em um estudo de pacientes encaminhados para tratamento de hiperlipidemia, cerca de 50% tinham fígado gorduroso.^[14] Por outro lado, a hiperlipidemia pode ser observada em >90% dos pacientes com DHGNA.^[13]

hipertensão

- Existe uma maior prevalência de fígado gorduroso em pacientes hipertensos sem fatores de risco para esteatose hepática. Em um estudo, o fígado gorduroso estava presente em 30% dos casos, uma prevalência quase 3 vezes maior que os controles normotensos de mesma idade e sexo.^[15]

síndrome metabólica

- Muitos pacientes com DHGNA satisfazem os critérios para síndrome metabólica, incluindo hiperglicemia de jejum, pressão arterial alta, obesidade central, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuído e triglicerídeos elevados.
- Pacientes com EHNA têm maior probabilidade de apresentar síndrome metabólica que aqueles com esteatose simples.^[16] Um estudo observacional prospectivo de japoneses do sexo masculino mostrou que a presença de síndrome metabólica confere um aumento de 4 a 11 vezes do risco de

desenvolver DHGNA futuramente.[17] Atualmente, a maioria dos especialistas considera o fígado gorduroso como a manifestação hepática da síndrome metabólica.

perda de peso rápida

- A perda de peso rápida em um curto período de tempo é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de fígado gorduroso. Essa conexão foi feita pela primeira vez em pacientes submetidos a bypass jejunoileal, um procedimento realizado puramente para má absorção que promove o desvio da maior parte do intestino delgado. Este foi o primeiro procedimento bariátrico descrito e, atualmente, não é mais realizado por causa da alta morbidade e mortalidade.[8]
[16] Anormalidades hepáticas, principalmente o desenvolvimento de EHNA, podem persistir ou evoluir apesar da reversão em mais de um terço dos pacientes.[18]

medicamentos hepatotóxicos

- Medicamentos associados ao desenvolvimento da DHGNA incluem estrogênios (tamoxifeno), corticosteroides, diltiazem, nifedipino, metotrexato, valproato, griseofulvina, tetraciclina intravenosa, amiodarona e tratamento com antirretroviral altamente ativo.

nutrição parenteral total (NPT)

- A NPT é um fator de risco para uma série de complicações gastrointestinais e hepatobiliares que variam desde esteatose benigna até insuficiência hepática. A NPT está associada ao desenvolvimento de esteatose hepática em 40% a 55% dos adultos.[19]

Fracos

doenças associadas à deposição de gordura no fígado

- Incluem doença de Wilson, hepatite C crônica (genótipo III), deficiência de alfa 1-antitripsina, lipodistrofia, síndrome de reintrodução da alimentação, esteatose hepática aguda da gravidez e distúrbios do metabolismo lipídico (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, doença de Andersen, síndrome de Weber-Christian).

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Obesidade, resistência insulínica ou diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, história de perda de peso rápida, medicamentos e nutrição parenteral total são fatores de risco conhecidos da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

ausência de consumo significativo de bebidas alcoólicas (comum)

- Uma história de consumo de álcool <40 g por semana é recomendada para considerar o diagnóstico de DHGNA.

fadiga e mal-estar (comum)

- Provavelmente, os sintomas iniciais mais comumente relatados em pacientes com DHGNA; não parecem estar correlacionados com a gravidade da doença.[24] Também podem ser uma manifestação de encefalopatia subclínica na doença mais avançada.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Aumento simultâneo de fígado e baço. Até 50% dos pacientes com DHGNA terão hepatomegalia na apresentação de sua doença.[23] À medida que a doença hepática avança, não é incomum o fígado diminuir de tamanho e o baço continuar aumentando.

obesidade troncular (comum)

- Obesidade que afeta ou se localiza preferencialmente no tronco do corpo em oposição aos membros. A distribuição de gordura no tronco ou em locais centrais é um fator de risco para o fígado gorduroso mesmo em pacientes com índices de massa corporal (IMCs) dentro da normalidade.[10]

Outros fatores de diagnóstico**desconforto abdominal no quadrante superior direito (comum)**

- Um sintoma manifesto inicial comum nos pacientes com DHGNA. Às vezes, relacionado à hepatoesplenomegalia, mas muitas vezes não há etiologia identificável.

prurido (incomum)

- Pode estar relacionado à icterícia e ao aumento dos níveis de bilirrubina, mas não é incomum pacientes com doença hepática se queixarem de prurido na presença de níveis normais de bilirrubina.

icterícia (incomum)

- Geralmente se desenvolve como resultado de doença hepática descompensada. A esclerótica icterica geralmente é a primeira manifestação de icterícia e se torna clinicamente aparente com níveis de bilirrubina de aproximadamente 2.5 mg/dL.

aranha vascular (incomum)

- Também conhecida como nevo araneus, nevo arâneo ou telangiectasia. Angioma encontrado um pouco abaixo da superfície da pele, muitas vezes contendo uma mancha vermelha central e extensões avermelhadas que se irradiam para fora; torna-se esbranquiçada à compressão; comumente encontrada na face, pescoço, tronco e braços. É decorrente de falha do músculo do esfíncter em torno de uma arteríola cutânea; observada em cerca de 33% dos pacientes com cirrose.[32] [34]

eritema palmar (incomum)

- Vermelhidão das palmas nas eminências tenar e hipotenar. É um sinal de doença hepática crônica que acredita-se que seja atribuído a altos níveis de estrogênio.

alterações ungueais (incomum)

- As linhas de Muehrcke são linhas brancas que atravessam toda a unha e se encontram paralelamente à lúnula; considera-se que estão relacionadas a estados hipoalbuminêmicos.
- As unhas de Terry são um achado físico em que as unhas aparecem esbranquiçadas, com aspecto característico em vidro fosco sem lúnula; considera-se que sejam secundárias ao aumento do tecido conjuntivo e diminuição da vascularização do leito ungueal.
- O baqueteamento das unhas resulta na perda do ângulo normal entre o leito ungueal e a cutícula, causando aumento da convexidade do leito ungueal; a causa exata é desconhecida.

Contratura de Dupuytren (incomum)

- Uma contratura em flexão fixa da mão onde os dedos se dobram em direção à palma da mão, não sendo possível estendê-los completamente; mais comumente associada à cirrose alcoólica, mas pode ser observada em todas as formas de doença hepática crônica.

hematomas (incomum)

- Sinal de doença hepática crônica; relacionada à coagulopatia.

petéquias (incomum)

- Pequenas manchas vermelhas ou roxas de 1 a 2 mm no corpo; causadas por pequenas hemorragias. As petéquias podem ser um sinal de trombocitopenia, que é comumente observada em pacientes com cirrose.

escoriações (incomum)

- Abrasões puntiformes ou lineares causadas por meios mecânicos. Sinal de doença hepática crônica como resultado de prurido.

ginecomastia (incomum)

- Pode estar presente em homens com doença hepática crônica e acredita-se que está relacionada à diminuição do clearance de estrogênio. Também pode ser observada como um efeito adverso doloroso em pacientes que tomam o diurético espironolactona.

aumento da glândula parótida (incomum)

- Aumento da glândula salivar às vezes observado em pacientes com doença hepática crônica; tradicionalmente associado à hepatopatia alcoólica, mas pode ser observado em todos os pacientes com cirrose.

atrofia testicular (incomum)

- Os testículos diminuem de tamanho e, às vezes, isto é acompanhado de perda de função; sinal de doença hepática crônica que acredita-se que seja secundário à diminuição do clearance de estrogênio.

alopécia (incomum)

- Queda de cabelos; sinal de doença hepática crônica.

cabeça de medusa (incomum)

- O aparecimento de veias paraumbilicais dilatadas e ingurgitadas que são observadas irradiando-se desde o umbigo através do abdome para se juntar às veias sistêmicas. Um sinal de hipertensão portal grave que se descomprimiu por desvio portossistêmico através das veias paraumbilicais.

sopro de Cruveilhier-Baumgarten (incomum)

- Zumbido venoso ouvido na região epigástrica (no exame físico pelo estetoscópio) decorrente das conexões colaterais entre o sistema portal e o remanescente da veia umbilical na hipertensão portal.

edema periférico (incomum)

- Manifestação comum da doença hepática avançada.

ascite (incomum)

- Relacionada à hipertensão portal.

hipotensão arterial (incomum)

- Decorrente da redução de resistência vascular sistêmica total; comum em pacientes com doença hepática avançada.

encefalopatia hepática (incomum)

- Diferentes graus de alteração do nível de consciência que variam desde irritabilidade à obnubilação e coma. Relacionada à hipertensão portal e diminuição do clearance de substâncias tóxicas; a amônia é a mais comumente envolvida.

fetor hepaticus (incomum)

- Odor do hálito que pode ser notado em pacientes com doença hepática avançada. Acredita-se que a condição resulte da hipertensão portal, em que desvios portossistêmicos permitem a passagem de mercaptanos diretamente para os pulmões. Outras causas possíveis são a presença de amônia e corpos cetônicos na respiração, resultando em um odor fecal adocicado.

hematêmese (incomum)

- Vômitos com sangue, geralmente do trato gastrointestinal superior. É a apresentação mais comum de hemorragia por varizes esofágicas/gástricas.

melena (incomum)

- Fezes enegrecidas ou pretas associadas a sangramento gastrointestinal, geralmente a partir de uma fonte superior. A hemorragia por varizes também pode se apresentar como melena.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) séricas <ul style="list-style-type: none"> • Em geral, discretamente elevadas 1 a 4 vezes acima dos valores de limite superior do normal. As elevações ocorrem em 50% a 90% dos casos; a ALT geralmente é mais alta que a AST; o padrão é revertido na doença mais avançada.[35] • A proporção de AST:ALT na esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é tipicamente <1. Isso é o oposto do que é classicamente observado na hepatite alcoólica aguda, em que a proporção geralmente é >2. A reversão da proporção em pacientes com EHNA para 1 ou mais pode ser um indicador de fibrose hepática mais avançada.[24] 	elevado
bilirrubina total <ul style="list-style-type: none"> • Em geral, começa a se elevar somente com a doença descompensada. 	elevado
fosfatase alcalina <ul style="list-style-type: none"> • Até duas vezes o limite superior do normal. 	elevado
gama-glutamilttransferase <ul style="list-style-type: none"> • O nível >96.5 U/L aumenta o risco de presença de fibrose avançada na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).[36] 	elevado

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Anemia e trombocitopenia decorrentes de hiperesplenismo geralmente observadas após o desenvolvimento de cirrose e hipertensão portal. 	anemia ou trombocitopenia
perfil metabólico <ul style="list-style-type: none"> Hiponatremia leve é comumente observada em pacientes com cirrose. Decorrente de níveis elevados de hormônio antidiurético (HAD). Indica um prognóstico pior em pacientes com cirrose.[37] [38] A creatinina e a ureia séricas podem estar elevadas porque é comum que a função renal diminua à medida que a doença hepática avança. A glicose sérica pode estar elevada porque 30% a 50% dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica (EHNA) têm diabetes ou intolerância à glicose.[20] 	anormal
perfil lipídico <ul style="list-style-type: none"> O perfil lipídico em jejum mostra hipertrigliceridemia em 20% a 80% dos pacientes; muitos pacientes com EHNA terão colesterol HDL baixo como parte da síndrome metabólica. À medida que a doença hepática se torna mais grave, não é incomum que os níveis de colesterol diminuam. 	níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos e níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL)
tempo de protrombina (TP) e razão normalizada internacional (INR) <ul style="list-style-type: none"> Indicação de comprometimento ou descompensação da função de síntese do fígado. 	elevado
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> O nível baixo de albumina é uma indicação de comprometimento da função de síntese do fígado. 	reduzidos
fator antinuclear (FAN) e anticorpo antimúsculo liso <ul style="list-style-type: none"> FAN positivo de baixo título não é incomum em pacientes com EHNA em até um terço dos casos; anticorpo antimúsculo liso é observado em <5% dos casos.[39] 	variável
perfil de ferro <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes com EHNA terão índices de ferro elevados com saturação de transferrina e ferritina elevadas, embora muito poucos tenham conteúdo hepático de ferro elevado.[40] 	variável

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
insulina em jejum <ul style="list-style-type: none"> Nível mais alto que o limite superior do normal para o ensaio utilizado (cerca de 60 picomoles/L) é considerado evidência de resistência insulínica. Deve ser medida em todos os pacientes não diabéticos com DHGNA ou EHNA, independentemente do índice de massa corporal (IMC). 	elevado

Exame	Resultado
cálculo do modelo de avaliação de homeostase (HOMA) <ul style="list-style-type: none"> Um método utilizado para quantificar a resistência insulínica e a função das células beta. Calculado como glicose sérica em jejum (mmol/L) x insulina sérica em jejum (microunidades/mL)/22.5. Uma alternativa é o cálculo de glicose (mg/dL) x insulina (microunidades/mL)/405. Para cada método, um valor de dois ou mais é consistente com resistência insulínica. Deve ser calculado em todos os pacientes não diabéticos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou esteatose hepática não alcoólica (EHNA), independentemente do índice de massa corporal (IMC). 	variável
alfa-fetoproteína <ul style="list-style-type: none"> Marcador sérico de carcinoma hepatocelular; especificidade de aproximadamente 90%, sensibilidade de 40% a 65%. Valores elevados podem ser um marcador de carcinoma hepatocelular. 	tipicamente normal
amônia sérica <ul style="list-style-type: none"> Valores elevados podem ser um marcador de encefalopatia. Na prática clínica, a determinação da concentração de amônia permanece controversa, pois os níveis (especialmente os venosos) são notoriamente imprecisos. Não são necessários para a realização do diagnóstico de encefalopatia hepática ou no acompanhamento em longo prazo de pacientes com doença hepática avançada. 	normal ou elevado
cálculo de escore do modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD) <ul style="list-style-type: none"> MELD é um escore desenvolvido e validado, de forma prospectiva, de gravidade da doença hepática crônica que utiliza valores laboratoriais de bilirrubina sérica, creatinina sérica, razão normalizada internacional (INR) e tempo de protrombina (TP) do paciente para prever a sobrevida. Utilizado pela United Network for Organ Sharing (UNOS) que prioriza a alocação de órgãos de doadores falecidos para transplante de fígado. O MELD é calculado por: $MELD = 3.8(\ln \text{bilirrubina sérica [mg/dL]}) + 11.2(\ln \text{INR}) + 9.6(\ln \text{creatinina sérica [mg/dL]}) + 6.4$ em que Ln é o logaritmo natural. Para alocação do transplante de órgão, o escore varia de 6 a 40. Quanto maior o escore, maior a mortalidade e a necessidade de um transplante. [NIH Organ Procurement and Transplantation Network: MELD calculator] 	baixa
gradiente de albumina soro-ascite <ul style="list-style-type: none"> O gradiente de albumina soro-ascite (GASA = nível de albumina sérica - nível de albumina ascite) é consistente com cirrose e hipertensão portal. 	>11g/L (>1.1 mg/dL)
ultrassonografia do fígado <ul style="list-style-type: none"> Os achados incluem: 1) ecotextura hiperecoica difusa (fígado brilhante), 2) aumento da ecotextura hepática em comparação com os rins, 3) perda de definição das margens vasculares e 4) atenuação profunda; sensibilidade e especificidade de 83% e 100%. 	ecotextura anormal

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> A atenuação normal do fígado em uma TC sem contraste é entre 50 e 75 unidades Hounsfield; com o aumento da esteatose hepática, os valores de atenuação do fígado diminuem em 1.5 unidade Hounsfield para cada miligrama de triglicerídeos depositados por grama de tecido hepático.^[41] 	fígado com baixa atenuação
ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Pode estimar semiquantitativamente o teor de gordura hepática. Quando as alterações adiposas são focais ou irregulares, a RNM pode ser uma modalidade de imagem superior à TC ou ultrassonografia. 	aumento do teor de gordura hepática
endoscopia digestiva alta (EDA) <ul style="list-style-type: none"> Usada para vigilância da gastropatia hipertensiva portal e de varizes esofágicas e gástricas, que são sequelas da cirrose. 	evidência de hipertensão portal
eletroencefalograma (EEG) <ul style="list-style-type: none"> Registro da atividade elétrica espontânea do cérebro. Na encefalopatia hepática, o EEG mostra classicamente atividade lenta com ondas trifásicas. 	variável
medições da pressão venosa portal <ul style="list-style-type: none"> Podem ser feitas nos pacientes com evidências de hipertensão portal ou doença hepática em estágio terminal. Os valores de pressão arterial na veia porta normalmente são <10 mmHg. Na prática clínica, o parâmetro mais comumente utilizado para estimar a pressão portal é o gradiente de pressão venosa hepática. É a diferença entre a pressão venosa hepática encunhada e a livre. As medições são geralmente obtidas através de uma abordagem transjugular. 	elevado
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Solicitada por último para o diagnóstico da DHGNA e EHNA. [Fig-1] [Fig-2] <p>O escore mais amplamente utilizado classifica a esteatose de 0 a 3 e a fibrose de 0 a 4.^[2]</p>	variável

Novos exames

Exame	Resultado
elastografia <ul style="list-style-type: none"> Vários métodos não invasivos promissores foram desenvolvidos para ajudar a prever a gravidade do dano hepático, incluindo a medição da rigidez hepática pela elastografia transitória.^{[28] [29]} 	aumento da rigidez do fígado

Exame	Resultado
fragmentos de citoqueratina-18 <ul style="list-style-type: none"> Os biomarcadores podem ser capazes de detectar o grau de lesão hepática, sem a necessidade de uma biópsia hepática. Fragmentos de citoqueratina-18 indicam apoptose de hepatócitos e podem distinguir uma esteatose hepática não alcoólica de um simples fígado gorduroso.[26] 	elevado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatopatia alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. Quantificação da ingestão de álcool. A maioria dos estudos tem usado um ponto de corte de 40 g de álcool por semana para excluir a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). 	<ul style="list-style-type: none"> A proporção de AST:ALT (aspartato transaminase/alanina aminotransferase) é tipicamente de 2:1 na hepatopatia alcoólica.
Cirrose criptogênica	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada por exclusão de todas as outras formas de doença hepática crônica e histologia, que não é diagnóstica para qualquer entidade nosológica em particular. A evidência circunstancial indica que a DHGNA e a esteatose hepática não alcoólica (EHNA) são a etiologia provável em um número significativo de pacientes marcados com cirrose criptogênica, ou seja, EHNA inativa.[42] Outras causas de cirrose criptogênica incluem hepatite autoimune não diagnosticada ou inativa, hepatite viral "desconhecida" (não A, não B, não C) e alcoolismo oculto.
Hepatite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos circulantes, hiperglobulinemia e alterações inflamatórias na histologia hepática.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> Comportamento de alto risco (sexo sem proteção com múltiplos parceiros, uso de drogas intravenosas, tatuagens), transfusões de sangue antes de 1992, lesão por agulha ou proveniente de áreas endêmicas (Ásia, África, Oriente Médio, Europa Oriental, Amazonas, Alaska). Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anticorpo antiantígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs), anticorpo antiantígeno do núcleo do vírus da hepatite B (anti-HBc), antígeno E do vírus da hepatite B (HBeAg), anticorpo antiantígeno E do vírus da hepatite B (anti-HBe) e ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus da hepatite B (HBV) podem ser positivos.
Hepatite C	<ul style="list-style-type: none"> Comportamento de alto risco (sexo sem proteção com múltiplos parceiros, uso de drogas intravenosas, tatuagens), transfusões de sangue antes de 1992, lesão por agulha ou proveniente de áreas endêmicas (Ásia, África, Oriente Médio, Europa Oriental, Amazonas, Alaska). Nenhum sinal ou sintoma específico diferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> anticorpos contra o vírus da hepatite C (HCV) e reação em cadeia da polimerase para HCV podem ser positivos.
Hemocromatose (HFE)	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente se manifesta na meia idade. Os sintomas incluem fadiga, artralgia, diabetes inicial, diminuição da libido, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> O perfil de ferro indica ferritina e percentual de saturação de ferro elevados, o teste genético para HFE é positivo, e a quantificação de ferro na histologia é elevada.
Cirrose biliar primária	<ul style="list-style-type: none"> As mulheres representam 75% a 90% dos pacientes com a doença. Os sintomas manifestos mais comuns são fadiga, prurido e dor abdominal. 	<ul style="list-style-type: none"> Elevações significativas nos níveis de fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase e imunoglobulinas (principalmente imunoglobulina M [IgM]) são geralmente os achados mais proeminentes. Um anticorpo antimitocondrial positivo é encontrado em 90% a 95% dos pacientes e tem uma especificidade de 98%.^[43]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colangite esclerosante primária	<ul style="list-style-type: none"> • Uma doença hepática crônica causada por inflamação progressiva e cicatrização dos ductos biliares do fígado. Associada à doença inflamatória intestinal (ou seja, colite ulcerativa) em 70% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colangiografia (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE] ou colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM]); fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase elevadas; 80% dos pacientes terão anticorpo citoplasmático antineutrófilo periférico positivo.
Doença de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbio genético autossômico recessivo no qual há acúmulo de cobre nos tecidos; resulta em sintomas neurológicos ou psiquiátricos e doença hepática. A doença de Wilson se manifesta como doença hepática em crianças e adolescentes, com um pico na idade de 10 a 13 anos, e como doença neuropsiquiátrica em adultos jovens de 19 a 20 anos. Caracterizada pela presença de anéis de Kayser-Fleischer no exame com lâmpada de fenda. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é confirmado pelo nível baixo de ceruloplasmina sérica, excreção de cobre na urina elevada e conteúdo de cobre hepático elevado. • Uma das poucas doenças hepáticas crônicas que podem se manifestar como insuficiência hepática aguda.
Deficiência de alfa 1-antitripsina (A1AT)	<ul style="list-style-type: none"> • Um distúrbio genético causado por produção deficiente de A1AT, que causa uma diminuição da atividade de A1AT no sangue e nos pulmões, e a deposição da proteína A1AT anormal excessiva nas células hepáticas. Mais comumente, apresenta-se como icterícia neonatal. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é confirmado pela biópsia hepática, que mostra glóbulos eosinofílicos, positivos para ácido periódico de Schiff, diástase-resistentes, no retículo endoplasmático (RE) ou nos hepatócitos periportais.
Lesão hepática induzida por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Frequentemente idiossincrática. História de aumento de aminotransferases após o início da medicação, que se normaliza após a descontinuação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia periférica em alguns casos; a histologia às vezes é útil.

Critérios de diagnóstico

Diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica (EHNA)[44]

- Quadro histológico da esteato-hepatite.
- Evidências convincentes de consumo mínimo ou nenhum de álcool (<40 g/semana).
- Ausência de evidências sorológicas de hepatite viral.

Critérios histológicos (Brunt)[2]

Biópsia hepática mostrando:

[Fig-1]

[Fig-2]

- Esteatose
- Degeneração por balonamento de hepatócitos
- Inflamação lobular difusa leve, mista, aguda e crônica
- Perivenular
- Deposição de colágeno perissinusoidal
- Pode ser detectada acentuação da zona 3.

Outras características comumente observadas incluem hialino de Mallory, núcleos vacuolizados em hepatócitos periportais, lipogranulomas lobulares, células de Kupffer ácido periódico de Schiff (PAS) diástase-resistentes e fibrose pericelular (naqueles com estágios avançados de fibrose ou cirrose).

Escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)[45]

Este escore consiste de características histológicas e aborda o espectro completo de lesões da DHGNA e é o padrão utilizado em ensaios clínicos: esteatose (0 a 3), inflamação lobular (0 a 2), balonamento hepatocelular (0 a 2) e fibrose (0 a 4). Os escores >5 estão correlacionados com o diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) e as biópsias com escores <3 não são consideradas EHNA.

Abordagem passo a passo do tratamento

Quase todas as modalidades de tratamento para pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) destinam-se às etapas na patogênese proposta da doença e se concentram principalmente na redução de fatores de risco da síndrome metabólica. A esteatose isolada provavelmente não exige tratamento, uma vez que considera-se que ela tenha uma evolução relativamente benigna. Mesmo em pacientes com esteatose hepática não alcoólica (EHNA), existem apenas dados de desfecho orientados à doença. Como a EHNA tem potencial para evoluir para cirrose em um número significativo de pacientes, o tratamento pode ser considerado naqueles com a doença mais avançada na biópsia. Vários tratamentos melhoram as anormalidades das enzimas hepáticas, os achados radiológicos e a evolução histológica da doença. No entanto, não há dados que demonstrem a melhora na morbidade ou mortalidade. Opções de tratamento efetivas são necessárias para evitar futura morbidade e mortalidade relacionada à doença.

O manejo da esteatose deve ser individualizado e direcionado aos fatores de risco relevantes e modificáveis.

Ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) bem delineados de tamanho e duração adequada, com endpoints histológicos, são necessários para avaliar a segurança e a eficácia em longo prazo dos tratamentos propostos com base em desfechos clínicos orientados ao paciente.[\[46\]](#)

Perda de peso

A perda de peso decorrente de ingestão calórica reduzida, aumento de exercícios ou uma combinação de ambos causa perda de tecido adiposo que ocasiona uma redução da resistência insulínica e melhora da sensibilidade muscular à insulina. A modificação do estilo de vida, embora nem sempre bem-sucedida, deve constituir a base da terapia de primeira linha em pacientes com DHGNA. Desde 1990, houve pelo menos 20 estudos que avaliaram o papel da modificação do estilo de vida em pacientes com DHGNA e EHNA. A maioria desses estudos era pequena, com curto período de acompanhamento e apenas uma minoria usou a histologia para diagnóstico inicial e como endpoint primário. Os estudos mostraram melhora variável nas enzimas hepáticas com a perda de peso, com alguns mostrando também uma melhora na histologia. [\[47\]](#) [\[48\]](#) Um dos maiores estudos é de pacientes com obesidade mórbida com DHGNA confirmada por biópsia após perda de peso através de meios alimentares. A repetição da biópsia hepática revelou melhora da esteatose, mas um aumento na fibrose.[\[49\]](#) A perda de peso induzida pelo estilo de vida é pouco atrativa, pode ser difícil de manter e tem baixa adesão terapêutica. Os pacientes podem ser incentivados pelo fato de que a maioria dos estudos mostra melhora nas aminotransferases e na esteatose com a redução de peso, mesmo sendo modesta.[\[47\]](#) A perda de peso deve ser gradual, cerca de 0.5 a 1.0 kg por semana através de alterações alimentares (restrição de carboidratos e gorduras saturadas com um déficit de 500 a 1000 Kcal/dia) e exercícios aeróbicos regulares (30 minutos 3-5 vezes por semana).[\[50\]](#) Os pacientes devem ser alertados para não perderem muito peso rapidamente, pois o desenvolvimento de inflamação portal e a fibrose podem ocorrer em pacientes que perdem >1.5 kg por semana.[\[51\]](#)

A perda de peso obtida através do uso de agentes farmacológicos foi avaliada em vários estudos. O orlistate é um inibidor da lipase entérica que evita a absorção de gorduras a partir do trato gastrointestinal.1[\[B\]](#)[Evidence](#)

Em pacientes com obesidade mórbida (índice de massa corporal [IMC] >35 kg/m²), medidas mais agressivas para perda de peso devem ser consideradas, incluindo a cirurgia bariátrica, que proporciona perda de peso sustentada. A maioria esmagadora dos pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica terá DHGNA.[\[53\]](#) O bypass gástrico em Y de Roux mostrou ser superior à gastroplastia vertical com

banda e ao bypass jejunoileal.[24] Em pacientes com DHGNA, o bypass gástrico em Y de Roux demonstrou uma melhora significativa tanto na esteatose quanto na fibrose. A resolução completa da EHNA foi demonstrada em 75% a 100% dos pacientes em algumas séries.[54] [55] No entanto, uma revisão sistemática não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado e controlado de cirurgia bariátrica em comparação com qualquer intervenção em pacientes com EHNA.[56] Os pacientes precisam ser selecionados com cautela e avaliados cuidadosamente quanto a comorbidades relacionadas à obesidade e cirrose. Pacientes com cirrose devem passar pela estratificação de risco por um hepatologista antes da cirurgia. Os pacientes também devem ser acompanhados cuidadosamente após a cirurgia, pois uma minoria pode desenvolver agravamento da esteato-hepatite ou fibrose leve.

Tratamento de resistência insulínica e diabetes

A metformina é um medicamento comumente utilizado para tratar o diabetes do tipo 2. Ela melhora a resistência insulínica e a hiperinsulinemia, reduzindo a produção de glicose hepática e aumentando a captação de glicose periférica pelas células musculares. O medicamento provavelmente exerce seu efeito pela perda de peso e melhora da sensibilidade insulínica. Houve pelo menos 15 estudos com adultos e crianças que avaliaram a utilização de metformina isolada ou em combinação com a modificação do estilo de vida ou outros agentes para o tratamento da doença hepática gordurosa. A metformina tem sido usada com bom perfil de segurança, mas com resultados mistos. A maioria desses estudos mostrou melhora nos níveis de aminotransferase e esteatose; porém, a melhora na necroinflamação e na fibrose foi variável. Um estudo publicado em 2008, que avaliou a metformina em adultos, examinou pacientes com EHNA confirmada por biópsia. A metformina resultou em melhora nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e na histologia em 30% dos pacientes. Entretanto, não houve grupo-controle para comparação.[57] Mais recentemente, uma metanálise que avaliou a eficácia da metformina em adultos com DHGNA demonstrou uma melhora nos testes da função hepática, mas nenhuma melhora na histologia.[58] Em outro estudo, em crianças de 9 a 18 anos com EHNA ou fígado gorduroso confirmado por biópsia, a metformina não demonstrou ser mais efetiva que a intervenção no estilo de vida na melhora dos níveis de aminotransferases, da esteatose ou da histologia hepática.[59]

As tiazolidinedionas são uma das classes de medicamentos mais estudadas para o tratamento da DHGNA. Elas provocam o aumento da oxidação de ácidos graxos e a diminuição da síntese desses ácidos nos hepatócitos, causando a melhora da sensibilidade à insulina nos hepatócitos e no músculo esquelético. A primeira a ser testada em pacientes com EHNA foi a troglitazona, que acabou sendo retirada do uso clínico devido à hepatotoxicidade idiossincrática grave.[60]

As tiazolidinedionas de segunda geração incluem rosiglitazona e pioglitazona. A rosiglitazona demonstrou melhora nas aminotransferases e na esteatose, mas nenhuma melhora nos outros parâmetros histológicos.[61] O uso de rosiglitazona provavelmente também será limitado, uma vez que os achados de uma metanálise demonstraram uma tendência ao aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes que receberam o medicamento.[62] Na verdade, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu a autorização de comercialização dos medicamentos que contêm rosiglitazona na União Europeia (UE) por causa do aumento do risco de problemas cardiovasculares.[63]

Vários estudos também avaliaram a pioglitazona em pacientes com EHNA com e, mais recentemente, sem diabetes. A maioria desses estudos demonstrou melhora bioquímica e histológica.[64] [65] Embora tenha sido confirmado por uma metanálise, o estudo concluiu que estudos maiores são necessários.[66] A pioglitazona geralmente é bem tolerada, mas seu uso pode ser limitado pelos efeitos adversos, incluindo ganho de peso universal (2-5 kg), edema nos membros inferiores (5%) e osteoporose em

mulheres menopausadas, na terapia de longa duração.[67] [68] Também é provável que seja necessário tratamento de longa duração, pois os efeitos benéficos parecem ser revertidos após a interrupção.[69]

Embora esses ensaios tenham incluído pacientes com resistência insulínica, o uso desses medicamentos não é atualmente um padrão de cuidados para além do seu uso no tratamento de pacientes com diabetes. Não é claro se um agente é mais benéfico que outro na EHNA. Portanto, a seleção do medicamento se baseia no tratamento de diabetes.

Anti-hiperlipidêmicos

As estatinas estão entre os medicamentos mais amplamente prescritos no mundo ocidental. Os efeitos benéficos das estatinas na redução dos riscos de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares estão bem estabelecidos. As estatinas têm um excelente perfil de segurança. Entretanto, um dos efeitos adversos mais comumente associados inclui a elevação das aminotransferases assintomática. Uma metanálise grande mostrou que a incidência de elevações das aminotransferases em pacientes que receberam estatinas não foi estatisticamente diferente quando comparada com placebo.[70] Uma análise "post-hoc" publicada recentemente parece confirmar a segurança (e a eficácia) do tratamento com estatinas em um grupo de pacientes com DHGNA com testes da função hepática leve a moderadamente elevados.[71] As estatinas devem ser usadas com cuidado em pacientes com cirrose por causa de um risco teórico de rabdomiólise.[72]

Há estudos em animais e humanos que avaliam o uso de estatinas para o tratamento da DHGNA. A maioria dos estudos publicados mostrou melhora bioquímica nos marcadores de inflamação e lesão hepática. Em um estudo de pacientes com EHNA confirmada por biópsia e hiperlipidemia, após tratamento com 10 mg de atorvastatina por 2 anos, cerca de três quartos dos pacientes tiveram melhora nos testes da função hepática. Houve uma melhora significativa na esteatose hepática e no escore de atividade da doença na repetição da biópsia. Embora alguns pacientes tenham apresentado evolução da fibrose, o estudo foi limitado pela falta de um grupo-controle.[73] Um estudo combinando atorvastatina (20 mg) com as vitaminas C e E demonstrou uma redução de 71% no risco de esteatose hepática após 4 anos de tratamento.[74] A monoterapia com sinvastatina não pareceu ser uma terapia efetiva em um grupo de pacientes com EHNA comprovada por biópsia em termos de melhora nas enzimas hepáticas ou na histopatologia.[75]

Outros medicamentos anti-hiperlipidêmicos que foram avaliados em estudos limitados para o tratamento da doença hepática gordurosa incluem genfibrozila (um fibrato), que é comumente usada para tratar hipertrigliceridemia, e probucol (um agente hipolipemiante com propriedades antioxidantes), que não está disponível no momento em alguns países.[76] [77] [78]

Esses agentes devem ser usados somente no tratamento de hiperlipidemia. A indicação para selecionar o agente depende do tipo de dislipidemia e não da presença de EHNA.

Vitaminas E e C

A observação de que a vitamina E reduz o estresse oxidativo foi a justificativa para testar seu uso em pacientes com EHNA isolada e em combinação com uma variedade de medicamentos em >10 estudos com adultos ou crianças com resultados mistos.[79] Um estudo que avaliou a combinação de vitamina E e C concluiu que houve uma melhora significativa na fibrose hepática, mas não houve diferença na atividade necroinflamatória.[80] Entretanto, um ensaio clínico randomizado e controlado revelou que a vitamina E, quando comparada com placebo, foi associada a uma taxa significativamente maior de

melhora na esteatose hepática não alcoólica.[81] Não houve aumento dos efeitos adversos no grupo da vitamina E.

Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (ou ursodiol) é um dos ácidos biliares secundários metabolizados por produtos de bactérias intestinais. Acredita-se que ele reduza os níveis elevados de enzimas hepáticas facilitando o fluxo de bÍlis através do fÍgado e protegendo as células hepáticas. O ácido ursodesoxicólico demonstrou melhorar a sobrevida em pacientes com cirrose biliar primária. Também acredita-se que ele tenha propriedades anti-inflamatórias e tem sido utilizado em uma variedade de outras doenças hepáticas, incluindo colangite esclerosante primária e lesão hepática induzida por medicamentos. O entusiasmo pelo seu potencial uso em pacientes com EHNA foi contido por um grande estudo multicêntrico em que os pacientes com EHNA foram tratados com o medicamento por 2 anos. Embora seguro e bem tolerado, revelou-se não melhor que o placebo no que diz respeito às alterações na esteatose, necroinflamação ou fibrose.[82] Um ensaio clínico randomizado e controlado adicional não encontrou diferença na histologia geral em pacientes com EHNA tratados com ursodiol em alta dose em comparação com placebo ao final de 18 meses.[83] No entanto, mais recentemente, um estudo controlado randomizado constatou que o ácido ursodesoxicólico pode aliviar a fadiga em pacientes com esteatose hepática.[84]

Presença de insuficiência hepática em estágio terminal

Anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS)

- TIPS é um meio efetivo de tratamento de complicações específicas de doença hepática em estágio terminal e tem sido bem estudada em pacientes com ascite refratária e hemorragia por varizes esofágicas não passíveis de tratamento endoscópico; também é comumente usada para tratar hidrotórax hepático e hemorragia por varizes gástricas.[85]

Transplante de fÍgado

- Projeta-se que a doença hepática em estágio terminal secundária à EHNA se tornará a principal indicação para transplante de fÍgado em um futuro próximo. Um estudo recente mostrou que os desfechos de 5 anos foram similares quando comparados com controles pareados por idade, sexo e modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD). [NIH Organ Procurement and Transplantation Network: MELD calculator] Esse estudo de centro único foi confirmado por uma análise maior do banco de dados do Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR).[86] Um subgrupo de pacientes com EHNA e uma combinação de idade >60 anos, IMC >30 kg/m², além de hipertensão e diabetes pré-transplante de fÍgado, foi considerado de alto risco e teve uma mortalidade de 50% em 1 ano.[7] [87] Pacientes transplantados por EHNA podem apresentar um aumento do risco de eventos cardiovasculares no pós-operatório.[88] IMC >40 kg/m² geralmente é considerado uma contraindicação para transplante de fÍgado.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

Em curso		(resumo)
sem doença hepática em estágio terminal		
	1a	dieta e exercício
	adjunto	farmacoterapia para perda de peso
	adjunto	bypass gástrico em Y de Roux
■ com diabetes	mais	sensibilizadores de insulina
■ com dislipidemia	mais	terapia com hipolipemiantes
doença hepática em estágio terminal		
	1a	transplante de fígado
	2a	anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

sem doença hepática em estágio terminal

1a dieta e exercício

» A perda de peso em pacientes obesos e com sobrepeso decorrente de ingestão calórica reduzida, aumento de exercícios ou uma combinação de ambos causa perda de tecido adiposo que ocasiona uma redução da resistência insulínica e melhora da sensibilidade muscular à insulina. A modificação do estilo de vida, embora nem sempre bem-sucedida, deve constituir a base da terapia de primeira linha em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

» Os estudos mostraram melhora variável nas enzimas hepáticas com a perda de peso, com alguns mostrando também uma melhora na histologia.[47] [48]

» A perda de peso deve ser gradual, cerca de 0.5 a 1.0 kg por semana, através de alterações alimentares (restrição de carboidratos e gorduras saturadas com um deficit de 500 a 1000 Kcal/dia) e exercícios aeróbicos regulares (30 minutos 3-5 vezes por semana).[50]

adjunto farmacoterapia para perda de peso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes obesos e com sobrepeso, o tratamento com esses agentes deve ser de acordo com as diretrizes de tratamento para obesidade. orlistate 1[B]Evidence evita a absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal. Houve um pequeno número de estudos que avaliaram o orlistate isolado ou em combinação com outras terapias medicamentosas para a doença hepática gordurosa não alcoólica. Em um estudo, o grau de redução de alanina aminotransferase (ALT) e esteatose hepática foi maior no grupo do orlistate. Não houve diferença na fibrose hepática ou no índice necroinflamatório.

adjunto bypass gástrico em Y de Roux

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

..... ■ com diabetes

mais

» Em pacientes com obesidade mórbida (índice de massa corporal [IMC] $>35 \text{ kg/m}^2$) medidas mais agressivas para perda de peso devem ser consideradas, incluindo a cirurgia bariátrica, que demonstrou proporcionar perda de peso sustentada. O bypass gástrico em Y de Roux mostrou ser superior à gastroplastia vertical com banda, assim como ao bypass jejunoileal.[24] Em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, o bypass gástrico em Y de Roux demonstrou uma melhora significativa tanto na esteatose quanto na fibrose. No entanto, uma revisão sistemática não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado e controlado de cirurgia bariátrica em comparação com qualquer intervenção em pacientes com esteatose hepática não alcoólica.[56] A resolução completa da esteatose hepática não alcoólica foi demonstrada em até 75% a 100% em algumas séries de casos.[54] [55]

sensibilizadores de insulina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As diretrizes de tratamento devem ser iguais às do tratamento do diabetes.

» Estudos avaliaram a metformina isolada ou em combinação com a modificação do estilo de vida ou outros agentes para o tratamento da doença hepática gordurosa. A metformina tem um bom perfil de segurança, mas resultados mistos.

» A rosiglitazona demonstrou melhora nas aminotransferases e na esteatose, mas não houve nenhuma melhora nos outros parâmetros histológicos.[61] No entanto, foi demonstrada uma tendência à elevação da mortalidade cardiovascular em pacientes que receberam rosiglitazona.[89] Na verdade, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu a autorização de comercialização dos medicamentos que contêm rosiglitazona na União Europeia (UE) por causa do aumento do risco de problemas cardiovasculares.[63]

» A pioglitazona foi estudada em pacientes com esteatose hepática não alcoólica com e, mais recentemente, sem diabetes. A maioria dos estudos demonstrou melhora bioquímica e histológica.[64] [65] Embora tenha sido confirmado por uma metanálise, o estudo concluiu que estudos maiores são necessários.[66] A pioglitazona geralmente é bem tolerada, mas seu uso pode ser um pouco limitado pelos efeitos adversos, incluindo ganho de peso (2-5 kg),[68] edema nos membros

Em curso

■ com dislipidemia

mais

inferiores (5%) e osteoporose em mulheres menopausadas.[67]

terapia com hipolipemiantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento com esses agentes deve seguir as diretrizes de tratamento da dislipidemia específica.

» Vários estudos avaliaram o uso de estatinas para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. A maioria dos estudos mostrou melhora bioquímica nos marcadores de inflamação e lesão hepática. Em pacientes com esteatose hepática não alcoólica confirmada por biópsia e hiperlipidemia, após tratamento com 10 mg de atorvastatina por 2 anos, cerca de três quartos dos pacientes tiveram melhora nos níveis de aminotransferases. Houve uma melhora significativa na esteatose hepática e no escore de atividade da doença na repetição da biópsia. Embora alguns pacientes tenham apresentado evolução da fibrose, o estudo foi limitado pela falta de um grupo-controle.[73] Outros medicamentos anti-hiperlipidêmicos que foram avaliados em estudos limitados para o tratamento da doença hepática gordurosa incluem a genfibrozila, usada para tratar hipertrigliceridemia, e o probucol, que não está disponível no momento em alguns países.[76] [77] [78]

doença hepática em estágio terminal

1a

transplante de fígado

» Projeta-se que a doença hepática em estágio terminal secundária à esteatose hepática não alcoólica (EHNA) se tornará a principal indicação para transplante de fígado em um futuro próximo.[7] Um estudo recente mostrou que os desfechos de 5 anos foram similares quando comparados com controles pareados por idade, sexo e modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD).

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

Esse estudo de centro único foi confirmado por uma análise maior do banco de dados do Scientific Registry of Transplant Recipients

Em curso

(SRTR).[86] Um subgrupo de pacientes com EHNA e uma combinação de idade >60 anos, IMC >30 kg/m², além de hipertensão e diabetes pré-transplante de fígado, foi considerado de alto risco e teve uma mortalidade de 50% em 1 ano.[87] Pacientes transplantados por EHNA podem apresentar um aumento do risco de eventos cardiovasculares no pós-operatório.[88] IMC >40 kg/m² geralmente é considerado uma contraindicação para transplante de fígado.

2a anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular

» A anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular é um meio efetivo de tratamento de complicações específicas da doença hepática em estágio terminal e tem sido bem estudada em pacientes com ascite refratária e hemorragia por varizes esofágicas não passível de tratamento endoscópico; também é comumente usada no tratamento de hidrotórax hepático e sangramento por varizes gástricas.[85]

Novidades

Galactoarabino-rhamnogalacturonate

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de procedimento rápido ("fast track") para o galactoarabino-rhamnogalacturonate (GR-MD-02) para uso em caso de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) com fibrose hepática. O GR-MD-02 é um carboidrato complexo que atinge a galectina-3, uma proteína crítica na patogênese da doença hepática gordurosa e da fibrose. No momento, ele está passando por ensaios clínicos de fase 1.

Pentoxifilina

A pentoxifilina inibe a produção de fator de necrose tumoral alfa, que supostamente contribui para a evolução da EHNA. Dois estudos-piloto pequenos mostraram melhora nas aminotransferases. No entanto, em um dos estudos, 9 dos 20 pacientes interromperam o tratamento por causa dos efeitos adversos (mais comumente náuseas), e a histologia não foi avaliada.[90] Um estudo de pentoxifilina em comparação com placebo na EHNA revelou que a pentoxifilina melhorou as características histológicas após 1 ano e que o medicamento foi bem tolerado com poucos efeitos adversos.[91] Os efeitos benéficos da pentoxifilina são provavelmente mediados pela diminuição da oxidação de lipídios.[92]

Análogos da incretina

Um grupo de medicamentos que tem sido um adjuvante útil no tratamento do diabetes. Atuam promovendo a secreção de insulina enquanto suprimem a secreção de glucagon inadequada, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade. Alguns estudos preliminares em animais e relatos de casos em humanos mostraram resultados promissores.[93]

Losartana

A angiotensina II está envolvida na patogênese da fibrose hepática e aumenta a resistência insulínica. Um estudo-piloto com losartana, um antagonista dos receptores da angiotensina II, em 7 pacientes com EHNA sugeriu um benefício nas enzimas hepáticas e nos marcadores sanguíneos de fibrose hepática. Ensaios clínicos controlados adicionais maiores são necessários.[94]

Betaina

Um componente normal do ciclo metabólico da metionina. Foi demonstrado que a betaina tem um efeito protetor contra a esteatose em modelos animais. Foi sugerido um papel potencial no tratamento da EHNA em um estudo-piloto envolvendo 10 pacientes adultos.[95] O tratamento por 1 ano foi associado à melhora significativa nos níveis de aminotransferases e na histologia hepática.

Ácidos graxos ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 demonstraram benefícios para hiperlipidemia e recentemente foram sugeridos como um tratamento para a doença hepática gordurosa não alcoólica. Estudos em animais demonstraram que eles podem reduzir a esteatose hepática, melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir os marcadores de inflamação.[96] Uma revisão sistemática e metanálise que analisou 9 estudos (355 pacientes) sugeriram que a suplementação de ômega-3 pode reduzir a gordura hepática; no entanto, a dose ideal não é atualmente conhecida.[97]

L-carnitina

A L-carnitina (uma amina quaternária) demonstrou modular benéficamente o perfil lipídico, o metabolismo da glicose, o estresse oxidativo e a resposta inflamatória. Um estudo demonstrou uma melhora significativa dos parâmetros laboratoriais e histológicos.[98]

Aramchol

Em pequenos estudos, foi demonstrado que um conjugado de ácido graxo-ácido biliar reduz seguramente o teor de gordura hepática em pacientes com EHNA.[99]

Ácido obeticólico

Um ligante de receptor nuclear do farnesoide X que está mostrando resultados promissores em várias doenças hepáticas crônicas. Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, revelou-se que ele melhora as características histológicas da EHNA; contudo, é preciso avaliar os benefícios de longo prazo e a segurança em ensaios clínicos adicionais.[100]

Recomendações

Monitoramento

Sem doença hepática avançada, não há diretrizes. Um plano razoável poderia incluir testes da função hepática periódicos, incluindo níveis de aminotransferases, bilirrubina e gama-glutamil transpeptidase, a cada 6 a 12 meses; exames de imagem abdominal anualmente; e uma biópsia hepática a cada 3 a 5 anos.

Há cada vez mais evidências de que o carcinoma hepatocelular faça parte da história natural da esteatose hepática não alcoólica (EHNA) progressiva e pacientes com cirrose associada à EHNA, especialmente homens com idade superior a 50 anos, devem ser submetidos a exames de imagem para vigilância.^[117] As diretrizes atuais da American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) reconhecem que pacientes com cirrose decorrente de doenças como EHNA constituem um grupo de alto risco para esforços na prevenção e detecção precoce de carcinoma hepatocelular.^[118] Portanto, elas recomendam a vigilância de todos os adultos com cirrose por meio de ultrassonografia, com ou sem alfafetoproteína, a cada 6 meses, de modo a melhorar a sobrevida global.^[118]

Todos os pacientes com cirrose também devem ser submetidos a uma vigilância quanto à hipertensão portal com endoscopia digestiva alta (EDA) quando a cirrose é diagnosticada pela primeira vez.^[119] Pacientes com varizes devem ser tratados com medidas profiláticas. Elas geralmente envolvem o tratamento com um betabloqueador não seletivo, que reduz o risco de hemorragia por varizes.

Todos os pacientes com cirrose relacionada à EHNA devem ser encaminhados a um centro de transplante após o desenvolvimento da primeira complicação da doença hepática (ascite, encefalopatia, hemorragia por varizes e câncer hepático primário).

Instruções ao paciente

Os pacientes com doença hepática crônica decorrente de todas as etiologias, incluindo EHNA, devem ser orientados sobre a importância do consumo mínimo ou nenhum de bebidas alcoólicas. Eles também não devem exceder 2 g de paracetamol em um período de 24 horas. Os pacientes devem ser cautelosos sobre o uso de medicamentos de venda livre ou fitoterápicos. Pacientes com ascite devem seguir uma dieta rigorosa de 2 g de sódio por dia. Pacientes com cirrose precisam procurar atendimento médico urgente quando houver qualquer sugestão de descompensação, que inclui distensão abdominal, febre, calafrios, confusão, hematêmese, hematoquezia ou melena. Há informações disponíveis para o paciente. [\[British Liver Trust: liver conditions\]](#) [\[NIH: nonalcoholic fatty liver disease and NASH\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
ascite	longo prazo	baixa
Quase 60% de todos os pacientes com cirrose compensada desenvolverá ascite em até 10 anos. ^[106] A ascite é a complicação mais comum da cirrose. Na maioria das vezes, ela pode ser bem controlada com diuréticos e dieta com baixo teor de sódio. A taxa de sobrevida de 2 anos de pacientes com ascite é de aproximadamente 50%. ^[107] A ascite também pode se manifestar como um hidrotórax hepático.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hemorragia por varizes	longo prazo	baixa
Observada em 25% a 40% dos pacientes com cirrose.[108] A hemorragia por varizes é uma complicação devastadora da cirrose. Aproximadamente um terço dos pacientes com varizes terão sangramento. Antes do uso disseminado das terapias atuais para a hemorragia aguda por varizes, a taxa de mortalidade de uma única hemorragia por varizes era de 30% e apenas um terço dos pacientes sobrevivia por 1 ano.[109]		
encefalopatia portossistêmica	longo prazo	baixa
Observada em 30% a 45% dos pacientes com cirrose.[110] Geralmente há um precipitador identificável, mais comumente, infecção, sangramento gastrointestinal, não adesão ao tratamento medicamentoso, distúrbios eletrolíticos ou trombo da veia porta.		
carcinoma hepatocelular (CHC)	longo prazo	baixa
Observado em pacientes com cirrose; 3% ao ano.[111] Há cada vez mais evidências que sugerem que o CHC deve ser considerado parte da história natural da esteatose hepática não alcoólica (EHNA) progressiva. Os pacientes com CHC no quadro clínico de EHNA apresentam disfunção hepática menos grave no momento do diagnóstico de CHC e melhor sobrevida global após o tratamento curativo que aqueles com o vírus da hepatite C e hepatopatia alcoólica.[112] Há também algumas evidências sugerindo um aumento na incidência de CHC na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) não cirrótica.[113]		
síndrome hepatorrenal	longo prazo	baixa
Observada em 18% em 1 ano e 39% em 5 anos nos pacientes com cirrose e ascite.[114] O diagnóstico é de exclusão, sendo realizado quando outras causas de disfunção renal tiverem sido descartadas. O prognóstico é desfavorável a não ser que a função hepática melhore.		
síndrome hepatopulmonar	longo prazo	baixa
As estimativas de prevalência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com doença hepática crônica variam dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados.		
morte	longo prazo	baixa
Recentemente, demonstrou-se que os pacientes com DHGNA têm uma expectativa de vida mais baixa em comparação com a população em geral como resultado do aumento do risco de doença arterial coronariana.[115] O sistema de classificação de Child-Pugh está correlacionado com a sobrevida; as taxas de sobrevida de 1 ano para pacientes com cirrose classificadas como Child A, B, e C são cerca de 100%, 80% e 45%, respectivamente.[116] O escore do modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD) também tem valor prognóstico em vários quadros clínicos fora do transplante de fígado, incluindo a previsão da mortalidade associada à hepatite alcoólica, síndrome hepatorrenal, insuficiência hepática aguda, sepse na cirrose, hemorragia aguda por varizes, procedimentos cirúrgicos em pacientes com doença hepática crônica e procedimento de anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular.		
[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]		

Prognóstico

História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

Relativamente poucos pacientes foram observados prospectivamente para documentar a história natural da DHGNA. A história natural parece ser dependente do subtipo histológico da DHGNA no momento do diagnóstico. O prognóstico em geral de pacientes com esteatose branda (fígado gorduroso sem evidências de inflamação ativa) é considerado bom e a maioria dos pacientes permanecerá estável durante toda a sua vida. O mesmo não pode ser dito da esteatose hepática não alcoólica (EHNA), que é considerada a forma progressiva da DHGNA. Um estudo de pacientes submetidos a biópsias hepáticas em série revelou que o estágio da fibrose evoluiu em 37%, manteve-se estável em 34% e regrediu em 29%.^[101] Os preditores independentes da progressão da fibrose incluíram o diabetes mellitus, um estágio de fibrose inicial baixo e um índice de massa corporal (IMC) mais elevado. Em um acompanhamento médio de 14 anos, a EHNA está associada ao aumento da mortalidade geral, que foi principalmente um resultado de doença cardiovascular (DCV) e, em menor extensão, de causas relacionadas ao fígado.^[101] Em um estudo longitudinal de pacientes com fígado gorduroso, o estágio da fibrose (mas nenhuma outra característica histológica) foi associado a desfechos em longo prazo.^[102]

Os pacientes com EHNA evoluem para cirrose 9% a 20% das vezes. Até um terço desses pacientes irão a óbito por causa de complicações decorrentes de insuficiência hepática ou necessitarão de transplante de fígado.^[6] Com o número epidêmico de indivíduos com DHGNA, a doença hepática em estágio terminal secundária à cirrose da esteatose hepática não alcoólica está se tornando a indicação principal para transplante de fígado.^{[86] [103]}

A DHGNA recorrente após transplante de fígado atualmente é um fenômeno bem reconhecido. A incidência do desenvolvimento de esteatose pós-transplante de fígado varia de 25% a 100%, e a incidência de EHNA varia de 10% a 37.5%.^[104]

Hepatite C concomitante

A esteatose hepática afeta até 80% dos pacientes com infecção por hepatite C crônica. A doença hepática gordurosa concomitante com hepatite C inclui aumento da evolução da doença, risco elevado de câncer hepático primário e diminuição da resposta à terapia antiviral.^[105]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

Publicado por: European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity
Última publicação em: 2016

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence
Última publicação em: 2016

Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis

Publicado por: British Society of Gastroenterology
Última publicação em: 2012

Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease

Publicado por: Italian Association for the Study of the Liver Expert Committee
Última publicação em: 2010

Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice

Publicado por: British Society of Gastroenterology; British Association for the Study of the Liver
Última publicação em: 2004

Internacional

NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children

Publicado por: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Última publicação em: 2016

World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Publicado por: World Gastroenterology Organisation
Última publicação em: 2012

América do Norte

Evaluation of abnormal liver chemistries

Publicado por: American College of Gastroenterology
Última publicação em: 2016

América do Norte

The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease

Publicado por: American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology

Última publicação em: 2012

América Latina

Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology consensus

Publicado por: Brazilian Society of Hepatology

Última publicação em: 2016

Asia

Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis

Publicado por: Japanese Society of Gastroenterology; Japan Society of Hepatology

Última publicação em: 2015

Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010

Publicado por: Chinese Society of Hepatology

Última publicação em: 2010

Diretrizes de tratamento

Europa

EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease

Publicado por: European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity

Última publicação em: 2016

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2016

Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em: 2012

Europa

Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease

Publicado por: Italian Association for the Study of the Liver Expert Committee

Última publicação em: 2010

A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em: 2009

Internacional

NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children

Publicado por: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Última publicação em: 2016

World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Publicado por: World Gastroenterology Organisation

Última publicação em: 2012

América do Norte

The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease

Publicado por: American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology

Última publicação em: 2012

América Latina

Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology consensus

Publicado por: Brazilian Society of Hepatology

Última publicação em: 2016

Ásia

Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis

Publicado por: Japanese Society of Gastroenterology; Japan Society of Hepatology

Última publicação em: 2015

Asia

Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010

Publicado por: Chinese Society of Hepatology

Última publicação em:
2010

Recursos online

1. [NIH Organ Procurement and Transplantation Network: MELD calculator](#) (*external link*)
2. [British Liver Trust: liver conditions](#) (*external link*)
3. [NIH: nonalcoholic fatty liver disease and NASH](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Perda de peso, redução de alanina aminotransferase (ALT), esteatose hepática e histologia: há evidências de qualidade moderada de que não há diferença significativa entre o tratamento com orlistate quando comparado com placebo em termos de perda de peso obtida. O grau de redução na ALT e esteatose hepática foi maior no grupo do orlistate. Não houve diferença na fibrose hepática ou no índice necroinflamatório.[49] Há evidências de qualidade moderada de que indivíduos com sobrepeso com esteatose hepática não alcoólica confirmada por biópsia que receberam dieta de 1400 Kcal/dia + vitamina E, com ou sem orlistate, tiveram melhora na perda de peso, nos níveis de aminotransferases séricas e na histopatologia, mas não houve diferença estatística entre os 2 grupos.[52]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-438. [Resumo](#)
- Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis. 2007;11:1-16. [Resumo](#)
- Sanyal AJ. AGA technical review of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;123:1705-1725. [Resumo](#)
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:525-540. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990;11:74-80. [Resumo](#)
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41:1313-1321. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015;149:389-397. [Resumo](#)
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007;46:922-938. [Resumo](#)

Referências

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-438. [Resumo](#)
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis. 2001;21:3-16. [Resumo](#)
3. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:778-787. [Resumo](#)
4. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. Clin Nutr. 2007;26:409-415. [Resumo](#)
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology. 2003;37:1202-1219. [Resumo](#)

6. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis. 2007;11:1-16. [Resumo](#)
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. Liver Transpl. 2006;12:523-534. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Griffen WO Jr, Bivins BA, Bell RM. The decline and fall of the jejunoileal bypass. Surg Gynecol Obstet. 1983;157:301-308. [Resumo](#)
9. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. Clin Liver Dis. 2007;11:74-104. [Resumo](#)
10. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal weight Americans. Diabetes Care. 2004;27:2222-2228. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. Obes Surg. 2005;15:310-315. [Resumo](#)
12. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. Diabetes Care. 2015;38:1347-1355. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology. 2002;35:373-379. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000;45:1929-1934. [Resumo](#)
15. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients: role of insulin resistance. Gut. 2004;53:1020-1023. [Resumo](#)
16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37:917-923. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med. 2005;143:722-728. [Resumo](#)
18. Styblo T, Martin S, Kaminski DL. The effects of reversal of jejunoileal bypass operations on hepatic triglyceride content and hepatic morphology. Surgery. 1984;96:632-641. [Resumo](#)
19. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology. 2006;130(2 Suppl 1):S70-S77. [Resumo](#)
20. Sanyal AJ. AGA technical review of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;123:1705-1725. [Resumo](#)
21. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. Am J Gastroenterol. 2007;102:399-408. [Resumo](#)

22. Minervini MI, Ruppert K, Fontes P. Liver biopsy findings from potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol.* 2009;50:501-510. [Resumo](#)
23. Bacon BR, Faravash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107:1103-1109. [Resumo](#)
24. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-1231. [Resumo](#)
25. Cales P, Laine F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol.* 2009;50:165-173. [Resumo](#)
26. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1103-1109. [Resumo](#)
27. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54:1082-1090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008;28:386-395. [Resumo](#)
29. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:372. [Resumo](#)
30. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:525-540. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-854. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008;57:1441-1447. [Resumo](#)
33. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42:503-508. [Resumo](#)
34. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:520-523. [Resumo](#)
35. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics: a clinical and histological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology.* 1988;95:1056-1062. [Resumo](#)
36. Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1433-1438. [Resumo](#)

37. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-1542. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018-1026. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;38:801-804. [Resumo](#)
40. Chitturi S, Weltman M, Farreel G, et al. HFE mutations, hepatic iron and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology*. 2002;36:142-149. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Ducommun JC, Goldberg HI, Korobkin M, et al. The relation of liver fat to computed tomography numbers: a preliminary experimental study in rabbits. *Radiology*. 1979;130:511-513. [Resumo](#)
42. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004;40:578-584. [Resumo](#)
43. Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis*. 2008;12:261-276. [Resumo](#)
44. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11:74-80. [Resumo](#)
45. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104. [Resumo](#)
47. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:255-266. [Resumo](#)
48. Keating SE, Hackett DA, George J, et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57:157-166. [Resumo](#)
49. Andersen T, Gludd C, Franzmann MB, et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991;12:224-229. [Resumo](#)
50. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:639-644. [Resumo](#)
51. Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis*. 2008;9:108-112. [Resumo](#)
52. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49:80-86. [Resumo](#)

53. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents undergoing bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2015;149:623-634. [Resumo](#)
54. Dixon JB. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2007;11:141-154. [Resumo](#)
55. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-388. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
56. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007340. [Resumo](#)
57. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;29:172-182. [Resumo](#)
58. Zhang ZF, Zhao G, Zhu Y, et al. Efficacy of metformin in the treatment of adult nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World Chin J Digestol*. 2010;16:1717-1723.
59. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24 month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008;30:1168-1176. [Resumo](#)
60. Menon KV, Angulo P, Lindor KD. Severe cholestatic hepatitis from troglitazone in a patient with nonalcoholic steatohepatitis and diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1631-1634. [Resumo](#)
61. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology*. 2008;135:100-110. [Resumo](#)
62. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2007;356:2522-2524. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). September 2010. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 22 April 2017). [Texto completo](#)
64. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-2307. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1176-1184. [Resumo](#)
66. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:66-75. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
67. Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liv Dis*. 2008;4:396-405. [Resumo](#)

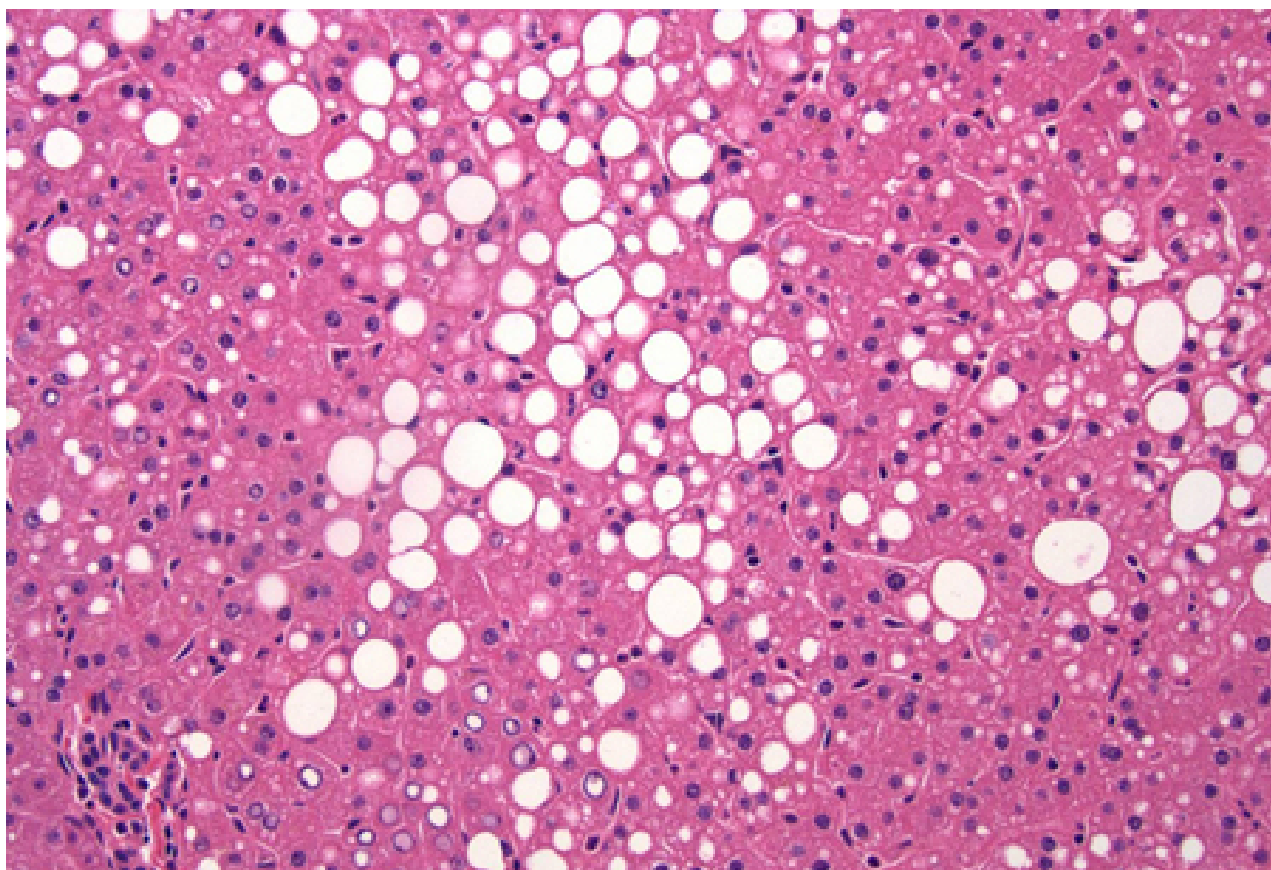
68. Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta analysis. *J Hepatol.* 2011;55:1383-1390. [Resumo](#)
69. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;46:424-429. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. de Denu S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2004;24:584-591. [Resumo](#)
71. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-1922. [Resumo](#)
72. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41:690-695. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism.* 2008;57:1711-1718. [Resumo](#)
74. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:990-994. [Resumo](#)
76. Basaranoglu M, Achbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:384. [Resumo](#)
77. Merat S, Aduli M, Kazemi R, et al. Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2246-2250. [Resumo](#)
78. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1773-1781. [Resumo](#)
79. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-1668. [Resumo](#)
80. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2485-2490. [Resumo](#)
81. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-1685. [Resumo](#)
82. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:770-778. [Texto completo](#) [Resumo](#)

83. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blinded randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472-479. [Resumo](#)
84. Oh B, Choi WS, Park SB, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2016;70:302-311. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005;41:386-400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249-1253. [Resumo](#)
87. Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant*. 2009;9:782-793. [Resumo](#)
88. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are at increased risk for post-operative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012;56:1741-1750. [Resumo](#)
89. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-2471. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2365-2368. [Resumo](#)
91. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011;54:1610-1619. [Resumo](#)
92. Zein CO, Lopez R, Fu X, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology*. 2012;56:1291-1299. [Resumo](#)
93. Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43:173-181. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first class option? *Adv Ther*. 2008;25:1141-1174. [Resumo](#)
95. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2711-2717. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:679-692. [Resumo](#)

97. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944-951. [Resumo](#)
98. Malaguarnera M, Gargante MP, Volti GG. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis - a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1338-1345. [Resumo](#)
99. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2085-2091.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956-965. [Resumo](#)
101. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44:865-873. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149:389-397. [Resumo](#)
103. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1048-1058. [Resumo](#)
104. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2001;7:363-373. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Blonsky JJ, Harrison SA. Review article: nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus - partners in crime. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:855-865. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987;7:122-128. [Resumo](#)
107. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31:468-475. [Resumo](#)
108. Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21:149-161. [Resumo](#)
109. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1981;80:800-809. [Resumo](#)
110. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(suppl 1):3-9. [Resumo](#)
111. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325:675-680. [Resumo](#)

112. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2012;55:1809-1819. [Resumo](#)
113. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. *Hepatology*. 2015;62:1723-1730. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105:229-236. [Resumo](#)
115. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56:35-45. [Resumo](#)
116. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7:660-664. [Resumo](#)
117. Malik SM, Gupte PA, de Vera ME, et al. Outcomes following liver transplantation in patients with NASH-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:800-806. [Resumo](#)
118. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017 Jan 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-938. [Resumo](#)
120. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:136-138. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Biópsia em cunha do fígado de uma doadora de órgãos de 52 anos; biópsia mostrando esteatose mista micro e macrovesicular de grau moderado; não há inflamação lobular significativa ou necrose (hematoxilina e eosina, coloração H&E, x 200)

Do acervo de Kapil B. Chopra, MD

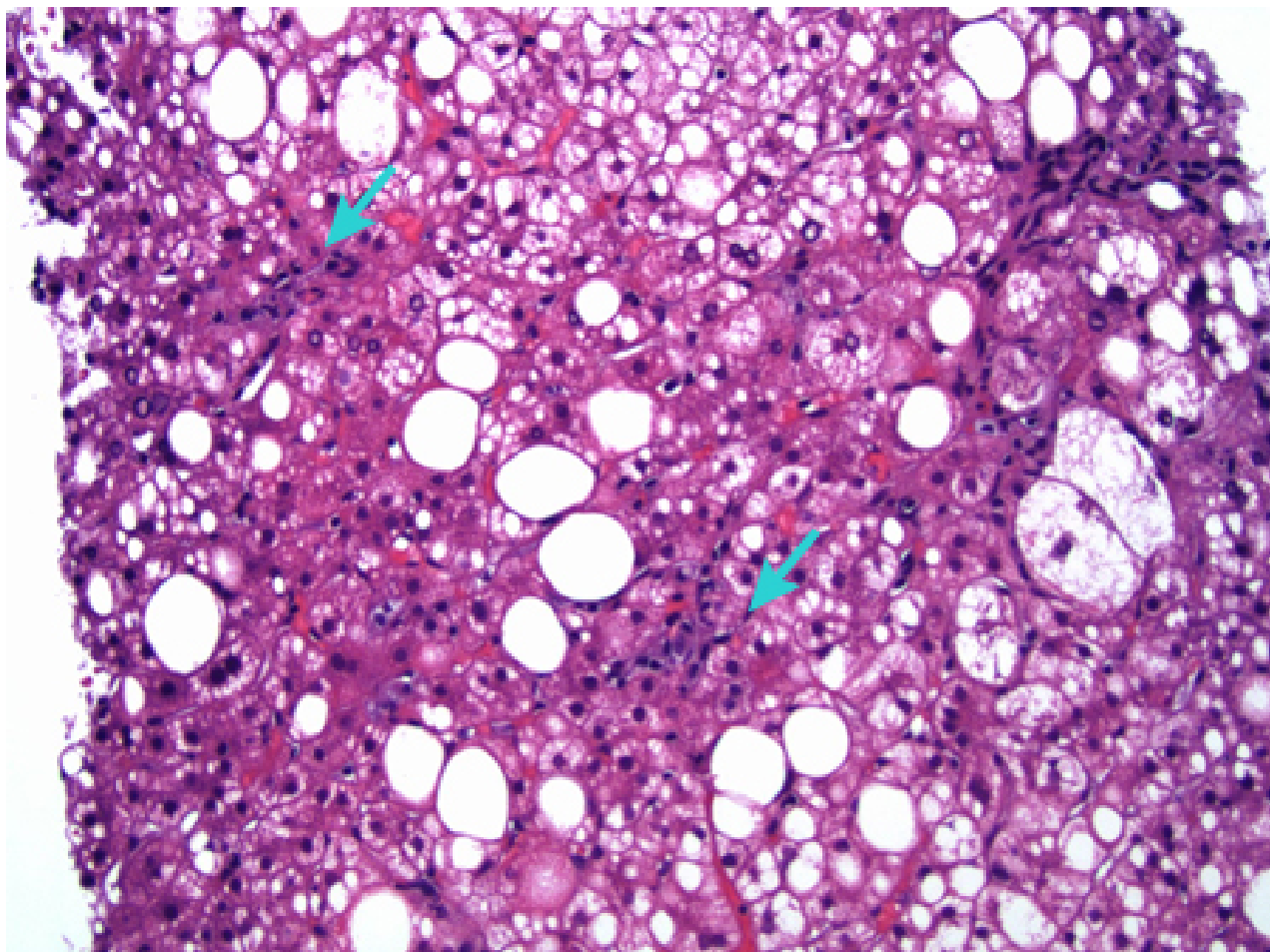


Figura 2: Caso de esteatose hepática não alcoólica; biópsia mostrando degeneração por balonamento dos hepatócitos (médio direito) e inflamação lobular irregular em associação com esteatose mista micro e macrovesicular (H&E, x 200)

Do acervo de Kapil B. Chopra, MD

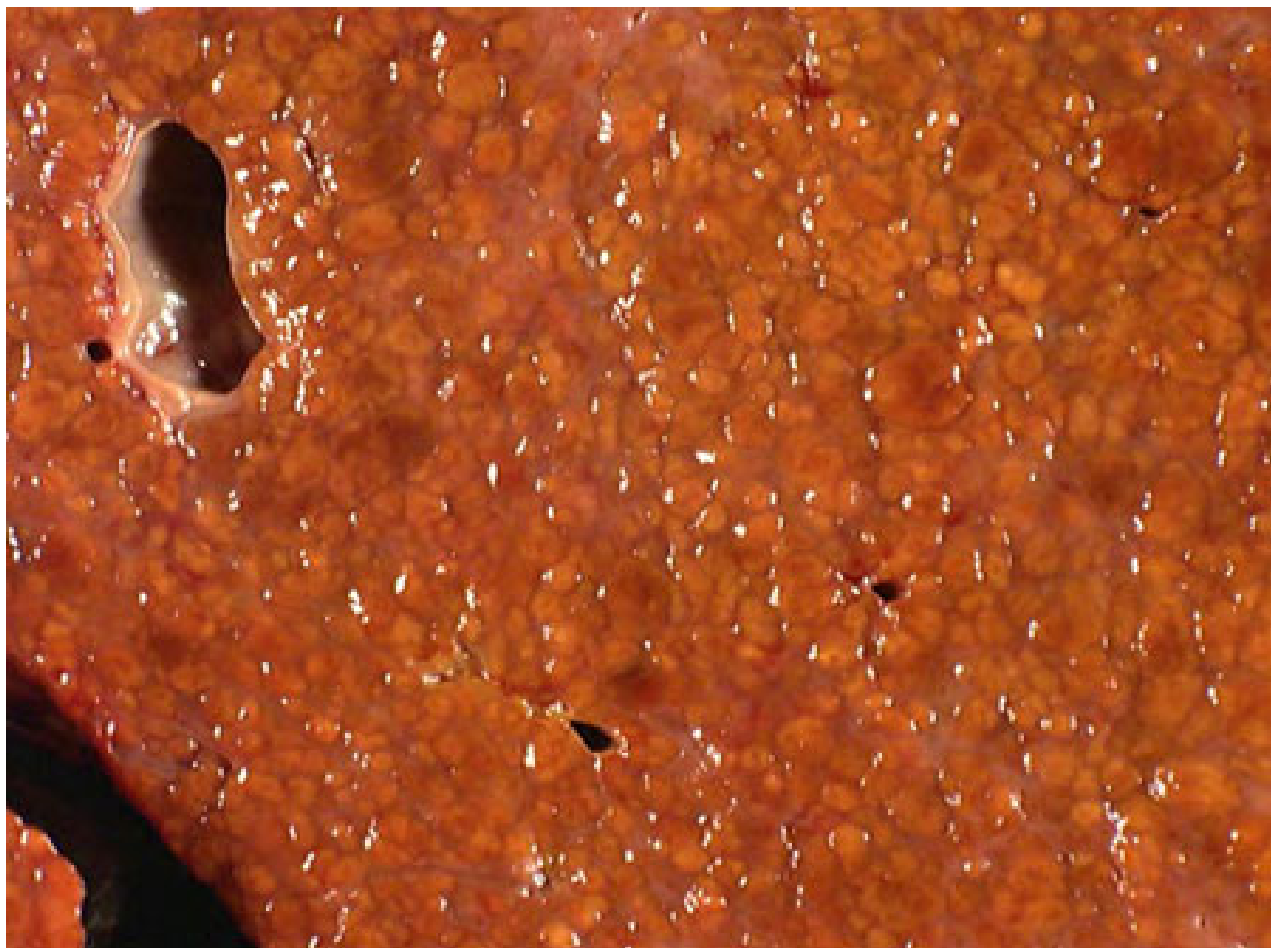


Figura 3: Amostra de hepatectomia nativa de um paciente com uma história de esteatose hepática não alcoólica; corte transversal do fígado mostrando cirrose mista, predominantemente micronodular; cor laranja-amarelada dos nódulos decorrente da esteatose mista micro e macrovesicular envolvendo 40% do parênquima hepático

Do acervo de Kapil B. Chopra, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Shahid M. Malik, MD

Assistant Professor of Medicine

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Associate Program Director, Transplant Hepatology Fellowship Program, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: SMM declares that he has no competing interests.

Kapil B. Chopra, MD, FACP, FAASLD, AGAF

Professor of Medicine

Medical Director of Comprehensive Liver Program and Liver Pancreas Institute, Program Director of Transplant Hepatology Fellowship Program, University of Pittsburgh School of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: KBC declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Philip Newsome, PhD, FRCPE

Senior Lecturer in Hepatology & Honorary Consultant Physician

Liver Research Group, Institute of Biomedical Research, The Medical School, University of Birmingham, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: PN declares that he has no competing interests.

Stephen A. Harrison, MD, LTC, MC

Chief of Hepatology

Department of Medicine, Gastroenterology & Hepatology Service, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Associate Professor of Medicine, University of Texas Health Science Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: SAH is an author of a reference cited in this monograph.

Robert D. Goldin, MBCHB, MD, FRCPath

Reader in Liver and GI Pathology

Imperial College at St. Mary's, London, UK

DIVULGAÇÕES: RDG declares that he has no competing interests.