

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**ESTUDO CLÍNICO E ETIOLÓGICO DA CIRROSE CRIPTOGÊNICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Luanna da Silva Monteiro

Belo Horizonte

2022

Luanna da Silva Monteiro

**ESTUDO CLÍNICO E ETIOLÓGICO DA CIRROSE CRIPTOGÊNICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Costa Faria

Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2022

Monteiro, Luanna da Silva.
M775e Estudo clínico e etiológico da Cirrose Criptogênica em pacientes submetidos a transplante hepático [manuscrito]. / Luanna da Silva Monteiro. - - Belo Horizonte: 2022.
78f.: il.
Orientador (a): Teresa Cristina de Abreu Ferrari.
Coorientador (a): Luciana Costa Faria.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cirrose Hepática. 2. Síndrome Metabólica. 3. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 4. Transplante de Fígado. 5. Dissertação Acadêmica. I. Ferrari, Teresa Cristina de Abreu. II. Faria, Luciana Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 725

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO CLÍNICO E ETIOLÓGICO DA CIRROSE CRIPTOGÊNICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

LUANNA DA SILVA MONTEIRO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia quatro de fevereiro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Teresa Cristina de Abreu Ferrari - Orientadora
UFMG

Luciana Costa Faria - Coorientadora
UFMG

Luciana Diniz Silva
UFMG

Cristiane Alves Villela Nogueira
UFRJ

Belo Horizonte, 04 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por Cristiane Alves Villela Nogueira, Usuário Externo, em 07/02/2022, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Luciana Diniz Silva, Professora do Magistério Superior, em 07/02/2022, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior, em 07/02/2022, às 13:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior, em 07/02/2022, às 16:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 informando o código verificador 1224868 e o código CRC C28BF1C6.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^ª. Eliane Viana Mancuzo

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof^ª. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof^ª. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^ª. Luciana Costa Faria

Prof^ª. Luciana Diniz Silva

Prof^ª. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof^ª. Suely Meireles Rezende

Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof^ª. Fábica Carolina Pereira Resende (representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Nadir e Rodolfo, que sempre lançaram mão de todos os recursos mensuráveis ou não para minha formação humana e profissional.

Ao meu marido, Alberto, por me apoiar, me estimular a buscar o meu melhor também no âmbito profissional e me ajudar a fazer do nosso lar um ambiente de paz, tranquilidade, propício também para o desenvolvimento do projeto.

Às minhas irmãs e cunhados queridos que torcem por mim e se alegram a cada conquista.

À Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari, grande inspiração desde a graduação. Obrigada pela disponibilidade, compreensão e dedicação. Exemplo de médica, pessoa e cientista, me inspira e renova as esperanças em uma ciência e uma medicina mais dignas e humanas. Agradeço também à professora Luciana Costa Faria pelos conselhos e presença. À professora Paula Vidigal, porque, mesmo diante dos desafios impostos por uma pandemia e pelos desafios da vida, me auxiliou grandemente e se preocupou e se esforçou por fazer o seu melhor. Agradeço a todas pela dedicação e disponibilidade durante a orientação e pela prazerosa convivência ao longo desses anos.

Aos acadêmicos de iniciação científica, Bruno e Marcela, pela organização e esforço para atenderem todas as demandas, garantindo a excelência na coleta de dados.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação com quem tive a honra e a oportunidade de aprender.

A todos os funcionários do HC/UFMG e do Ambulatório Bias Fortes por viabilizarem que este projeto acontecesse.

Aos pacientes, real razão de todo esforço por uma formação com excelência.

RESUMO

Introdução

Cirrose criptogênica (CC) é o estágio final da doença hepática crônica fibrosante, cuja etiologia se mantém desconhecida apesar de propedêutica adequada. Apesar dos avanços dos métodos diagnósticos, a CC continua sendo prevalente e as evidências sugerem que possivelmente a hepatite autoimune (HAI) e a doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) sejam as principais etiologias – não diagnosticadas em tempo hábil – da CC. O objetivo deste estudo é investigar a possibilidade de DHGNA como causa de CC em pacientes submetidos a transplante hepático (TH) em serviço de referência em Minas Gerais.

Método

Trata-se de estudo observacional transversal com inclusão retrospectiva dos pacientes, descritivo e analítico, realizado entre 2019-2021. Foram incluídos adultos submetidos ao primeiro TH entre 2008 e 2018, totalizando 387 pacientes. Estes foram separados em dois grupos: os que foram classificados como portadores de CC e aqueles com cirrose de etiologia definida. Foram avaliados dados clínicos e laboratoriais disponíveis em prontuário, bem como lâminas de biópsias do fígado explantado, visando comparar os dois grupos, com ênfase nas características e fatores de risco para esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). O diagnóstico baseado nos novos critérios de classificação de DHGNA foi revisto nos pacientes com CC.

Resultados

A prevalência de etilismo foi menor entre pacientes do grupo CC – 14 (18,2%) pacientes *versus* 152 (51,2%) ($p < 0,001$). Os dois grupos foram semelhantes em relação aos diversos parâmetros clínicos e laboratoriais com exceção de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que foi mais frequente nos pacientes com CC (32,5% *versus* 21,3%; $p=0,003$), mesmo depois de ajuste para as outras variáveis. As características histopatológicas foram semelhantes nos dois grupos. A reavaliação do diagnóstico identificou que 11 pacientes possuíam diagnóstico de DHGNA.

Conclusão

Não foi possível determinar relação causal entre EHNA e CC neste estudo, mas a associação independente de DM2 com grupo CC pode sugerir progressão prévia de EHNA não diagnosticada para CC. Estudos adicionais são necessários para investigação dessa possibilidade.

Palavras-chave: Cirrose criptogênica, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não-alcoólica, transplante hepático, etiologia.

ABSTRACT

Introduction

Cryptogenic cirrhosis is cirrhosis of uncertain etiology that lacks definitive clinical and histological criteria for a specific disease. Despite the advances of diagnostic methods, CC remains prevalent and evidence suggests that possibly autoimmune hepatitis (AIH) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are the main etiologies - not diagnosed in a timely manner - of CC. The objective of this study is to investigate if NAFLD can be a specific etiology of CC in patients submitted to liver transplantation (LT) in a referral service in Minas Gerais.

Method

This is a cross-sectional observational study with retrospective inclusion of patients, descriptive and analytical, conducted between 2019-2021. Adults submitted to the first TH between 2008 and 2018 were included, totaling 387 patients. These were separated into two groups: those who were classified as having CC and those with cirrhosis of defined etiology. Clinical and laboratory data available in medical records were evaluated, as well as liver biopsy slides explanted, in order to compare the two groups, with emphasis on characteristics and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The diagnosis based on the new NAFLD classification criteria was reviewed in patients with CC.

Results

The prevalence of alcoholism was lower among patients in the CC group - 14 (18.2%) patients versus 152 (51.2%) ($p < 0.001$). The two groups were similar in relation to the various clinical and laboratory parameters with the exception of type 2 diabetes mellitus, which was more frequent in patients with CC (32.5% versus 21.3%; $p = 0.003$), even after adjusting for the other variables. The histopathological characteristics were similar in both groups. The re-evaluation of the diagnosis identified that 11 patients had a diagnosis of NAFLD.

Conclusion

It was not possible to determine a causal relationship between CC and NAFLS in this study, but the independent association of type 2 diabetes mellitus with CC may suggest a previous progression of undiagnosed NASH for CC. Further studies are needed to investigate this possibility.

Key words: cryptogenic cirrhosis, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, liver transplantation, etiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Percentual da população adulta com DM2, segundo estratificadores demográficos.....	16
Tabela 2. Percentual da população adulta com obesidade ($IMC \geq 30$ Kg/m ²), segundo sexo e faixas etárias.....	16
Tabela 3. Definição de Síndrome Metabólica ¹	17
Tabela 1. Frequência em número absoluto e percentagem de cada etiologia de cirrose dos pacientes incluídos	52
Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estratificadas de acordo com a etiologia da cirrose	53
Tabela 3. Modelo de regressão logística para análise de associação das variáveis com cirrose criptogênica.....	55
Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estratificadas de acordo com a etiologia da cirrose, avaliadas de forma dicotômica	56
Tabela 6. Comparação das características histológicas entre os grupos	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. O espectro da DHGNA – causas primárias e secundárias.....	18
Quadro 1 – Dados clínicos/laboratoriais coletados.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

α 1AT: alfa1-antitripsina

ALT: alanina aminotransferase

anti-HBc: anti-antígeno do core do vírus da hepatite B

anti-HBs: anti-antígeno de superfície do vírus da hepatite B

anti-HBe: anti-antígeno E do vírus da hepatite B

AST: aspartato aminotransferase

CBP: colangite biliar primária

CC: cirrose criptogênica

CEP: colangite esclerosante primária

CHC: carcinoma hepatocelular

DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EUA: Estados Unidos da América

EHNA: esteatohepatite não-alcoólica

FGNA: fígado gorduroso não-alcoólico

HAI: hepatite autoimune

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBeAg: antígeno E do vírus da hepatite B

HC: Hospital das Clínicas

HDL: *high-density lipoprotein*

IMC: índice de massa corporal

LDL: *low-density lipoprotein*

PCR: reação de polimerase em cadeia

p.p.: pontos percentuais

RNI: relação normatizada internacional

TH: transplante hepático

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VHB: vírus da hepatite B

VHG: vírus da hepatite G

VLDL: *very-low-density lipoprotein*

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	9
1.1	INTRODUÇÃO	10
1.2	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	11
1.2.1	<i>Cirrose criptogênica.....</i>	<i>12</i>
1.2.2	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica - definição e patogênese</i>	<i>17</i>
1.2.3	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica - epidemiologia</i>	<i>20</i>
1.2.4	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica - evolução e história natural.....</i>	<i>21</i>
1.2.5	<i>Esteatohepatite não-alcoólica - EHNA</i>	<i>23</i>
1.2.6	<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica – histopatologia</i>	<i>24</i>
1.3	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
2	OBJETIVOS	37
2.1	OBJETIVO GERAL	38
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3	MATERIAIS E MÉTODO	39
3.1	DESENHO DO ESTUDO	40
3.2	PACIENTES.....	40
3.3	DADOS CLÍNICOS	41
3.4	DADOS HISTOLÓGICOS	42
3.5	DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE DHGNA	43
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4	ARTIGO	45
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
	APÊNDICES	70
	ANEXOS	74

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 INTRODUÇÃO

Cirrose é o estágio final de uma doença hepática fibrosante, caracterizada por distorção da arquitetura do parênquima e formação de nódulos regenerativos, com consequente acometimento da função hepática. Quando em fases avançadas, o quadro é considerado irreversível. Constitui-se um marcador prognóstico de morbidade e mortalidade na doença hepática independentemente da etiologia [1].

Denomina-se “cirrose criptogênica” (CC) o estágio final da doença hepática crônica fibrosante, cuja etiologia se mantém desconhecida apesar de avaliações clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas adequadas. Portanto, trata-se de um diagnóstico de exclusão e, por definição, deve ser determinado apenas após a exclusão de hepatite C, hepatite B, abuso de álcool ou uso de alguma outra hepatotóxica, hepatite autoimune (HAI), colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP), hemocromatose, doença de Wilson, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), deficiência de alfa1-antitripsina (α 1AT), doença hepática veno-oclusiva e síndrome de Budd-Chiari.

A despeito de muitos avanços dos métodos diagnósticos na hepatologia, as doenças hepáticas crônicas para as quais nenhuma causa pode ser encontrada continuam a acometer grande número de pacientes – nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, estima-se que a etiologia da cirrose permaneça indefinida em cerca de 5% a 10% dos casos totais de cirrose e que corresponda a cerca de 7% dos pacientes submetidos a transplante hepático (TH) [2,3]. Vários estudos têm sido realizados ao longo dos últimos 30 anos com intuito de desvendar possíveis causas relacionadas ao desenvolvimento de cirrose sem etiologia definida. As evidências sugerem que possivelmente a HAI e a DHGNA sejam as principais causas obscuras, embora sua prevalência seja variável de acordo, principalmente, com a região demográfica estudada e com o período de tempo envolvido [1,4-11].

O espectro da DHGNA se estende desde esteatose sem inflamação à fibrose inicial até cirrose avançada e carcinoma hepatocelular (CHC), além de complicações semelhantes às associadas à cirrose por qualquer etiologia. A esteatohepatite não alcoólica (EHNA) é considerada o estágio da DHGNA caracterizado pela presença de inflamação hepática, lesão hepática e morte celular associadas à esteatose na ausência de outras causas atribuíveis, incluindo álcool, droga ou quaisquer outras causas identificáveis. A prevalência mundial de DHGNA é estimada em 25%, constituindo a doença hepática mais comum [12,13,14,15] e representa a segunda causa de indicação de TH nos Estados Unidos da América [16]. A prevalência apresenta significativa

variabilidade geográfica, com altas taxas (>30%), por exemplo, na América do Sul e menores taxas na África (13%) [13,17].

Os principais fatores de risco associados à DHGNA são aqueles que apontam para disfunção metabólica – obesidade, sobrepeso, aumento da circunferência abdominal, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pré-DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia. O desenvolvimento da DHGNA está intimamente relacionado a esses fatores e, por isso, tem sido proposto a mudança desta nomenclatura para “doença hepática associada a disfunção metabólica” no intuito de trazer ao conceito da doença um critério positivo, de tal forma a não limitá-la à exclusão de outras doenças, uma vez que se trata de doença muito prevalente e que pode ocorrer concomitantemente a outras doenças [18-20].

A DHGNA tem sido indicada em vários estudos como possível causa de CC [4,21-23]. Essa hipótese foi levantada pela primeira vez em 1990, por Powell *et al.* [8], que observaram que a cirrose poderia representar o estágio final de EHNA com perda da macroesteatose, característica marcante desta doença em atividade. Investigações posteriores confirmaram relação epidemiológica forte entre CC e EHNA, com maior prevalência de obesidade e diabetes entre os pacientes com CC comparado com grupos compostos por pacientes com cirrose de etiologia definida, sugerindo uma possível relação causal [5,21,24,25].

Nesse contexto, é que se insere o presente estudo, cujo objetivo fundamental foi investigar a possibilidade de EHNA como causa de CC pacientes submetidos a TH, uma vez que há escassez de dados no Brasil a respeito de avaliação epidemiológica de pacientes portadores de CC, bem como revisão etiológica. Além disso, especificamente, em Minas Gerais, CC continua sendo uma causa prevalente de TH e, paralelamente, EHNA, diagnóstico pouco comum entre pacientes submetidos ao transplante de fígado, a despeito do aumento do conhecimento acerca da doença e da prevalência dos fatores de risco associados ao seu desenvolvimento. Conforme dados dispostos no Sistema Informatizado do Ministério da Saúde atualizados até 05 de novembro de 2021, 1846 pacientes foram inscritos em fila de TH em Minas Gerais de 2008 até 2021. Destes, 298 (16,1%) foram inscritos como portadores de CC e 87 (4%) como portadores de “cirrose por DHGNA” ou “doenças metabólicas com indicação de transplante”. A primeira inscrição de paciente com este diagnóstico no estado de Minas Gerais ocorreu em 2010 e mais da metade dos pacientes (44 pacientes) foram inscritos nos últimos dois anos, 2020 e 2021 (dados fornecidos pelo MG Transplantes em novembro de 2021).

1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.2.1 *Cirrose criptogênica*

A prevalência mundial da cirrose hepática criptogênica varia entre as diferentes regiões, dependendo de fatores genéticos, ambientais e, principalmente, da disponibilidade de técnicas diagnósticas específicas. A descoberta do vírus da hepatite C e a maior disponibilidade de testes sorológicos e moleculares empregados no seu reconhecimento contribuíram para redução do número de casos de cirrose hepática sem etiologia identificável. Observou-se que muitos pacientes anteriormente diagnosticados com CC apresentavam, na verdade, infecção crônica pelo vírus da hepatite C [26-30]. A prevalência de CC, que antes do conhecimento da existência do vírus C, variava entre 10-30%, reduziu, conforme alguns estudos, para cerca de 5% (3-10%) [2,26,30]. Nos EUA, estima-se que a etiologia das hepatopatias crônicas permaneça indefinida em cerca de 5% a 10% dos casos totais de cirrose e que corresponda a cerca de 7% dos pacientes submetidos a TH [2,3,10]. Em Minas Gerais, cerca de 16% dos pacientes em lista de espera de TH estão inscritos com o diagnóstico de cirrose hepática criptogênica nos últimos 13 anos (dados fornecidos pelo MG Transplantes em novembro de 2021).

Diversas hipóteses foram levantadas como possíveis etiologias subjacentes para a CC e incluem abuso oculto de álcool, vírus hepatotrópico desconhecido, hepatite viral oculta, HAI silenciosa e progressão de EHNA. O fenótipo heterozigoto da α 1AT está presente em alguns pacientes com CC, sem deficiência franca da α 1AT e acredita-se que possa potencializar alguma outra condição, sem explicar, por si só, a cirrose [31,32]. A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) pode persistir a despeito da perda do antígeno de superfície (HBsAg) [33]. Após o desenvolvimento da técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR), a infecção persistente pelo VHB foi demonstrada no soro e tecido hepático de pacientes HbsAg-negativos com cirrose hepática [34,35] e CHC [36]. Em áreas onde a hepatite B apresenta elevada prevalência, uma proporção dos pacientes com diagnóstico de CC, assim classificados com base na ausência de marcadores sorológicos que indiquem a presença do vírus (HBsAg e antígeno E do vírus B [HBeAg]), podem ser portadores de infecção oculta pelo VHB. A infecção oculta pelo VHB pode estar associada à presença dos anticorpos anti-antígeno do core do VHB (anti-HBc), anti-antígeno de superfície do VHB (anti-HBs) ou anti-antígeno E do VHB (anti-HBe), ou mesmo estar presente na ausência de todos esses marcadores [37]. A identificação, entretanto, da infecção oculta pelo VHB não é suficiente para determinar sua relação causal com a cirrose. Alguns estudos mostraram que é possível que hepatite não-B e não-C correspondam a cerca de 15% de hepatite pós transfusão e que possam existir de forma silenciosa por anos [38]. O vírus da hepatite G (VHG) é um vírus hepatotrópico, da família *Flaviviridae*, cujo RNA pode ser encontrado em 5% a 13% dos pacientes com hepatite crônica e CC [39-42]. Em pacientes com

CC descompensada, em lista de espera para TH, a prevalência observada de infecção pelo VHG varia em torno de 25% [40,43], mas não foi demonstrada a associação desta infecção com o desenvolvimento de cirrose.

A prevalência da HAI clinicamente silenciosa não é conhecida. Czaja *et al.* [44] compararam 12 pacientes portadores de hepatite criptogênica com 94 pacientes com diagnóstico de HAI e 30 pacientes, hepatite crônica viral e observaram que os pacientes com hepatite criptogênica apresentavam expressão clínica, alterações laboratoriais, perfil de antígeno leucocitário humano e resposta aos corticosteroides semelhantes àqueles dos pacientes com HAI, sugerindo que a hepatite criptogênica possa, em algumas ocasiões, ser uma doença autoimune que escapou à detecção dos critérios diagnósticos utilizados.

Ayata *et al.* [4] avaliaram 27 pacientes transplantados hepáticos com diagnóstico pré transplante de CC durante período de 16,5 anos, com objetivo de caracterizá-los do ponto de vista clínico, histopatológico e evolutivo após o TH, na tentativa de definir provável etiologia da cirrose. Os achados sugeriram que nove pacientes provavelmente possuíam EHNA, seis pacientes, doença hepática autoimune; oito pacientes foram classificados como “outro grupo”, que consistiu em oito exemplos únicos de doença hepática em estágio final.

Caldwell *et al.* [5] avaliaram características clínicas e fatores de risco associados ao desenvolvimento de etiologias específicas e encontraram que DM2 e obesidade foram significativamente mais comuns no grupo de CC, comparado com o grupo de pacientes que possuíam cirrose por CBP ou hepatite C. Entretanto, quando comparado com pacientes portadores de EHNA, a prevalência de obesidade e DM2 foi semelhante. Os autores também encontraram que subconjuntos de pacientes com CC possuíam escore para avaliação de HAI com pontuação que sugeria a doença.

Nessa mesma linha metodológica, há estudo conduzido no Reino Unido [6], no qual foram avaliados 46 pacientes com CC submetidos a TH e comparados com o grupo portador de hepatite C ou doença hepática alcoólica, também transplantados. Não foi encontrada maior prevalência de obesidade e DM2 em CC, o que poderia apontar para DHGNA, e também não foi encontrada característica histológica que sugerisse etiologia autoimune nos pacientes com CC.

Berg *et al.* [7], após avaliação de 40 pacientes transplantados por CC, revisão de lâminas de biópsia hepática prévia ao TH e de explante, análise de prontuário e entrevista com familiares, encontraram que nove pacientes (22,5%) tinham história de abuso de substância hepatotóxicas previamente não relatadas; 10 (25%) foram classificados como portadores de condição colestática que explicava a cirrose; oito (20%) permaneceram sem diagnóstico específico. Os

autores encontraram que 13 pacientes dentre os 40 avaliados, na sua maioria do sexo feminino com padrão de lesão predominantemente hepatocelular, antes do TH tinham hepatite crônica em histologia pré-transplante e mediana do escore de HAI internacional (HAIi) de 13. Cerca de metade deste subconjunto com escore HAIi 10 desenvolveu hepatite crônica em seu aloenxerto. Uma pontuação no escore entre 10-15 antes do tratamento é considerada como diagnóstico provável de HAI. Os achados do estudo levaram os autores a concluir que aproximadamente um terço da CC poderia representar doença hepática autoimune não diagnosticada. Não foi possível estabelecer de acordo com achados histológicos e história clínica relação com DHGNA.

Por outro lado, Powell *et al.* [8] acompanharam 42 pacientes com EHNA por uma média de 4,5 anos e observaram que pacientes sabidamente portadores de EHNA que participaram do estudo, evoluíram com redução significativa ou mesmo perda de características histológicas da doença, como inflamação e esteatose, quando em estágio de fibrose avançada e cirrose. No estágio de cirrose, não havia indícios histológicos óbvios que apontassem para alguma etiologia da doença hepática; levantaram, então, a hipótese de que EHNA poderia ser uma causa potencial de CC. Adams *et al.* [1] também demonstraram redução significativa da esteatose à medida que há evolução da fibrose. Essa tendência coincidiu com o declínio das aminotransferases neste estudo, que foi um dos maiores envolvendo realização de biópsias seriadas em pacientes com EHNA. Os autores levantaram também a hipótese de que a CC resulte de progressão da EHNA. Contos *et al.* [9] acompanharam 30 pacientes após TH por CC e relataram recorrência de esteatose hepática após transplante. Esses pacientes apresentavam características clínicas e histológicas sugestivas de EHNA cinco anos após o TH. Embora estes estudos não comprovem a associação entre EHNA e CC, sobretudo porque pode ter ocorrido processo novo de esteatose ao invés de recorrência da doença, permitem levantar hipótese forte de que é possível que parte dos pacientes com CC pode ter progredido a partir de EHNA não diagnosticada.

A tendência de coincidência de características clínicas e histológicas e de desfechos entre EHNA e CC não se reproduz em todos os estudos na área e essa diversidade nos achados evidencia o fato de que a prevalência de determinada etiologia previamente não estabelecida de CC varia de acordo com a região onde o estudo foi conduzido.

Apesar de as evidências serem conflitantes, EHNA continua sendo uma possível causa subdiagnosticada de cirrose, pois biópsias hepáticas usualmente não são realizadas em pacientes com fatores de risco clássicos para DHGNA que apresentam alteração de enzimas hepáticas em propedêutica complementar [45-47]. Nestes pacientes, a evolução para hepatopatia fibrosante pode ser detectada apenas tardiamente. Embora não seja o mais comum,

algumas evidências sugerem que alterações histopatológicas que apontam para EHNA podem ser encontradas em biópsia de fígado com doença terminal [48]. Quando se trata de paciente com cirrose secundária a EHNA, o processo contínuo de doença metabólica pode explicar a persistência de achados histológicos em biópsia de fígado explantado, embora seja sabido que as alterações histopatológicas tendem a reduzir. As reclassificações de cirrose previamente criptogênicas com nova determinação etiológica foram dependentes desses achados residuais de etiologia prévia. Além disso, a interpretação da biópsia, principalmente nesse cenário de doença avançada, requer cooperação entre médico assistente e patologista, ou seja, uma correlação entre dados clínicos e histopatológicos [49].

Golabi *et al.* [10] avaliaram o Registro Nacional de Pacientes Transplantados dos EUA (*Scientific Registry of Transplant Recipients - SRTR*), o qual contém informações atuais e prévias que envolvem o processo de transplante, incluindo acompanhamento pós transplante. Neste estudo, foram avaliados todos os pacientes inscritos em fila de transplante de 1994 a 2016, sendo que aqueles que foram submetidos a TH foram avaliados quanto a óbito precoce, diagnóstico de obesidade e/ou DM2 e perda de enxerto. Os pacientes foram separados em grupos de acordo com a etiologia: EHNA, criptogênica e outras etiologias. A análise mostrou que EHNA não foi apontada como etiologia de cirrose em nenhum paciente até 2004, mas a partir deste ano, o diagnóstico cresceu substancialmente, passando a corresponder a cerca de 15% dos pacientes inscritos em fila de TH em 2016. Esse crescimento coincidiu com a queda dos diagnósticos de CC, que em 2004 correspondia a cerca de 8% e em 2014, era responsável por pouco menos de 5% das indicações a TH. Apesar disso, a taxa total de CC+EHNA também aumentou ao longo do tempo, passando de 8,3% em 2002 para 19,5% em 2016. Dentre outras análises, os autores encontraram taxas maiores de componentes de síndrome metabólica em pacientes com CC, quando comparado com os grupos com outras etiologias definidas, exceto EHNA.

Vários estudos da década de 90, quando DHGNA e EHNA eram menos conhecidos e reconhecidos, mostraram similaridade clínica e epidemiológica entre CC e EHNA, bem como desfechos semelhantes, levantando-se a hipótese de que, de fato, é possível que EHNA seja uma causa não diagnosticada de cirrose, sendo, então, definida como criptogênica [5,8,11].

É provável que a população brasileira siga a mesma tendência de doença metabólica hepática, uma vez que as taxas de obesidade e DM2 têm aumentado ao longo das últimas décadas. Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, de 2006 a 2019 houve incremento médio de 0,31 pontos percentuais (p.p.) de DM2 na população adulta com mais de 60 anos. Em relação à obesidade, o incremento médio foi de 0,66 p.p. entre mulheres e 0,59 p.p. entre homens com

mais de 18 anos, nesse mesmo período (Tabela 1 e Tabela 2).

Tabela 1. Percentual da população adulta com DM2, segundo estratificadores demográficos

Sexo	Faixa etária	2006 (%)	2012 (%)	2019 (%)	Incremento médio (p.p.)
Masculino	60 a 64 anos	12,6	23,3	22,2	0,51
	65 a 74 anos	17,6	23,3	25,8	0,59
	75 anos e mais	18,0	22,7	22,2	0,33
Feminino	60 a 64 anos	19,3	18,8	18,1	0,07
	65 a 74 anos	20,2	21,0	20,6	0,28
	75 anos e mais	18,4	21,8	24,0	0,27
Total		18,2	22,2	21,8	0,31

Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/09/Boletim-epidemiologico-SVS-27-06.07.2020.pdf> - Acessado em 09 de outubro de 2021.
DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 2. Percentual da população adulta com obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²), segundo sexo e faixas etárias

Sexo	Faixa etária	2006 (%)	2012 (%)	2019 (%)	Incremento médio (p.p.)
Masculino	18 a 59 anos	11,4	16,8	19,3	0,59
	60 anos e mais	11,1	14,8	20,2	0,56
	Total	11,4	16,5	19,5	0,59
Feminino	18 a 59 anos	10,8	17,0	20,3	0,70
	60 anos e mais	19,5	23,7	23,6	0,37
	Total	12,1	18,2	21,0	0,66

Fonte: Ministério da Saúde; Vigitel. Disponível em <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/09/Boletim-epidemiologico-SVS-27-06.07.2020.pdf> - Acessado em 09 de outubro de 2021.
IMC: índice de massa corporal.

Entretanto, os dados referentes aos transplantes realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), um dos principais centros de TH do estado, não se modificaram ao longo da última década, especificamente no que se refere à etiologia EHNA, como ocorreu nos EUA, por exemplo. Diante desse antagonismo, levantou-se a hipótese de que parte dos pacientes transplantados com diagnóstico de CC sejam, na verdade, casos de EHNA não diagnosticada.

1.2.2 Doença hepática gordurosa não alcoólica - definição e patogênese

DHGNA é definida como o acúmulo de lipídeos em 5% ou mais dos hepatócitos [50] evidenciado pelo exame radiológico ou histológico, na ausência de uma etiologia coexistente da doença hepática crônica ou causa alternativas de esteatose, como consumo de álcool, segundo conceitos mais tradicionais [15].

DHGNA pode ser primária ou secundária dependendo da causa. O mais comum é que a DHGNA seja primária, sendo considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, que consiste na alteração de três ou mais dos seguintes itens: cintura abdominal, triglicérides, colesterol de alta densidade (HDL), HAS ou glicemia de jejum (Tabela 3) [52-54]. Os valores de referência de circunferência abdominal variam de acordo com etnia e região estudada, conforme sugestão da Federação Internacional de Diabetes. Os valores dispostos na tabela são os sugeridos para população latino-americana [54].

Tabela 3. Definição de Síndrome Metabólica¹

Anormalidade	Valor
Circunferência abdominal ²	♀: ≥80 cm ³ ; ♂: ≥90 cm ³
Hipertrigliceridemia	≥150mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL	♂: <40 mg/dL (1.03 mmol/L); ♀: <50 mg/dL (1.29 mmol/L)
HAS	PAS ≥130mmHg; PAD ≥85mmHg; tratamento para HAS
Glicemia de jejum	≥100mg/dL

♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: *high-density lipoprotein*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

¹Adaptado de: *Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005; Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism September 2019;*

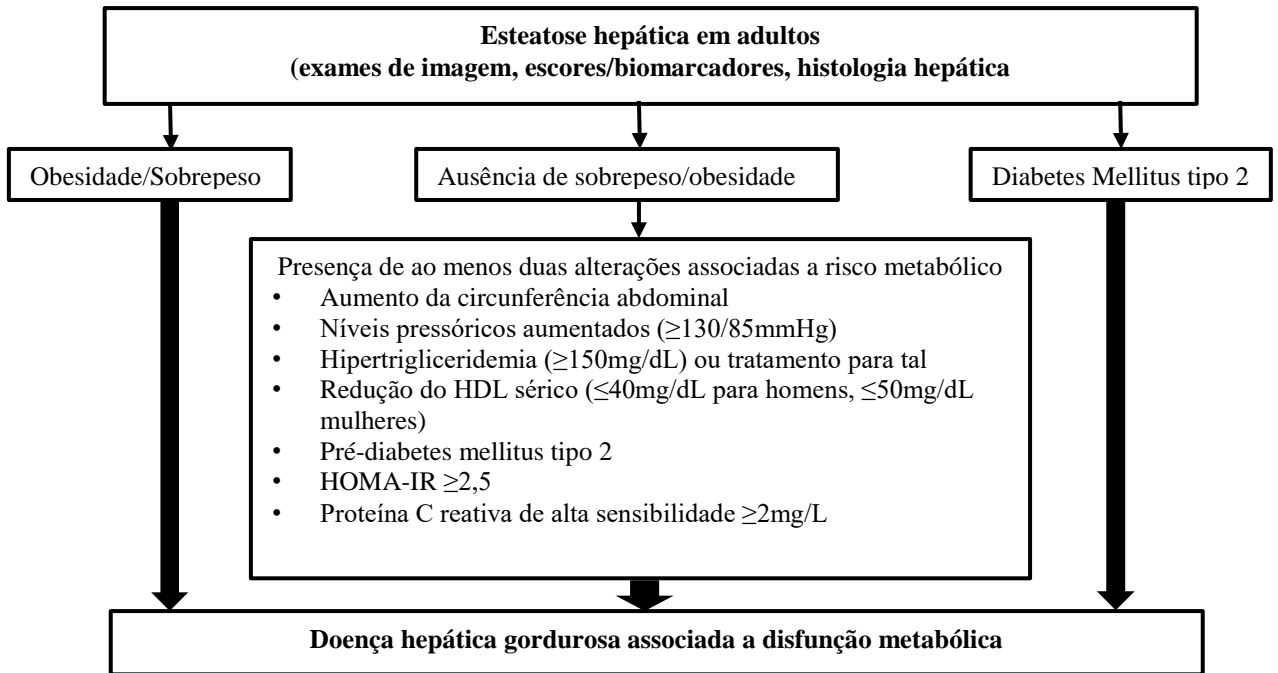
²Os valores de referência são diferentes de acordo com a etnia.

³Alberti KG, Eckel RH, GrundySM, *et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5.*

Sendo assim, os componentes da clássica síndrome metabólica e outros indícios de disfunção metabólica, como sobrepeso, obesidade e resistência insulínica, constituem os principais fatores de risco para desenvolvimento de DHGNA. Tendo em vista a alta prevalência mundial de DHGNA, bem como dos fatores de risco associados a seu desenvolvimento, tem sido proposto novo conceito para a doença, atrelando à sua caracterização critérios que fossem positivos, independentemente da presença de etilismo ou outra etiologia associada à hepatopatia (Figura

1).

Figura 1. Novos critérios diagnósticos propostos para definição de doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica.



HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment of insulin resistance*
 Adaptado de *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement*. J Hepatol 2020; 73(1):202-209.

A ocorrência de DHGNA na ausência da clássica síndrome metabólica, pode ser devida a causas secundárias, que envolvem as etiologias alternativas, como alterações nutricionais, uso de medicações hepatotóxicas, entre outras (Quadro 1).

Quadro 1. O espectro da DHGNA – causas primárias e secundárias

Doença	Subclassificação	Causas secundárias (alternativas)
DHGNA	<i>FGNA</i> • Esteatose isolada • Esteatose com inflamação lobular leve	• ² Doença hepática gordurosa alcoólica • ² Doença hepática gordurosa induzida por drogas (corticoide, estrógenos, tamoxifeno, metotrexato etc.)

EHNA

- EHNA inicial: ausência de fibrose ou fibrose leve (F0-F1)
- EHNA com fibrose significativa (\geq F2) ou avançada (\geq F3, ponte)
- Cirrose (F4)

¹ Carcinoma hepatocelular

- ² Esteatose hepática associada a hepatite por vírus C (genótipo 3)
- ² Outras:
 - Hemocromatose
 - Hepatite autoimune
 - Doença celíaca
 - Doença de Wilson
 - Hipopituitarismo, hipotireoidismo
 - Inanição, nutrição parenteral total
 - Doenças metabólicas (doença de Wolman, lipodistrofias, doença de Weber-Christian)
 - Doença inflamatória intestinal

DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; FGNA: fígado gorduroso não alcoólico.

¹Pode ocorrer na ausência de cirrose e evidência histológica de EHNA, mas com fatores de risco metabólicos sugestivos de EHNA prévio.

²Também chamadas DHGNA secundária. DHGNA primária e secundária podem coexistir. Adaptado de *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol* (2016) e Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172:899-905.

A ausência de manifestações clínicas que configuram fatores de risco para DHGNA e a exclusão de etiologias bem definidas de cirrose hepática que também podem cursar com esteatose hepática, justificam investigação de causa alternativa à DHGNA na presença de esteatose hepática sem causa [51].

O espectro da DHGNA engloba dois subtipos: fígado gorduroso não alcoólico (FGNA) e EHNA. FGNA é caracterizado por esteatose sem inflamação ou inflamação mínima associada, e EHNA, pela presença de esteatose associada à inflamação lobular, frequentemente com balonização hepática, com ou sem fibrose.

A patogênese da DHGNA ainda não foi totalmente esclarecida. A explicação mais aceita, atualmente, é a “hipótese dos múltiplos impactos”, que envolve a síndrome metabólica como um dos principais agentes por estar relacionada à resistência insulínica e a processos pró-inflamatórios mediados por citocinas, adipocinas e outras proteínas, além de componentes imunomediados [55].

O fígado desempenha papel central no metabolismo lipídico no que envolve a importação e síntese de ácidos graxos livres, armazenamento e exportação de lipídeos e lipoproteínas. No entanto, a etiopatogenia que leva ao desenvolvimento de DHGNA não está bem elucidada,

sobretudo o que tange a compreensão dos fatores que conduzem a danos hepatocelulares progressivos após o acúmulo de triglicérides. Há hipótese de que haja alterações nos fatores locais e sistêmicos, particularmente envolvendo a resistência à insulina, que controlam o equilíbrio entre o influxo ou síntese de lipídeos hepáticos e sua exportação ou oxidação, levando a acúmulo hepático de triglicérides. Acredita-se também que o fígado esteatótico seja vulnerável a insultos secundários, que levam à inflamação hepatocelular e fibrose, como citocinas, adipocitocinas, estresse oxidativo e endotoxina bacteriana derivada do intestino [56].

1.2.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica - epidemiologia

O reconhecimento de uma doença hepática gordurosa como causa de cirrose hepática foi descrito pela primeira vez em 1836 por Addison e, posteriormente, por décadas, patologistas identificaram similaridades de alterações histopatológicas hepáticas vistas em pacientes com DM2 e/ou obesos com aqueles que desenvolviam hepatopatia de etiologia etanólica [57].

Entretanto, o termo “esteatohepatite não alcoólica” foi usado pela primeira vez em 1980 por Ludwig *et al.* ao descreverem a forma progressiva da doença hepática gordurosa, semelhante do ponto de vista histopatológico à esteatohepatite alcoólica, porém em pacientes que negaram qualquer abuso de álcool. Havia prevalência significativa de obesidade e DM2 entre os pacientes portadores dessa alteração hepática [11].

A prevalência mundial de DHGNA é estimada em 25%, constituindo a doença hepática mais comum em todo mundo [12,13,14,15,17,20]. A prevalência de DHGNA varia de acordo com as regiões [13,17], o que pode estar relacionado tanto a fatores genéticos quanto ambientais [47], além da disponibilidade de técnicas diagnósticas específicas e acesso à saúde, com identificação precoce da doença, ainda em fase de atividade.

Nos EUA, dados dos Inquéritos Nacionais de Saúde e Nutrição realizados entre 1988 e 2008 evidenciaram que a prevalência de DHGNA aumentou de 5,5% para 11%, com aumento concomitante da prevalência de obesidade, DM2, resistência à insulina e HAS. Por outro lado, a prevalência de hepatite B, hepatite C e doença hepática crônica relacionada ao álcool permaneceu estável durante o mesmo período de tempo. Os relatórios americanos mostraram também uma tendência nos últimos 20 anos de mudança das etiologias de hepatopatia fibrosante com indicação de transplante, sendo EHNA uma etiologia que vem aumentando substancialmente em número na listagem de pacientes em fila de transplante [58]. Dados coletados a partir de registros do *United Network for Organ Sharing and Organ Procurement*

*and the Transplantation Network*¹ no período de 2004 a 2013 evidenciaram que DHGNA representa a forma mais comum de doença hepática crônica nos EUA atualmente e é a segunda indicação mais comum de TH. Essa tendência coincide tanto com a redução do número de pacientes portadores de hepatite C com indicação de TH, possivelmente devido à existência de tratamento eficaz, quanto com o aumento da síndrome metabólica e DHGNA [52,59-61] e suas complicações, atrelado à ausência de uma opção terapêutica eficiente.

1.2.4 Doença hepática gordurosa não alcoólica - evolução e história natural

A história natural da DHGNA varia de acordo com a resposta de cada indivíduo, podendo se manter em estágios iniciais ou até progredir para estágio final de doença hepática fibrosante. De acordo com evidências baseadas em acompanhamento de pacientes com DHGNA por cerca de sete anos, cerca de 3,1% deles evoluem para fibrose hepática [62]. É possível, entretanto, que esse risco esteja subestimado tendo em vista a falta de avaliações sistemáticas a partir de estágios iniciais de hepatopatia não alcoólica nas populações em geral, uma vez que os sinais histológicos de EHNA podem já não estar presentes na fase cirrótica da doença [63].

O risco de progressão para doença hepática terminal é influenciado principalmente pela gravidade da histologia hepática subjacente. O grau de esteatose *per si* não tem sido demonstrado como preditivo da progressão de doença a partir do estágio de EHNA. O grau de inflamação, entretanto, tem sido associado com a evolução para hepatopatia fibrosante. A maioria dos pacientes com DHGNA permanecem no estágio FGNA ao longo da vida, mas até 30% deles podem ter EHNA [64] e estão em maior risco de evolução para estágios de hepatopatia terminal. Vários estudos com até 20 anos de seguimento demonstraram que o risco de progressão para cirrose em pacientes com FGNA está entre 0% e 4% [65-67]. Em contrapartida, as estimativas de progressão para a cirrose em doentes com EHNA variam de acordo com estudos. Há dados que mostram que cerca de 44% dos pacientes com FGNA em biópsia inicial evoluíram para EHNA em 8 anos, e 37%, para fibrose ao longo de cerca de 15 anos de acompanhamento [68]. A taxa de progressão é fortemente influenciada pelo estágio histopatológico como dito, principalmente, pelo estágio de fibrose subjacente – pacientes com EHNA sem fibrose apresentam risco significativamente menor em comparação com aqueles com fibrose avançada. Algumas evidências sugerem que a evolução para cirrose é bem mais provável em pacientes cujas biópsias indicavam esteatose combinada com inflamação, balonização, inclusão hialina de Mallory ou fibrose, quando comparados com os pacientes cujas

¹ Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>

biópsias apresentavam apenas esteatose e inflamação [64].

Uma vez estabelecida a cirrose, o risco de desenvolver uma complicação associada à hipertensão portal é de 17%, 23% e 52% em um, três e 10 anos, respectivamente [69]. A sobrevivência dos pacientes com cirrose secundária à EHNA cai acentuadamente após a descompensação, com uma mediana de aproximadamente dois anos [70].

Além de complicações associadas à disfunção hepática e hipertensão portal, como encefalopatia hepática, ascite, hemorragia digestiva alta entre outras, a cirrose secundária à EHNA também pode evoluir para CHC. Hoje, EHNA representa um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de CHC nos EUA e evidências baseadas em estudo com veteranos americanos sugerem que cerca de 30% de pacientes com CHC poderiam ter como etiologia DHGNA, pois apresentavam fatores de risco clássicos para a doença e não possuíam causa aparente [71,72].

Os autores sugeriram que ambos os espectros de DHGNA – FGNA e EHNA – compartilham aspectos comuns em relação à sua progressão e que é provável que o estágio FGNA não seja tão benigno. Relatos recentes sugerem que pode haver progressão para fibrose avançada, desafiando o paradigma de que o risco de progressão para fibrose é dicotomizado de acordo com a presença ou ausência de EHNA [73-75].

Neste sentido, tem sido proposto que a DHGNA pode ser mais bem descrita quanto ao seu grau de atividade e estágio da fibrose, uma vez que a separação EHNA e não-EHNA pode não abranger todo o espectro da DHGNA em resposta à disfunção metabólica de base ou ao tratamento instituído [20].

Wong *et al.* [76] descreveram em estudo prospectivo de biópsias hepáticas pareadas com uma mediana de três anos de acompanhamento, que 58% dos pacientes com escore de atividade histológica da DHGNA (NAS) de valor três, ou seja não-EHNA, aumentaram seus escores de atividade e 28% apresentaram progressão da fibrose após três anos. A progressão da fibrose foi observada em 20% a 30% tanto em pacientes com NAS baixo (≤ 2) quanto NAS alto; 23% dos pacientes com FGNA desenvolveram EHNA em três anos.

Por último, Singh *et al.* [77] realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 11 estudos envolvendo 411 pacientes com biópsias hepáticas pareadas e mostraram que pacientes com FGNA e EHNA desenvolveram fibrose hepática progressiva, embora a taxa de progressão da fibrose tenha sido maior naqueles com EHNA do que com FGNA. Esses estudos sugerem que o FGNA tenha uma taxa de progressão mais indolente do que a EHNA. Atualmente, faltam preditores histológicos e clínicos precoces, confiáveis e definitivos sobre progressão da doença; a quantidade reduzida de dados prospectivos de alta qualidade sobre a progressão da DHGNA contribui para essa limitação, particularmente na atenção primária, onde os índices bioquímicos

de rotina não refletem com precisão a atividade ou progressão da doença. No entanto, parece que o agravamento da doença metabólica (ganho de peso, DM2) frequentemente é paralelo à progressão histológica.

Em relação a pacientes transplantados, já é conhecido que a DHGNA pode ocorrer no fígado transplantado como recorrência ou como um processo *de novo* [78-85], uma vez que os pacientes transplantados estão em maior risco de obesidade, diabetes, HAS e hipercolesterolemia e geralmente têm níveis de atividade física reduzidos. Além disso, os medicamentos anti-rejeição usados pós-transplante, em especial os esteroides e ciclosporina, são riscos conhecidos para o desenvolvimento de esteatose hepática no aloenxerto, provavelmente por afetarem as vias diabetogênicas. A recorrência da DHGNA em pacientes pós-transplante também pode ser o resultado de manutenção de distúrbios metabólicos prévios ou desenvolvimento de um quadro novo. Portanto, a ocorrência de EHNA em um fígado aloenxertado de um paciente transplantado por CC não justifica a atribuição da doença original a EHNA avançada sem correlação clínico-patológica adequada.

A incidência de esteatose recorrente em pacientes transplantados por CC ou cirrose por EHNA varia de 25% a 100%, enquanto o desenvolvimento de EHNA é observado em 10% a 37,5% desses casos, sem levar à rejeição precoce do aloenxerto [84]. EHNA recorrente pode progredir para fibrose avançada e cirrose, mas há apenas relatos de casos de pacientes que foram transplantados de novo em resultado da descompensação devido a EHNA grave no aloenxerto [86].

1.2.5 *Esteatohepatite não-alcoólica - EHNA*

O diagnóstico de EHNA depende da combinação de características clínicas, marcadores séricos ou características histológicas, uma vez que não há testes específicos que possam confirmar de forma inequívoca EHNA e diferenciá-la de outras condições com achados histológicos semelhantes. Na prática clínica, no entanto, não é difícil suspeitar de DHGNA na ausência de marcadores séricos de outras doenças hepáticas, baseando-se na história e exame físico, pois quando há presença de fatores de risco clássicos da doença, como DM2, dislipidemia e obesidade [45-47,55,66,87], a suspeita se torna mais forte.

Embora a biópsia hepática seja o padrão ouro para diagnóstico de várias etiologias de hepatopatias crônicas e especificamente de EHNA, trata-se de método invasivo, com risco potencial de complicações graves e variabilidade relacionada à amostragem e avaliação intra e inter-observador. A falta de tratamento medicamentoso eficaz – mudança de estilo de vida ainda continua sendo a principal intervenção – além do fato de sabidamente apenas uma minoria de

paciente com DHGNA apresentar lesões progressivas e alcançarem estágio de EHNA e cirrose desestimula a realização de biópsias. Entretanto, o diagnóstico de certeza ainda consiste em achado histológico compatível com a doença associado a história clínica sugestiva. A biópsia também pode ser importante para estadiamento da DHGNA, distinguindo EHNA de FGNA, sendo, portanto, essencial para analisar as distintas lesões necroinflamatórias, bem como a balonização e a fibrose hepáticas [45,47,88].

As principais sociedades médicas concordam que a biópsia deve ser feita em pacientes selecionados – aqueles com provável DHGNA e que apresentam risco de EHNA e/ou fibrose avançada, para confirmar achados, uma vez que o diagnóstico estabelecido pode ter implicações prognósticas e levar a mudanças de conduta clínica nesses casos [45-47]. A identificação de EHNA pode ser considerada clinicamente importante, pois indica risco aumentado de progressão da fibrose e necessita tratamento mais agressivo e acompanhamento mais próximo. Pode-se lançar mão de métodos não invasivos para estratificação da doença hepática, mas não são suficientes para diferenciação entre esteatose e esteatohepatite [45-47,87,89-92].

As características clínicas e/ou histopatológicas da DHGNA são frequentemente variáveis e inespecíficas, havendo semelhanças com aquelas de outras doenças como, por exemplo, a doença hepática alcoólica [93-101]; além disso, possivelmente o ponto mais importante, o conhecimento atual sobre a evolução terminal da DHGNA é limitado.

Diante de todas essas nuances, torna-se desafiador estabelecer o diagnóstico concreto de EHNA, sobretudo quando não há disponibilidade de biópsia hepática ou se há evolução para hepatopatia fibrosante avançada com perda das características histológicas típicas de EHNA. Neste caso, apesar de existir possibilidade de achados histológicos compatíveis com EHNA, o mais comum é que os elementos de prova sejam, muitas vezes, indiretos, sendo difícil, então, estabelecer uma relação direta entre a cirrose e a EHNA.

1.2.6 Doença hepática gordurosa não alcoólica – histopatologia

Embora se aceite que EHNA seja um padrão de lesão composto por várias características, tem sido difícil definir critérios diagnósticos histopatológicos que estabeleçam o diagnóstico de EHNA. Há grande dificuldade de resumir o diagnóstico histopatológico de EHNA à presença ou ausência de características específicas, o que pode estar associado, por exemplo, à variabilidade de concordância interexaminadores.

Vários fatores relacionados à realização da biópsia de fígado podem influenciar na interpretação dos achados histológicos. Especificamente para análise de DHGNA em estágio de fibrose, o tamanho da amostra pode ter correlação direta com rendimento do diagnóstico definitivo de

EHNA [100]. Biópsias menores que 1,6 cm mostraram maior variabilidade no diagnóstico de DHGNA em estágio de fibrose quando comparadas com aquelas de tamanhos maiores [101]. Kleiner *et al.* observaram, em análise de achados histológicos à biópsia de fígados de pacientes com EHNA, que algumas características, embora presentes nesta doença, não foram adequadas para definirem a etiologia, entre elas: esteatose microvesicular, macrófagos pigmentados, lipogranulomas, megamitocôndrias, corpúsculos hialinos de Mallory e núcleos glicogênicos [50]. Acredita-se que a falta de acurácia desses achados pode ser devida tanto ao baixo nível de concordância quanto à presença ou à ausência da característica e à baixa frequência de sua observação.

A principal característica histológica de DHGNA é o depósito de gordura em forma de triglicérides em 5% ou mais dos hepatócitos – quantidade mínima aceita para diagnóstico da doença [102]. A esteatose, balonização hepatocelular e inflamação lobular, tipicamente localizadas na zona 3 acinar, são as mais relevantes características histopatológicas de EHNA e fundamentais para o diagnóstico, juntamente com a exclusão de consumo significativo de álcool [102,103]; a fibrose não é parte da definição histológica, mas o grau de fibrose observável na biópsia hepática é útil para prever o prognóstico.

A esteatose típica é macrovesicular, o que se refere a hepatócitos contendo uma vesícula única e grande de gordura intracitoplasmática. Esteatose mista também pode ocorrer, havendo além de padrão macrovesicular, hepatócitos com núcleos posicionados centralmente e numerosas gotículas lipídicas minúsculas no citoplasma.

No estágio de FGNA, focos de inflamação lobular, inflamação portal leve e lipogranulomas podem coexistir. A graduação do envolvimento do parênquima hepático é feita seguindo a arquitetura acinar e dividindo o parênquima em terços. Dessa forma, zero a 33% de acometimento é considerado leve, 34-66%, moderado e maior que 66%, esteatose acentuada [50,104].

A lesão hepatocelular na EHNA pode se manifestar na forma de balonização, apoptose ou necrose lítica. Balonização é a característica histopatológica mais importante e sua presença pode estar associada à maior agressividade da doença e maior ocorrência de cirrose [64,77,105]. Os hepatócitos balonizados são aumentados, com citoplasma edemaciado, rarefeito, pálido e, geralmente, mostram um núcleo grande e hipercromático, muitas vezes com um nucléolo proeminente.

1.2.6.1 O Escore de atividade da DHGNA

O *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* desenhou e validou um

sistema de pontuação baseado nessas principais características histológicas, abordando todo o espectro de lesões da DHGNA. Esse sistema deu origem ao escore de atividade da DHGNA, conhecido como NAS, que foi publicado por Kleiner *et al.* em 2005 [50]. O escore foi desenhado inicialmente para uso em ensaios clínicos. Trata-se de sistema de pontuação semiquantitativa baseado apenas em características associadas à lesão ativa, que são potencialmente reversíveis e que mostraram boa reprodutibilidade interobservador. O escore é composto pela avaliação e soma da pontuação de três características histopatológicas: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-3) e balonização (0-2), podendo então variar de 0 a 8.

Considera-se que a fibrose seja resultado da atividade de doença mais prolongada e tenha chance de reversibilidade bem menor do que as características citadas acima. Não é incluída no NAS, porém é aceita para estadiamento e classificação de EHNA.

NAS com pontuação entre 0 e 2 foi considerado intervalo para exclusão de EHNA; por outro lado, pontuação maior que 5, foi fortemente indicativo de EHNA. NAS com valor de 3 ou 4 não foi suficiente por si só para definir o diagnóstico, sendo classificado como EHNA possível. Essas classificações, primeiramente propostas por Kleiner *et al.* são utilizadas até hoje [50]. NAS não foi estudado e formalmente validado como um escore para avaliar a velocidade de progressão da doença ou para diagnóstico de EHNA; seu principal objetivo é avaliar a mudança histológica geral. Seu objetivo não é tampouco que os valores numéricos substituam a avaliação subjetiva do patologista quanto a esteatohepatite, mas, de forma geral, tem sido aceito para auxiliar no diagnóstico [103].

1.2.6.2. Outras características histológicas

Os corpos acidófilos apoptóticos também podem ser manifestação de injúria hepatocelular na EHNA, sendo característica de morte programada da célula. Pode ser útil para auxílio na definição diagnóstica quando EHNA é suspeitada, porém incerta [106].

A inflamação lobular é normalmente leve e consiste em uma mistura de infiltrado inflamatório, composto de linfócitos, eosinófilos e, ocasionalmente, poucos neutrófilos. Polimorfonucleares podem ser observados ao redor de hepatócitos balonizados, lesão conhecida como “satelitose”. Focos de inflamação lobular crônica, com predomínio de linfócitos, são ocasionalmente vistos. É comum o achado de microgranulomas lobulares dispersos (agregados de células de Kupffer) e lipogranulomas [102].

A perda progressiva de esteatose proeminente – geralmente macrovesicular – na DHGNA em progressão tem sido um achado consistente em estudos de biópsia em série [107,108]. Possivelmente, esse processo de perda ocorre devido à capilarização dos sinusoides relacionada

à fibrose com diminuição da permeabilidade e deterioração do metabolismo das lipoproteínas [109].

Alguns estudos mostraram achados residuais sugestivos de EHNA em fígados de pacientes cirróticos que apresentavam história compatível com EHNA e biópsia prévia inequivocadamente indicativa da doença. Foi apontado que focos de macroesteatose, balonização e núcleos glicogenados podem permanecer como sinais residuais de esteatohepatite prévia [48].

A fibrose secundária a EHNA geralmente se inicia na zona acinar 3; há deposição de colágeno e outras fibras de matriz extracelular ao longo dos sinusoides e ao redor dos hepatócitos. A doença pode evoluir com pontes de fibrose e desenvolvimento de cirrose. Esta é comumente macronodular ou mista. Nessa fase, a fibrose perisinusoidal ou outras características da doença “ativa” podem ou não serem evidentes [102,105,108].

Outras lesões histológicas podem ser vistas em EHNA incluindo corpúsculos de Mallory-Denk, megamitocôndrias, núcleos glicogenados e deposição de ferro. Os corpúsculos de Mallory-Denk são inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas localizadas próximo aos núcleos de hepatócitos balonizados, na zona 3, usualmente em áreas de fibrose perisinusional. Essas inclusões estão relacionadas a aumento de atividade necroinflamatória e com maior incidência de cirrose [64,102,104].

As megamitocôndrias são inclusões intracitoplasmáticas arredondadas ou em forma de agulha, eosinofílicas, mais comumente observadas em hepatócitos com esteatose microvesicular, não restritas a uma zona específica. Sua presença em EHNA pode ser resultado da lesão por peroxidação de lipídeos [110]. Os núcleos glicogenados são núcleos vacuolados usualmente observados em hepatócitos periportais e representam achado que reforça a etiologia não alcoólica da hepatopatia, por serem raramente vistos em biópsias de esteatohepatite alcoólica. A siderose hepática, por sua vez, pode ser vista em biópsias de DHGNA. É geralmente leve e ocorre em hepatócitos periportais e/ou células retículo-endoteliais pan-acinares. A importância da deposição de ferro no tecido hepático e da genética anormal do metabolismo do ferro na patogênese e progressão da DHGNA ainda não foi elucidada [102].

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, LA; Sanderson, S; Lindor, KD; Angulo, P The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42,132-8.

2. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1836-9
3. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. An update on liver transplantation in the United States: recipient characteristics and outcome. *Clin Transpl* 1995;19-33.
4. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.
5. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
6. Heneghan MA, Zolfino T, Muiesan P, et al. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:921-8.
7. Berg T, Neuhaus R, Klein R, et al. Distinct enzyme profiles in patients with cryptogenic cirrhosis reflect heterogeneous causes with different outcomes after liver transplantation (OLT): a long-term documentation before and after OLT. *Transplantation* 2002;74:792-8.
8. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
9. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001;7:363-73.
10. Golabi P, Bush H, Stepanova M, et al. Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:1518.
11. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8
12. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
13. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
14. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Hepatology* 2019;69:564-72.

15. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
16. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1649-59.
17. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:167-228.
18. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15:310-15.
19. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:849-66.
20. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
21. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664-8.
22. Nayak NC, Jain D, Vasdev N, Gulwani H, Saigal S, Soin A. Etiologic types of end-stage chronic liver disease in adults: analysis of prevalence and their temporal changes from a study on native liver explants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1199-208.
23. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005;33:68-71.
24. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
25. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
26. Jeffers LJ, Hasan F, De Medina M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1992;15:187-90.
27. Sansonno D, Dammacco F. Antibodies to hepatitis C virus in non-A, non-B posttransfusion and cryptogenic chronic liver disease. *Lancet* 1989;2:798-9.
28. Barnes RE, Meyer RA, Gordon SC. Prevalence of anti-HCV in cryptogenic cirrhosis in a suburban Detroit community. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1001-4.

29. Diodati G, Tagger A, Bonetti TD, et al. Antibody to hepatitis C virus in cryptogenic chronic liver disease. *J Med Virol* 1991;35:151-4.
30. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 15:175-9.
31. Craig JR, Dunn AE, Peters RL. Cirrhosis associated with partial deficiency of alpha-1-antitrypsin: a clinical and autopsy study. *Hum Pathol* 1975;6:113-20.
32. Fisher RL, Taylor L, Sherlock S. Alpha-1-antitrypsin deficiency in liver disease: the extent of the problem. *Gastroenterology* 1976;71:646-51.
33. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-31.
34. Liang TJ, Baruch Y, Ben-Porath E, et al. Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology* 1991;13:1044-51.
35. Chung HT, Lai CL, Lok ASF. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:25-9.
36. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990 12;323:80-5.
37. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-86.
38. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 1993;119:110-15.
39. Yamashita K, Oketani M, Oketani K, et al. Cryptogenic severe chronic liver diseases in South Japan. *Hepatology* 1996;24:600A.
40. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, et al. Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25:1266-70.
41. Fried MW, Khudyakov YE, Smallwood GA, et al. Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and nonviral chronic liver disease. *Hepatology* 1997;25:1271-5.
42. Tagger A, Ribero ML, Larghi A, et al. Prevalence of GB virus-C/hepatitis G virus infection in patients with cryptogenic chronic liver disease and in patients with primary biliary cirrhosis or Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:484-8.

43. Charlton MR, Brandhagen D, Wiesner RH, et al. Hepatitis G virus infection in patients transplanted for cryptogenic cirrhosis: red flag or red herring? *Transplantation* 1998;65:73-6.
44. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993;104:1755-61.
45. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121-40.
46. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis* 2021;17:23-8.
47. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
48. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol* 2009;8:346-52.
49. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing?. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:40-8.
50. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
51. Liebe R, Esposito I, Bock HH, et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021;74:1455-1471.
52. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020;323:2526-8.
53. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
54. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
55. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:467-73.

56. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society Of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol* 2016;53:118-22.
57. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5888.
58. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-53.
59. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524-30.
60. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686-90.
61. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013;178:38–45.
62. Dam-Larsen, S; Becker, U; Franzmann, MB; Larsen, K; Christoffersen, P; Bendtsen, F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand. J. Gastroenterol* 2009, 44:1236-43.
63. Caldwell, SH; Crespo, DM. The spectrum expanded: Cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004, 40: 578–84.
64. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-19.
65. El-serag, HB; Tran, T; Everhart, JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
66. Loomba R, Abraham M, Unalp A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943-51.
67. Teli, MR; James, OF; Burt, AD; Bennett, MK; Day, CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995;22,1714-9.
68. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.

69. Singal, AK; Guturu, P; Hmoud, B; Kuo, YF; Salameh, H; Wiesner, RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95:755-60.
70. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg* 2012;256:624-33.
71. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:594-601.
72. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-37.
73. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VWS, et al. Fibrosis severity as a determinant of causespecific mortality in patients with Advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multinational cohort study. *Gastroenterology* 2018;155:443.
74. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.
75. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, et al. Association of histologic disease activity with progression of nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA* 2019;2:e1912565
76. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
77. Singh, S; Allen, AM; Wang, Z; Prokop, LJ; Murad, MH; Loomba, R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54.
78. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-05.
79. Carson K, Washington MK, Treem WR, Clavien PA, Hunt CM. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1997;3:174-6.
80. Czaja AJ. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:185-6.
81. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:177-8.
82. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, Boparai N. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:797-801.

83. Angelico F, Del Ben M, Francioso S, et al. Recurrence of insulin resistant metabolic syndrome following liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:99-102.
84. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15:1843-51.
85. Seo S, Maganti K, Khehra M, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:844-47.
86. Sanjeevi A, Lyden E, Sunderman B, Weseman R, Ashwathnarayan R, Mukherjee S. Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: a single-center study of 71 patients. *Transplant Proc* 2003;35:2977-80.
87. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020 24;323:1175-1183.
88. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20.
89. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-40.
90. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016;150(3):626-37.e7.
91. Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, Vidigal PVT, Ferrari TCA. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of radiology* 2018;98:82-9.
92. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016;61:1356-64.
93. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
94. Agarwal SR, Malhotra V, Sakhuja P, Sarin SK. Clinical, biochemical and histological profile of nonalcoholic steatohepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:183-6.
95. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
96. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.

97. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:330-8.
98. Vasdev N, Kakati AG, Saigal S, Nayak NC. Spectrum of histological features in nonalcoholic fatty liver disease. *Natl Med J India* 2007;20:282-7.
99. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:399-420.
100. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:481-6.
101. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2005;123:382-7.
102. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286-96.
103. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810-20.
104. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander- Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
105. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018;22:11-21.
106. Yeh M, Belt P, Brunt EM, Kowdley KV, Unalp A, Wilson L, Ferrell L. Acidophil body index may help diagnosing nonalcoholic steatohepatitis. *Modern Pathology* 2009;22:326.
107. Ratziu V, Bugianesi E, Dixon J, Fassio E, Ekstedt M, Charlotte F, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:821–30.
108. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016;65:1080-6.
109. Nosadini R, Avogaro A, Mollo F, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in cirrhosis. Evidence that hepatic uptake of gluconeogenic precursors and of free fatty acids depends on effective hepatic flow. *J Clin Endocr Metab* 1984;58:1125–32.

110. Caldwell SH, Chang CY, Nakamoto RK, Krugner-Higby L. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:595-617.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e histopatológico de pacientes com CC submetidos a TH em serviço de referência, e compará-lo com aquele observado em pacientes transplantados por cirrose hepática de etiologia conhecida, com o intuito de investigar vestígios de EHNA no grupo com CC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com CC submetidos a TH em serviço de referência;
- Investigar a presença de fatores de risco para EHNA nos pacientes submetidos a TH por CC;
- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes submetidos a TH devido a cirrose de causas conhecidas e compará-lo àquele observado nos pacientes transplantados por CC;
- Analisar a histopatologia de biópsias do fígado explantado dos dois grupos de pacientes.
- Comparar os achados histopatológicos entre os dois grupos de pacientes com ênfase nas alterações que caracterizam a EHNA.
- Estabelecer diagnóstico retrospectivo de EHNA de acordo com os novos critérios proposto no consenso de 2020² que muda a denominação de DHGNA para doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica.

² A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73:202-209.

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional transversal descritivo e analítico com inclusão retrospectiva dos casos, realizado na Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, entre 2019-2021.

Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 09112719.1.0000.514) (Anexo 1).

3.2 PACIENTES

Este estudo incluiu todos os pacientes adultos com ≥ 18 anos submetidos a TH por cirrose hepática no Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG, devido à cirrose de qualquer etiologia no período de 2008 a 2018.

Foram incluídos apenas os adultos que foram submetidos ao primeiro transplante no período citado, totalizando 387 pacientes elegíveis. Foram excluídos pacientes submetidos a TH por hepatite fulminante, CHC e metástases hepáticas de tumor neuroendócrino sem histórico de cirrose prévia, totalizando oito pacientes excluídos. Esses pacientes foram separados em dois grupos: os que foram classificados como portadores de CC; e o segundo grupo que englobou todos os pacientes com cirrose secundária à etiologia definida. Havia apenas um paciente transplantado no período com diagnóstico de EHNA, o qual foi incluído no grupo “outras etiologias”. Neste caso, foi excluído causa secundária de DHGNA, conforme critérios sugeridos pela Associação Americana de Gastroenterologia^[3].

Considerou-se doença hepática alcoólica, de acordo com diagnóstico em prontuário, que foi baseado em protocolos locais, que considera história pregressa ou atual de etilismo crônico significativo (consumo médio diário ≥ 20 g de álcool para o sexo feminino ou ≥ 30 g de álcool para o sexo masculino por pelo menos um ano). Pacientes com cirrose cuja etiologia não foi definida pelo exame histopatológico da biópsia hepática prévia ao transplante ou do fígado explantado e que não preencheram critérios laboratoriais e clínicos para os diagnósticos de HAI, CBP, CEP, síndrome de sobreposição (CBP+HAI) doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de $\alpha 1$ AT, síndrome de Budd-Chiari, doença hepática veno-oclusiva, doença hepática alcoólica ou medicamentosa, bem como hepatite C e hepatite B crônicas, foram considerados portadores de CC. Para listagem das etiologias, CBP, CEP, HAI e síndrome de

³ Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123:1705-25.

sobreposição foram agrupados como “hepatopatia autoimune”. Foi considerado o diagnóstico descrito em prontuário após toda investigação, se estivesse compatível com a propedêutica disponível.

Os dados clínicos e histopatológicos foram analisados conforme descrito a seguir.

3.3 DADOS CLÍNICOS

Foram realizadas revisão do prontuário e coleta de dados visando determinar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes. Os dados foram comparados entre os dois grupos, com ênfase nos fatores de risco para EHNA.

Foram registrados em protocolo desenvolvido especificamente para este estudo (Apêndice 1) os dados clínicos e laboratoriais descritos no prontuário referentes à primeira consulta no Ambulatório de TH do HC-UFG, incluindo dados referentes ao perfil hepático (concentrações séricas de bilirrubinas total e direta, albumina, relação normatizada internacional [RNI], gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]). Foram analisados também índice de massa corporal (IMC), níveis de *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), *very-low-density lipoprotein* (VLDL), colesterol total, triglicérides, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, creatinina, ureia, hemograma completo, alfa-feto proteína, bem como idade e sexo do paciente.

As variáveis IMC, LDL, HDL, colesterol total, triglicérides e glicemia de jejum também foram analisadas de forma dicotomizadas. Foram considerados os seguintes valores de referência:

- IMC: $<25 \text{ kg/m}^2$
- HDL: $\geq 40 \text{ mg/dL}$ para homens, $\geq 50 \text{ mg/dL}$ para mulheres
- LDL: $\leq 130 \text{ mg/dL}$
- Colesterol total: $\leq 155 \text{ mg/dL}$
- Triglicérides: $<150 \text{ mg/dL}$
- Glicemia: $<100 \text{ mg/dL}$

Em relação aos dados clínicos, foram registradas as informações referentes à presença das comorbidades HAS, DM2, obesidade e sobrepeso; à história de etilismo e idade. Considerou-se diagnóstico de HAS e DM2 se houvesse relato no prontuário destas doenças. A variável “etilismo” abrange o consumo de álcool em doses tóxicas e não tóxicas. Obesidade e sobrepeso

foram definidos como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, respectivamente⁴.

Foram registrados também todos os parâmetros referentes à definição da etiologia, que foram utilizados para confirmação do diagnóstico.

3.4 DADOS HISTOLÓGICOS

Lâminas de biópsias do fígado explantado, que estavam disponíveis no Serviço de Biópsias do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), dos pacientes arrolados no estudo foram revisadas por um único patologista experiente em histopatologia hepática que desconhecia o diagnóstico bem como quaisquer características associadas à hepatopatia de cada paciente envolvido.

A análise foi feita de forma padronizada, por meio do preenchimento de formulário (Apêndice 2) com características previamente estabelecidas, baseadas no esquema proposto por Kleiner *et al.*^[5], que foram preenchidos para cada paciente. Não houve padronização em relação ao tamanho da biópsia, pois as lâminas referentes ao fígado explantado foram confeccionadas previamente, à época do transplante de cada paciente. Apesar de tamanho variável, nenhuma lâmina foi considerável insuficiente para análise. O número de lâminas analisadas por paciente variou de 1 a 8, dependendo da disponibilidade nos arquivos.

A partir desta análise, foi calculado NAS e avaliado presença e ausência de esteatose, esteatose macrovesicular, inflamação lobular e balonização separadamente; foi avaliado também o grau de fibrose, sendo todas essas variáveis posteriormente comparadas entre os dois grupos envolvidos no estudo (CC *versus* não criptogênica). Foi considerado no presente estudo, possibilidade de diagnóstico de EHNA quando NAS apresentasse valor ≥ 3 , e improbabilidade de EHNA, se $NAS \leq 2$. Foi optado pelo ponto de corte de 3 tendo em vista a tendência de redução das características histopatológicas de EHNA em estádios de cirrose avançada, como é o caso de todos os pacientes avaliados no estudo, objetivando identificar mais pacientes que possivelmente evoluíram a partir de DHGNA para cirrose hepática. Foi avaliado também o grau de fibrose e comparado entre os dois grupos. Para esta comparação, considerou-se fibrose avançada sugestiva de cirrose (4-a, 4-b, 4-c) *versus* fibrose sem cirrose (1-a, 1-b, 1-c, 2, 3),

⁴ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii,1-253.

⁵ Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.

conforme avaliação histológica.

Não foram considerados para o estudo, dados histopatológicos referentes a fígados transplantados (casos de retransplante), apenas aqueles referentes ao primeiro fígado explantado.

3.5 DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE DHGNA

Foi considerado portador de DHGNA aqueles pacientes que possuíam diagnóstico de DM2, obesidade ou sobrepeso, associado à presença de esteatose em exame de imagem prévio ao TH ou biópsia prévia ao TH ou esteatose em revisão de lâmina de explante pós TH. Pacientes considerados portadores de obesidade ou sobrepeso de acordo com critérios baseados em IMC foram incluídos apenas se houvesse descrição clara de ausência de ascite em prontuário referente à consulta da coleta desses dados.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos dados clínicos e laboratoriais, utilizamos o *software* SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois). As variáveis qualitativas foram expressas como números e porcentagens e foram comparadas usando o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando pertinente. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão no caso de distribuição normal ou mediana e intervalo interquartílico, aqueles dados que não obedeceram à distribuição normal. A normalidade ou não de distribuição das variáveis foi definida pelo teste de Shapiro Wilk e Kolmogorov e Smirnof quando pertinente. Elas foram comparadas utilizando o Teste t de Student, no caso de comparação de médias, e o teste não paramétrico de Mann Whitney, na comparação de medianas em análise univariada. As variáveis com valor $p < 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada. A análise multivariada foi feita utilizando o modelo de regressão logística. Para análises finais considerou-se nível de significância de 5% e intervalos de confiança de 95%.

Algumas variáveis contínuas foram dicotomizadas e avaliadas e comparadas entre os dois grupos conforme valores de referência.

A segunda análise, que se refere à comparação dos dados histológicos, foi realizada utilizando o *software* RStudio, versão 3.0.3 (*A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.* <https://www.R-project.org/>). As variáveis foram comparadas utilizando teste qui-quadrado com correção de continuidade de Yates.

4 ARTIGO

ESTUDO CLÍNICO E ETIOLÓGICO DA HEPATOPATIA CRÔNICA FIBROSANTE CRIPTOGÊNICA

Luanna Silva Monteiro Menezes, MD¹, Bruno Bom Furlan², Marcela Meirelles Tozzi², Paula Vieira Teixeira Vidigal, MD, PhD³, Cláudia Alves Couto MD, PhD¹, Luciana Costa Faria, MD, PhD¹, Teresa Cristina Abreu Ferrari, MD, PhD¹

Instituições

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto e Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

²Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

³Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Endereço para correspondência: Prof. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100- Belo Horizonte, MG, Brazil.

Telefone: (31)3409-9641; (31)3409-9640

Email: tferrari@medicina.ufmg.br

RESUMO

Introdução

Cirrose criptogênica (CC) é o estágio final da doença hepática crônica fibrosante, cuja etiologia se mantém desconhecida apesar de propedêutica adequada. Apesar dos avanços dos métodos diagnósticos, a CC continua sendo prevalente e as evidências sugerem que possivelmente a hepatite autoimune (HAI) e a doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) sejam as principais etiologias – não diagnosticadas em tempo hábil – da CC. O objetivo deste estudo é investigar a possibilidade de DHGNA como causa de CC em pacientes submetidos a transplante hepático (TH) em serviço de referência em Minas Gerais.

Método

Trata-se de estudo observacional transversal com inclusão retrospectiva dos pacientes, descritivo e analítico, realizado entre 2019-2021. Foram incluídos adultos submetidos ao primeiro TH entre 2008 e 2018, totalizando 387 pacientes. Estes foram separados em dois grupos: os que foram classificados como portadores de CC e aqueles com cirrose de etiologia definida. Foram avaliados dados clínicos e laboratoriais disponíveis em prontuário, bem como lâminas de biópsias do fígado explantado, visando comparar os dois grupos, com ênfase nas características e fatores de risco para esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). O diagnóstico baseado nos novos critérios de classificação de DHGNA foi revisto nos pacientes com CC.

Resultados

A prevalência de etilismo foi menor entre pacientes do grupo CC – 14 (18,2%) pacientes *versus* 152 (51,2%) ($p < 0,001$). Os dois grupos foram semelhantes em relação aos diversos parâmetros clínicos e laboratoriais com exceção de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que foi mais frequente nos pacientes com CC (32,5% *versus* 21,3%; $p=0,003$), mesmo depois de ajuste para as outras variáveis. As características histopatológicas foram semelhantes nos dois grupos. A reavaliação do diagnóstico identificou que 11 pacientes possuíam diagnóstico de DHGNA.

Conclusão

Não foi possível determinar relação causal entre EHNA e CC neste estudo, mas a associação independente de DM2 com grupo CC pode sugerir progressão prévia de EHNA não diagnosticada para CC. Estudos adicionais são necessários para investigação dessa possibilidade.

INTRODUÇÃO

Cirrose é o estágio final de uma doença hepática fibrosante, sendo caracterizada por distorção da arquitetura do parênquima hepático e formação de nódulos regenerativos, com consequente comprometimento da função hepática e irreversibilidade do quadro [1]. Denomina-se “cirrose criptogênica” (CC) o estágio final da doença hepática crônica fibrosante, cuja etiologia se mantém desconhecida apesar de avaliações clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas adequadas e, portanto, trata-se de um diagnóstico de exclusão. Apesar de muitos avanços dos métodos diagnósticos na hepatologia, ainda se constitui causa comum dentre pacientes com indicação de transplante hepático (TH) [2,3,4].

As evidências sugerem que possivelmente a hepatite autoimune (HAI) e a doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) sejam as principais causas não diagnosticadas em tempo hábil de doenças hepáticas que evoluem para cirrose e recebem o diagnóstico de CC [1-3,5,6]. A DHGNA é a doença hepática mais comum, apresentando prevalência mundial de 25% [7-10] e representa a segunda causa de indicação de TH nos Estados Unidos da América [11]. É definida, conforme conceitos mais tradicionais, como o acúmulo de gordura hepática em 5% ou mais dos hepatócitos evidenciado pelo exame radiológico ou histológico, na ausência de etiologia coexistente da doença hepática crônica ou causa secundária de esteatose [10,12]. A ascensão na prevalência mundial bem como dos números associados à cirrose hepática por DHGNA está intimamente relacionada ao aumento da prevalência de fatores de risco, a saber, aqueles associados a distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), de tal forma, que a DHGNA é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica. Vários especialistas defendem a mudança da nomenclatura para “doença hepática associada a disfunção metabólica” [13] no intuito de trazer ao conceito da doença um critério positivo, de tal forma a não limitá-la à exclusão de outras doenças, por ser uma condição muito prevalente e que pode ocorrer concomitantemente a outras doenças [13]. O espectro da DHGNA engloba dois subtipos: fígado gorduroso não alcoólico (FGNA) e esteatohepatite não alcoólica (EHNA), que podem associar-se a fibrose e evoluir para cirrose avançada e carcinoma hepatocelular (CHC) [3]. A EHNA é considerada o estágio DHGNA caracterizado pela presença de inflamação hepática, lesão e morte celular associadas à esteatose. A DHGNA tem sido indicada em vários estudos como possível causa de CC [5,14,15] e várias evidências apontaram relação epidemiológica forte entre CC e EHNA, com maior prevalência de obesidade e diabetes entre os pacientes com CC comparado com grupos cirróticos controle, sugerindo uma possível relação causal [16-19].

Nesse contexto, é que se insere o presente estudo, cujo objetivo fundamental foi investigar a possibilidade de EHNA como causa de CC, uma vez que há escassez de dados no Brasil a

respeito de avaliação epidemiológica de pacientes portadores de CC, bem como revisão etiológica. Além disso, especificamente, em Minas Gerais, CC continua sendo uma causa prevalente de TH e, paralelamente, EHNA continua sendo diagnóstico pouco comum entre pacientes submetidos a TH, a despeito do aumento do conhecimento sobre a doença, da prevalência de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento e da tendência aumentada de indicação de TH por EHNA em países ocidentais [4,20].

MÉTODO

Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional transversal descritivo e analítico com inclusão retrospectiva dos casos, realizado na Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Belo Horizonte, Brasil, entre 2019-2021.

Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 09112719.1.0000.514).

Pacientes

Este estudo incluiu todos os pacientes adultos com idade ≥ 18 anos submetidos a TH por cirrose hepática de qualquer etiologia no Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFGM, no período de 2008 a 2018, para os quais havia disponibilidade dos dados clínicos e laboratoriais a serem coletados no prontuário.

Foram incluídos apenas os adultos que foram submetidos ao primeiro transplante no período citado, totalizando 387 pacientes elegíveis. Esses pacientes foram separados em dois grupos: os que foram classificados como portadores de CC e aqueles com cirrose de etiologia definida. Considerou-se doença hepática alcoólica, quando havia história de consumo significativo de álcool, conforme protocolo local. Pacientes com cirrose cuja etiologia não foi definida pelo exame histopatológico da biópsia hepática prévia ao transplante ou do fígado explantado e que não preencheram critérios laboratoriais e clínicos para os diagnósticos de HAI, colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP), síndrome de sobreposição, doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1 antitripsina ($\alpha 1AT$), síndrome de Budd-Chiari, doença hepática veno-oclusiva, doença hepática alcoólica ou medicamentosa, bem como hepatite C e hepatite B crônicas, foram considerados portadores de CC. Para a análise, considerou-se HAI, CBP e CEP como “hepatopatia autoimune”. Foi considerado o diagnóstico descrito em prontuário se estivesse compatível com a propedêutica disponível.

Dados clínicos

Foram realizadas revisão do prontuário e coleta de dados visando determinar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes. Os dados foram comparados entre os dois grupos, com ênfase nos fatores de risco para EHNA.

Foram registrados em protocolo desenvolvido especificamente para este estudo, os dados clínicos e laboratoriais descritos no prontuário referentes à primeira consulta no Ambulatório de TH do HC-UFMG, que estão dispostos no Quadro 1. Obesidade e sobrepeso foram definidos como índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² e IMC ≥ 25 kg/m², respectivamente [12,13]. As variáveis referentes aos parâmetros laboratoriais relacionados à disfunção metabólica foram avaliadas como variável contínua e, também, dicotômica. Esta análise dicotômica foi feita de acordo com valores de referência de cada variável.

As etiologias foram conferidas de acordo com os dados disponíveis.

Quadro 1 – Dados clínicos/laboratoriais coletados

Características clínicas	Dados laboratoriais		
Sexo	Hemoglobina	LDL*	AST
Etilismo	Leucócitos	HDL*	ALT
DM2	Plaquetas	VLDL*	FA
HAS	Ureia	Colesterol total*	GGT
Obesidade	Creatinina	Triglicérides*	BT
Idade	Albumina	Glicemia*	BD
IMC*		A1C*	Proteínas totais

*Variáveis avaliadas de forma dicotômica (normal x alterada) e contínua.

A1C: hemoglobina glicada; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BD: bilirrubinas diretas; BT: bilirrubinas totais; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamil transferase; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: *high density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal; LDL: *low density lipoprotein*; RNI: relação normatizada internacional; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; VLDL: *very-low-density lipoprotein*.

Dados histológicos

Lâminas de biópsias do fígado explantado, que estavam disponíveis no Serviço de Biópsias do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, dos pacientes arrolados no estudo foram revisadas por um único patologista experiente em histopatologia hepática de forma cega.

A análise foi padronizada, por meio do preenchimento de formulário com características

previamente estabelecidas, baseadas no esquema proposto por Kleiner *et al.* [12], que foram preenchidos para cada paciente. Não houve padronização em relação ao tamanho da biópsia, pois as lâminas referentes ao fígado explantado foram confeccionadas previamente, à época do TH de cada paciente. Apesar de tamanho variável, nenhuma lâmina foi considerável insuficiente para análise. O número de lâminas analisadas por paciente variou de uma a oito, dependendo da disponibilidade nos arquivos.

A partir desta análise, foi calculado o escore de atividade da DHGNA (NAS), avaliado o estágio de fibrose, sendo posteriormente comparados entre os dois grupos do estudo (CC *versus* não criptogênica). Foi considerado no presente estudo, possibilidade de diagnóstico de EHNA quando NAS apresentasse valor ≥ 3 , e improbabilidade de EHNA, se $NAS \leq 2$. Quanto ao grau de fibrose, considerou-se fibrose avançada sugestiva de cirrose (4-a, 4-b, 4-c) *versus* fibrose não sugestiva de cirrose (1-a, 1-b, 1-c, 2, 3), conforme avaliação histológica. Também foram avaliadas separadamente as características histológicas que compõem NAS – esteatose, balonização e inflamação intralobular – e esteatose macrovesicular, quanto à presença *versus* ausência e os dados foram comparados entre os grupos.

Foi também revisto o diagnóstico dos pacientes portadores de CC, na busca de DHGNA, de acordo com os novos critérios propostos [13]. Foi considerado portador de DHGNA aqueles pacientes que possuíam diagnóstico de DM2 e/ou obesidade/sobrepeso, associado à presença de esteatose em exame de imagem, biópsia prévia ao TH, ou esteatose em revisão de lâmina de explante pós TH. Pacientes considerados portadores de obesidade ou sobrepeso de acordo com critérios baseados em IMC foram incluídos apenas se houvesse descrição clara de ausência de ascite em prontuário referente à consulta da coleta desses dados.

Análise estatística

Para a análise estatística dos dados clínicos, utilizou-se o *software* SPSS, versão 23 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). As variáveis qualitativas foram expressas como números e porcentagens e foram comparadas usando o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando pertinente. A normalidade ou não de distribuição das variáveis foi definida pelo teste de Shapiro Wilk e Kolmogorov e Smirnof quando pertinente.

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, no caso de distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartilico, para dados que não obedeceram à distribuição normal. Foram comparadas utilizando o Teste t de Student, no caso de comparação de médias, e o teste não paramétrico de Mann Whitney, na comparação de medianas em análise univariada. As variáveis com valor $p < 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para a análise

multivariada. A análise multivariada foi feita utilizando o modelo de regressão logística. Para análises finais considerou-se nível de significância de 5% e intervalos de confiança de 95%.

A segunda análise, que se refere à comparação dos dados histológicos, foi realizada utilizando o *software RStudio*, versão 3.0.3 (*A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>*). As variáveis foram comparadas utilizando teste qui-quadrado com correção de continuidade de Yates.

RESULTADOS

Características clínicas

Foram coletados dados referentes a 387 pacientes submetidos a TH no HC-UFMG no período de 2008 a 2018. Dentre todos os participantes, 118 (30,5%) eram mulheres e 269 (69,5%), homens; 79 (20,4%) pacientes possuíam CC e 308 (79,6%) eram cirróticos com etiologia definida, sendo as etiologias mais comuns: cirrose etanólica (125; 32,3%), cirrose por hepatite C crônica (76; 19,6%) e o grupo de hepatopatias autoimunes (69; 17,8%), sendo essas porcentagens relativas ao número total de transplantes. Sendo assim, a etiologia criptogênica foi o segundo diagnóstico mais comum; as demais frequências estão registradas na Tabela 1.

Tabela 1. Frequência em número absoluto e porcentagem de cada etiologia de cirrose dos pacientes incluídos

Etiologia	Frequências (N, %)
Cirrose Criptogênica	79 (20,4%)
Outras Etiologias	
Cirrose etanólica	125 (32,3%)
Cirrose pós-viral C	76 (19,6%)
Hepatopatia auto-imune	69 (17,8%)
Cirrose pós-viral B	19 (4,9%)

Síndrome de Budd-Chiari	7 (1,8%)
Doença de Caroli	4 (1,0%)
Deficiência de alfa 1 antitripsina	2 (0,5%)
Atresia de Vias Biliares	1 (0,3%)
Cirrose biliar secundária	1 (0,3%)
Doença de Wilson	1 (0,3%)
Hemocromatose	1 (0,3%)
EHNA	1 (0,3%)
Oxalose	1 (0,3%)
Total	387 (100%)

EHNA: esteatohepatite não alcoólica, N: número absoluto; % (porcentagem referente ao total de casos).

Em relação ao uso de bebidas alcoólicas, 166 (42,9%) foram considerados etilistas, sendo incluídos dentro dessa classificação, pacientes que faziam uso de bebida alcoólica em doses tóxicas ou não; 89 (23,0%) eram diabéticos, 77 (19,9%) eram hipertensos e 70 (18,1%), obesos. Dentre os pacientes classificados como portadores de CC, 51 (64,6%) eram homens e 28 (35,4%), mulheres; essa proporção no grupo de etiologias definidas é 218 (70,8%) e 90 (29,2%), respectivamente. Os demais dados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estratificadas de acordo com a etiologia da cirrose

Variáveis	Cirrose Criptogênica N=79	Outras Etiologias N=308
Sexo		
Masculino	51/79 (64,6)	218/308 (70,8)
Feminino	28/79 (35,5)	90/308 (29,2)
Etilismo	14/77 (18,2)	152/297 (51,2)
DM2	25/77 (32,5)	64/300 (21,3)
HAS	18/79 (22,8)	59/299 (19,7)
Obesidade	19/79 (24,1)	51/307 (16,6)

Idade (anos)	61,0 [51,1/69,1]	59,2 [50,1/65,0]
IMC	26,29 [23,59-29,86]	25,67 [22,79-29,07]
Hb	12,3 ± 2,2	12,1 ± 2,1
Leucócitos	5050 [3215-6000]	4.700 [3560-6080]
Plaquetas	76000 [51500-101500]	81000 [55000-129000]
Ureia	29,00 [22,38-41,25]	30,00 [22,00-42,75]
Creatinina	0,82 [0,67-1,10]	0,90 [0,71-1,10]
LDL	90,0 [64,1-118,0]	84,0 [65,0-111,9]
HDL	45,0 [33,0-57,0]	44,0 [33,0-56,0]
VLDL	16,0 [12,5-23,0]	16,0 [12,0-23,0]
Colesterol total	154,0 [122,0-180,0]	151,0 [125,0-181,0]
Triglicérides	100,0 [68,8-153,0]	87,0 [66,0-131,0]
AST	58,5 [42,7-77,3]	63,5 [42,0-102,0]
ALT	44,5 [29,5-57,0]	45,5 [31,0-75,3]
FA	157,9 [101,5-229,8]	163,0 [103,0-250,0]
GGT	104,5 [62,0-240,0]	94,5 [47,8-196,0]
BbT	3,0 [1,9-4,9]	2,6 [1,5-4,5]
BD	1,3 [0,5 -2,1]	1,0 [0,5-2,1]
Albumina	3,3 [3,0-3,6]	3,2 [2,9-3,7]
RNI	1,6 [1,3-2,0]	1,5 [1,3-1,8]
Glicemia	90,5 [82,3-114,5]	91,0 [82,0-107,3]
A1C	5,8 [5,2-6,8]	5,4 [4,9-6,7]

-n/N: número total para os quais havia dados disponíveis

-Valores estão expressos como média +/- o desvio padrão; mediana [intervalo interquartil] ou números absolutos e relativos.

- A1C: hemoglobina glicada; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BD: bilirrubina direta; BbT: bilirrubinas totais; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamilttransferase; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Hb: hemoglobina; HDL: *high-density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal; LDL: *low-density lipoprotein*; RNI: razão normalizada internacional; VLDL: *very-low-density lipoprotein*.

A avaliação de sexo em relação à etiologia não apresentou diferença entre os dois grupos ($p=0,284$). A prevalência de etilismo foi menor entre pacientes do grupo CC – 14 (18,2%) pacientes *versus* 152 (51,2%) ($p<0,001$). Os fatores de risco associados à síndrome metabólica foram analisados separadamente; a presença de DM2 foi mais frequente nos pacientes com CC (32,5% *versus* 21,3%; $p=0,003$); HAS apresentou frequência semelhante entre os grupos (19,7% em pacientes com cirrose de etiologia definida *versus* 22,8% com CC, $p=0,549$); as medianas de IMC foram semelhantes entre os grupos CC (26,3 kg/m²) e com etiologia determinada (25,7 kg/m²) ($p=0,701$). À análise multivariada, duas variáveis permaneceram independentemente associadas à presença de CC, a saber, ausência de etilismo e presença de

DM2. A análise estatística das demais características não mostrou associação com etiologia (Tabela 3). Foi realizada análise paralela comparando os dois grupos quanto à variável “etilismo”, porém retirando-se os pacientes cirróticos por etiologia etanólica do grupo de pacientes com etiologias definidas, não houve associação entre “etilismo” e “grupo” ($p=0,983$).

Tabela 3. Modelo de regressão logística para análise de associação das variáveis com cirrose criptogênica

Características	Análise univariada		Análise multivariada	
	RC (IC 95%)	Valor de P	RC (IC 95%)	Valor de p
Sexo	1,33 (0,79-2,24)	0,284	-	-
Etilismo	0,21 (0,11- 0,39)	<0,001	0,18 (0,10-0,35)	<0,001
DM2	1,77 (1,02- 3,08)	0,040	2,45 (1,34-4,46)	0,003
HAS	1,20 (0,66-2,18)	0,549	-	-
Obesidade	1,59 (0,88-2,89)	0,126	1,17 (0,91-1,50)	0,223
Idade		0,101	1,01 (0,99-1,01)	0,659
IMC	0,04 (0,00-3,31)	0,194	1,01 (0,98-1,02)	0,701
Hb	1,01 (0,99-1,02)	0,625	-	-
Leucócitos	0,99 (0,95-1,03)	0,504	-	-

Plaquetas	0,55 (0,26-1,17)	0,118	1,08 (0,89-1,31)	0,436
Ureia	1,00 (0,99-1,00)	0,905	-	-
Creatinina	1,11 (0,96-1,29)	0,125	1,11 (0,96-1,29)	0,156
LDL	1,00 (0,99-1,00)	0,630	-	-
HDL	1,00 (0,99-1,01)	0,563	-	-
VLDL	1,01 (0,99-1,02)	0,771	-	-
Colesterol total		0,991	-	-
Triglicérides	1,00 (1,00-1,00)	0,144	1,00 (1,00-1,00)	0,152
AST		0,249	-	-
ALT	1,00 (0,99-1,00)	0,269	-	-
FA		0,648	-	-
GGT		0,285	-	-
BT		0,173		
BD		0,467	-	-
Albumina		0,920	-	-
RNI	1,03 (0,85-1,25)	0,367	-	-
Glicemia	1,00 (0,99-1,00)	0,907	-	-
A1C	1,07 (0,99-1,14)	0,336	-	-

- A1C: hemoglobina glicada; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BD: bilirrubina direta; BbT: bilirrubinas totais; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamilttransferase; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Hb: hemoglobina; HDL: *high-density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal; LDL: *low-density lipoprotein*; RNI: razão normalizada internacional; VLDL: *very-low-density lipoprotein*

A análise das variáveis categóricas não mostrou diferença entre os dois grupos. Os dados e resultados das análises estão dispostos nas tabelas 4 e 5.

As variáveis HDL, LDL, VLDL, colesterol total apresentaram aproximadamente 21% de dados omissos; a variável hemoglobina glicada, 60%.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estratificadas de acordo com a etiologia da cirrose, avaliadas de forma dicotômica

Variáveis	Cirrose Criptogênica N=79	Outras Etiologias N=308
IMC		
<25 mg/dL	29/79 (36,7)	127/307 (41,4)
≥25 mg/dL	50/79 (63,3)	180/307 (58,6)
LDL		
<130 mg/dL	55/68 (80,9)	204/239 (85,4)
≥130 mg/dL	13/68 (19,1)	35/239 (14,6)
HDL		
<VR*	39/67 (58,2)	133/241 (55,2)

\geq VR*	28/67 (41,8)	108/241 (44,2)
Colesterol total		
<155 mg/dL	33/66 (50,0)	133/240 (55,4)
\geq 155 mg/dL	33/66 (50,0)	107/240 (44,6)
Triglicérides		
\leq 150 mg/dL	46/62 (74,2)	195/238 (81,9)
>150 mg/dL	16/62 (25,8)	43/238 (18,1)
Glicemia		
<100 mg/dL	47/72 (65,3)	200/299 (66,9)
\geq 100 mg/dL	25/72 (34,7)	99/299 (33,1)

*Considerou-se valor de referência de HDL \geq 40 mg/dL para homens e \geq 50 mg/dL para mulheres
HDL: *high-density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal; LDL: *low-density lipoprotein*; VR: valor de referência.

Tabela 5. Modelo de regressão logística para análise de associação das variáveis com cirrose criptogênica

Características	Análise univariada	Análise Multivariada	
	Valor de P	RC (IC 95%)	Valor de p
IMC	0,452	-	-
LDL	0,370	-	-
HDL	0,659	-	-
Colesterol total	0,434	-	-
Triglicérides	0,172	0,71 (0,35-1,45)	0,356
Glicemias	0,795	-	-

RC: razão de chances; HDL: *high-density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal; LDL: *low-density lipoprotein*.

Em relação às características histopatológicas, a análise referente às variáveis NAS, fibrose, presença de esteatose, esteatose macrovesicular, inflamação lobular e balonização não mostrou diferença significativa entre os grupos CC e cirrose por etiologia definida, conforme evidenciado na Tabela 6. Não foram encontradas 77 lâminas de fígado explantado para revisão, o que corresponde a 19,9% do total de pacientes.

Tabela 6. Comparação das características histológicas entre os grupos

Variáveis	Cirrose criptogênica	Outras Etiologias	Valor de p
Esteatose presente	22 (32,4%)	59 (24,2%)	0,229
Esteatose macrovesicular	15 (22,1%)	52 (21,3%)	1
Inflamação lobular	18 (26,5%)	75 (30,7%)	0,596

Balonização	43 (63,2%)	147 (60,2%)	0,759
NAS ≥ 3	17 (25,0%)	53 (21,7%)	0,683
NAS ≤ 2	51 (75,0%)	191 (78,3%)	
Fibrose ≥ 4	63 (92,6%)	235 (96,3%)	0,348
Fibrose ≤ 3 ou sem fibrose	5 (7,4%)	9 (3,7%)	

NAS: *Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score*. -Valores estão expressos em números absolutos e relativos.

Dentre os pacientes classificados como portadores de CC, a reavaliação do diagnóstico baseando-se nos novos critérios de classificação de doença hepática associada à disfunção metabólica, identificou que 11 pacientes possuíam diagnóstico de DHGNA. Dentre esses 11 pacientes, seis eram portadores de DM2, três apresentavam obesidade e dois, sobrepeso. Todos eles apresentavam exame de imagem prévio, biópsia hepática prévia ao TH ou biópsia de fígado explantado com evidência de esteatose hepática.

DISCUSSÃO

Neste estudo, compararam-se características clínicas, laboratoriais e histopatológicas entre dois grupos de pacientes submetidos a TH entre 2008 e 2018 no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – aqueles com diagnóstico de CC e os portadores de cirrose por etiologias definidas. Foram investigadas possíveis associações dessas características com a etiologia da cirrose, com especial foco em fatores de risco para EHNA. A associação independente de DM2 com o desfecho CC encontrada no estudo reforça a hipótese de que parte dos pacientes com diagnóstico de CC poderia ser, na verdade, EHNA avançada não identificada. Por outro lado, a falta de associação do NAS e de quaisquer características histopatológicas avaliadas e de outras variáveis que constituem fator de risco para EHNA, com a etiologia criptogênica enfraquece a hipótese.

Como já foi exposto, vários estudos apontaram para a tendência de pacientes portadores de EHNA, que tenha sido diagnosticada em fase de atividade, e que progridem para fibrose avançada, apresentarem características indiferenciadas de quaisquer outras etiologias de cirrose em exame histopatológico [21-26]. Mesmo diante do conhecimento dessa evolução mais provável de EHNA, foi optado no presente estudo por investigar lâminas de fígados com cirrose avançada por haver evidências de que algumas características residuais podem permanecer [27]. Utilizamos o escore de atividade já validado “NAS”, a análise de seus parâmetros isolados e de esteatose macrovesicular, bem como estágio de fibrose para comparar os grupos “CC” *versus*

“cirrose por etiologia definida”. É importante ressaltar que a análise e comparação do estágio de fibrose entre os grupos no presente estudo apresenta limitações, visto que foram selecionados pacientes transplantados por doença hepática terminal e, por isso, espera-se que apresentem fibrose avançada. Embora NAS não tenha sido formalmente validado como um escore para diagnóstico de EHNA, ele foi utilizado no presente estudo como forma de reconhecer EHNA, por ser critério objetivo para análise e, de forma geral, aceito para auxiliar no diagnóstico [28]. Foi optado pelo ponto de corte de 3, tendo em vista que pontuações 3 e 4 tornam EHNA um diagnóstico possível, atrelado ao fato de que as análises foram feitas em biópsia de fígado com doença terminal, ou seja, com menor probabilidade de evidenciar características mais específicas de EHNA. Como o escopo do estudo era investigar características histopatológicas e clínicas que sugerissem a doença, e não necessariamente um diagnóstico de certeza, foi acordado que o limiar de 3 seria pertinente. Não foi encontrada diferença na avaliação do NAS e estágio de fibrose, bem como das outras características histológicas separadas, na comparação de biópsias do fígado explantado entre os dois grupos envolvidos. Caso parte dos pacientes com CC tenham evoluído a partir de EHNA, os achados seguem a história natural de EHNA: perda de características histológicas típicas da doença de base em fases mais avançadas de hepatopatia fibrosante. Assim, NAS e a avaliação de presença de esteatose, esteatose macrovesicular, inflamação lobular ou balonização não se apresentaram, neste estudo, como uma ferramenta útil para auxiliar no diagnóstico etiológico da CC. Possivelmente, a análise de lâminas de biópsias de pacientes já em estágio avançado de hepatopatia contribuiu para esse achado. Biópsias de fígados com doença hepática em atividade poderiam ser mais úteis para essa diferenciação. Entretanto, esta análise seria inviável devido à indisponibilidade de biópsia hepática pré-TH para a maioria dos participantes: 67 (84,8%) pacientes do grupo CC não possuíam biópsia prévia ao transplante; dos 12 pacientes submetidos à biópsia em fase pré-TH, todos possuíam fibrose moderada a cirrose, sem achados compatíveis com alguma etiologia específica (dados não apresentados). Ou seja, há limitação relacionada à ausência de dados antes do TH para melhor esclarecimento de possíveis etiologias subjacentes.

Em relação às análises dos dados clínicos e laboratoriais, houve maior prevalência de DM2 em pacientes portadores de CC quando se comparou com aqueles com diagnóstico de cirrose por etiologias definidas. A associação independente de DM2 com o grupo CC pode sugerir que parte dos pacientes com CC podem ter progredido a partir de DHGNA/EHNA, por ser um dos principais fatores de risco para ocorrência da doença. Em contrapartida, não foi encontrada diferença entre os dois grupos quando avaliadas as variáveis obesidade e dados do perfil lipídico (LDL, HDL, VLDL, colesterol total, triglicérides). A obesidade está intimamente relacionada

ao desenvolvimento de outras doenças metabólicas, sobretudo resistência insulínica e DM2, que são fatores de risco, juntamente com dislipidemia, para ocorrência de EHNA. Embora a diferença não tenha sido significativa na análise de “obesidade”, observa-se uma tendência de maior prevalência no grupo “CC”. O fato de os dados registrados terem sido coletados na primeira consulta no Ambulatório de Transplante Hepático pode ter contribuído para uma subestimação deste dado, pois os pacientes já se encontravam em estágio terminal da doença hepática e, muitas vezes, em estado de consumpção. Por outro lado, uma vez que obesidade e sobrepeso foram definidos baseados no IMC, calculado a partir do peso e altura, podem estar enviesados, pois não foi levado em conta a presença de ascite; ou seja, se o paciente possuísse ascite, seu peso estaria superestimado, influenciado no diagnóstico dessas comorbidades. Além disso, o número alto de dados omissos possivelmente exerceu influência nas inferências estatísticas.

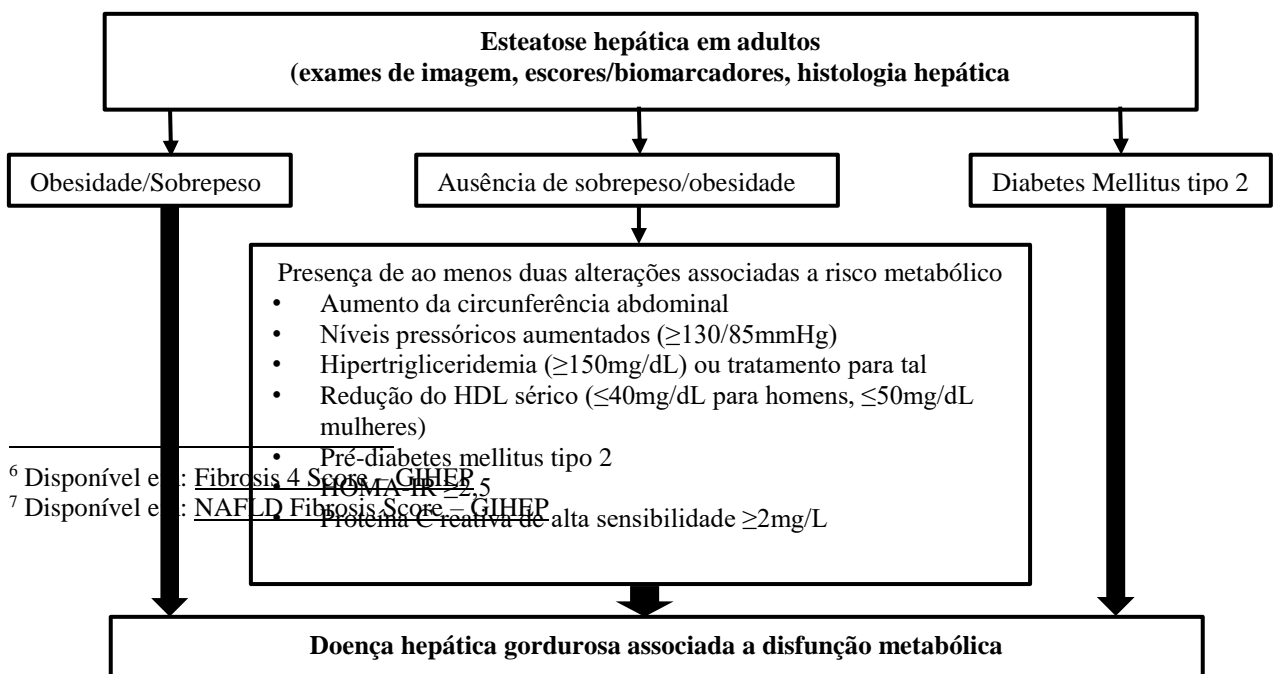
O diagnóstico de DHGNA, conforme conceitos mais tradicionais, requer a exclusão das causas secundárias de esteatose/esteatohepatite e de consumo de álcool >210 g para homens e ≥ 140 g para mulheres por semana, cronicamente [29]. O consumo de álcool acima desses limites em pacientes com diagnóstico de hepatopatia sugere etiologia alcoólica. A relação entre álcool e lesão hepática depende de vários cofatores (tipo de bebida alcoólica, padrões de consumo, duração da exposição, suscetibilidade individual/genética). Especificamente, os pacientes que consomem quantidades moderadas de álcool podem ainda estar predispostos a DHGNA na presença de fatores de risco metabólicos [30]. A análise de etilismo no presente estudo mostrou baixa prevalência no grupo “CC” quando comparado ao segundo grupo. Quando excluídos os pacientes que certamente o álcool foi causa direta da cirrose hepática, a prevalência de etilismo se tornou muito semelhante entre os dois grupos, evidenciando que a ausência de etilismo mostrou associação com CC por efeito da presença de pacientes com cirrose etanólica no grupo “cirrose por etiologias determinadas”. Não se pode, assim, inferir que o consumo de álcool, mesmo em doses consideradas não hepatotóxicas, tenha alguma associação com desenvolvimento de certa etiologia. Cabe comentar também que consumo de álcool abaixo dos valores referidos acima para homens e mulheres representa prerrogativa para diagnóstico de DHGNA; portanto, a associação independente entre ausência de consumo de álcool e CC pode se constituir em viés de incorporação.

A necessidade de rastreio da DHGNA em pacientes de risco, sobretudo portadores de DM2 e obesidade, tem sido questionada devido aos elevados custos diretos e indiretos dos testes, ao baixo valor preditivo dos testes não invasivos, aos riscos da biópsia hepática e à falta de tratamento eficaz [31-34]. Entretanto, a identificação de progressão de DHGNA fornece

informações prognósticas importantes e aponta para risco aumentado de progressão da fibrose, cirrose e complicações associadas, indicando necessidade de acompanhamento mais próximo e, potencialmente, de instituição de terapia mais intensiva. A fibrose, por sua vez, é o fator prognóstico mais importante na DHGNA e está relacionada à evolução para fibrose avançada e cirrose, além de morte [23,35]. Os parâmetros clínicos, bioquímicos ou exames de imagem não permitem distinguir EHNA de FGNA com precisão até o momento [31,32,36-38]. A ressonância magnética tem sido usada em ensaios clínicos para quantificar depósito de gordura hepática em pacientes com DHGNA e constitui uma ferramenta promissora para tal [39]. A elastografia por ressonância magnética tem se mostrado útil na predição de fibrose avançada e evidências sugerem que a técnica pode ser comparável à biópsia para esta avaliação [40,41]. Na suspeita de fibrose por meio de avaliação clínica, escores validados, como “*fibrosis-4 score*”⁶ e “*NAFLD fibrosis score*”⁷ [42], além dos métodos elastográficos, sendo recomendado que se pondere a realização de biópsia, sobretudo para diagnósticos diferenciais, considerando as implicações clínicas já citadas. A biópsia também pode ser útil no monitoramento da progressão da fibrose, o que é sugerido pelas associações europeia e americana [32,33]. Nesse sentido, a biópsia hepática é essencial para se firmar o diagnóstico de EHNA e é o único procedimento que diferencia de forma confiável FGNA de EHNA, apesar das limitações relacionadas à variabilidade amostral [25,36,43].

Devido à alta prevalência da DHGNA e grande potencial de impacto do ponto de vista de saúde pública, tendo em vista a possibilidade de evolução para cirrose hepática, além da mudança da terminologia para “doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica”, especialistas têm sugerido também a mudança de critérios diagnósticos, como exposto na Figura 1.

Figura 1. Novos critérios diagnósticos propostos para definição de doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica



HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment of insulin resistance*
Adaptado de: *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement*. J Hepatol 2020; 73(1):202-209.

Tal definição fortalece a hipótese de que parte dos pacientes transplantados por CC pode ter evoluído a partir de DHGNA. Por meio desses critérios, foram identificados 11 pacientes que possuíam cirrose hepática por DHGNA e não CC, como previamente definido.

A identificação de pacientes transplantados por EHNA não diagnosticada previamente tem importância prognóstica, uma vez que é sabido que a doença pode recorrer em enxertos hepáticos [44-53]. Além disso, pacientes com EHNA primária estão em maior risco de eventos cardiovasculares [23] e necessitam de intervenção não medicamentosa e, quando bem indicado, medicamentosa, no pós-TH.

De forma geral, no nosso meio, os diagnósticos de hepatopatia são tardios, já em fase avançada da doença, o que contribui, por exemplo, para as altas taxas de pacientes com CC em fila de TH. O diagnóstico tardio pode estar relacionado ao fato de se tratar de doença com evolução indolente e assintomática, além de ter como fator etiológico, comorbidades muitas vezes negligenciadas. Diante da prevalência mundial de DHGNA e de desfechos, não apenas hepáticos, aos quais os fatores de risco associados à síndrome metabólica podem predispor, se torna imperativo orientação sistemática e tratamento não medicamentoso e medicamentoso, quando adequado, desses pacientes.

Não foi possível determinar neste estudo se, de fato, pacientes com CC possuíam EHNA não diagnosticada no passado, sobretudo devido à falta de dados e ausência de biópsias em provável fase de atividade da doença, como já exposto, que constituem as principais limitações desta pesquisa. É plausível, entretanto, tendo em vista a tendência de aumento nos diagnósticos de EHNA em países ocidentais, associada a aumento da prevalência de síndrome metabólica, que EHNA seja uma etiologia de CC subdiagnosticada no nosso meio; e, atrelado ao achado de maior prevalência de DM2 no grupo CC após ajuste para as demais variáveis, também é plausível inferir que parte dos pacientes submetidos a TH no HC-UFMG não tenha tido diagnóstico em tempo hábil e que seja possivelmente EHNA.

CONCLUSÃO

CC é diagnóstico de hepatopatia crônica avançada após exclusão de etiologias mais comuns. Apesar da evolução dos métodos diagnósticos, continua sendo causa importante de cirrose. No presente estudo não foi possível determinar relação causal entre CC e EHNA, mas a presença de DM2, que é fator de risco bem estabelecido para desenvolvimento e progressão de DHGNA, mostrou associação independente com grupo CC, o que pode sugerir progressão prévia de EHNA não diagnosticada para CC. A revisão do diagnóstico conforme novos critérios propostos, identificou 11 pacientes com DHGNA. Estudos adicionais em fase mais precoce da hepatopatia crônica fibrosante criptogênica são necessários para se investigar a possibilidade de EHNA se constituir em causa de cirrose criptogênica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, LA; Sanderson, S; Lindor, KD; Angulo, P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42,132-8.
2. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1836-9
3. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. An update on liver transplantation in the United States: recipient characteristics and outcome. *Clin Transpl* 1995;19-33.
4. Golabi P, Bush H, Stepanova M, et al. Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:1518
5. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
9. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of

- illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Hepatology* 2019;69:564-72.
10. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
 11. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1649-59.
 12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
 13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
 14. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664-8.
 15. Nayak NC, Jain D, Vasdev N, Gulwani H, Saigal S, Soin A. Etiologic types of end-stage chronic liver disease in adults: analysis of prevalence and their temporal changes from a study on native liver explants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1199-208.
 16. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
 17. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664-8.
 18. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ: Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
 19. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
 20. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-53.
 21. Teli, MR; James, OF; Burt, AD; Bennett, MK; Day, CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
 22. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver

- disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
23. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis.* 2018;22:11-21.
 24. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016 May 20;17:774.
 25. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016;65:1080-6.
 26. Ratziu V, Bugianesi E, Dixon J, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:821-30.
 27. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol* 2009;8:346-52.
 28. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810-20.
 29. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 Oct 28;20:14626-41.
 30. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
 31. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57
 32. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59:1121-40.
 33. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis* 2021;17:23-8.
 34. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:467-73.

35. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54
36. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20.
37. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007-19.
38. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
39. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-40.
40. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-37
41. Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, Vidigal PVT, Ferrari TCA. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of radiology* 2018;98:82-9.
42. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016;61:1356-64.
43. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
44. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001;7:363-73.
45. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-05.
46. Carson K, Washington MK, Treem WR, Clavien PA, Hunt CM. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1997;3:174-6.
47. Czaja AJ. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:185-6.

48. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:177-8.
49. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:797-801.
50. Angelico F, Del Ben M, Francioso S, et al. Recurrence of insulin resistant metabolic syndrome following liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:99-102.
51. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15:1843-51.
52. Seo S, Maganti K, Khehra M, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:844-47.
53. Sanjeevi A, Lyden E, Sunderman B, Weseman R, Ashwathnarayan R, Mukherjee S. Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: a single-center study of 71 patients. *Transplant Proc* 2003;35:2977-80.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo tem como grande diferencial representatividade acerca da epidemiologia de TH em Minas Gerais, uma vez que foi feita em centro de referência do Estado e incluiu os pacientes submetidos a TH ao longo de 10 anos. A baixa prevalência de EHNA chama a atenção por não seguir a tendência de vários países, sobretudo EUA, de aumentos de casos desta hepatopatia como causa de cirrose – tendência intimamente relacionada ao aumento da prevalência de fatores de risco associados a EHNA, a saber, obesidade, DM2 e síndrome metabólica, por exemplo.

A associação independente da presença de DM2 ao grupo CC sugere possível relação com EHNA não diagnosticada previamente; entretanto, este estudo não foi definitivo para estabelecer relação causal entre EHNA e CC. As principais limitações do estudo se referem à ausência de dados – grande número de dados omissos, sobretudo aqueles relacionados aos fatores de risco para EHNA, além de ausência de biópsia prévia ao estágio de fibrose avançada da maior parte dos pacientes portadores de CC, o que impossibilitou a análise desta como parte do método do estudo. Além disso, os dados coletados se referem à primeira consulta de TH, o que pode se comportar como viés de informação, porque pode não refletir a realidade metabólica do paciente antes do estabelecimento da cirrose propriamente dita.

Em relação à variável etilismo, considerou-se a presença dela, o relato em prontuário, não levando em conta a dose e tipo de bebida, devido à ausência desses dados. É sabido que os pacientes que apresentavam ingestão de dose tóxica – baseado nos critérios já expostos neste trabalho – foram considerados pelo grupo de TH do HC-UFMG como portadores de cirrose etanólica. Dessa forma, infere-se que aqueles pacientes alocados em quaisquer outros grupos que apresentavam história de etilismo não se enquadravam nos critérios de possibilidade de evolução para cirrose por álcool.

O conhecimento e reconhecimento de EHNA como causa de hepatopatia fibrosante avançada é importante para possível mudança de desfechos hepáticos – cirrose hepática, complicações associadas à cirrose e TH – bem como cardiovasculares, uma vez que EHNA é considerada o “componente hepático da síndrome metabólica” e os pacientes estão em maior risco de evoluírem com complicações cardiovasculares também. A identificação de EHNA impõe tratamentos intensivos relacionados a mudança de estilo de vida, que embora ainda limitados, podem alterar o curso natural da doença.

APÊNDICES

Apêndice 2 – Registro dos achados histopatológicos de biópsias de fígados explantados⁸

Número da biópsia:									
Prontuário/ID									
ESTEATOSE									
Grau	1 (<5%)	2 (5-33%)	3 (>66%)						
Localização	zona 1	Zona 2	zona 3	Panacinar					
Esteatose microvesicular	Ausente	Presente							
Esteatose macrovesicular	Ausente	Presente							
INFLAMAÇÃO									
Atividade inflamatória lobular	0 (sem foco)	1 (< 2 focos)	2 (2-4)	3 (> 4 focos)					
Atividade de interface	0	1	2	3					
Inflamação portal crônica	nenhuma	a maior que mínima							
Infiltrado	Neutrófilo	Linfócito	Eosinófilo	Plasmócito	Histiócito				
Microgranulomas	Ausente	Presente							
FIBROSE		perisinusoidal > 1a – leve, zona 3, perisinusoidal	moderada, zona 3, perisinusoidal	portal, periportal	perisinusoidal e portal/ periportal	pontes fibróticas entre zona 3 e zona 1	Cirrose		
	Nenhuma	1a	1b	1c	2	3	4a	4b	4c
NECROSE	1 (focal)	2 (confluente)	3						
INJÚRIA									
	(sem balonização)	poucas células balonizadas	muitas cels balonizadas/ balonização proeminente						
Balonização de hepatócitos	0	1	2						
Corpos acidófilos	Nenhum ou raros	Vários							
Macrófagos pigmentados	Nenhum ou raros	Vários							
Megamitocôndrias	Nenhum ou raros	Vários							
<u>Outros achados</u>									

⁸ Adaptado de Kleiner *et al.*

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico e etiológico da hepatopatia crônica fibrosante criptogênica

Pesquisador: Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09112719.1.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.310.575

Apresentação do Projeto:

Trata-se resposta às diligências do parecer de número 3.258.081.

Conforme apresentado pelos pesquisadores, na Plataforma Brasil: "A despeito de muitos avanços dos métodos diagnósticos na hepatologia, as doenças hepáticas crônicas para as quais nenhuma causa pode ser encontrada continuam a acometer um grande número de pacientes. A cirrose é definida como criptogênica após extensa investigação que exclua as etiologias conhecidas. A prevalência mundial da cirrose hepática criptogênica não é conhecida e varia entre as diferentes regiões, dependendo de fatores genéticos, ambientais, mas, principalmente, da disponibilidade de técnicas diagnósticas específicas. Por meio de estudo observacional e analítico com parte transversal e com parte longitudinal pretende-se caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com hepatopatia crônica fibrosante criptogênica em nosso meio, que foram submetidos a TH [Transplante Hepático] e compará-lo com aquele observado nos pacientes transplantados por cirrose hepática de etiologia conhecida. Para a sua execução serão incluídos cerca de 500 pacientes adultos submetidos a TH no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Serão investigados dados clínicos e epidemiológicos, incluindo fatores de risco para as principais etiologias ocultas. Serão também revistas lâminas de biópsias do fígado explantado dos pacientes com hepatopatia crônica fibrosante criptogênica à procura de possíveis indícios de esteatohepatite não-alcoólica (NASH). Os dados obtidos serão organizados em banco de dados. Para a análise estatística, utilizar-se-á o software SPSS".

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.310.575

São critérios de inclusão e exclusão apresentados pelos pesquisadores, no formulário de informações básicas: "Critério de Inclusão: Critérios de inclusão para os pacientes transplantados por cirrose criptogênica: 1. Pacientes adultos (idade 18 anos) com diagnóstico de cirrose hepática criptogênica submetidos a TH sem definição da etiologia da hepatopatia pelo exame histológico do fígado explantado. 2. HbsAg e HbeAg negativos; 3. Anti-HCV negativo; 4. Não preenchimento de critérios para os diagnósticos de hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de Budd-Chiari, NASH, doença hepática alcoólica ou medicamentosa; 5. Ausência de história pregressa ou atual de etilismo crônico, caracterizado pelo consumo médio diário 20g de álcool para o sexo feminino ou 30g de álcool para o sexo masculino ou consumo diário de bebida alcoólica por pelo menos um ano; 6. Ausência de história de uso de drogas que causam doença hepática crônica. Critérios de inclusão para os pacientes transplantados por cirrose devido a etiologia conhecida: 1. Pacientes adultos (idade 18 anos) com diagnóstico de cirrose hepática de etiologia conhecida submetidos a TH. Critérios de inclusão comuns: 1. Disponibilidade dos dados a serem coletados no prontuário; 2. Diagnóstico clínico e histológico (fibrose F3 pela classificação de Metavir) de hepatopatia crônica fibrosante; 3. Concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE. Critério de Exclusão: 1. Não concordância do paciente em participar do estudo; 2. Ausência de dados essenciais ao estudo no prontuário".

Objetivo da Pesquisa:

Conforme formulário de informações básicas atual:

"Objetivo Primário:

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hepatopatia crônica fibrosante criptogênica em nosso meio, que foram submetidos a TH e compará-lo com aquele observado nos pacientes transplantados por cirrose hepática de etiologia conhecida.

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hepatopatia crônica fibrosante criptogênica submetidos a TH; 2. Investigar a presença de fatores de risco para NASH nos pacientes submetidos a TH por cirrose criptogênica; 3. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos a TH com cirrose devido a causas conhecidas e compará-lo àquele observado nos pacientes transplantados por cirrose criptogênica; 4. Procurar vestígios de NASH no fígado explantado nos casos de cirrose criptogênica; 5. Comparar a taxa de recidiva e de óbito (por todas as causas e causas relacionadas ao transplante) entre pacientes

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4582 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.310.575

transplantados hepáticos devido a cirrose criptogênica com aqueles transplantados por cirrose de etiologia conhecida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pesquisadores apresentam os riscos, no formulário de informações básicas: "Riscos: Os riscos são mínimos neste estudo, uma vez que serão apenas coletados dados do prontuário e feita revisão das lâminas de biópsia a que o paciente foi submetido. Benefícios: Poderá haver benefícios imediatos caso seja identificada a causa nos casos de cirrose criptogênica. Nessa situação, o paciente será encaminhado para tratamento específico no mesmo ambulatório onde já é atendido. Além disto, há grande potencial de contribuição para o conhecimento da cirrose criptogênica". No entanto, apesar da redação não considerar os riscos associados à quebra de sigilo dos prontuários que serão consultados e possibilidades de identificação dos participantes, tais riscos estão contemplados e tratados no TCLE. Como não são previstas intervenções específicas do estudo, a relação risco x benefício está adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa que é continuidade de estudo anteriormente interrompido. Pesquisadores optam por submeter o projeto à Plataforma para dar continuidade a parte do projeto original.

Novo cronograma prevê término da pesquisa para dezembro de 2020.

Temos adequados à época de aprovação do projeto pelo então COEP-UFMG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Temos adequados.

Recomendações:

Ver conclusões e pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante da resposta satisfatória às diligências de parecer de número 3.258.081, recomendo aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.310.575

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292782.pdf	20/04/2019 19:18:39		Aceito
Outros	RespostaCOEP.pdf	20/04/2019 19:17:18	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERevisado.pdf	20/04/2019 19:16:20	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCriptogenicaPlataformaBrasil.pdf	04/02/2019 20:29:21	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAtual.pdf	04/02/2019 19:46:36	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Outros	Esclarecimentos.pdf	03/02/2019 18:57:46	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Outros	Anuencia_IAG.pdf	03/02/2019 18:56:12	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Outros	Anuencia_DEPE.pdf	03/02/2019 18:55:37	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Outros	CLM_parecer.pdf	03/02/2019 18:53:41	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito
Parecer Anterior	COEPAprovacao.pdf	03/02/2019 18:42:47	Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 07 de Maio de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br