Esteato-hepatite não alcoólica

Nonalcoholic steatohepatitis

IDILIO ZAMIN JÚNIOR – Gastroenterologista, Especialista em Endoscopia Digestiva pela SOBED, Mestre em Hepatologia pela FFFCMPA.
ANGELO ALVES DE MATTOS – Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da FFFCMPA. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da FFFCMPA/ISCMPA.

✉ Endereço para correspondência:
Idilio Zamin Júnior
Rua Carvalho Monteiro, 75 apto. 202
90470-100 – Porto Alegre – RS – Brasil
☎ / (51) 3395-4244
izamin@zaz.com.br

SINOPSE

Os autores realizaram uma revisão da literatura a respeito da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Ressaltam a sua íntima relação com a obesidade e com a presença de diabetes melito, referindo uma prevalência em obesos de 3,18%. Discutem sua fisiopatologia, ainda incerta. Tendo em vista a semelhança histológica que apresenta com a hepatite alcoólica, salientam seus critérios diagnósticos. Embora inicialmente de caráter assintomático, lembram que o acompanhamento destes pacientes revelou que a doença pode ter potencial evolutivo. Finalmente, referem que, no que tange ao tratamento, até o presente, nenhuma terapia mostrou-se eficaz, embora a redução de peso possa ser benéfica.

UNITERMOS: Esteatose, Esteato-Hepatite Não Alcoólica, Hepatite Crônica.

ABSTRACT

The non-alcoholic esteato-hepatitis was reviewed by authors. The relation with obesity and diabetes mellitus was emphasized. The prevalence in obese patients was 3,18%. The phisiopathology still unknown is discussed. Due the histologic similarity to alcoholic hepatitis, diagnosis criteria are stressed. Initially it is assymptomatic, but it was observated in this study that it can have progression to fibrosis. Regarding treatment there was no effective therapy excepted the weight loss that can be of benefice.

KEY WORDS: Chronic Hepatitis, Non-Alcoholic Esteato-Hepatitis, Esteatosis.

INTRODUÇÃO

No final da década de 70, Schaffner e Adler (1), ao avaliarem 29 pacientes obesos, 22 (75%) do sexo feminino e 18 (62%) com diagnóstico de diabetes melito, com alterações de provas de função hepática e/ou hepatomegalia, sem história de alcoolismo, encontraram esteatose em 7 pacientes; esteatose acompanhada de infiltrado inflamatório em 8 casos, a qual denominaram "hepatite gordurosa"; esteatose, infiltrado inflamatório e fibrose em 7 pacientes; e em outros 7 pacientes, constataram a presença de cirrose. Ao relatarem os achados histológicos, chamaram atenção para a semelhança com as alterações observadas na doença hepática alcoólica. Os autores concluíram que a obesidade pode ocasionar dano hepático e, em alguns casos, levar à cirrose, sugerindo que a esteatose, em algumas situações, poderia desencadear importante processo inflamatório com potencial fibrogênico.

No ano seguinte a Schaffner e Adler (1), Ludwig e colaboradores (2) também descreveram casos de pacientes sem história de alcoolismo, porém com alterações histológicas hepáticas totalmente sobrepostas às encontradas na hepatite alcoólica. Para identificar esses achados, foi utilizado, pela primeira vez, o termo esteato-hepatite não alcoólica, a qual vem sendo cada vez mais estudada e reconhecida como uma entidade clínica distinta. À semelhança de Schaffner e Adler (1), os pacientes também tinham obesidade e/ou diabetes melito como fator em comum e ocorreu predominância absoluta do sexo feminino. Os autores dividiram a EHNA em primária, quando a causa da doença é desconhecida e apenas está associada à obesidade ou à diabetes melito, e secundária, quando há um fator predisponente, como derivação jejuno-ileal ou uso de drogas hepatotóxicas, como, por exemplo, os corticosteróides.

Esta revisão visa a destacar os principais aspectos a serem conhecidos sobre esta doença.

EPIDEMIOLOGIA

Sua prevalência na população geral é desconhecida, principalmente pela alta taxa estimada de pacientes assintomáticos. A maioria dos estudos realizados sobre EHNA (1, 2, 3, 4, 5) é retrospectiva e avalia pacientes já com diagnóstico de EHNA ou pacientes que haviam recebido diagnóstico prévio de "hepatite alcoólica" através dos achados histológicos, sendo, posteriormente, excluído o uso de álcool e, então, diagnosticados como EHNA. Também, há estudos a partir de achados em necropsia (6).

Em nosso meio, através de um estudo prospectivo populacional, realizado em pacientes obesos sem outras patologias associadas, após exclusão dos pacientes com diabetes melito e doença hepática alcoólica e viral entre outras, encontrou-se uma prevalência de EHNA na ordem de 3,18% (7).

PATOGÊNESE

A patogênese da EHNA ainda não está bem esclarecida. A relação entre o acúmulo de triacilgliceróis e o infiltrado inflamatório no parênquima hepático não é clara (4), não estando estabelecido se o acúmulo de triacilgliceróis

é responsável pela resposta inflamatória subseqüente, ou se o infiltrado inflamatório é provocado por algum outro estímulo e a disfunção hepatocitária resultante leva a um acúmulo de lipídios. Há evidências sugerindo que os triacilgliceróis hepáticos fornecem um aumento de substrato para oxidação, com conseqüente geração de intermediários potencialmente reativos e citotóxicos, que podem induzir uma resposta inflamatória hepática (8, 9). Em um estudo, em modelo animal, realizado por Pessayre e colaboradores (10), os autores sugerem que a peroxidação dos lipídios exerce um papel central na fisiopatologia da esteato-hepatite, de forma independente da etiologia da esteatose. Isso pode explicar por que estímulos diferentes podem causar um dano hepático semelhante. Desse modo, a peroxidação crônica de lipídios pode explicar diversas lesões encontradas na EHNA, pois pode causar necrose celular. Ressalve-se que os produtos da peroxidação também estimulam a produção de colágeno pelas células de Ito (11). Achados semelhantes já haviam sido observados por Lombardi (12), ao demonstrar que a presença de ácidos graxos livres induz resposta inflamatória hepática e a produção de tecido fibroso. Um aumento de fibroblastos hepáticos também foi demonstrado em animais com esteato-hepatite induzida por drogas (13, 14). Entretanto, a grande prevalência de esteatose sem inflamação leva à hipótese de que outros fatores estejam envolvidos.

A esteato-hepatite é menos freqüente em obesos e em pacientes com diabetes melito do que em etilistas. Isso pode ser explicado porque, em casos de alcoolismo, além do substrato para a peroxidação de lipídios (esteatose), também há formação de substâncias oxidantes em níveis elevados (11), fato também observado com o uso de certas drogas (13, 14).

Weltman e colaboradores (15), recentemente, demonstraram que os pacientes com EHNA, à semelhança dos pacientes com doença hepática alcoólica, apresentam o citocromo P450 2E1 induzido. Como nos etilistas a indução desse citocromo exerce um importante papel na patogênese da doença hepática, os autores sugerem que o mecanismo patogênico da EHNA é similar e envolve a indução do citocromo P450 2E1, aumentando a oxidação hepática e gerando metabólitos que levam à injúria celular. Dessa forma, aqueles pacientes com esteatose que apresentassem uma expressão maior do citocromo P450 2E1 evoluíriam para EHNA. Os autores sugerem que os ácidos graxos e os corpos cetônicos exercem indução do citocromo nos obesos à semelhança do que ocorre com o uso de álcool. Uma situação extrema dessa indução ocorreria durante uma rápida perda de peso, como a produzida após uma cirurgia de derivação intestinal. Nesse caso, há níveis muito elevados de ácidos graxos de corpos cetônicos no fígado com conseqüente indução do citocromo (15).

Recentemente, tem sido sugerido que a insulina pode exercer um papel importante na patogênese da EHNA, pois, ao inibir a oxidação de ácidos graxos livres, aumentaria seus níveis no fígado, o que desencadearia o processo inflamatório (8). A presença de níveis séricos elevados de triacilgliceróis também pode favorecer o aumento de ácidos graxos livres no fígado (16). Ressalve-se que os pacientes obesos geralmente apresentam níveis séricos elevados de insulina e de ácidos graxos livres (8, 16). Por outro lado, nos pacientes obesos que fazem dieta e perdem peso gradualmente, observa-se uma redução dos níveis séricos de insulina (8), não havendo, nesses casos, dano hepático. Muitos autores acreditam que a redução de peso é benéfica para pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (8, 17, 18). No entanto, em pacientes obesos que apresentaram uma rápida redução no peso, como acontece após realizarem cirurgia de derivação intestinal, observa-se que são mantidos os níveis séricos elevados de insulina, já que esses doentes seguem alimentando-se normalmente, estimulando assim sua produção. Nesses casos, a insulina pode estar envolvida na etiologia do dano hepático (8).

Diehl e colaboradores (19), em estudo com modelo animal, demonstraram que ratos obesos apresentaram maior sensibilidade à injúria hepática induzida por substâncias hepatotóxicas, com uma maior atividade inflamatória mediada, principalmente, por macrófagos. Os autores concluem que a obesidade aumenta e a sensibilidade hepática, tornando o hepatócito sensível a endotoxinas sistêmicas capazes de produzir injúria, principalmente o fator de necrose tumoral.

Outro fator que está sendo considerado na etiopatogenia da EHNA, principalmente na formação da fibrose, é a presença de depósitos aumentados de ferro no fígado. Em 1994, Bacon e colaboradores (4), avaliando pacientes com EHNA, descreveram resultados anormais nos níveis séricos de ferro e ferritina em 58% dos casos. Nenhum dos pacientes apresentou evidências de hemocromatose primária, apesar de haver depósitos de ferro no fígado. Por outro lado, George e colaboradores (20), estudando 51 pacientes com EHNA, demonstraram que 31% apresentaram mutação no gene para hemocromatose (HFE), causando uma substituição da cisteína por tirosina (Cys282Tyr), sendo considerados heterozigotos. Os autores observaram que esses pacientes apresentaram maiores níveis séricos de transferrina, maior concentração de ferro hepático e lesão hepática mais importante, principalmente com maior expansão fibrosa. Acreditam que uma leve sobrecarga de ferro, como ocorre no paciente heterozigoto para hemocromatose, pode atuar sinergicamente na promoção de fibrose na EHNA. Consideram também que a flebotomia pode ser uma forma de tratamento nos pacientes com sobrecarga hepática de ferro, na tentativa de prevenir o surgimento de fibrose. A este respeito, Desai e Chiorean (21) realizaram flebotomias seqüenciais em 8 pacientes com EHNA com aminotransferases elevadas e, ao final de 1 ano, observaram queda significativa das mesmas em todos os casos. Neste estudo, não foi realizada biópsia de controle.

Em recente estudo, Younossi e colaboradores (22), avaliando pacientes com EHNA, realizaram determinação

das concentrações hepáticas de ferro e do índice de ferro hepático. Os autores não encontraram associação do ferro com a ocorrência de fibrose ou com os demais achados histológicos observados na EHNA, sugerindo não haver um papel importante do ferro na EHNA. Dessa forma, nos parece precoce a indicação de um procedimento como a flebotomia para terapêutica desses pacientes.

Embora os estudos iniciais a respeito de EHNA tenham sido publicados antes que os testes sorológicos para hepatite C fossem disponíveis, acredita-se que o vírus C não está envolvido na patogênese da EHNA (23), podendo-se, no entanto, observar alterações histológicas semelhantes na hepatopatia causada pelo vírus C (8). Dessa forma, a exclusão da presença do vírus C é essencial para o diagnóstico de EHNA. Ressalve-se existir estudo a indicar que a obesidade e a esteatose podem ser fatores de progressão da doença em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C (24, 25).

Finalmente, é importante salientar a ocorrência de EHNA em trabalhadores expostos a agentes hepatotóxicos, principalmente com alguns solventes usados na indústria química (26, 27). É fundamental a identificação desta situação, pois o afastamento do local de trabalho ocasiona regressão das lesões (26, 27).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Nas séries de pacientes com esteatohepatite não alcoólica (1, 2, 3, 4, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35), a maioria é assintomática, tendo sido diagnosticada por apresentar alteração nas provas de função hepática, em exames de rotina. O diagnóstico só é confirmado após exclusão de outras causas (álcool, drogas hepatotóxicas, hepatite viral ou auto-imune e doenças metabólicas), passíveis de terem uma tradução histológica semelhante.

Embora a EHNA possa evoluir para cirrose, a presença de sinais e sintomas atribuíveis à doença hepática crônica geralmente estão ausentes na apresentação inicial (1, 2, 3, 4).

EXAMES COMPLEMENTARES

Em relação aos exames laboratoriais, geralmente os pacientes com esteato-hepatite não alcoólica têm muito menos evidências bioquímicas de doença hepática do que os pacientes com hepatite alcoólica, mesmo quando os achados histológicos são semelhantes (1, 2, 3, 29, 36). As alterações laboratoriais mais freqüentemente encontradas são elevações de ALT e AST (1, 28, 29, 36), geralmente não excedendo 3 a 4 vezes o limite superior da normalidade, com predomínio de ALT. Ressalve-se que o índice AST/ALT é muito importante no diagnóstico diferencial em relação à hepatite alcoólica, já que na EHNA este índice tende a ser inferior a 1 (37). Além das aminotransferases, a alteração laboratorial mais freqüentemente encontrada na EHNA é a elevação da gamaglutamiltranspeptidase (GGT); e os autores chamam a atenção para o fato de o teste não ser útil para discriminar os pacientes em relação ao uso de álcool (2, 11, 28).

Outras alterações bioquímicas, geralmente encontradas na hepatite alcoólica, como, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e prolongamento do tempo de protrombina, raramente são vistas na EHNA (3, 4, 36).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Powell e colaboradores (29), em 1989, propuseram os seguintes critérios diagnósticos para EHNA:

a) esteatose associada a infiltrado inflamatório hepático portal ou lobular, com ou sem corpúsculos de Mallory, fibrose ou cirrose;
b) evidência convincente de não haver consumo de álcool (< de 40 g de etanol por semana);
c) ausência de marcadores sorológicos para hepatite B ou alterações sugestivas de hepatite não-A não-B.

A esses itens, deveriam ser associados, no estágio atual do conhecimento, marcadores para o vírus C.

Do ponto de vista histológico, há controvérsias na literatura a respeito dos critérios diagnósticos da EHNA. Ludwig e colaboradores (2) consideram a presença de esteatose macrovesicular, moderada a severa, associada a infiltrado inflamatório lobular, com ou sem necrose focal, suficiente para o diagnóstico de EHNA, podendo os demais achados, como infiltrado inflamatório porta e fibrose, estarem ou não presentes.

No entanto, o trabalho de Wanless e colaboradores (6) define, como critérios mínimos para o diagnóstico, o achado de esteatose, infiltrado inflamatório e "balonização" hepatocitária ou expansão fibrosa.

Por sua vez, Diehl e colaboradores (3) consideram essencial para o diagnóstico de EHNA a presença de esteatose e injúria hepatocelular na zona 3, associadas a, pelo menos, dois dos seguintes itens: presença de corpúsculos de Mallory, fibrose perivenular e fibrose pericelular.

Em recente encontro de consenso sobre EHNA do *National Institute of Health* (NIH) (38), um grupo de patologistas estabeleceu, como critério histológico para o diagnóstico, a presença de esteatose com injúria hepatocelular, envolvendo a zona 3 e, pelo menos, um dos seguintes achados: corpúsculos de Mallory na zona 3 ou fibrose sinusoidal, envolvendo a zona 3. A injúria hepatocelular foi definida como degeneração balonizante dos hepatócitos.

HISTÓRIA NATURAL

Ao ser atribuído a EHNA um comportamento geralmente não evolutivo, ficava enaltecido um padrão de benignidade. No entanto, ao avaliar o seguimento desses pacientes, observou-se que, em uma parcela dos mesmos, os achados histológicos evidenciavam a formação de fibrose e, até mesmo, cirrose (4, 28, 29, 30).

Existem até o momento poucos estudos na literatura, com seguimento histológico após o diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica (4, 17, 28, 29, 30, 31).

Lee (28) acompanhou 39 pacientes com EHNA por um período médio de 3,8 anos, porém em apenas 13 pacientes foi realizada nova biópsia. Desses, sete pacientes não apresentaram progressão da doença, porém, em 5 pacientes, houve progressão da fibrose, sendo que 2 deles evoluíram para cirrose. Um paciente já apresentava cirrose na biópsia inicial. Apenas um paciente faleceu devido a descompensações da cirrose.

Powell e colaboradores (29) acompanharam 42 pacientes por um período de 1,5 a 21,5 anos, com média de 4,5 anos. Os autores realizaram nova biópsia em 13 pacientes, sendo que, em 6, não houve alterações histológicas e um apresentou melhora. Porém, em 3 pacientes que apresentavam apenas inflamação inicialmente, ocorreu formação de fibrose; e outro paciente que já apresentava fibrose evoluiu para cirrose. Dois desses pacientes já apresentavam cirrose na biópsia inicial. Progressão da doença também foi observada em 6 de 10 pacientes estudados por Sánchez e colaboradores (30), sendo que 4 deles evoluíram para cirrose, no decorrer de um seguimento médio de 4,9 anos. Bacon e colaboradores (4), já com marcadores para o vírus C, repetiram a biópsia em apenas dois pacientes, sendo que, em um deles, a histologia permaneceu inalterada após 4 anos e, no outro, houve desenvolvimento de cirrose após 7 anos.

Por outro lado, Teli e colaboradores (31) repetiram a biópsia em 12 pacientes após um seguimento de 7,6 a 16 anos e observaram que apenas um paciente apresentou evolução do quadro com desenvolvimento de fibrose leve após 9 anos da primeira biópsia. Nos demais pacientes, os achados permaneceram inalterados ou ocorreu melhora. Eriksson e colaboradores (17) relatam 3 casos de pacientes com EHNA, sendo que dois deles realizaram nova biópsia após perda significativa de peso e ambos pacientes apresentaram melhora importante dos achados histológicos.

Juntando-se a casuística desses trabalhos (4, 17, 28, 29, 30, 31), somam-se 52 pacientes, em 17 (32,6%) dos quais, do ponto de vista evolutivo, histológico, a doença progrediu com desenvolvimento de fibrose/cirrose. A partir dessas análises, a EHNA passou a ser encarada dentro do espectro de doenças que efetivamente contribuem para o prognóstico dos pacientes.

A esse respeito, é de interesse salientar o trabalho de Caldwell e colaboradores (39), que revisaram 102 casos de pacientes com diagnóstico de cirrose criptogênica. Todos os pacientes haviam realizado investigação sorológica extensa, incluindo marcadores virais e auto-imunes, bem como havia sido excluída a presença de doenças metabólicas. Os autores avaliaram também o índice de massa corporal com dados prévios à doença hepática estabelecida, já que os pacientes hepatopatas costumam apresentar desnutrição. Os autores observaram que havia franco predomínio de mulheres com idade mais avançada. Além disso, a presença de obesidade e diabetes melito foram os fatores de risco mais prevalentes. Desta forma, concluíram que muitos casos de cirrose dita "criptogênica" podem ser, na realidade, secundários à EHNA.

Em indivíduos com esteato-hepatite não alcoólica, nenhum fator específico foi identificado para distinguir aqueles pacientes que apresentarão progressão da doença e evolução para cirrose (28). Por outro lado, a severidade da doença hepática parece não se correlacionar com o grau de obesidade, hiperlipidemia ou hiperglicemia (2, 3, 4, 17, 29) , fato que não é aceito por todos (6, 40).

Embora existam poucos estudos na literatura avaliando a evolução dos pacientes com esteato-hepatite não alcoólica, sabe-se que a progressão para cirrose é inferior aquela da hepatite alcoólica, em que essa complicação ocorre entre 38% a 50% dos pacientes (41). Com seguimento similar, apenas 8% a 17% dos pacientes com EHNA progrediram para cirrose (28, 29). As razões para essa relativa "indolência" da esteato-hepatite não alcoólica, quando comparada à hepatite alcoólica, não estão claras, mas sugerem o envolvimento de um mecanismo patológico menos agressivo, embora com achados histológicos semelhantes (32, 42).

Até recentemente (1, 2), acreditava-se que a esteato-hepatite não alcoólica era uma doença que ocorria principalmente em mulheres, obesos e freqüentemente em diabéticos. Em estudo publicado por Bacon e colaboradores (4), de revisão de casos com diagnóstico clínico e histológico de esteato-hepatite não alcoólica, foram encontrados dados discordantes daqueles até então descritos na literatura, no que tange ao fato de a doença acometer principalmente pacientes do sexo feminino, obesos e diabéticos. Nesse trabalho, 58% dos casos eram do sexo masculino, 61% dos pacientes não eram obesos e 79% possuíam níveis glicêmicos normais. Nessa série de 33 pacientes, 13 (39%) tinham fibrose comprovada pela histologia, sendo que, em 5 pacientes, foi diagnosticada cirrose micronodular. No entanto, a maioria dos pacientes com doença mais severa (62%) era do sexo feminino e apresentava obesidade. Salienta-se não ter sido encontrado nenhum outro estudo reproduzindo tais achados.

A observação de que a esteato-hepatite não alcoólica é uma doença na maioria das vezes assintomática ou com sintomas irrelevantes, porém com achados histológicos evidentes e, em algumas situações, com doença hepática severa, aumenta a importância da biópsia hepática na avaliação de pacientes com elevação persistente das aminotransferases, em que não se tenha determinado a causa.

TRATAMENTO

No que tange ao tratamento, nenhuma terapia específica mostrou resultados conclusivos. Embora alguns trabalhos sugiram que a redução gradual de peso em pacientes obesos pode ter um efeito benéfico (17, 18, 29), mais estudos são necessários para mostrar se essa conduta ocasiona regressão das lesões hepáticas.

Por outro lado, estudo que mostra melhora das provas de função hepática e redução da esteatose com o uso do

ácido ursodesoxicólico não apontou redução do grau de inflamação hepática e da fibrose (43). A este respeito, Laurin e colaboradores (44) realizaram estudo comparando os efeitos do ácido ursodesoxicólico com o clofibrato no tratamento de pacientes com EHNA. Os pacientes que receberam o ácido ursodesoxicólico, após 12 meses, apresentaram redução estatisticamente significativa nas aminotransferases, na fosfatase alcalina e na gamaglutamiltransferase e também na esteatose, em relação aos pacientes que receberam clofibrato. Porém, em ambos os grupos, não ocorreram alterações no grau da inflamação ou da fibrose hepática.

Ainda há que se considerar relatos de casos de dois pacientes com EHNA, que evoluíram para doença hepática terminal e realizaram transplante hepático (45, 46). Em ambos os casos, houve recidiva da EHNA pós transplante, sendo que um deles evoluiu rapidamente para cirrose (46). Em 8 casos de EHNA que foram à transplante hepático na *Mayo Clinic,* entre 1985 e 1995, embora tenha ocorrido recorrência da esteato-hepatite em 3, durante um seguimento de 2 anos, houve formação mínima de fibrose, o que parece sugerir que os pacientes com cirrose devido à EHNA são bons candidatos a transplante hepático (47).

Pelo exposto, conclui-se que a esteato-hepatite não alcoólica é uma doença hepática crônica com elevada prevalência em certos grupos de pacientes, como os obesos e os pacientes diabéticos. O reconhecimento do seu potencial evolutivo é um dos principais motivos que desperta o interesse da comunidade científica em relação ao seu estudo, justificando assim a presente revisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHAFFNER F, ADLER M. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med, 1979; 67:811-816.
2. LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc, 1980; 55:434-438.
3. DIEHL AM, GOODMAN Z, ISHAK KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology, 1988; 95:1056-1062.
4. BACON BR, FARAHVASH MJ, JANNEY CG et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an explanded clinical entity. Gastroenterology, 1994; 107:1103-1109.
5. NONOMURA A, MIZUKAMI Y, UNOURA M et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. Gastroenterol Jpn, 1992; 27:521-528.
6. WANLESS IR, LENTZ JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology, 1990; 12:1106-1110.
7. MATTOS AA, ZAMIN IJ, ZETLER CG. Esteato-hepatite não alcoólica em obesos. GED, 1999; 18:565.
8. SHETH SG, GORDON FD, CHOPRA S. Nonalcoholic Steatohepatitis. Ann Intern Med, 1997; 126:137-145.
9. MURRAY RK, GRANNER DK, MAYES PA, RODWELL VW. Harper: bioquímica. 8ª ed. São Paulo, Atheneu, 1998.
10. PESSAYRE D, LETTÉRON P, FROMENTY B et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to *in vivo* lipid peroxidation in mice. J Hepatol, 1996; 24:200-208.
11. PESSAYRE D, FROMENTY B, BERSON A. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. J Hepatol, 1997; 26:13-22.
12. LOMBARDI B. Considerations on the pathogenesis of fatty liver. Lab Invest, 1966; 15:1-20.
13. DAY CP, JAMES OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology, 1998; 114:842-845 (editorials).
14. PESSAYRE D, BERSON A, BECO VD. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. Gastroenterology, 1998; 114:764-774.
15. WELTMAN MD, FARREL GC, HALL P et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in pacients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1998; 27:128-133.
16. FARRELL GC, FIATARONE JR, COVERDALE SA. Non-alcoholic steatohepatitis: impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. J Gastroenterol Hepatol, 1991; 6:585-590.
17. ERIKSSON S, ERIKSSON KF, BONDESSON L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. Acta Med Scand, 1986; 220: 83-88.
18. PALMER M, SCHAFFENER F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology, 1990; 99:1408-1413.
19. DIEHL AM, YANG SQ, LIN HZ et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. Proc Natl Acad Sci, 1997; 94:2557-2562.
20. GEORGE DK, GOLDWURM S, MACDONALD GA et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology, 1998; 114:311-318.
21. DESAI TK, CHIOREAN M. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis. Gastroenterology, 1998; 114:A1233.
22. YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T, BACON BR et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 1999; 30:847-850.
23. ROGERS DW, LEE CH, POUND DC et al. Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci, 1992; 37:1644-1647.
24. HOURIGAN LF, MACDONALD GA, PURDIE D. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with mass index and steatosis. Hepatology, 1999; 29:1215-1219.
25. McCULLOUGH AJ, FALCK-YTTER Y. Body composition and hepatic steatosis as precursors for fibrotic liver disease. Hepatology, 1999; 29:1328-1330 (editorials).
26. COTRIM EP, ANDRADE ZA, PARANA R et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. Liver, 1999; 19:299-304.
27. REDLICH CA, CULLEN MR. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med, 1997; 410-411 (editorials).
28. LEE RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol, 1989; 20:594-598.
29. 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.
30. SÁNCHEZ MD, HERCE BC, ALGÍBEZ AM et al. Esteatohepatitis no alcohólica. Evolución clínica e histológica a medio plazo de diez pacientes. Med Clin (Barc), 1991; 96:733-736.
31. TELI MR, JAMES OFW, BURT AD et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology, 1995; 22:1714-1719.
32. CASTRILLÓN JV, RUIZ-DELGADO FC, SÁNCHEZ DM. Esteatohepatitis no alcohólica. Estudio histopatológico de 40 casos. Med Clin (Barc), 1988; 90:563-568.

33. CONTE D, BOLZONI P, FRAQUELLI M et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Report of five cases and review of the literature. Ital J Gastroenterol, 1995; 27:363-365.
34. MORA G, OLIVERA M, CERDA R et al. Esteatohepatitis no alcohólica: experiencia de 10 años en el instituto nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Rev Invest Clin, 1994; 46:85-92.
35. O'CONNOR BJ, KATBAMMA B, TAVILL AS. Nonalcoholic fatty liver (NASH syndrome). The Gastroenterologist, 1997; 5:316-329.
36. PINTO HC, BAPTISTA A, CAMILO ME et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Dig Dis Sci, 1996; 41:172-179.
37. SORBI D, BOYNTON J, LINDOR KD. The ratio aspartato aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol, 1999; 94:1018-1022.
38. NACIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Symposium on Non-alcoholic Steatohepatitis. Bethesda, Maryland, 1998 (Syllabus).
39. CALDWELL SH, OELSNER DH, IEZZONI JC. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlyng disease. Hepatology, 1999; 29:664-669.
40. SILVERMAN JF, O'BRIEN KF, LONG S et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol, 1990; 85:1349-1355.
41. MARBET UA, BIANCHI L, MEURY U et al. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. J Hepatol, 1987; 4:364-372.
42. ITOH S, YOUGEL T, KAWAGOE K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol, 1987; 82:650-654.
43. LUDWIG J, ABDELMALEK M, LINDOR KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol, 1995; 20:127-130.
44. LAURIN J, LINDOR KD, LUDWIG J. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology, 1996; 23:1464-1467.
45. CARSON K, WASHINGTON MK, TREEM WR et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. Liver Transpl Surg, 1997; 3:174-176.
46. MOLLOY RM, KOMOROWSKI R, VARMA RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl Surg, 1997; 3:177-178.
47. KIM WR, POTERUCHA JJ, PORAYKO MK et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. Transplantation, 1996; 62:1802-1805.