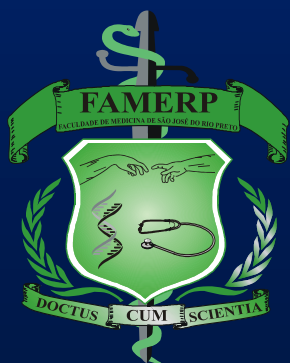




MONOTEMÁTICO “ESTREATOSE E ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICAS”

HISTÓRIA NATURAL DA DHGNA



Rita de CMA da Silva
Profa. Dra. Adjunto

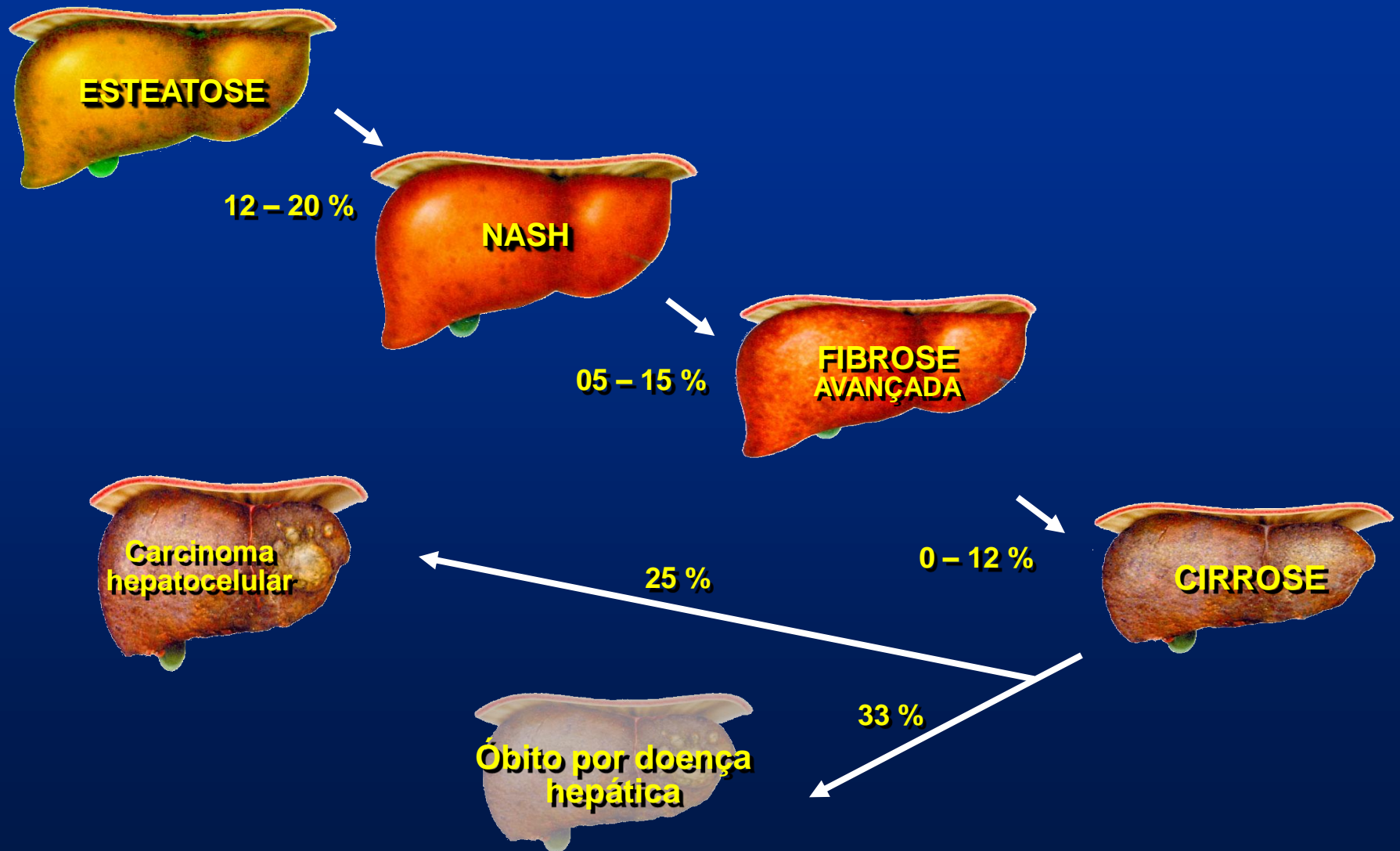
Faculdade de Medicina de S. J. do Rio Preto - SP
FAMERP - FUNFARME - Hospital de Base



História natural da DHGNA

- **Espectro da doença**
- **Progressão da fibrose**
- **Prognóstico:**
 - **Morbidade**
 - **Mortalidade**
 - **Causas de óbito**

Espectro da doença



Evolução da fibrose

Mudanças no estadio de fibrose em estudos com biópsias sequenciais em pacientes com DHGNA

Autor (ano) n	Intervalo médio e variação	Progressão n (%)	Estável n (%)	Melhora n (%)
Harrison (2003) n = 22	5,7 (1,4 – 15,7)	7 (32)	11 (50)	4 (18)
Fassio (2004) n = 22	4,3 (3 – 14,3)	7 (32)	11 (50)	4 (18)
Adams (2005) n = 103	3,2 (0,7 – 21,3)	38 (37)	35 (34)	30 (29)
Eksted (2006) n = 70	13,8 (10,3 – 16,3)	29 (41)	30 (43)	11 (16)

Curso da alterações histológicas

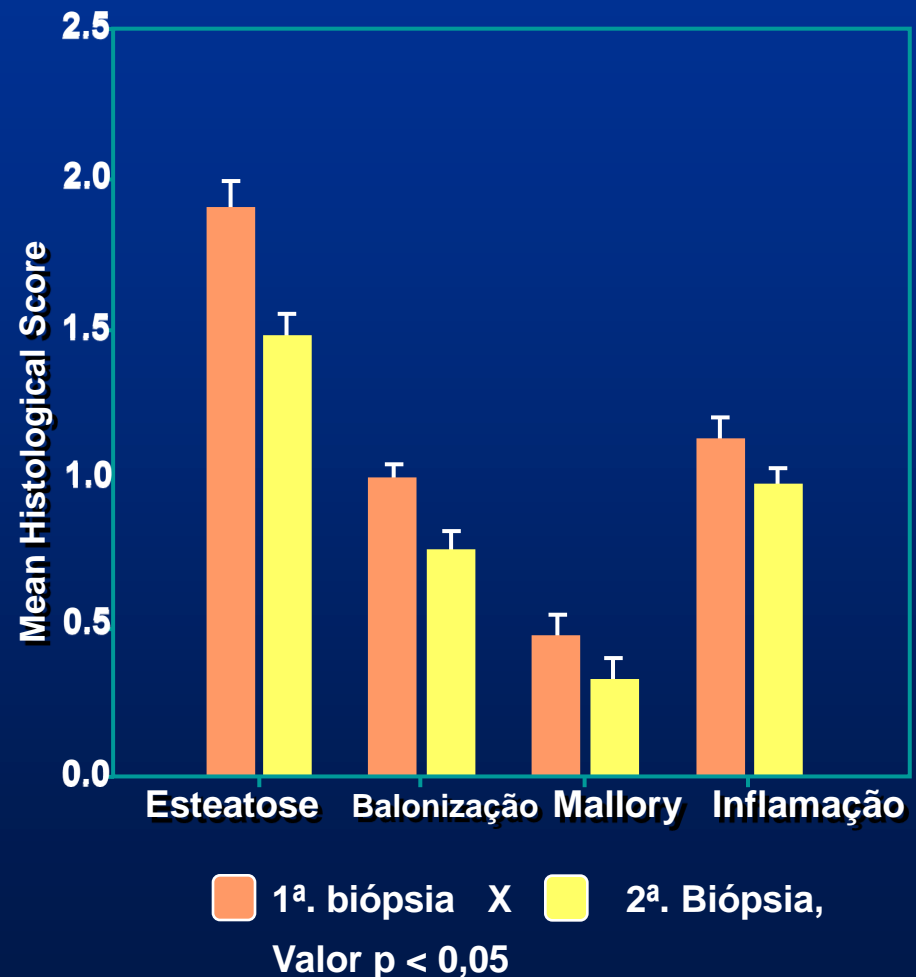
• Evolução da fibrose

103 pacientes com DHGNA,
biópsias seriadas,
intervalo: $3,2 \pm 3$; (var. = 7 a 21 anos)

- Progressiva* 38 (37%)
- Estável 35 (34%)
- Regressivo 30 (29%)
- * Intervalo 12,5 vs. 3 anos, $p=0,003$

- Índice de progressão da fibrose:
- -2,05 a 1,70 estádios/ano

Aminotransferases: associação com
melhora da esteatose $P < 0,05$



Fatores de risco para fibrose

Fatores preditores do índice de fibrose *

Variável	Coef. de regressão	Valor p
AST/ALT	- 15	0,2
Idade	0,01	0,2
Esteatose (grau)	0,12	0,1
IMC**	0,04	0,008
DM	0,35	0,007
Fibrose (estadio)	-0,22	<0,001

* = regressão linear multivariada; ** = após exclusão dos cirróticos

n = 103 pacientes, biópsias seriadas

Evolução da fibrose – FATORES DE RISCO

Evolução de 129 pacientes com DHGNA e aminotransferases elevadas

Fatores (6 de 37 avaliados)	Fibrose progressiva n = 29 (41%)	Fibrose não progressiva n = 41 (59%)	Valor <i>p</i>
↑ Peso > 5 Kg	16 (55%)	10 (24%)	0,02
ALT (U/L)	7 ± 44	51 ± 25	0,005
AST (U/L)	42 ± 17	31 ± 13	0,003
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	205 ± 59	252 ± 62	0,003
IR _{Homa}	5,2 ± 5,3	2,9 ± 1,5	0,04
Esteatose (%)	11,3 ± 8,3	7,3 ± 6,6	0.03

Biopsias repetidas (70); seguimento 13,8 (± 1,2) anos

Progressão da DHGNA conforme o grau de fibrose

FIBROSE Estadio inicial	Estadio final (3,2 ±3 a (var. = 7 a 21 anos)				
Estadio inicial	F0	F1	F2	F3	F4
F0 (n = 25)	13	5	3	2	2
F1 (n = 21)	7	---	8	4	0
F2 (n = 23)	4	---	---	7	3
F3 (n = 18)	2	---	---	---	4
DHGNA total (n = 87)					9 (10,3%)

Adams AL et al., Journal of Hepatology 2005; 42:132-138

FIBROSE – Estadio inicial	Estadio final (13,7 ± 1,7anos)				
Estadio inicial	F0	F1	F2	F3	F4
F0 (n = 36)	19	8	6	3	0
F1 (n = 19)	5	9	3	1	1
F2 (n = 11)	0	5	1	2	3
F3 (n = 4)	0	0	1	1	2
DHGNA total (n = 70)					7* (10%)

Eksted M et al, Hepatology 2006; 44: 865 - 73

Progressão da NASH para cirrose

Comparação da evolução clínica e histológica de indivíduos com diferentes tipos de NASH

Evento	Tipo 1 N = 49 (%)	Tipo 2 N = 10 (%)	Tipo 3 N = 19 (%)	Tipo 4 N = 54 (%)
Cirrose	2 (4)	0 (0)	4 (21)	14 (26)
Morte	16 (33)	3 (30)	5 (26)	24 (44)
Morte (Doença do fígado)	1\49 (2)	0\10 (0)	1\19 (5)	7\57 (13)

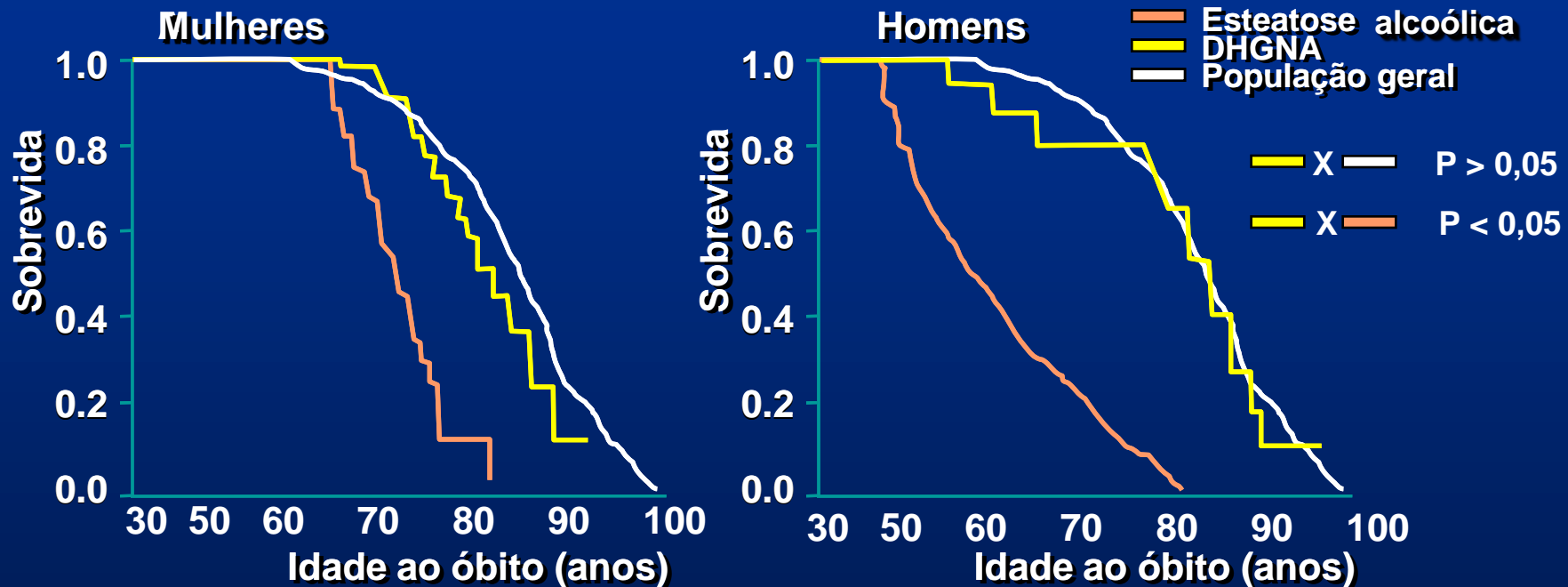
123 pacientes, seguimento $8,3 \pm 5,4$ anos

Cirrose = 25%

Pronóstico da DHGNA a longo prazo

Autor	diagnóstico	n	Cirrose %	Óbito Fígado (%)	Óbito Total (%)	Tempo (anos)
Teli 1995	Esteatose	40	0	0	14(35)	9,6
Dam-Larsen 2004	Esteatose	109	1	1(0,9)	27(25)	16,7
Matteoni 1999	DHGNA	98	20	9(9)	48(49)	8,3
Adams 2005	DHGNA	420	5	7(1,7)	53(13)	7,6
Eksted 2006	DHGNA	129	10	2(1,6)	26(20)	13,7
Lee 1989	NASH	39	16,3	1(3)	10(26)	3,8
Powell 1990	NASH	42	7	1(2)	2(5)	4,5
Evans 2002	NASH	26	4	0	4(15)	8,7
Hui 2003	NASH\Cirrose	23	100	5(21)	6(26)	5,0
Hassimoto 2005	NASH\fibr\ cirrose	89	48	6(6,7)	8(9)	3,7
Sanyal 2006	NASH\cirrose	152	100	22(15)	29(19)	10

Risco de cirrose e óbito em pacientes com esteatose (tipo 1)

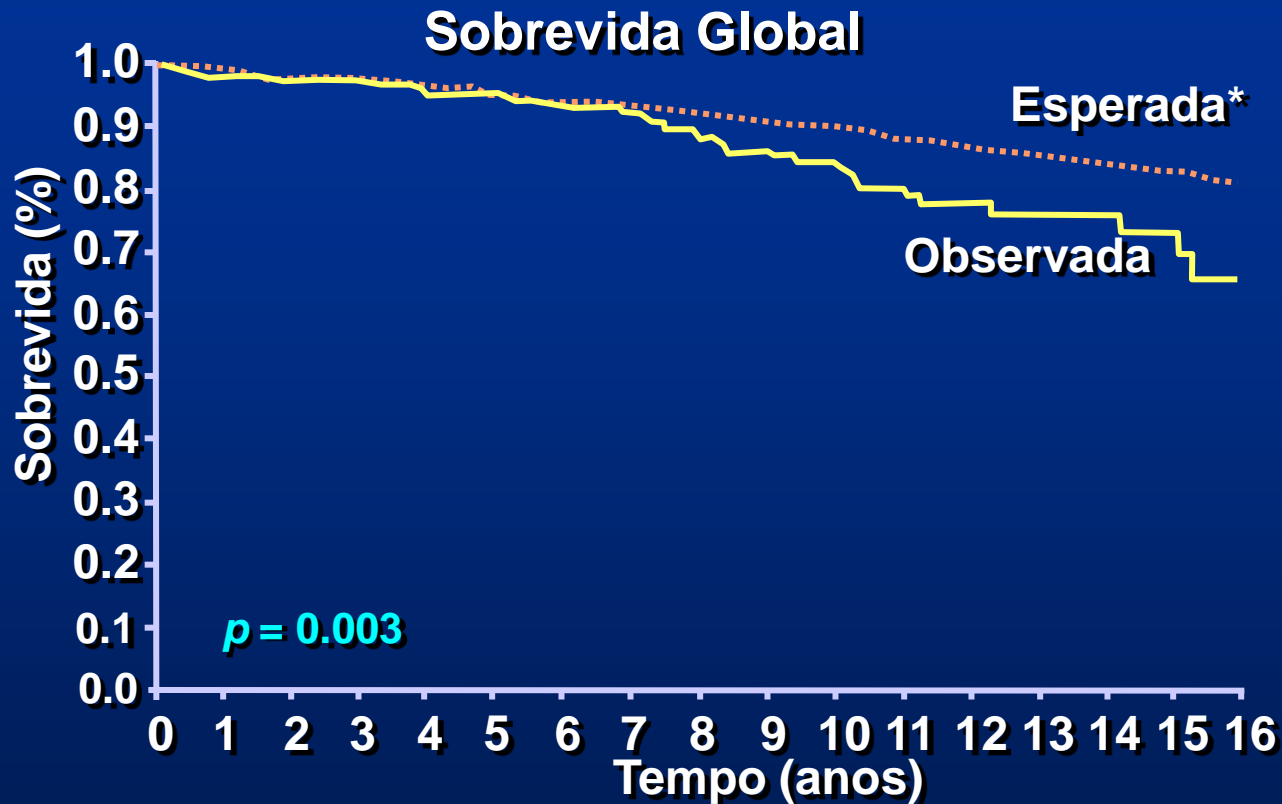


215 pac

109 Esteatose não alcoólica
106 Esteatose alcoólica

Seguimento	Cirrose	Óbito DHC e outros
16 (0,2 – 21,9 a)	1(1%)	1 e 26(21%)
9,2 (0,6 – 23,1 a)	22 (21%)	20 e 59(74%)

Sobrevida de pacientes com DHGNA



Nº pac. em risco 420 399 389 361 306 217 176 109 71 54 40 31 23 14

Estudo populacional 435 pacientes X* = população geral de Minnesota

Sobrevida ≥ 10 anos , $p = 0.005$;

não biopsiados > Biopsiados; $p < 0.001$

Sobrevida de pacientes com DHGNA

Preditores de mortalidade em 420 pacientes com DHGNA

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	Hazard ratio	Valor P
Idade (por década)	0.08	0.01	2.2 (1.7-2.7)	<.0001
IG/diabetes	0.97	0.34	2.6 (1.3-5.2)	.005
Cirrose	1.13	0.48	3.1 (1.2-7.8)	.02
Tabagismo	0.35	0.29	1.4 (0.8-2.5)	.2
Hipertensão	- 0.32	0.29	0.7 (0.4-1.3)	.3
Cardiopatía isquêmica	0.08	0.37	1.1 (0.5-2.3)	.8

Causas de morte em DHGNA (estudo populacional, n=420)

Causas de morte	n = 53 (%)
Câncer extra-hepático	15(28%)
intestino	5(9%)
Pancreas	3(8%)
Mama	2(4%)
outros	5(9%)
Cardiopatía isquêmica	13(25%)
Doença Hepática Crônica	7(13%)
Falência hepática	4(7%)
HDA por varizes esofágicas	2(4%)
Carcinoma Hepatocelular	1(2%)
Infecção	6(11%)
Pneumonia	5(9%)
Outras (10)	1 a 2%
Desconhecida	2(4%)

Sobrevida de pacientes com DHGNA

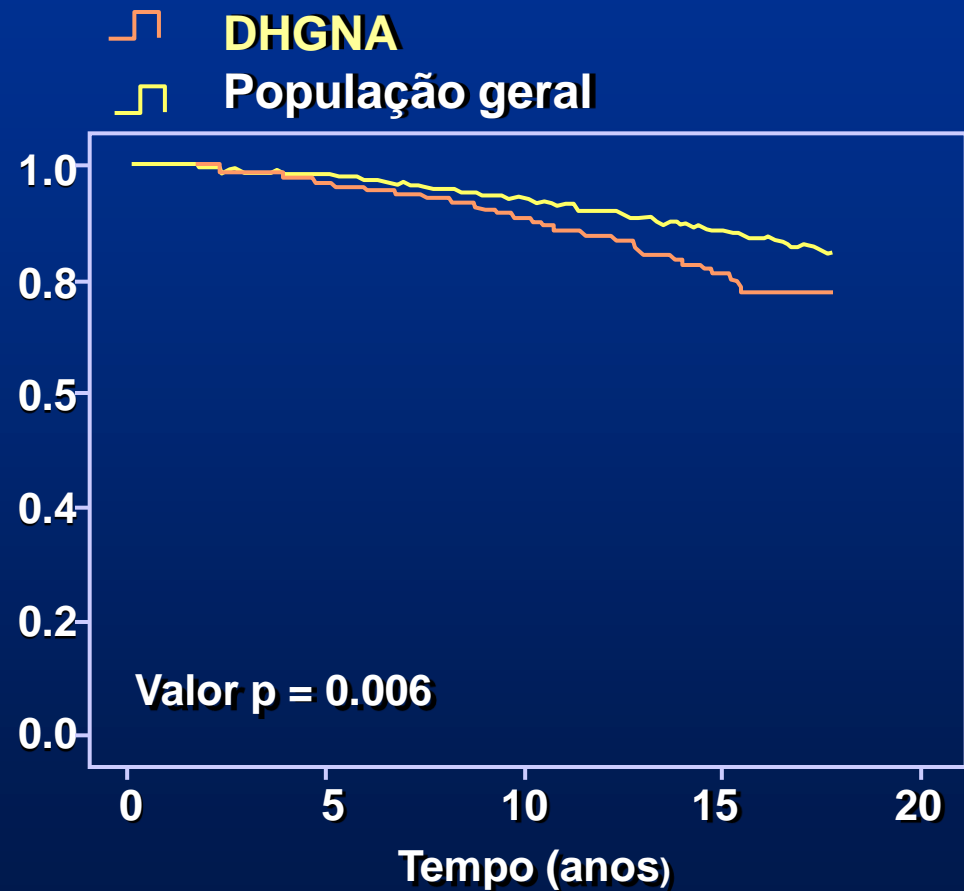
DHGNA : 129 pacientes

Biopsias repetidas

Intervalo: 13,7 (\pm 1,3) anos

NASH x População geral, $p = 0,01$

ESTEATOSE x Pop. geral, $p > 0,05$



Causas de morte de pacientes com DHGNA

DHGNA: 129 pacientes

Causas de morte	NASH N = 71 (%)	Esteatose N = 46 (%)	População geral
Doença Cardíaca	11 (15,5 %)*	5 (8,9%)	7,5%*
Câncer (extra-hepático)	4 (5,6 %)	1 (1,7 %)	
Doença Hepática Crônica	2 (2,8 %) **	---	0,2%**
{ HDA por varizes esofágicas			
{ Carcinoma Hepatocelular			
Doença neurológica	1 (1,4 %)		
Doença respiratória	1 (1,4 %)		

* p = 0,04

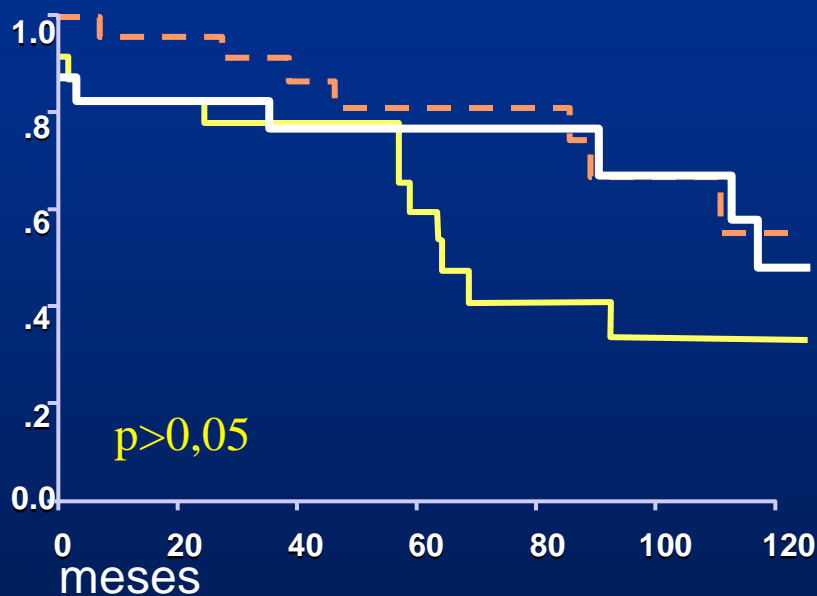
** p = 0,04

Prognóstico da cirrose por NASH

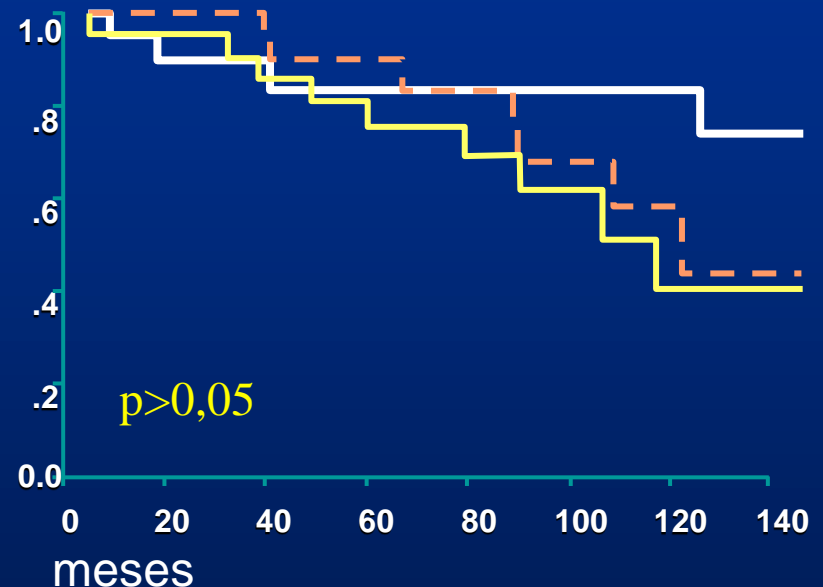
Curso clínico, morbidade e mortalidade

Cirrose por NASH X cirrose por VHC

Sobrevida livre de complicações



Sobrevida global



Pacientes com cirrose

NASH n=23

HCV n=23 não tratadas

HCV n=23 não respondedores

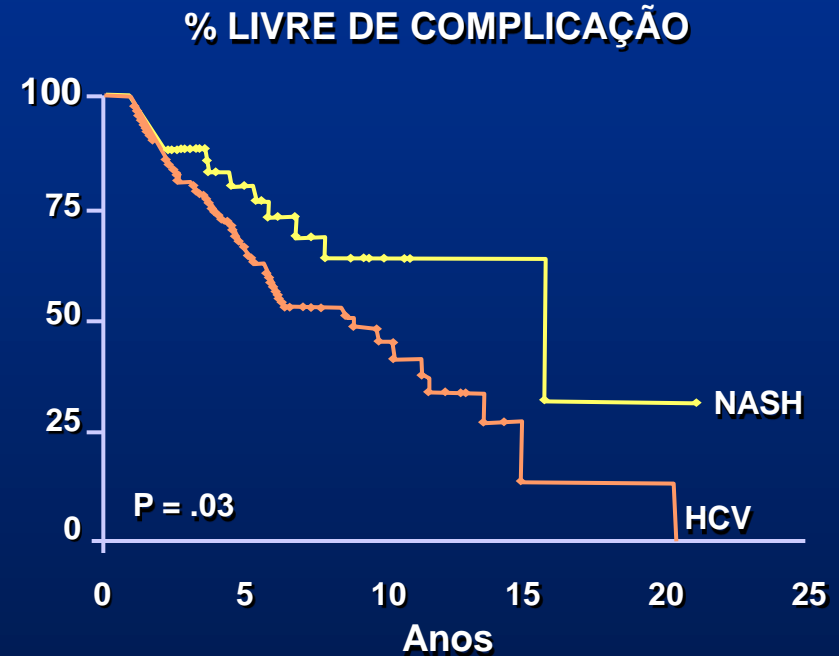
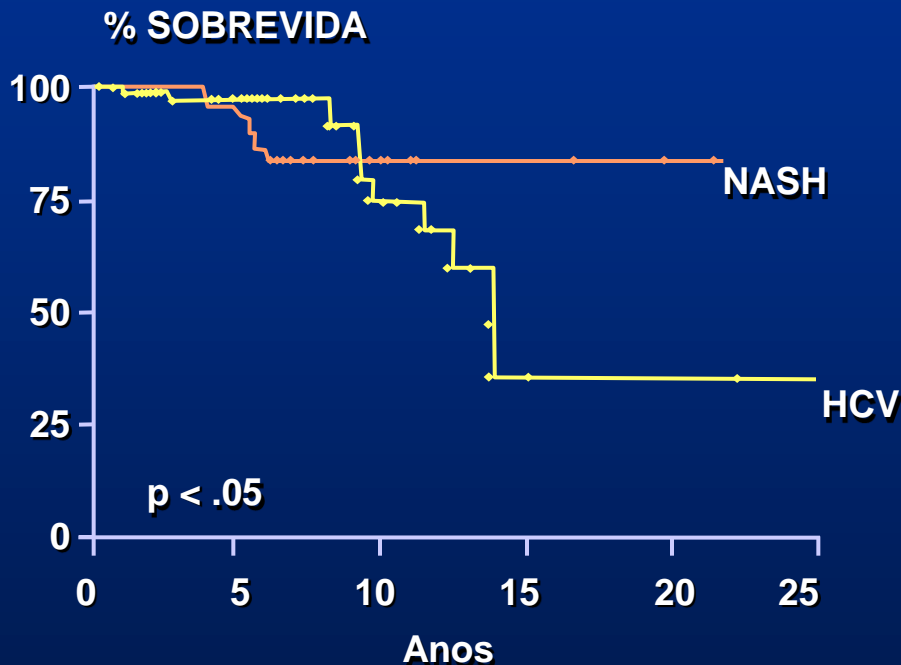
Seguimento

5 a (5 a 177 m)

compl.	óbito	HCC
9	5/6	0
13	7/9	5
9	6/7	3
$p > 0,05$	$p > 0,05$	*

Prognóstico da cirrose por NASH morbidade e mortalidade

Curso clínico - Cirrose por NASH X cirrose por VHC



Cirrose por NASH, n = 152

Cirrose por VHC, n = 150

Seguimento

10 a

HCC	Óbito	Óbito p\cardiopatia
10	29	8/152
25	44	1/150
$P < 0,01$	$P < 0,04$	$P < 0,03$

Descomp. e Child : $< 0,05$ p\ Nash

Prognóstico da cirrose por NASH morbidade e mortalidade

247
pacientes
japoneses
com DHGNA

Estratificados
pela fibrose

FIBROSE	N	%
F0	10	4
F1	97	39
F2	51	21
F3	46	19
F4	43	17

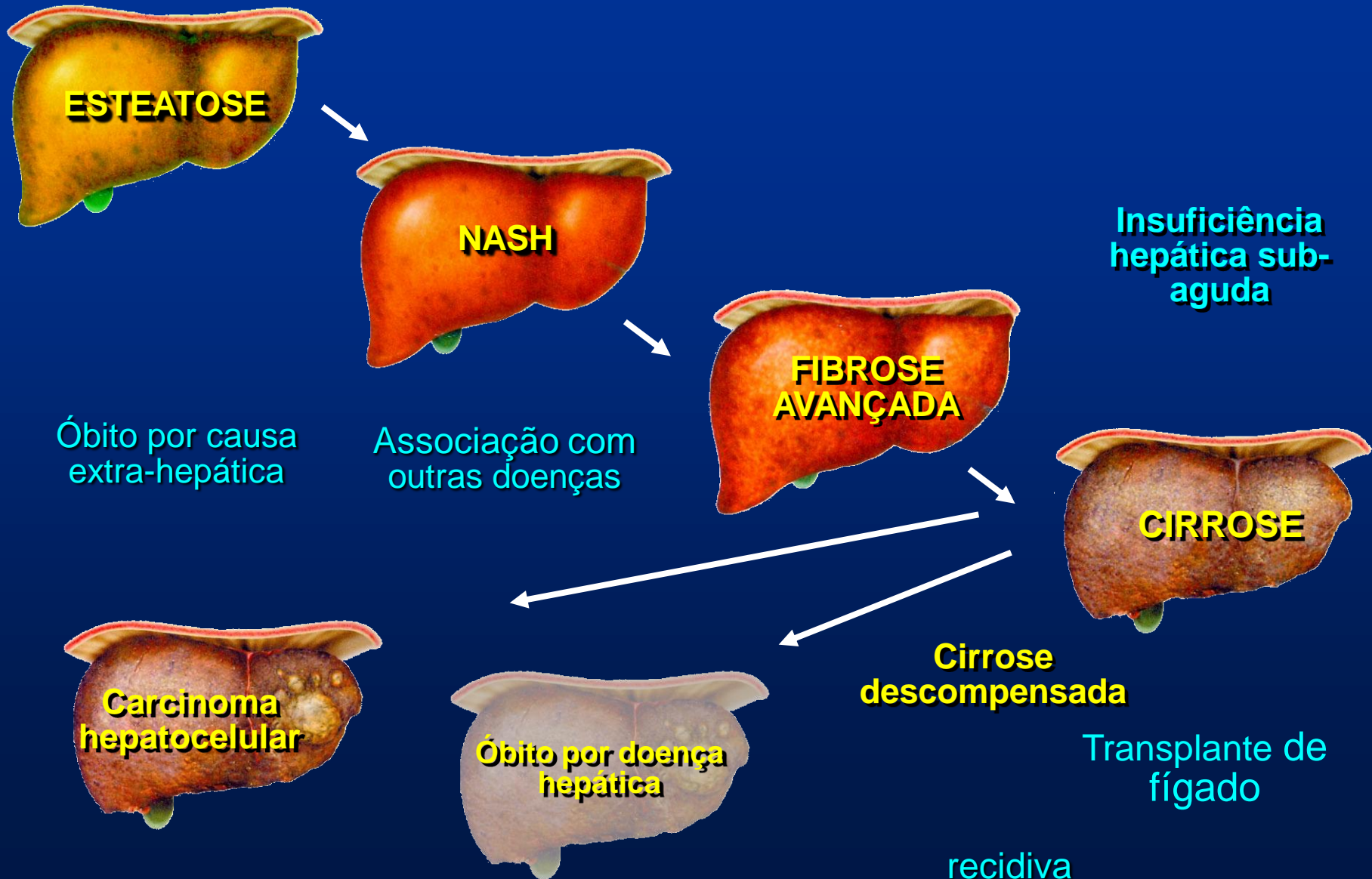
História natural dos pacientes **F3-F4, seguimento de 5 anos (2 a 18 anos)**

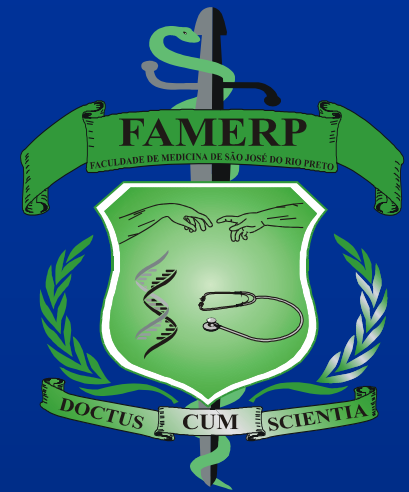
Morbidade: n=10; HDA, ascite, encefalopatia, icterícia

CHC = 5 no seguimento além de 10 diagnosticados inicialmente

Incidência cumulativa de **CHC: 20% em 5 anos (2 anti-HBs e 3 anti-HBc +)**

Espectro da doença





Unid. de Cirurgia e Transplante
de Fígado-intestino do H. de
Base FUNFARME

FAMERP, São José do Rio
Preto- SP

