

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

PAPEL DA ATIVIDADE DA ALANINA AMINOTRANSFERASE NA DOENÇA  
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

ALINE BARBOSA DE MELO  
DILZA NAZARÉ COLARES DE SOUZA

BELÉM-PARÁ  
2005

ALINE BARBOSA DE MELO  
DILZA NAZARÉ COLARES DE SOUZA

PAPEL DA ATIVIDADE DA ALANINA AMINOTRANSFERASE NA DOENÇA  
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado para obtenção do grau em  
medicina pela Universidade Federal do  
Pará.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Ivonete Sandra  
de Souza e Silva.

BELÉM-PARÁ  
2005

ALINE BARBOSA DE MELO  
DILZA NAZARÉ COLARES DE SOUZA

PAPEL DA ATIVIDADE DA ALANINA AMINOTRANSFERASE NA DOENÇA  
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado para obtenção do grau em  
medicina pela Universidade Federal do  
Pará.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ivonete Sandra  
de Souza e Silva

BANCA EXAMINADORA:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Julgado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

A minha família que é o alicerce de minha vida e  
de minha formação acadêmica.

Aline Melo

Aos meus pais, irmãos e filho que sempre  
estiveram presentes e me apoiaram em todas as  
decisões importantes de minha vida.

Dilza Colares

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Ivonete Sandra de Souza e Silva pela preciosa orientação deste trabalho, sendo peça fundamental para o desenvolvimento do mesmo.

A todos os funcionários dos setores de prontuários do Hospital de Clínicas Gaspar Viana e do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

A maior recompensa do nosso trabalho  
não é o que nos pagam por ele, mas  
aquilo em que ele nos transforma.  
(John Ruskin)

## RESUMO

**Fundamentos:** A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é freqüente e pode resultar em cirrose e suas complicações na ausência de ingestão etílica. Alguns portadores desta doença apresentam elevação de alanina aminotransferase (ALT). Embora tal alteração, segundo alguns estudos, esteja associada à lesão hepatocelular, em muitos indivíduos seu significado permanece obscuro. Portanto, foi objetivo deste estudo avaliar o papel da atividade da alanina aminotransferase (ALT) em portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica analisando a associação entre os valores desta enzima e aspectos demográficos, clínicos, laboratoriais, presença de síndrome metabólica e DHGNA primária.

**Metodologia:** Estudo transversal com inclusão prospectiva de pacientes com diagnóstico por imagem de esteatose hepática, atendidos no serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (HUJBB-UFGPA) e do Hospital de Clínicas Gaspar Viana (HCGV) entre 2001 e 2005. Foram excluídos aqueles com ingestão alcoólica > 40g/semana e sorologia positiva para vírus da hepatite B e C. Foram analisados sexo, idade, sintomas, exame físico, testes hepáticos, perfil lipídico e glicemia. A DHGNA foi classificada em primária e secundária. De acordo com valores de ALT os pacientes foram divididos em acima e abaixo do valor normal. Para análise estatística foi empregado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher quando apropriado.

**Resultados:** Foram estudados 34 pacientes, com média de idade de  $52 \pm 14,6$  anos e predomínio de mulheres (73,5 %). Os sintomas encontrados em 52,9 % dos pacientes foram dor abdominal (44,1 %), astenia (8,82 %), anorexia (5,8 %) e náuseas (2,9 %). Exame físico alterado foi encontrado em 69,2 % dos pacientes, sendo palpação abdominal dolorosa e hepatomegalia encontradas em 61,1 % e 44,4 % respectivamente. A média de ALT foi de  $1,05 \pm 0,7$  x LSN. Valores de ALT acima do normal foram encontrados em 41,2 % dos casos. Preencheram critérios para SM 77,4 %. Sendo que 55,9 % apresentaram HAS, 24,2 % Diabetes mellitus, 9,1 % tolerância à glicose diminuída, 78,8 % hipertrigliceridemia, 82,8 % HDL abaixo do limite normal e 87 % apresentaram circunferência abdominal alterada. Apresentaram DHGNA primária 85,3 % e secundária 14,7 %. Não houve associação entre os fatores em questão e valores de ALT. Entretanto houve associação entre valores elevados de AST e valores elevados de ALT ( $P < 0,001$ ).

**Conclusão:** A maioria dos indivíduos estudados era do sexo feminino, sintomático e apresentava exame físico alterado. A presença de síndrome metabólica foi expressiva caracterizando um grande número de pacientes portadores de DHGNA primária. Valores elevados de ALT foram encontrados em grande parte dos pacientes, porém não se associaram a grande maioria dos fatores analisados. Pacientes portadores de DHGNA que apresentavam elevação de ALT também apresentavam elevação de AST. Tais alterações sugerem que elevações de AST e ALT em portadores de DHGNA marcam lesão hepática.

**Palavras-chave:** esteatose, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica.

## ABSTRACT

**Basis:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is often found and it can result in cirrhosis and its complication when there is a lack of significant alcohol use. Some people affected by NAFLD can present elevated serum levels of alanine aminotransferase (ALT). Although some authors imply such elevation is associated to liver damage, in many cases it remains unclear. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the role of alanine aminotransferase activity in NAFLD bearers, by analyzing the association between ALT value and other aspects such as demographics, clinical, laboratorial, presence of metabolic syndrome and primary NAFLD. **Methods:** Transverse study with prospective inclusion of patients with fatty infiltration of the liver in imaging studies, who were assisted in gastroenterology and hepatology division at João de Barros Barreto Federal University Hospital and Gaspar Viana Clinics Hospital between 2001 and 2005. We excluded in this study the ones with alcohol consumption > 40g/week and the ones with positive serologic markers for hepatitis B and C. We also analyzed sex, age, symptoms, physical examination, laboratory liver tests, lipidic profile and glycemia. NAFLD was classified in primary and secondary. According to ALT values, patients were divided in high normal level and low normal level. For statistics analysis either chi-square ( $X^2$ ) test or Fisher exact were applied. **Results:** Thirty four patients were studied, most female (73,5%) with the mean age of  $52 \pm 14,6$  years. The symptoms found in 52,9% of patients were abdominal pain (44,1%), weakness (8,82%), anorexia (5,8%) and nausea. Altered physical examination was detected in 69,2% of patients, being painful abdominal palpation and hepatomegaly found in 61,1% and 44,4% respectively. The ALT average was  $1,05 \pm 0,7$  x the higher normal level. Elevated ALT values were found in 41,2 % of cases. 77,4% subjects accomplished criteria for metabolic syndrome. 55,9% presented hypertension, 26,5% diabetes mellitus, 9,1% low glucose tolerance, 78,8% hypertriglyceridemia, 82,8% low normal HDL level and 87% presented waist circumference increased. 85,3% of patients presented primary NAFLD and 14,7% secondary NAFLD. It was not observed any association between these features and the ALT values. However, there was association between high AST levels and high ALT levels ( $P < 0,001$ ). **Conclusion:** Most of individuals in this research were female, symptomatic and had altered physical examination. The presence of metabolic syndrome was expressive meaning significant number of patients with primary NAFLD. High ALT levels were found in a considered number of patients; however, most of analyzed factors were not associated to high ALT levels. NAFLD carriers, who presented elevated ALT, also presented elevated AST. Such alterations mean that elevated AST and ALT in NAFLD carriers characterize liver damage.

**Key-words:** steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.



## SUMÁRIO

I-	INTRODUÇÃO .....	10
I-1	OBJETIVOS .....	10
II-	REVISÃO DA LITERATURA .....	12
II-1	DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS .....	12
II-2	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	12
II-3	CLASSIFICAÇÃO .....	13
II-4	PATOGENIA .....	13
II-5	DIAGNÓSTICO .....	15
III-	CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	17
III-I	CASUÍSTICA .....	17
III-II	MÉTODOS .....	18
III-IIA	ASPECTOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS .....	18
III-IIB	ANÁLISE LABORATORIAL .....	18
III-IIC	AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) .....	19
III-IID	AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA (SM) .....	19
III-IIIE	CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA .....	19
III-IIIF	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	20
IV-	RESULTADOS .....	21
V-	DISCUSSÃO .....	36
VI-	CONCLUSÃO .....	41

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferase.

ARV: Antiretrovirais.

AST: Aspartato aminotransferase.

CA: Circunferência abdominal.

DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.

DM: Diabetes mellitus.

FA: Fosfatase alcalina.

GGT: Gama glutamil transferase.

HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

HCGV: Hospital de Clínicas Gaspar Viana.

HIV: Vírus da imunodeficiência adquirida.

HUJBB-UFPA: Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará.

IMC: Índice de massa corpórea.

LSN: Limite superior da normalidade.

NASH: “Nonalcoholic steatohepatitis”.

SM: Síndrome metabólica.

TC: Tomografia computadorizada.

USG: Ultra-sonografia.

VHB: Vírus da hepatite B.

VHC: Vírus da hepatite C.

## I INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é considerada condição clínico-patológica de elevada frequência. Apresenta amplo espectro clínico e está associada a diversos fatores de risco. Tem sido reconhecida nos últimos vinte anos como forma comum e importante de doença hepática crônica, na ausência de ingestão etílica, podendo evoluir de forma silenciosa para cirrose e suas complicações (ÂNGULO, 2002).

A DHGNA pode estar associada à síndrome metabólica (SM), traduzida por resistência periférica à insulina associada com hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e hiperglicemia (MARCHESINI et al, 2001). Cresce o número de pacientes com manifestações clínicas da síndrome metabólica em todo o mundo. Destes, 10 a 24 % apresentam DHGNA (ÂNGULO, 2002; SHETH et al, 1997).

O diagnóstico de DHGNA é bastante complexo uma vez que a maioria dos portadores é assintomática. A suspeita de DHGNA muitas vezes é feita com base em achados de esteatose ao ultra-som, o qual tem alta sensibilidade na detecção da doença (ÂNGULO, 2002). Por outro lado tal exame tem a desvantagem de ser um exame operador-dependente (ALMEIDA et al, 2005).

Alguns portadores de DHGNA apresentam elevação de enzimas hepáticas, sobretudo de alanina aminotransferase. Cerca de 20 a 90 % dos portadores de DHGNA apresentam elevação de ALT (ALBUQUERQUE et al, 2003; NUNES et al, 2003; SEGADAS-SOARES et al, 2003). Embora existam vários estudos demonstrando associação entre a atividade aumentada de ALT e presença de lesão hepatocelular em várias doenças hepáticas, na DHGNA seu papel ainda não está totalmente esclarecido (BRUNT, 2001).

### I-1 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Avaliar o papel da atividade da alanina aminotransferase em portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica.

Objetivos Específicos:

Analisar a associação entre os valores da atividade da alanina aminotransferase e:

- aspectos demográficos e clínicos;
- alterações laboratoriais;
- presença de síndrome metabólica
- DHGNA primária.

## II REVISÃO DE LITERATURA

### II-1 Definição e características gerais

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, descrita há cerca de 25 anos, é atualmente reconhecida como uma das mais prevalentes manifestações da obesidade relacionada à síndrome metabólica, refletindo deposição anormal de gordura nos hepatócitos como resultado do desequilíbrio do metabolismo lipídico. Este desequilíbrio ocorre comumente associado à resistência hepática ou sistêmica à ação da insulina. Tal evento pode resultar em esteatose hepática até cirrose do fígado (ÂNGULO, 2002; MARCHESINI et al, 2001).

Muitos termos vêm sendo utilizados na tentativa de melhor descrever esta entidade clínica como hepatite do fígado gorduroso, doença não-alcoólica de Laennec, hepatite diabética, doença hepática semelhante à alcoólica e esteatohepatite não-alcoólica (ÂNGULO, 2002).

O termo esteatohepatite não-alcoólica ou NASH (nonalcoholic steatohepatitis) foi utilizado por Ludwig et al. em 1980, para descrever uma síndrome caracterizada pela associação de gordura hepática com hepatite lobular e aumento crônico dos níveis plasmáticos da alanina aminotransferase (ALT) em pacientes que negavam o consumo de bebida alcoólica, ou seja, apresentavam achados morfológicos no fígado semelhantes àqueles encontrados na hepatite alcoólica, porém sem menção de alcoolismo.

Por outro lado, dentre os termos existentes, o mais adotado vem sendo Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, que apresenta vários estágios, desde esteatose simples, passando pela esteatohepatite, até doença hepática avançada como cirrose (ÂNGULO, 2002).

### II-2 Aspectos epidemiológicos

A DHGNA afeta cerca de 10 a 24% da população em geral de diversos países (BELLENTANI et al, 2000; LUYCKX et al, 1998; NOMURA et al, 1988), atingindo principalmente hispânicos, asiáticos e afro-americanos (WESTON et al, 2005). Em relação ao sexo, estudos apontam que a doença predomina no sexo feminino (ÂNGULO, 2002; BAHRAMI et al, 2003).

A idade de aparecimento da DHGNA varia entre 41 e 60 anos ou entre 11 e 20 anos (SHETH et al, 1997), podendo atingir 2,6% das crianças (TOMINAGA et al, 1995).

Cerca de 28 % a 55% dos indivíduos com DHGNA são portadores de diabetes mellitus (DM) tipo II, 96% têm hiperlipidemia e 60% a 95% são obesos ( FALCK-YTTER et al, 2001). Ressalta-se ainda que a DHGNA pode afetar 22,5% a 52,8% das crianças obesas (TOMINAGA et al, 1995).

### II-3 Classificação

De acordo com a etiologia, a DHGNA pode ser classificada em primária e secundária. A primária é causada por condições associadas à síndrome metabólica, a qual se caracteriza por resistência periférica à insulina, DM tipo II, HAS, obesidade e hiperlipidemia. Enquanto a secundária pode ser causada por algumas drogas (corticosteróide, estrogênio sintético, bloqueadores do canal de cálcio, aspirina, metotrexate, amiodarona, nifedipina, terapia para HIV com antiretrovirais, tamoxifeno, entre outros), procedimentos cirúrgicos (“bypass” jejunal, gastroplastia, etc.) e outros como toxinas, abetalipoproteinemia, hipotireoidismo, nutrição parenteral total e mal-nutrição proteico-calórica (BAHRAMI et al, 2003; BRUNT, 2001; MISZPUTEN et al, 2002; SANTOS et al, 2005).

Para identificar portadores da SM, segundo as diretrizes do NCEP-ATP III (National cholesterol education program’s adult treatment panel III), é necessária a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: diâmetro da cintura  $\geq 102$  cm para os homens e  $\geq 88$  cm para as mulheres; triglicérides  $\geq 150$  mg/dL; HDL  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para as mulheres; pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ou diastólica  $\geq 85$  mmHg; glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL.

### II-4 Patogenia

A patogênese da DHGNA ainda não está totalmente esclarecida. Desconhece-se como a mesma pode se apresentar como simples esteatose em alguns indivíduos e em outros como esteatohepatite ou ainda como doença hepática mais avançada. Alguns estudos têm sugerido que idade, relação AST/ALT, presença de diabetes e obesidade possam representar fatores de risco associados à progressão da doença hepática. O risco para o desenvolvimento de doença hepática fibrótica estaria aumentado naqueles pacientes maiores de 45 anos, com relação AST/ALT  $> 1$  e que tivessem diabetes ou obesidade (ÂNGULO et al, 1999; KUNDE et al, 2005; MATTEONI et al, 1999).

Ressalta-se, ainda, que estudos mais recentes têm sugerido que a distribuição de gordura, os sistemas antioxidantes e possível pré-disposição genética possam estar envolvidos na gênese da DHGNA. Uma rede de retenção de lipídios nos hepatócitos, geralmente na forma de triglicerídeos, é um pré-requisito para o desenvolvimento da DHGNA. As anormalidades metabólicas primárias que levam ao acúmulo de lipídios não estão bem entendidas, mas consistiriam de alterações no curso da captação, síntese, degradação, ou secreção no metabolismo lipídico hepático resultante da resistência insulínica, sendo esta última o fator mais freqüente no desenvolvimento da DHGNA (ÂNGULO, 2002).

Alguns autores acreditam que o fígado gorduroso, estando vulnerável, pode ser lesado por substâncias oxo-reativas, produzidas por vias microssomais, mitocondriais e/ou outras vias hepatocelulares pró-oxidantes, quando as defesas antioxidantes estão bastante reduzidas. Portanto, a inflamação pode ser secundária ao estresse oxidativo, ou em resposta à endotoxemia ou a outro mobilizador de citocinas pró-inflamatórias (CHITTURI e FARRELL, 2001).

Embora os mecanismos patogênicos associados à DHGNA permaneçam obscuros, a avaliação histopatológica, mediante biópsia hepática, é considerada padrão-ouro no diagnóstico de DHGNA. Além do diagnóstico, a análise histopatológica permite classificar os achados morfológicos encontrados no fígado e dessa forma determinar a presença de esteato-hepatite, avaliar o grau de comprometimento hepático e também auxilia na exclusão de outras doenças hepáticas clinicamente indetectáveis (ANGULO, 2002; BRUNT et al, 2004).

É importante enfatizar que para ser considerada DHGNA outras doenças hepáticas devem ser excluídas, como Doença de Wilson, doença auto-imune do fígado, galactosemia, infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e doença hepática alcoólica. Sendo a exclusão destas duas últimas particularmente importantes devido à elevada prevalência (FALCK-YTTER et al, 2001).

Considerando as alterações histopatológicas, a DHGNA vem sendo classificada de diversas formas. Mais recentemente, de acordo com as alterações morfológicas no fígado, esta tem sido classificada em: (1) apenas esteatose, (2) esteatose associada à inflamação, (3) esteatose e degeneração balonizante e (4) esteatose mais lesões semelhantes à hepatite alcoólica (fibrose sinusoidal, infiltrado polimorfonuclear com ou sem corpúsculos de Mallory). O termo NASH é dado para o terceiro e quarto estágios (ÂNGULO, 2002; BAHRAMI et al, 2003; FALCK-YTTER et al, 2001; SURIAWINATA e FIEL, 2004).

## II -5 Diagnóstico

O diagnóstico de DHGNA é bastante difícil, uma vez que a maioria dos indivíduos com esta doença, cerca de 45% a 100%, não possui sinais e sintomas. Alguns pacientes, especialmente as crianças, podem apresentar uma variedade de sintomas, como dor no quadrante superior direito do abdome, desconforto abdominal e fadiga. O exame físico pode revelar hepatomegalia em alguns destes (ÂNGULO, 2002; FALCK-YTTER et al, 2001).

Muitas vezes, a suspeita de DHGNA é feita naqueles indivíduos assintomáticos com achados radiológicos ocasionais de aumento difuso na ecogenicidade hepática, achado este sugestivo da presença de infiltração gordurosa no fígado. De fato, a ultra-sonografia tem sensibilidade de 89 % e especificidade de 93 % na detecção de esteatose hepática (ÂNGULO, 2002; BELLENTANI et al, 2000; BRUNT, 2004; RASHID e ROBERTS, 2000). Contudo, há autores que afirmam ter a ultra-sonografia sensibilidade e especificidade baixa no diagnóstico da esteatose hepática (ALMEIDA et al, 2005).

Outro método de imagem que pode auxiliar no diagnóstico de esteatose hepática é a tomografia computadorizada (TC) mediante visualização de baixa densidade do parênquima hepático pela presença de infiltração gordurosa (ÂNGULO, 2002).

Alterações laboratoriais, incluindo hipoalbuminemia, tempo de protrombina prolongada, e hiperbilirrubinemia, podem ser encontradas em pacientes com DHGNA em estágio de cirrose hepática avançada (ÂNGULO, 2002).

Com relação à atividade das enzimas hepáticas que podem estar alteradas na DHGNA, as enzimas ditas colestáticas, FA e GGT, podem estar elevadas em muitos pacientes, principalmente elevação de GGT, embora seu grau de elevação seja menor que aquele visto na hepatite alcoólica (CORTEZ-PINTO e CAMILO, 2004; PINTO et al, 1996).

Principais elevações recaem sobre as aminotransferases que podem, muitas vezes, ser a única anormalidade laboratorial encontrada em pacientes com DHGNA (ÂNGULO, 2002).

### Papel das aminotransferases

As aminotrasferases, AST e ALT são consideradas há muito tempo como enzimas hepatocelulares que quando elevadas refletem lesão de células hepáticas. Desta forma, estas alterações enzimáticas auxiliam no diagnóstico de várias doenças hepáticas. Por outro lado, nem sempre, nestas doenças a atividade destas enzimas está alterada, tornando seus valores



séricos elevados, o que dificulta em muito no reconhecimento de lesão hepatocelular (BELLENTANI et al, 2000; CLARK et al, 2003; TOREZAN-FILHO et al, 2004).

A prevalência de elevação nos valores de AST e de ALT na DHGNA é bastante variável. Alguns estudos têm demonstrado taxas que variam de 20% a 90% de elevação enzimática. Tal elevação geralmente é de leve a moderada intensidade. Alguns autores têm demonstrado valores de, ALT e/ou AST > 1,5 vezes o limite superior da normalidade, em pelo menos três determinações. Valores acima de 3x são raros (ALBUQUERQUE et al, 2003; COTRIM et al, 2003; NUNES et al, 2003; SEGADAS-SOARES et al, 2003).

O comportamento das aminotransferases em pacientes com DHGNA apresenta valores médios de AST inferiores à ALT, ao contrário do que é esperado na doença hepática alcoólica (POWELL et al, 1990). Valores séricos elevados de AST são bastante indicativos de lesão hepatocelular por álcool. Portanto, alguns consideram a determinação da relação entre estas duas enzimas de elevada importância no diagnóstico diferencial de DHGNA. Índices de AST/ALT menor que 1 são sugestivos de DHGNA. Por outro lado, é bom lembrar que este índice pode aumentar com o avançar da fibrose onde os valores de AST podem ser maiores que de ALT (SORBI et al, 1999; PINTO et al, 1996; ZAMIN-JÚNIOR et al, 2002).

A DHGNA representa um grande desafio aos clínicos e especialistas por se tratar de patologia complexa, pouco conhecida, difícil de ser diagnosticada e avaliada.

### III CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### III-I Casuística

Foram estudados pacientes com diagnóstico de esteatose hepática ao ultra-som atendidos no serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (HUIBB-UFPA) e do Hospital de Clínicas Gaspar Viana (HCGV) no período entre junho de 2001 e junho de 2005.

O estudo foi do tipo transversal mediante análise de dados contidos no banco de dados do serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do HUIBB e do HCGV com inclusão prospectiva de pacientes que receberam diagnóstico ultrasonográfico de esteatose hepática. Foram excluídos aqueles com história de ingestão de álcool maior que 40g semanais e/ou com sorologia positiva para hepatite B ou hepatite C.

Os pacientes selecionados foram analisados de acordo com média de idade, sexo, manifestações clínicas, exame físico, circunferência abdominal, índice de massa corpórea (IMC), doenças associadas, níveis de ALT, AST, GGT, FA, colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia, presença de síndrome metabólica e com a classificação de DHGNA. Sendo considerados os dados disponíveis até seis meses antes do diagnóstico ultrasonográfico de esteatose hepática.

De acordo com os níveis de ALT os pacientes com esteatose hepática foram classificados em dois grupos: grupo ALT normal; grupo ALT elevada. Os grupos formados foram então comparados às variáveis em questão.

O desenvolvimento deste estudo foi realizado com a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

### III-II Métodos

#### III-IIA Aspectos clínicos e demográficos.

Para análise comparativa as variáveis clínicas e demográficas foram classificadas da seguinte maneira:

- Manifestações clínicas: foram descritas quaisquer queixas relatadas pelos pacientes. Para análise comparativa os pacientes foram classificados em sintomas principais, pela presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: dor abdominal, astenia, anorexia e náuseas; outros sintomas pela ausência dos sintomas principais e assintomáticos;
- Exame físico: foram avaliadas as seguintes alterações ao exame físico: hepatomegalia (fígado palpável acima de 2 cm do rebordo costal direito), palpação abdominal dolorosa, esplenomegalia, presença de massa e distensão abdominal. De acordo com o exame físico os pacientes foram classificados em exame físico normal e exame físico alterado (presença de um ou mais alterações ao exame físico);
- Circunferência abdominal (CA): CA normal para valores < 88 cm para mulheres ou < 102 cm para homens; e CA alterada para valores maiores que estes;
- Índice de massa corpórea (IMC) determinado mediante a seguinte fórmula: peso corporal em kg/altura<sup>2</sup>. Os resultados obtidos classificaram os pacientes em: pacientes sem alteração ( $IMC \leq 25 \text{ Kg/m}^2$ ), com sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ e } < 30 \text{ Kg/m}^2$ ) e obesos ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ).

#### III-IIB Análise laboratorial

A análise laboratorial foi realizada nos laboratórios de análise clínica do HUIBB e do HCGV.

- Análise de AST, ALT, GGT e FA (UI/L): os valores enzimáticos foram transformados em índices de acordo com o limite superior de normalidade (LSN), classificando os pacientes em valores **normais** de AST, ALT, GGT ou

FA para índices de até 1 x LSN; valores **elevados** de AST, ALT, GGT ou FA para índices > 1 x LSN;

- Colesterol total e frações e triglicerídeos: valores considerados normais para colesterol até 200mg/dL, HDL  $\geq$  50 mg/dL (sexo feminino) ou  $\geq$  40mg/dL (masculino), LDL  $\leq$  130mg/dL e triglicerídeos < 150mg/dL;
- Glicemia: normal para glicemia de jejum < 100mg/dL; com tolerância à glicose diminuída para glicemia de jejum  $\geq$  100 e < 126 mg/dL e diabéticos para glicemia  $\geq$  126mg/dL ou em uso de hipoglicemiantes orais ou insulino-terapia.

### III-IIC Avaliação de hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A HAS foi considerada naqueles pacientes com medida de pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg, ou com história da doença em uso de medicações anti-hipertensivas.

### III-IID Avaliação da Síndrome Metabólica (SM)

A SM foi considerada de acordo com os seguintes critérios: história de HAS, circunferência abdominal  $\geq$  88 cm (mulheres) ou  $\geq$ 102 cm (homens), glicemia > 110mg/dL, triglicerídeos  $\geq$  150mg/dL e HDL colesterol  $\leq$  40 mg/dL (homens) ou  $\leq$  50mg/dL (mulheres). Foram considerados portadores de SM aqueles com pelo menos 3 dos 5 critérios.

### III-IIE Classificação da DHGNA

A DHGNA foi classificada em primária e secundária. Foi considerada primária quando estava presente dislipidemia ou obesidade ou DM ou HAS e secundária para aqueles pacientes com história de ingestão de medicamentos que reconhecidamente levam à esteatose hepática, como estrogênio sintético, corticóides, bloqueadores do canal de cálcio, aspirina, metotrexate, amiodarona, nifedipina, terapia para HIV com antiretrovirais que realizaram procedimentos cirúrgicos (“bypass” jejunal, gastroplastia, etc.) e a presença de outros como hipotireoidismo e nutrição proteico-calórica deficiente.



### III-IIIF Análise estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas de acordo com média, mediana e desvio padrão.

Para análise comparativa foram utilizados os testes do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher quando apropriado.

Para todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 0,05 (5%). Valores descritivos de P inferiores a este valor foram considerados significantes.

Os dados obtidos foram tabulados e processados eletronicamente utilizando-se o programa SPSS 11.0.

#### IV RESULTADOS

De um total de 75 pacientes portadores de esteatose hepática foram estudados 34 que estavam de acordo com os critérios exigidos no estudo. A média de idade no grupo foi de  $52 \pm 14,6$  anos. Dentre estes 73,5% eram do sexo feminino (figura 1).

Dos pacientes analisados, 52,9% apresentaram os sintomas principais relacionados à DHGNA, 38,2% apresentaram outros sintomas, enquanto apenas 8,8% foram assintomáticos (figura 2). Entre os sintomas principais foram encontrados dor abdominal (44,1%), astenia (8,8%), anorexia (5,8%) e náuseas (2,9%) (figura 3).

As características demográficas, clínicas e laboratoriais estão demonstradas na tabela 1.

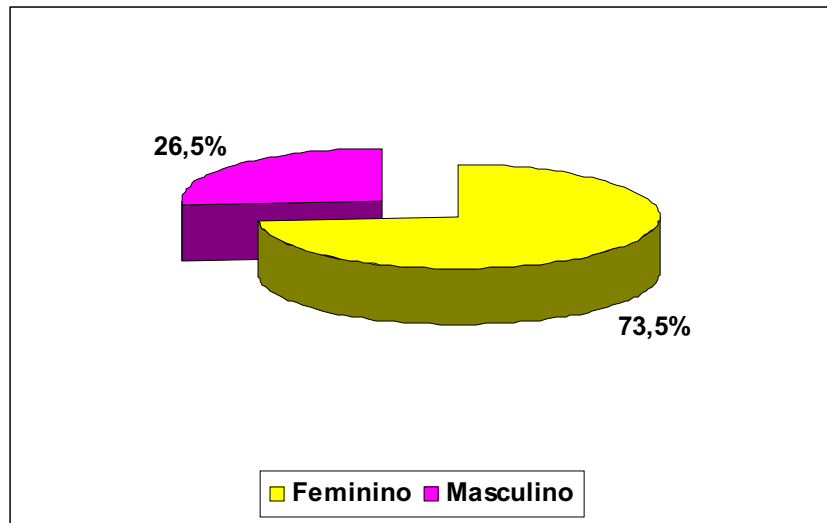
Tabela 1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com DHGNA.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Idade em anos</b> (média $\pm$ DP)		$52 \pm 14,6$
<b>Sexo</b>		
Masculino	9	(26,5)
Feminino	25	(73,5)
<b>Manifestações clínicas</b>		
Sintomas principais	18	(52,9)
Outros sintomas	13	(38,2)
Assintomáticos	3	(8,8)
<b>Exame físico</b>		
Hepatomegalia	8	(44,4)
Palpação abdominal dolorosa	11	(61,1)
<b>CA alterada*</b>	20	(87)
<b>IMC**</b>		
Sobrepeso	14	(45,2)
Obeso	16	(51,6)
<b>AST elevada</b>	12	(35,3)
<b>ALT elevada</b>	14	(41,2)
<b>GGT elevada</b>	7	(25,9)
<b>FA elevada</b>	4	(17,4)
<b>HDL alterado</b>	24	(82,8)
<b>Hipertrigliceridemia</b>	26	(78,8)
<b>Diabetes</b>	8	(24,2)
<b>HAS</b>	19	(55,9)

\* CA, circunferência abdominal

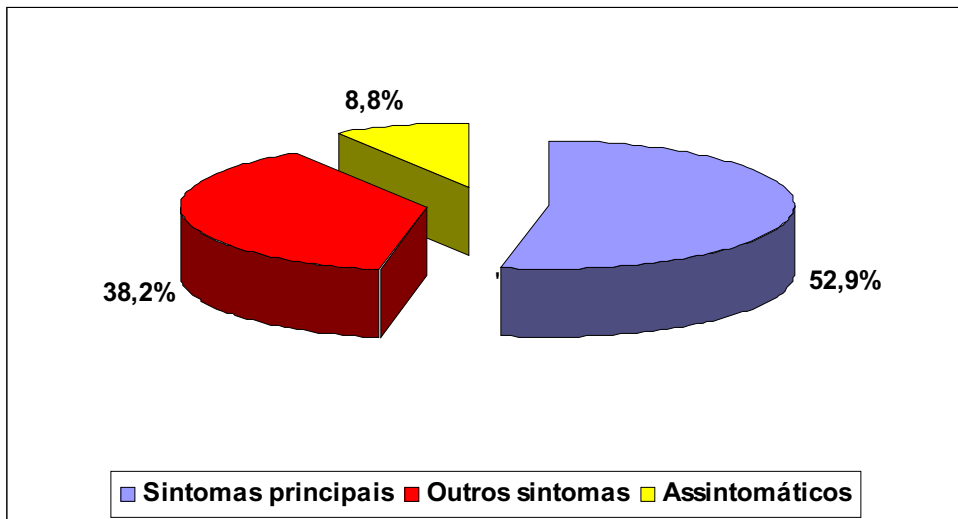
\*\*IMC, índice de massa corpórea

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

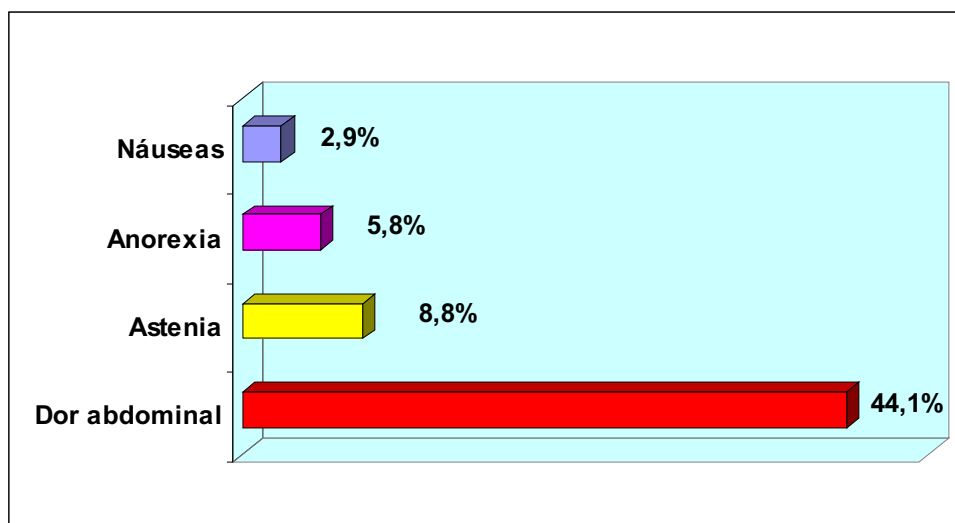
Figura 1 Distribuição de 34 portadores de DHGNA de acordo com o sexo.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 2 Distribuição de 34 pacientes com DHGNA, segundo a presença de sintomas.

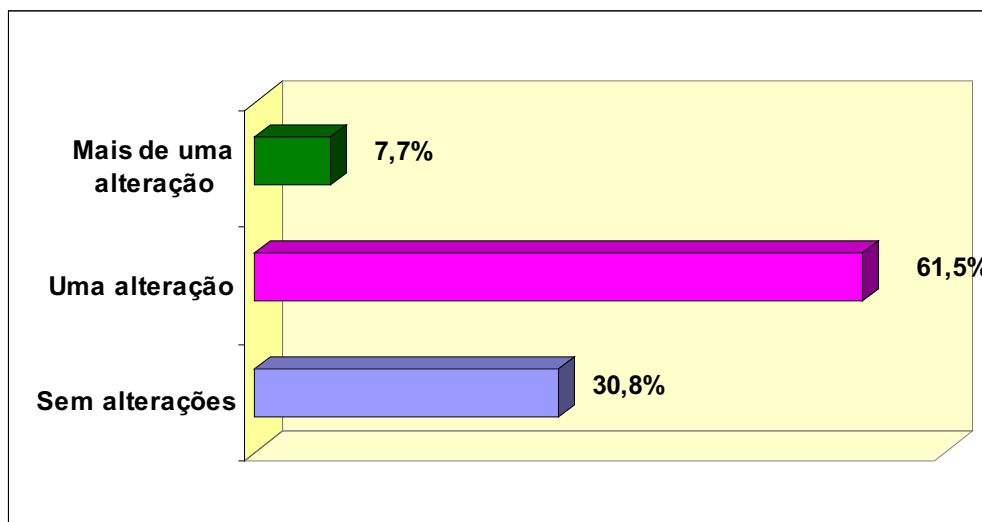




Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

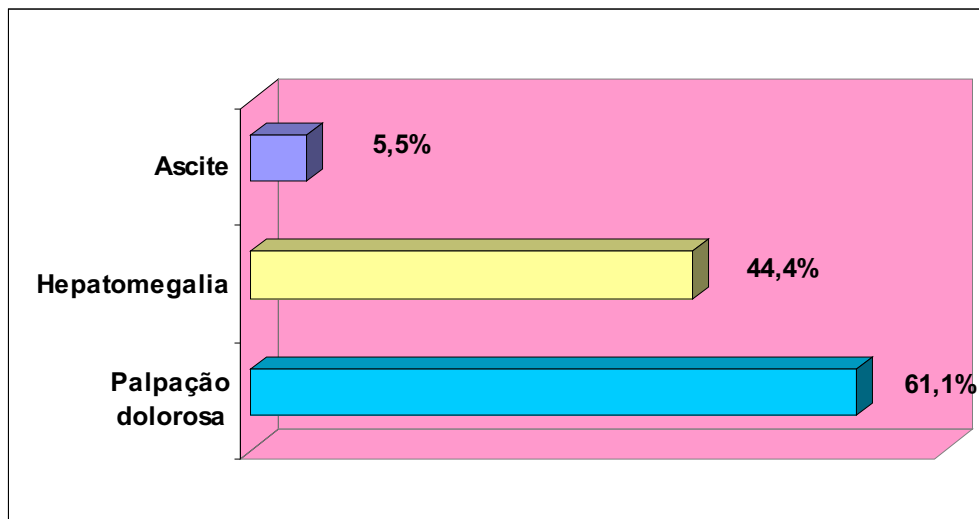
Figura 3 Distribuição de 34 pacientes com DHGNA, de acordo com os sintomas mais frequentes.

Em 26 pacientes obteve-se informação do exame físico. Dentre estes, 30,8% não apresentaram alteração, 61,5% manifestaram pelo menos uma alteração e 7,7% mais de uma alteração ao exame físico (figura 4). Os achados em 18 pacientes com alterações ao exame físico foram: palpção dolorosa (61,1%), hepatomegalia (44,4%) e ascite (5,5%). (figura 5).



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

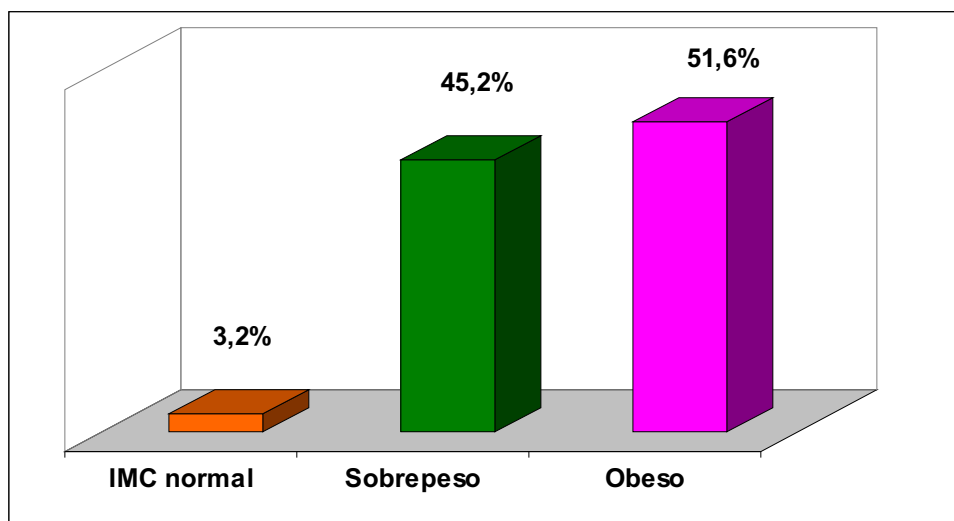
Figura 4 Distribuição de 26 pacientes com DHGNA de acordo com a presença de alterações ao exame físico.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 5 Distribuição de 18 pacientes com DHGNA, segundo as alterações ao exame físico.

De acordo com a avaliação do IMC em 31/34 pacientes, 51,6% foram classificados como obesos e 45,2% como sobrepeso, com apenas 3,2% dos pacientes com IMC normal (figura 6).



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 6 Distribuição de 31 pacientes com DHGNA segundo o IMC.

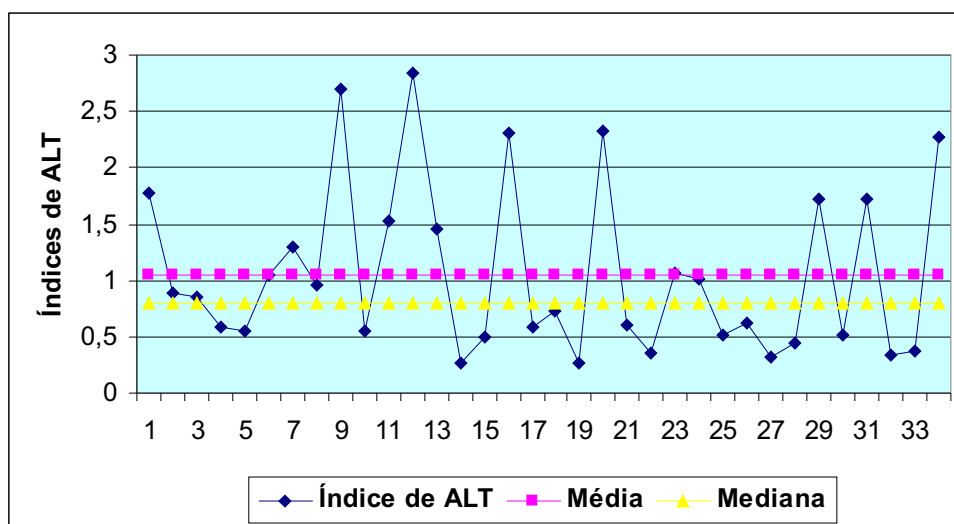
Com relação à análise laboratorial a média, mediana e variação dos índices de AST, ALT, GGT e de FA estão demonstradas na tabela 2. A distribuição gráfica dos índices de ALT está demonstrada na figura 7. A distribuição dos valores das enzimas hepáticas está descrita nas figuras 8 e 9.

Tabela 2 Distribuição dos índices de testes hepáticos em 34 pacientes com DHGNA, de acordo com a média, mediana e variação.

	Média ± DP	Mediana	Varição
AST (UI/L)*	1,02 ± 0,9	0,7	0,32 – 5,1
ALT (UI/L)*	1,05 ± 0,7	0,8	0,26 – 2,84
GGT (UI/L)*	0,6 ± 0,3	0,6	0,17 – 1,4
FA (UI/L)*	0,6 ± 0,3	0,5	0,29 – 1,54

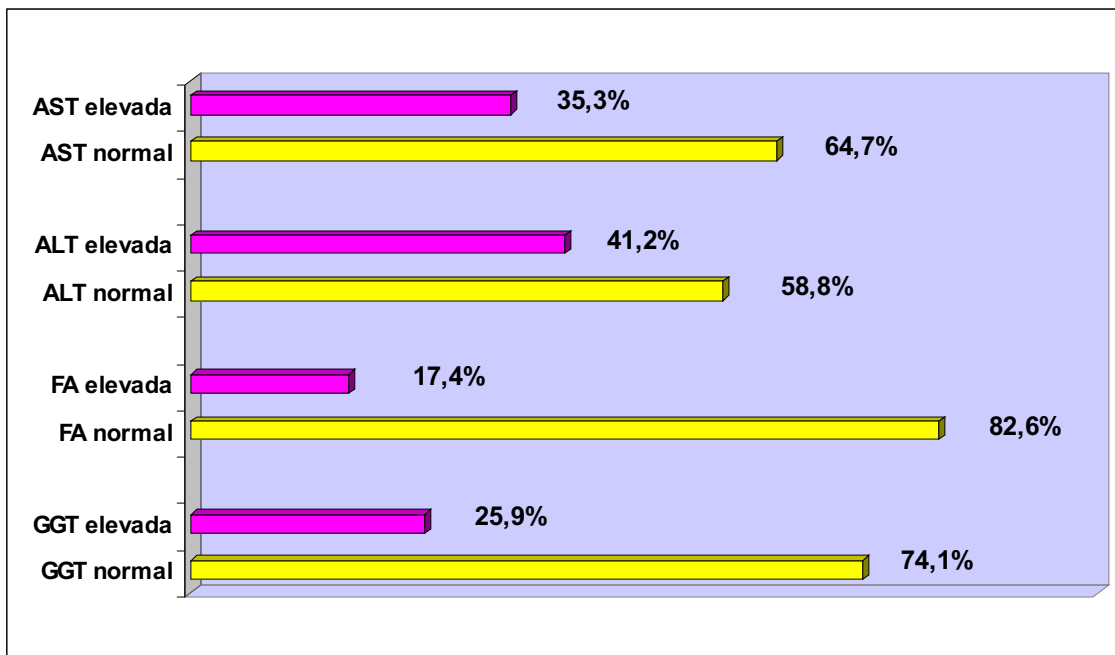
\*Os valores de AST, ALT, GGT e de FA foram expressos na forma de índice de acordo com o valor do limite superior da normalidade.

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.



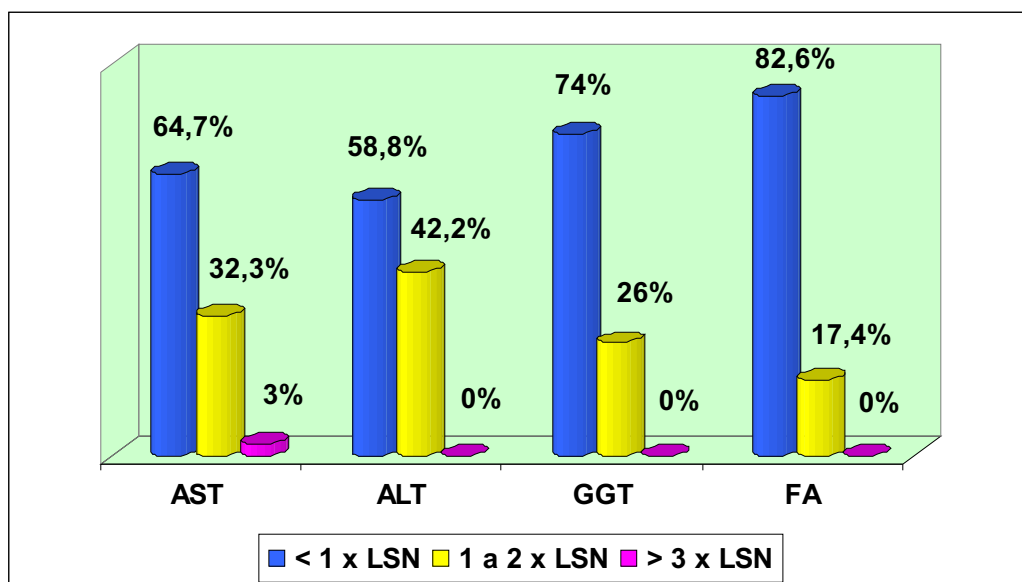
Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 7 Distribuição de 34 portadores de DHGNA de acordo com média dos índices de ALT.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

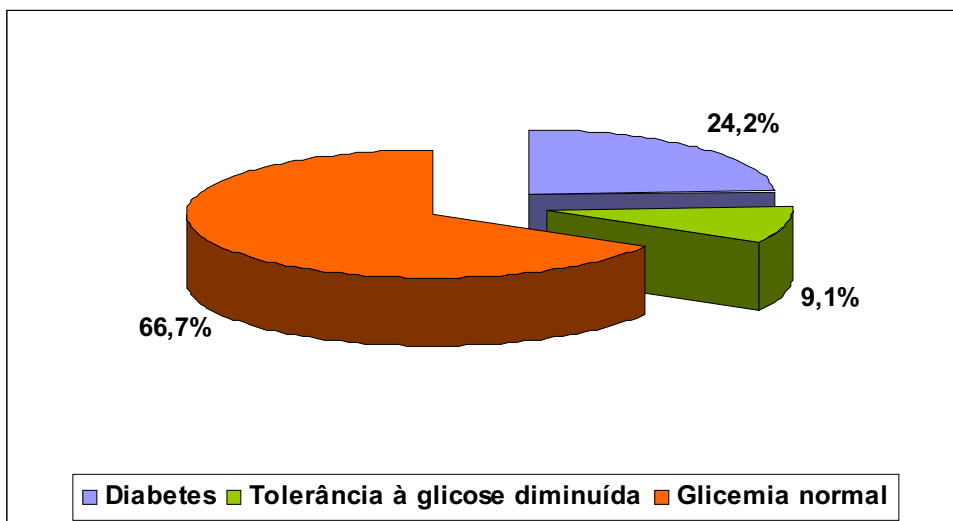
Figura 8 Distribuição de portadores de DHGNA, segundo alterações das enzimas hepáticas.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 9 Distribuição de pacientes com DHGNA de acordo com os valores de AST, ALT, GGT e de FA.

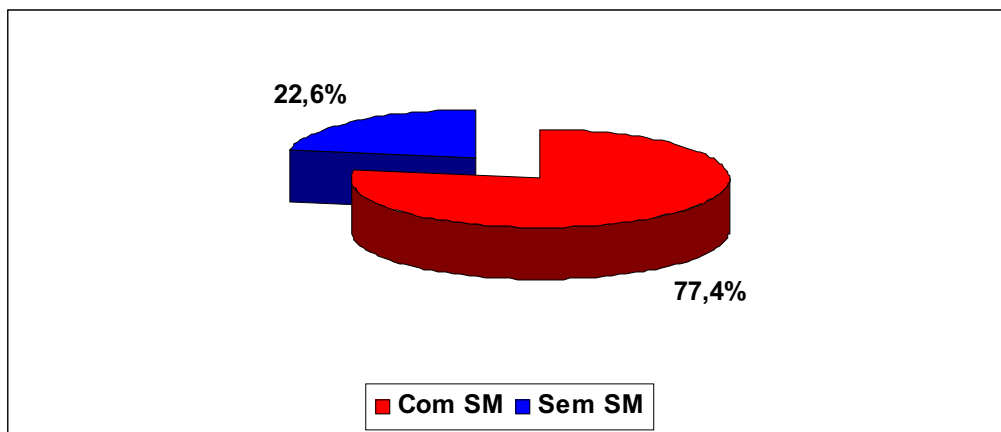
Em relação à glicemia houve 24,2% de Diabetes mellitus e 9,1% com tolerância à glicose diminuída (figura 10). Entre os testes de dislipidemia foi possível observar hipertrigliceridemia em 78,8% e HDL abaixo do limite normal em 82,8%. Quanto à avaliação da circunferência abdominal (CA) 87% apresentavam aumento desta variável. De acordo com a avaliação dos pacientes, constatou-se que 55,9 % dos mesmos tinham HAS (figura 12).



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

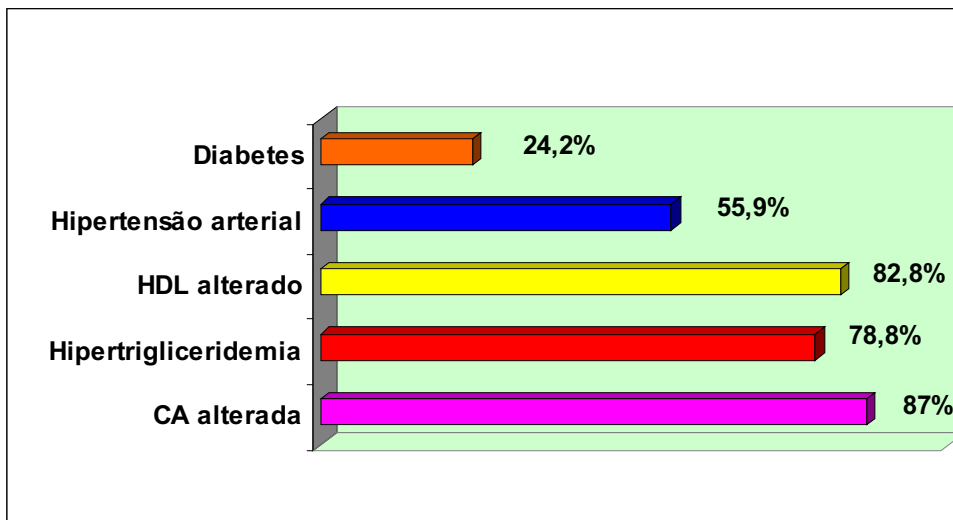
Figura 10 Distribuição de 33 pacientes com DHGNA de acordo com valores de glicemia.

Dentre 34 pacientes estudados, somente em 31 destes foi possível avaliar os fatores associados à SM, por falta de dados na amostra total. Dentre estes 31 pacientes, 77,4% preencheram critérios para SM (figura 11). Os critérios para SM encontrados estão descritos na figura 12.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

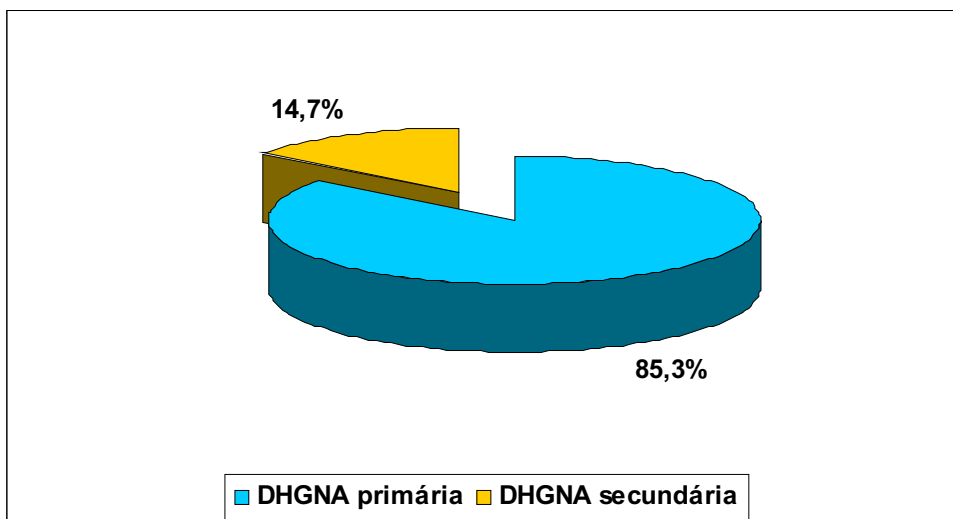
Figura 11 Distribuição de 31 portadores de DHGNA segundo a presença de Síndrome metabólica (SM).



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

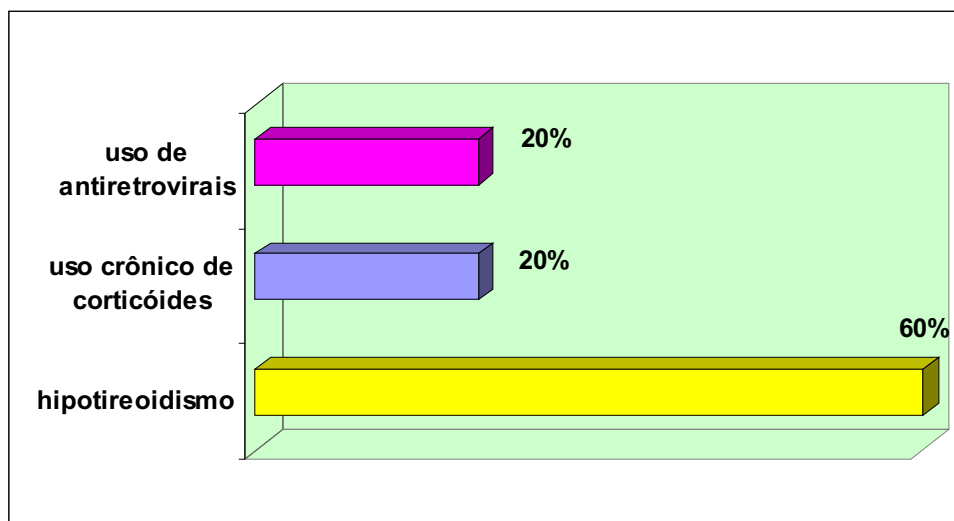
Figura 12 Distribuição dos principais fatores associados à SM em pacientes portadores de DHGNA.

Apresentavam DHGNA primária 85,3% e DHGNA secundária 14,7% (figura 13). Entre os 5 pacientes com DHGNA secundária, as principais causas foram: hipotireoidismo (60%), uso crônico de corticóide (20%) e uso de antiretrovirais (20%) (figura 14).



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 13 Distribuição de 34 pacientes de acordo com a classificação da DHGNA.



Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Figura 14 Distribuição de 5 pacientes segundo as principais causas de DHGNA secundária.

Para análise comparativa de acordo com valores de ALT os 34 pacientes com DHGNA foram divididos em dois grupos: grupo ALT elevada ( $> 1 \times \text{LSN}$ ); grupo ALT normal ( $\leq 1 \times \text{LSN}$ ). Os grupos formados foram então comparados aos fatores em questão. Resultados desta análise estão demonstrados nas tabelas abaixo.

Tabela 3 Análise de associação entre faixa etária e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
<b>Idade (anos)</b>			
$\leq 52$	10(71,4)	9(45)	19
$> 52$	4(28,6)	11(55)	15
<b>Total</b>	14(100)	20(100)	34

P= 0,1

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 4 Análise de associação entre sexo e valores de ALT.

<b>Sexo</b>	<b>Valores de ALT</b>		<b>Total</b>
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
Feminino	8(57,1)	17(85)	25
Masculino	6(42,9)	3(15)	9
<b>Total</b>	14(100)	20(100)	34

P= 0,07

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 5 Análise de associação entre manifestações clínicas e valores de ALT.

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Valores de ALT</b>		<b>Total</b>
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
Assintomáticos	1 (7,1)	2 (10)	3
Sintomas principais	7 (50)	11 (55)	18
Outros Sintomas	6 (42,9)	7 (35)	13
<b>Total</b>	14(100)	20(100)	34

P= 0,8

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.



Tabela 6 Análise de associação entre presença de alterações ao exame físico e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado	Normal	
<b>Exame físico</b>	n (%)	n (%)	
Sem alterações	3 (25)	5 (35,7)	8
Com alterações	9 (75)	9 (64,3)	18
<b>Total</b>	12(100)	14(100)	26

P= 0,2

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 7 Análise de associação entre valores de IMC e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado	Normal	
<b>IMC</b>	n (%)	n (%)	
Sem alterações	0 (0)	1 (5,9)	1
Sobrepeso	6 (42,9)	8 (47,1)	14
Obeso	8 (57,1)	8 (47,1)	16
<b>Total</b>	14(100)	17(100)	31

P= 0,6

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 8 Análise de associação entre valores de circunferência abdominal (CA) e valores de ALT.

<b>CA</b>	<b>Valores de ALT</b>		<b>Total</b>
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
Normal	2 (18,2)	1 (8,3)	3
Elevada	9 (81,8)	11 (91,7)	20
<b>Total</b>	11(100)	12(100)	23

P= 0,4

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 9 Análise de associação entre valores de AST e valores de ALT.

<b>AST</b>	<b>Valores de ALT</b>		<b>Total</b>
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
Normal	4 (28,6)	18 (90)	22
Elevada	10 (71,4)	02 (10)	12
<b>Total</b>	14(100)	20(100)	34

P < 0,001

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 10 Análise de associação entre valores de GGT e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
GGT			
Normal	9 (64,3)	11 (84,6)	20
Elevada	5 (35,7)	2 (15,4)	7
Total	14(100)	13(100)	27

P= 0,2

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 11 Análise de associação entre valores de FA e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
FA			
Normal	9 (81,8)	10 (83,3)	19
Elevada	2 (18,2)	2 (16,7)	4
Total	11(100)	12(100)	23

P= 0,9

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 12 Análise de associação entre valores de HDL colesterol e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
<b>HDL colesterol</b>			
Normal	3 (23,1)	2 (12,5)	5
Alterado	10 (76,9)	14 (87,5)	24
<b>Total</b>	13(100)	16(100)	29

P= 0,4

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 13 Análise de associação entre valores de triglicérides e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
<b>Triglicérides</b>			
Normal	3 (23,1)	4 (20)	7
Elevado	10 (76,9)	16 (80)	26
<b>Total</b>	13(100)	20(100)	33

P= 0,8

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 14 Análise de associação entre valores de glicemia e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
<b>Nível glicêmico</b>			
Normal	9 (64,3)	13 (68,4)	22
Intolerancia a glicose	2 (14,3)	1 (5,3)	3
Diabetes	3 (21,4)	5 (26,3)	8
<b>Total</b>	14(100)	19(100)	33

P= 0,5

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

Tabela 15 Análise de associação entre a presença de Síndrome metabólica (SM) e valores de ALT.

	Valores de ALT		Total
	Elevado n (%)	Normal n (%)	
<b>SM</b>			
Ausente	2 (15,4)	5 (27,8)	7
Presente	11 (84,6)	13 (72,2)	24
<b>Total</b>	13(100)	18(100)	31

P= 0,7

Fonte: Prontuários médicos – HCGV e HUIBB.

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) tem sido reconhecida nos últimos vinte anos como forma comum e importante de doença hepática crônica, na ausência de ingestão etílica, podendo evoluir de forma silenciosa para cirrose e suas complicações. Uma boa parte dos indivíduos portadores da doença apresenta elevação de ALT. Porém o real significado desta alteração não está totalmente esclarecido.

Com relação aos aspectos demográficos no grupo estudado, a média de idade foi de  $52 \pm 14,6$  anos. Tal achado foi diferente daquele encontrado por Bahrami et al em 2003 que registraram média de  $37,8 \pm 11,3$  anos. Por outro lado, a média no grupo avaliado, esteve dentro da faixa etária encontrada na maioria dos estudos (ALBUQUERQUE et al, 2003; ANGULO et al, 1999; LEITE et al, 2005; MATTEONI et al, 1999; SEGADAS-SOARES et al, 2003).

De acordo com o sexo, houve predomínio de mulheres (73,5%). Alguns estudos têm demonstrado o contrário, ou seja predomínio de homens (BAHRAMI et al, 2003; COTRIM et al, 2003; LEITE et al, 2005; SEGADAS-SOARES et al, 2003). Entretanto, a grande maioria dos estudos sobre DHGNA apontam o sexo feminino como o mais prevalente (ALBUQUERQUE et al, 2003; ANGULO et al, 1999; GUIMARÃES et al, 2003; MATTEONI et al, 1999; PINTO et al, 1996).

A maioria dos pacientes era sintomática (52,9%), enquanto que a maior parte dos estudos mostra o predomínio de portadores de DHGNA assintomáticos (BACON et al, 1994; CARVALHO FILHO et al, 2005; FALCK-YTTER et al, 2001; LUDWIG et al, 1980; MATTEONI et al, 1999; RASHID e ROBERTS, 2000). Entretanto há semelhança entre os dados deste estudo e os de outros autores (BAHRAMI et al, 2003; POWELL et al, 1990).

Dentre os sintomas apresentados, a dor abdominal foi o de maior prevalência neste estudo (44,1%), confrontando com os achados da literatura que apontam astenia, fraqueza e mal estar como os mais freqüentes (ANGULO, 2002; BAHRAMI et al, 2003; FALCK-YTTER et al, 2001).

A alta prevalência de dor abdominal, no grupo, pode ser devida à falha na caracterização deste sintoma ou mesmo dificuldades inerentes à anamnese, a qual, muitas vezes, é prejudicada pelo examinador ou pelo próprio paciente que pode ser induzido ou

informar incorretamente suas queixas. De qualquer modo há relatos na literatura com achados semelhantes aos achados deste estudo (RASHID e ROBERTS, 2000).

Corroborando com a hipótese de dados superestimados, por problemas com o examinador, ao exame físico, 69,2% dos pacientes apresentaram alguma alteração (61,1% palpação dolorosa e 44,4% hepatomegalia). Tal achado é relativamente alto e difere de boa parte de estudos publicados até então, os quais relatam taxas bem menores de exame físico alterado nesta população (ALBUQUERQUE et al, 2003; CARVALHO FILHO et al, 2005). Por outro lado, taxas elevadas de hepatomegalia já foram reportadas na literatura chegando a 95% a prevalência desta quando o exame físico é complementado pelo exame ultrasonográfico (RASHID & ROBERTS, 2000; POWELL et al, 1990).

Na análise dos pacientes de acordo com valores de IMC, apenas 3,2% apresentaram valores normais, 45,2% foram classificados como sobrepeso e 51,6% como obesos, não diferindo da literatura, onde a prevalência de obesidade varia de 30 a 95% dos pacientes com DHGNA (ALBUQUERQUE et al, 2003; BAHRAMI et al, 2003; COTRIM et al, 2003; POWELL et al, 1990; SEGADAS-SOARES et al, 2003; TELI et al, 1995; VILAR et al, 2005). Esses resultados demonstraram que quase a totalidade dos portadores de DHGNA apresentou IMC alterado. Concordando com este achado foi possível observar neste estudo um grande contingente de pacientes com circunferência abdominal alterada (87%) caracterizando a presença de obesidade central.

Com relação à avaliação laboratorial do grupo, 41,2% e 35,3% apresentaram elevação de ALT e AST respectivamente. Estas taxas foram superiores àquelas encontradas por Albuquerque et al (2003) que observaram valores elevados de ALT e AST em somente 16% e 18% respectivamente dos casos. Entretanto, outros estudos demonstraram número significativo de pacientes com ALT elevada (ÂNGULO et al, 1999; BACON et al, 1994; SEGADAS-SOARES et al, 2003).

Embora um número razoável de pacientes com DHGNA tenha apresentado elevação de AST e de ALT, esta alteração tendeu a ser baixa na maioria dos casos. Grande parte dos pacientes apresentou elevação de AST e ALT entre uma a duas vezes o valor normal; nenhum paciente apresentou valores acima de três vezes o normal. Alguns estudos têm relatado que a anormalidade mais comum nos testes hepáticos consiste na elevação de duas a cinco vezes do valor normal das aminotransferases (ÂNGULO et al, 1999; BACON et al,

1994; BAHRAMI et al, 2003; CARVALHO FILHO et al, 2005; MATTEONI et al, 1999; NUNES et al, 2003; PINTO et al, 1996; POWELL et al, 1990; RASHID e ROBERTS, 2000).

Os valores de GGT e FA foram elevados em, respectivamente, 25,9% e 17,4% dos pacientes. Em contraposição a estes achados, Rashid e Roberts (2000) observaram que a atividade de fosfatase alcalina foi normal para idade em todos os seus pacientes e outros relatos na literatura descreveram prevalência significativa de GGT elevada, variando de 66 % a 100% (NONOMURA et al, 1988, SEGADAS-SOARES et al, 2003; ZAMIN-JÚNIOR et al, 2002).

Nesta análise, valores de GGT e FA estiveram elevados entre uma a duas vezes do normal em 26% e 17,4% dos casos, respectivamente. Tal achado é semelhante aos achados de vários estudos, onde os valores de GGT e FA estão elevados em duas a três vezes em menos de 50% dos casos (ÂNGULO et al, 1999; BACON et al, 1994; MATTEONI et al, 1999; SHETH et al, 1997). O número baixo de pacientes com elevação destas enzimas justifica a rara utilização das mesmas no diagnóstico de DHGNA.

De acordo com a análise do perfil lipídico, todos os pacientes deste estudo apresentaram pelo menos uma alteração neste perfil. Tal achado foi diferente daquele encontrado por Angulo et al (2002) que demonstraram em seu estudo que apenas 27% dos pacientes apresentavam hiperlipidemia e de Rashid e Roberts (2000), onde 50% de seus pacientes com média de idade de 12 anos apresentaram esta alteração. Corroborando com este estudo, Cotrim et al (2003) observaram prevalência de 92% de dislipidemia em sua análise.

Dentre as alterações encontradas no perfil lipídico houve 54,5% de hipercolesterolemia, 78,8% de hipertrigliceridemia, 82,8% de HDL alterado e 48,1% de LDL alterado. Entretanto, Rashid e Roberts (2000) demonstraram que apenas 19,4% e 30,5% de seus pacientes apresentavam hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. Por outro lado, Nunes et al (2003) encontraram 62,7 % de pacientes com hipercolesterolemia, concordando com dados descritos neste estudo.

A avaliação da glicemia revelou presença de DM em 24,2% dos pacientes estudados. Taxas mais altas de DM foram relatadas por Falck-Ytter et al (2001), que demonstraram 75 % de pacientes diabéticos, entretanto há muitos relatos na literatura que corroboram com os



descritos neste estudo (ALBUQUERQUE et al, 2003; BACON et al, 1994; COTRIM et al, 2003; PINTO et al, 1996; SEGADAS-SOARES et al, 2003).

Hipertensão arterial foi encontrada em 55,9% dos casos, semelhante aos relatos encontrados na literatura (COTRIM et al, 2003; FORTALEZA et al, 2005; SEGADAS-SOARES et al, 2003).

A Síndrome metabólica foi identificada em 77,4% dos pacientes. Tal achado era de se esperar uma vez que a SM está associada à resistência insulínica, fenômeno este, freqüente entre os portadores de DHGNA (COTRIM et al, 2003; MARCHESINI et al, 2001).

Quanto à classificação da DHGNA, foram encontrados 85% dos pacientes com DHGNA primária e 15% com DHGNA secundária, tendo esta última como principais causas o hipotireoidismo (60%), uso crônico de corticóide (20%) e uso de antiretrovirais (20%). Os dados descritos na literatura confirmam os relatos deste estudo apontando o hipotireoidismo como uma importante causa de DHGNA secundária (SEGADAS-SOARES et al, 2003).

A análise comparativa entre os portadores de DHGNA, de acordo com valores de ALT, demonstrou que idade ( $P = 0,1$ ), manifestações clínicas ( $P = 0,8$ ), presença de alterações ao exame físico ( $P = 0,2$ ), índice de massa corpórea ( $P = 0,6$ ), circunferência abdominal ( $P = 0,4$ ), valores de GGT ( $P = 0,2$ ), fosfatase alcalina ( $P = 0,9$ ), HDL colesterol ( $P = 0,4$ ), triglicerídeos ( $P = 0,8$ ), níveis glicêmicos ( $P = 0,5$ ) e presença de síndrome metabólica ( $P = 0,7$ ) não se associaram a valores de ALT, apenas uma tendência estatística foi observada entre sexo e valores de ALT ( $P=0,07$ ). Por outro lado, houve associação estatisticamente significativa entre valores de AST e valores de ALT ( $P < 0,001$ ).

A falta de associação entre a maioria dos fatores em questão e valores de ALT pode ser explicada, em parte, pelo número pequeno de pacientes na amostra. Por outro lado, resultados semelhantes podem ser vistos na literatura.

De fato quando se avaliou a associação entre idade e valores de ALT, não foi possível encontrar diferença significativa entre estes ( $P = 0,1$ ). Da mesma forma, Mofrad et al (2003) não encontraram diferença entre idade e portadores de DHGNA de acordo com valores de ALT.

Em relação ao sexo não houve associação com valores de ALT entre os portadores de DHGNA ( $P = 0,07$ ). Tal achado também foi encontrado por outros autores (MOFRAD et al, 2003).

Com relação à análise comparativa com outros fatores em questão não foram encontrados relatos na literatura para que se pudesse confrontar com os dados obtidos neste estudo

Considerando a análise entre valores de AST e valores de ALT, foi observada associação estatisticamente significativa entre estes valores ( $P < 0,001$ ). Tal achado sugere que a atividade destas enzimas possa refletir lesão hepática decorrentes da infiltração gordurosa do fígado em portadores da DHGNA.

Faz-se necessário que estudos posteriores, com uma amostra maior de pacientes, sejam realizados para que se possa melhor observar a presença de possíveis associações entre valores de ALT e fatores demográficos, clínicos e laboratoriais.

## VII CONCLUSÃO

A DHGNA foi predominante em indivíduos de idade avançada e do sexo feminino.

Um número expressivo de pacientes foi sintomático, sendo o principal sintoma encontrado a dor abdominal.

A maioria dos pacientes apresentou alguma alteração ao exame físico, sendo a palpação abdominal dolorosa e a hepatomegalia os achados mais freqüentes.

Ocorreu número significativo de pacientes com alterações no perfil lipídico.

A maior parte dos pacientes apresentou alteração do índice de massa corporal.

A presença de síndrome metabólica foi expressiva caracterizando um grande número de pacientes portadores de DHGNA primária.

Valores elevados de ALT foram encontrados em grande parte dos pacientes, porém não se associaram a grande maioria dos fatores analisados. Pacientes portadores de DHGNA que apresentavam elevação de ALT também apresentavam elevação de AST.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE, Y.D. et al. Avaliação de pacientes com fatores de risco para Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. **GED**, v. 22 (3), p.80, 2003.
2. ALMEIDA, A.; COTRIM, H.; MATTEONI, L.; et al. Ultra-sonografia e biópsia hepática no diagnóstico da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). **GED**, v. 24 (2), p. 5, 2005.
3. ANGULO,P.; Medical Progress: Nonalcoholic Fatty Liver Disease(Review Article). **Diabetes**. v.346 (16).p.1221-1231, 2002.
4. ANGULO, P.; KEACH, J.C.; BATTIS, K.P., et al; Independent Predictors of Liver Fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatology**. v.30. p. 1356-1362, 1999.
5. BACON, B.R.; FARAHVASH, M.J.; JANNEY, C.G.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Noalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**. v. 107. p. 1103-9, 1994.
6. BAHRAMI, H.; et al. Clinical and histological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. **BMC Gastroenterology**, v. 3 (27), oct, 2003.
7. BELLENTANI, S., et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy. **Ann. Intern. Med.** v.132.p.112-117, 2000.
8. BRUNT, E.M.; Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology.**Seminars in Liver Disease**. v.21(1).p.3-16, 2001.
9. BRUNT, E.M., et al; Nonalcoholic Steatohepatitis: Histologic Features and Clinical Correlations With 30 Blinded Biopsy Specimens. **Human Pathology**. v.35(9).p.1070-1082, 2004.
10. CARVALHO FILHO, R.J.; SAMPAIO, J.P.; MILANI, A.N.; et al. Doença hepática esteatótica não-alcoólica: análise de 65 casos. **GED**, v. 24 (2), p. 45, 2005.
11. CHITTURI, S.; FARRELL, G.; Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. **Seminars in Liver Disease**.v.21(1).p.27-41, 2001.
12. CLARK, J.M; BRANCATI, F.L; DIEHL, A.M.; The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. **The American Journal of Gastroenterology**. v. 98 (5). p. 960-967, 2003.

13. CORTEZ-PINTO, H.; CAMILO, M.E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ Nonalcoholic Steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnostic and clinical course. **Best Practice & Research clinical gastroenterology**, v.18 (6), p. 1089-1104, 2004.
14. COTRIM, H.P. et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e Síndrome Metabólica. **GED**, v. 22 (3), p.17, 2003.
15. COTRIM, H.P. et al. Esteato-hepatite não alcoólica (NASH): o índice AST/ALT > 1 se correlaciona com fibrose? **GED**, v. 22 (3), p.16, 2003.
16. FALCK-YTTER, Y.F., et al. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. **Seminars in Liver Disease**.v.21(1).p.17-26, 2001.
17. FORTALEZA, M.G.; DOURADO, A.B.; BARBOSA, E.S.; et al. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. **GED**, v. 24 (2), p. 47, 2005.
18. GUIMARÃES, R.A. et al. Hepatopatia Gordurosa Não Alcoólica (HGNA): variáveis clínicas e laboratoriais preditivas de fibrose, em pacientes obesos. **GED**, v. 22 (3), p.81, 2003.
19. HUANG, M.A.; GREENSON, J.K.; CHAO, C.; et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. **Am J Gastroenterology**, v. 100 (5), p. 1072-81, 2005.
20. KUNDE, S.S.; LAZENBY, A.J.; CLEMENTS, R.H.; ABRAMS, G.A.; Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. **Hepatology**. v. 42 (3). p.650-6, 2005.
21. LEITE, N.C.; SEGADAS-SOARES, J.A.; LEMOS, L.V.B.; et al. Características clínicas e laboratoriais de 292 pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). **GED**, v. 24 (2), p. 48, 2005.
22. LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D.B.; OH, B.J.; Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin. Proc.**v.55. p. 434-8, 1980.
23. LUYCKX, F.H.; DESAIVE, C.; THIRY, A.; et al. Liver Abnormalities in Severely Obese Subjects: Effect of drastic weight loss after gastroplasty.**Int. J. Obes. Relat.Metab.Disord.** v.22.p.222-6, 1998.

24. MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; BIANCHI, G.; et al; Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. **American Diabetes Association**. v 50 (8). p. 1844-1850, 2001.
25. MATTEONI, C.A.; YOUNOSSI, Z.M.; GRAMLICH, T., et al; Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**. v.116. p. 1493-1419, 1999.
26. MISZPUTEN, S.J. et al; **Guias de Gastroenterologia**. São Paulo: Manole, 2002.p.23
27. MOFRAD, P.; et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. **Hepatology**. v. 37 (6). p. 1286-1292, 2003.
28. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III (NCEP-ATP III). Executive summary of the Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in adults. **JAMA**, v. 285, p. 2486–2497, 2001.
29. NONOMURA, H.; KASHIWAGI, S., et al. Prevalence of Fatty Liver in a General Population of Okinawa, Japan. **Jpn. J. Med**. v.27.p. 142-9, 1988.
30. NUNES, F.S.; MALLUTA, E.F.; GUZ, B.; et al. Análise dos fatores associados à Doença Gordurosa Não Alcoólica do Fígado: experiência do Hospital do Servidor Público Estadual-SP. **GED**, v. 22 (3), p.81, 2003.
31. PINTO, H.C.; BAPTISTA, A.; CAILO, M.E.; VALENTE, A.; SARAGOCA, A.; de MOURA, M.C. Nonalcoholic steatohepatitis: Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. **Dig Dis Sci**. v. 41. p. 172-9, 1996.
32. POWELL, E.E.; COOKSLEY, W.G.; HANSON, R.; SEARLE, J.; HALLIDAY, J.W.; POWELL, L.W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**. v. 11. p. 74-80, 1990.
33. RASHID, M.; ROBERTS, E.A.; Nonalcoholic steatohepatitis in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 30 (1), p. 48-53, 2000.
34. SANTOS, V.N.; CASSOLA, N.; SOLHA, R.S.; et al. Prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes em uso de tamoxifeno e sua correlação com parâmetros de Síndrome metabólica. **GED**, v. 24 (2), p. 46, 2005.

35. SEGADAS-SOARES, J.A. et al. Características clínicas e laboratoriais de 226 pacientes com esteatose hepática à ultra-sonografia (US). **GED**, v. 22 (3), p.81, 2003.
36. SHETH, S.G.; GORDON, F.D.; CHOPRA, S.; Nonalcoholic Steatohepatitis. **Ann Intern Med**.v.126.p.135-45, 1997.
37. SORBI, D.; BOYNTON, J.; LINDOR, K.D. The ratio of Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94 (4), p. 1018-1022, 1999.
38. SURIAWINATA, A.; FIEL, M.I. Liver pathology in obesity. **Seminars in liver disease**, v. 24 (4), p. 363-370, 2004.
39. TELI, M.R.; JAMES, O.F.W.; BURT, A.D.; BENNETT, M.K.; DAY, C.P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology**. v. 22. p. 1714-9, 1995.
40. TOMINAGA, K.; KURATA, J.H.; CHEN, Y.K.; et al. Prevalence of Fatty Liver in Japanese Children and Relationship to Obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. **Dig. Dis. Sci**. v.40.p.2002-9, 1995.
41. TOREZAN-FILHO, M.A.; ALVES, V.A.F.; ALMEIDA NETO, C.; et al. Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: a follow-up study. **Liver International**, v. 24, p. 575-581, 2004.
42. VILAR, L.; OLIVEIRA, C.P.M.S.; NOGUEIRA, M.A.; et al. Correlação entre dados antropométricos, bioquímicos e hábitos alimentares e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. **GED**, v. 24 (2), p. 45, 2005.
43. WESTON, S.R.; LEYDEN, W.; MURPHY, R.; et al; Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. **Hepatology**. v. 41 (2). p. 372-9, 2005.
44. ZAMIN JUNIOR, I.; MATTOS, A.A.; PERIN, C.; RAMOS, G.Z. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteatohepatite não-alcoólica. **Arq.Gastroenterol**, v. 39 (1), 2002.

