



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



GESIRA SOARES DE ASSIS FLORENTINO

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA EM
MULHERES MENOPAUSADAS E TERAPIA HORMONAL

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2012

GESIRA SOARES DE ASSIS FLORENTINO

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA EM
MULHERES MENOPAUSADAS E TERAPIA HORMONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Helma Pinchemel Cotrim

Salvador
2012

F633 Florentino, Gesira Soares de Assis
Doença hepática gordurosa não-alcoólica em mulheres menopausadas e terapia hormonal [manuscrito] / Gesira Soares de Assis Florentino. – 2012.

94 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde
Orientadora: Profa. Helma Pinchemel Cotrim

1. Doença Hepática gordurosa Não-alcoolica 2. Pós-menopausa 3. Terapia Hormonal I. Cotrim, Helma Pinchemel
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia.
III. Título

CDU 616.36:618.173

COMISSÃO EXAMINADORA

Luiz Guilherme Costa Lyra

Doutor em Medicina. Professor Titular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Antônio Carlos Vieira Lopes

Doutor em Medicina e Saúde. Professor Associado I da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Professor Emérito da Universidade Federal da Bahia, Professor da UNIFACS.

Alana Abrantes Nogueira de Pontes

Doutora em Medicina e Saúde. Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba.

Liana Machado de Codes Foulon

Doutora em Medicina. Médica Preceptora da Residência de Gastroenterologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia.

Carla Hilario da Cunha Daltro

Doutora em Medicina e Saúde. Professora do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Suplente:

Helma Pinchemel Cotrim

Doutora em Medicina e Pós-Doutora. Professora Associada de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Aos meus preciosos pais, Francisco de Assis (Bob) e Maria de Lourdes, meu respeito e gratidão pelos valores ensinados, pela ternura constante e por serem vencedores diante de todas as adversidades;

Ao meu querido esposo, Medeiros, pela grandeza de seu amor, dedicação e companheirismo que permitiram realizar meus sonhos;

Aos meus amados filhos André Vinícius e Marina, responsáveis pela minha motivação, entusiasmo e paixão pela vida.

Aos meus irmãos Gilson e Gitana por apoiarem meus projetos e compartilharem da minha alegria.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar minha trajetória;

A minha Orientadora, Dr^a. Helma Pinchemel Cotrim pelos constantes ensinamentos e atuante orientação ao longo desta jornada, dando-me a oportunidade de tornar essa tese uma realidade;

Ao Dr. Victorino Spinelli Toscano Barreto, por ser um exemplo a ser seguido e pelo incentivo e carinho a mim dispensados desde a minha formação Universitária;

Aos pacientes, objetivo maior de toda a atividade científica;

Às Instituições participantes Universidade Federal da Bahia-UFBA, Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Hospital Universitário Alcides Carneiro-HUAC e Fundação Assistencial da Paraíba-FAP, pelo apoio na realização deste estudo;

Aos Professores do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da UFBA (PPGMS/UFBA) por exercerem seu ofício com dedicação e paciência ajudando-nos a ter um novo olhar;

A Dr^a. Alana Abrantes Nogueira de Pontes, então Diretora Geral do HUAC da UFCG pela ajuda concedida para a realização dos exames sorológicos e por ter permitido de forma muito compreensiva a liberação de metade da minha jornada de trabalho, o que me permitiu maior dedicação na condução desta tese para que fosse concluída em tempo hábil;

Ao Professor Adelmir Machado e à Dr^a. Maria Teresa Nascimento pela dedicação e competência no desempenho de suas funções como Coordenadores do DINTER UFBA/UFCG;

Ao Professor Patrício Marques de Souza pelo compromisso com os alunos do doutorado junto à Coordenação do DINTER UFBA/UFCG;

Ao Dr. Paulo de Freitas Monteiro, Diretor do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, pela amizade, espírito aglutinador e competência no desempenho de suas atividades;

Ao Dr. Alexandre Marinho, Coordenador do Curso de Medicina da UFCG, por contribuir com a análise estatística e pelo incentivo no exercício das atividades acadêmicas;

Ao então Secretário de Saúde do Município, Dr. Metuselá Lameque J. da Costa Agra de Melo, por ter apoiado a nossa ideia e permitido o acesso da nossa equipe de trabalho aos Programas de Saúde da Família;

A Dr. Manoel Florentino de Medeiros Neto, médico ginecologista, integrante da equipe deste trabalho, pelo empenho incondicional oferecido durante a realização do estudo;

À Dr^a. Geruza Maria Almeida Guimarães, pela colaboração imprescindível na realização das ultrassonografias das pacientes;

À equipe de alunos que participaram parcial ou totalmente da coleta de dados, revisão da literatura e até da elaboração dos trabalhos científicos dando boas sugestões e ensaiando com entusiasmo os primeiros passos da carreira de pesquisador: André Vinícius de Assis Florentino; Analine Alves Correia de Lima; Annelise Mota de Alencar Meneguesso; Bárbara de Araújo Batista; Cláudia Dantas Gadelha; Danielle Cahino Delgado; Debora Farias Batista Leite; France Anne Reinaldo Maia; Raquel Travassos Queiroga Nóbrega; Renata Travassos Queiroga Nóbrega e Virgínia Costa Moura;

A Rosa Nina De Sousa Costa, enfermeira chefe do Setor de Ambulatórios do HUAC pela organização, profissionalismo e boa vontade com que conduziu o período da coleta de dados das pacientes, dando-nos total apoio;

A Bibliotecária Martha Silvia Martínez-Silveira pelo apoio com a busca dos artigos científicos;

A Walter José Oliveira da Veiga Pessoa, pela contribuição valiosa na elaboração do Projeto de Tese em relação aos testes estatísticos e a Creusa Maria Roveri Dal Bó, pela realização do tratamento estatístico final;

Aos colegas do doutorado pela convivência prazerosa e constante aprendizado.

Aos bioquímicos do Laboratório de Biologia Molecular-BIOMOL do HUAC, Leonardo Agostinho Castro Silva, Érika Siqueira Castro, Sheila Maria B. C. de França

Costa e Boanerges Marcus R. de Souza e à técnica de Laboratório Ionara Q. Marques, pela realização dos exames sorológicos;

Ao Dr. Heronides Santos, pela realização dos exames bioquímicos e hematólogicos;

A Verônica Câmara Abu-Chacra, Cecília Câmara, Fernanda Silva de Oliveira e a Osvaldo dos Santos Sena, pelo acolhimento e disponibilidade sempre constantes no desempenho das funções junto à Secretaria do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde-PPgMS da UFBA e a Marcelo Coutinho, secretário do DINTER UFBA/UFCEG pelo apoio no trabalho da secretaria;

Aos médicos ginecologistas cooperados da UNIMED; às Chefiarias dos Centros de Saúde dos Bairros e também aos Coordenadores dos Programas de Saúde da Família – PSF todos da Cidade de Campina Grande-PB pelo apoio ao nosso trabalho;

Por fim agradeço de forma especial àqueles que sempre me apoiaram incondicionalmente e que seguramente são os que mais compartilham das minhas conquistas: minha adorada família.

***Quem caminha sozinho pode até
chegar mais rápido,***

***mas aquele que vai acompanhado,
com certeza vai mais longe.***

Clarice Lispector

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
RESUMO	13
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	17
3. RESULTADOS	18
3.1 ARTIGO DE REVISÃO: DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM MULHERES MENOPAUSADAS	18
3.1.1 MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA	19
3.1.2.1 Fatores de Risco Primários e Secundários	20
3.1.2.2 Quadro Clínico	22
3.1.2.3 Diagnóstico: Clínico e laboratorial	23
3.1.2.4 Diagnóstico por Métodos de Imagem	25
3.1.2.5 Diagnóstico Histológico	26
3.1.2.6 Tratamento.....	26
3.1.3 MENOPAUSA	28
3.1.3.1 Fisiologia: efeitos do estrogênio, do progestagênios e da tibolona sobre o fígado	28
3.1.3.2 Efeitos hepáticos do estrogênio, do progestagênio e da tibolona segundo a via de administração	30
3.1.3.3 Estrogênios	30
3.1.3.4 Progestagênios	31
3.1.3.5 Metabolismo Glicídico	32
3.1.3.6 DHGNA, Menopausa e Terapia Hormonal	32
3.1.4 ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS	34

3.1.5 DHGNA, MENOPAUSA E TERAPIA HORMONAL: ANÁLISE CRÍTICA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS.....	38
3.1.6 CONCLUSÕES DO ARTIGO DE REVISÃO	39
3.1.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO DE REVISÃO	39
3.2 PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL	46
3.3 SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL.....	50
3.4 ARTIGOS EM ANDAMENTO.....	76
3.4.1 ESTUDO QUALITATIVO : Perfil Biopsicosocial das mulheres menopausa- das quanto ao uso de Terapia Hormonal.....	76
4. CONCLUSÕES.....	77
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS	80
6.1 PRIMEIRO ESTUDO: Coorte Prospectiva.....	80
6.2 SEGUNDO ESTUDO: Série de Casos	80
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	81
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	82
ANEXO C – Questionário de Coleta de Dados	85
ANEXO D – Fluxograma de captação e seguimento das pacientes	89
ANEXO E – Ofício aos diretores dos Centros de Saúde dos bairros da Cidade de Campina Grande –PB.....	90
ANEXO F – Ofício ao diretor de atenção básica da Cidade de Campina Grande	91
ANEXO G – Resumos publicados em Anais de Congressos	92

LISTA DE TABELAS

ARTIGO DE REVISÃO

Tabela 1. Caracterização dos tipos de Terapia Hormonal (TH) utilizados pelas Mulheres Menopausadas (MMP) neste estudo quanto ao composto, via e forma de administração.....	29
--	----

ARTIGO ORIGINAL Nº 1

Table 1. Characteristics of menopausal women (MPW) with NAFLD (n=93).....	48
--	----

ARTIGO ORIGINAL Nº 2

Table 1. Absolute and relative frequencies of demographic data from 251 patients..	68
---	----

Table 2: Analysed variables according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD status.....	69
--	----

Table 3. Frequencies of abnormal blood laboratory levels, according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD diagnosis.....	70
---	----

Table 4. Frequencies of abnormal blood laboratory tests, according to the degree of steatosis among the groups	71
---	----

Table 5. Frequencies of variables related to hormone replacement therapy according to NAFLD diagnosis	72
--	----

Table 6. Multivariate analyses of risk factors for NAFLD development among postmenopausal women	73
--	----

Table 7. Demographic variables according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD status.....	74
---	----

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Antibody to hepatitis C virus
ANF	Antinuclear factor
Anti-LKM	Anti–liver-kidney microsomal antibody
AST	Aspartato aminotransferase
AUS	Abdominal ultrasound
AVE	Acidente vascular encefálico
BMI	Body Mass Index
CBP	Cirroze Biliar Primária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Chronic Hepatitis C
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM 2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
FCM	Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GGT	Gama glutamiltransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HCC	Hepatite C Crônica
HCV	Hepatitis C virus
HDL-c	High Density Lipoprotein cholesterol (HDL colesterol)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance
HRT	Hormone Replacement Therapy
LDL-c	Low Density Lipoprotein(LDL Colesterol)
LH	Luteinizing hormone
IMC	Índice de Massa Corpórea
MMP	Mulheres Menopausadas
MS	Metabolic Syndrome

NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
OR	Odds Ratio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PMW	Post Menopausal Women
RI	Resistência Insulínica
RM	Ressonância Magnética
SM	Síndrome Metabólica
TC	Tomografia Computadorizada
TG	Triglicerídeos
TH	Terapia Hormonal
THM	Terapia Hormonal na Menopausa
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
USG	Ultrassonografia

RESUMO

OBJETIVO: Descrever as características da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em mulheres menopausadas (MMP) usando ou não a Terapia Hormonal (TH) e determinar a frequência de DHGNA e de síndrome metabólica (SM) no grupo total das MMP avaliadas e nos subgrupos com e sem a utilização de TH. **METODOLOGIA:** Em um corte transversal, entre abril de 2009 e abril de 2011 foram avaliadas 292 mulheres menopausadas submetidas ou não a TH advindas dos Serviços públicos e da Clínica privada em Campina Grande-PB. As MMP responderam a um questionário, submeteram-se à exames laboratoriais e a uma Ultrassonografia abdominal (USG). Considerou-se menopausadas, àquelas com doze meses consecutivos de amenorréia, as histerectomizadas com ooforectomia ou com ovários não funcionantes diagnosticado através da dosagem do hormônio folículo estimulante (FSH) superior a 50 MUI/ml confirmando a menopausa. História de ingestão de etanol < 20 gramas/dia, exclusão de outras doenças hepáticas e esteatose a USG definiram a DHGNA. As mulheres foram divididas em dois grupos: (G1) aquelas com, no mínimo, 06 meses em uso de TH e (G2) as que não faziam uso de TH. Após os resultados dos referidos exames as MMP retornaram em consulta para a condução de cada caso individualmente. **RESULTADOS:** A média de idade das pacientes foi de $56,51 \pm 6,72$. A maioria era parda com nível de escolaridade baixo e recebiam entre um e cinco salários mínimos. Não houve associação entre a TH e a DHGNA na análise multivariada. A frequência de DHGNA em MMP foi de 37,1% (93/251), sendo de 26,4%(14/53) no grupo com TH e de 39,9%(79/198) no grupo sem TH. A frequência de Síndrome Metabólica em MMP foi de 39,8% (100/251), sendo de 18,9%(10/53) no grupo com TH e 45,5%(90/198) no grupo sem TH. **CONCLUSÕES:** As prevalências de DHGNA e de SM foram menores no grupo com TH. Obesidade, Resistência Insulínica e SM foram consideradas fatores prognósticos para DHGNA na análise multivariada. A Alanina aminotransferase foi mais elevada no G2. Portanto, há indícios na análise univariada de que a TH pode associar-se negativamente a DHGNA.

ABSTRACT

AIMS: To describe the characteristics of Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in postmenopausal women (PMW) using or not hormone replacement therapy (HRT) and to determine the frequency of NAFLD and metabolic syndrome (MS) in the total group of MPW assessed and in the subgroups with and without HRT use.

METHODS: In a cross-section, between April 2009 and April 2011 were evaluated 292 postmenopausal women undergoing HRT or not from the public health centers and private clinics in Campina Grande - Brazil. The PMW answers to a questionnaire underwent laboratory tests and an abdominal ultrasound (AUS). The postmenopausal state was defined as beginning 1 year after the cessation of menses, women submitted to hysterectomy with oophorectomy or nonfunctioning ovaries diagnosed by Follicle-stimulating hormone (FSH) greater than 50 MIU/ml. NAFLD was defined by the history of ethanol intake <20 grams / day, the exclusion of other liver diseases, and the presence of steatosis in the ultrasound. Women were divided into two groups (G1) the ones with at least 06 months in HRT use and (G2) those without HRT use. Each case was conduct individually after the results of the tests.

RESULTS: The mean age of patients was 56.51 ± 6.72 years. Most were non-white, with low level of education and low income. There was no association between HRT and NAFLD in the multivariate analysis. The frequency of NAFLD in PMW was 37.1% (93/251), and 26,4% (14/53) in the HRT group and 39,9% (79/198) in the group without HRT. The frequency of metabolic syndrome in PMW was 39.8% (100/251) with a lower frequency 18.9% (10/53) in the HRT group when compared with the group not using HRT, 45.5% (90/198).

CONCLUSIONS: The prevalence of NAFLD and metabolic syndrome were lower in the group with HRT. Obesity, Insulin Resistance and metabolic syndrome were considered prognostic factors for NAFLD in multivariate analysis. The alanine aminotransferase was higher in G2. Therefore, there is evidence that HRT may be negatively associated with NAFLD in the univariate analysis.

1. INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) constitui entidade clínico-patológica caracterizada pelo acúmulo focal ou difuso de gordura no parênquima hepático de pacientes que negam o consumo abusivo de álcool. É também um achado comum nos indivíduos com hepatite pelo vírus C.

Na população geral, a prevalência estimada varia de 3 a 24%, e é mais elevada em obesos graves, que se submeteram à cirurgia bariátrica (60% a 95%); em diabéticos insulino-resistentes e naqueles indivíduos que têm outros componentes da Síndrome Metabólica (SM). É mais prevalente no sexo masculino e em pacientes com idade avançada, entretanto, observa-se que a população negra é menos susceptível à doença se comparada com a branca não hispânica.

Tem sido evidenciada a progressão da esteatose para esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que é uma entidade progressiva e considerada um dos achados fenotípicos da SM, a qual pode evoluir, ainda, para a cirrose e para o carcinoma hepatocelular.

A exposição a produtos químicos como etileno, benzeno, entre outros, por longo prazo, mostra que há associação com esteatose hepática, mesmo em pacientes que não apresentam evidências de serem resistentes à insulina, e tal fato parece ser um fator de risco independente para NASH .

Há relatos de que, após a menopausa, também ocorre um aumento da frequência dessa doença. A condição supracitada está associada à deposição aumentada de lipídios no fígado e acúmulo de gordura no abdome. Porém a frequência e características clínicas dessa doença hepática na menopausa não são bem conhecidas e a participação da Terapia Hormonal (TH) no comportamento da DHGNA ainda é controversa.[†]

Em estudo com ratas ooforectomizadas observou-se que a ausência de estrogênio favorece o acúmulo de gordura no fígado.

[†]HAMAGUCHI, M. et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 3, p. 237-243, 2012.

Acredita-se que o estrogênio seja um potente antioxidante endógeno[‡], de modo que se tem observado a diminuição da doença gordurosa hepática em modelos animais após o tratamento realizado com estrogênio. Entretanto, há também relatos de que o estrogênio exacerba a NASH.

Sabe-se que a TH está implicada com a prevalência aumentada de neoplasia mamária na população de mulheres menopausadas que se submetem a esta terapia, o que traz, por consequência, a não adesão dessas mulheres ao tratamento com TH que objetiva minimizar os efeitos provocados pela ausência do estrogênio após a menopausa, tais como: maior risco de doença cardiovascular; menor libido; sintomas de fogacho; insônia; envelhecimento precoce; entre outros que resultam em uma péssima qualidade de vida para algumas mulheres.

Está descrito que a deficiência de estrogênio associado à menopausa pode influenciar a elevação dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, resistência à insulina, obesidade central e síndrome metabólica.

Portanto, estudos envolvendo a repercussão do uso da TH em menopausadas e sua possível associação com a DHGNA são necessários para se tentar minimizar a inquietação da comunidade científica acrescentando novas observações acerca da atuação desta terapia no metabolismo hepático e em relação a SM.

Em virtude da escassez de estudos envolvendo este tema, especialmente excluindo da análise outras co-morbidades como doenças hepáticas crônicas e ou sistêmicas, destacando-se os portadores das hepatites B e C e os de Diabetes *Mellitus* tipo 2, tornou-se relevante a realização deste estudo. Porém é necessário confirmar a segurança e os potenciais benefícios da TH no perfil hepático, o que traria uma melhor qualidade de vida para esta população.

O desenvolvimento deste estudo teve um grande significado sócio-científico-extensional, uma vez que gerou e gerará vários artigos, bem como deu origem a uma nova linha de pesquisa na Universidade Federal de Campina Grande-PB em colaboração com o Grupo de Estudos em Esteato-Hepatite Não Alcoólica (GNASH) da UFBA e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

[‡] SHIMIZU, I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. **Liver International**, v. 23, n. 1, p. 63-69, 2003.

2. OBJETIVOS

Principal:

- Descrever as características da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em mulheres menopausadas (MMP) usando ou não a Terapia Hormonal (TH).

Secundários:

- Determinar a frequência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) no grupo total das MMP avaliadas e nos subgrupos com e sem a utilização de TH.

- Determinar a frequência de Síndrome Metabólica nas MMP avaliadas e nos subgrupos com e sem a utilização de TH.

3. RESULTADOS

3.1 ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM MULHERES MENOPAUSADAS

Após a menopausa ocorre aumento da incidência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica – DHGNA (CLARK, 2006). Em muitas mulheres os critérios para síndrome metabólica (SM) tais como: aumento da gordura abdominal; resistência à insulina e dislipidemia, emergem com a deficiência do estrogênio. A emergência desses fatores de risco podem resultar, diretamente, da falência ovariana ou, indiretamente, das consequências metabólicas decorrentes da redistribuição da gordura central com a deficiência estrogênica. Em modelos animais, foi visto que a ausência de estrogênio favorece o acúmulo de gordura no fígado (CORRIVEAU et al., 2008) e que a reposição deste hormônio previne a infiltração lipídica hepática (PAQUETTE et al., 2007). São escassos os estudos sobre esse tema e há controvérsias sobre a influência do estrogênio na DHGNA.

Esta revisão da literatura objetivou descrever o envolvimento da DHGNA na Menopausa; o papel do estrogênio endógeno e da Terapia Hormonal (TH) sobre essa doença do fígado.

3.1.1 MATERIAIS E MÉTODOS

A busca dos artigos para a revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Lilacs, CINAHL, Scopus e Web of Science, nos últimos 10 (dez) anos, até fevereiro de 2012 nos idiomas: português; inglês e espanhol. Àqueles que, mesmo publicados anteriormente a esse período, eram clássicos e

citados por diversas vezes nos outros artigos que abordavam a DHGNA, também foram incluídos. A estratégia de busca tentou capturar todos os artigos que abordassem o tema e, como os resultados foram escassos, optou-se por adotar uma estratégia de sensibilidade, ou seja, ampla, de forma a localizar o máximo de artigos pertinentes. Cada base exigiu estratégias diferentes. Os resultados foram conferidos um por um pelos títulos e resumos para chegar ao número final de artigos pertinentes, sendo que previamente foram retirados os duplicados entre uma base e outra. Também foram buscadas, manualmente, as referências dos artigos recuperados para identificar outros estudos publicados.

Foram utilizados os seguintes descritores: Medline/PUBMED (estrogen replacement therapy OR hormonal therapy) AND (menopause OR postmenopause OR climater*) AND (liver OR hepat* OR fatty liver OR non-alcoholic fatty liver disease OR NAFLD) - 42 artigos; SCOPUS, WEB OF SCIENSE (Hormone replacement therapy AND (menopause OR climater*) AND (liver OR hepat*) – 24/27 artigos, respectivamente; LILACS (Hormone and menopause or postmenopause or climatério) and (fígado or hepatic) – 24 artigos; CINAHL (Hormone and liver and postmenopause) – 05 artigos.

A seguir, a revisão foi organizada nas seguintes subseções:

- DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA
- MENOPAUSA
- DHGNA E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

3.1.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) constitui uma entidade clínico patológica caracterizada por acúmulo focal ou difuso de gordura no parênquima hepático de pacientes que negam consumo abusivo de álcool (KARNIKOWSKI et al., 2007) . Na população geral a prevalência estimada da DHGNA varia de 3 a 24% (CLARK, 2006), sendo mais elevada em pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica, grandes obesos (60% a 95%) (ALMEIDA et al.,

2008), diabéticos insulino resistentes e naqueles com outros componentes da síndrome metabólica (CLARK, 2006). Nos Estados Unidos, tem sido estimado que a esteatose afeta mais de dois terços da população de obesos. A DHGNA é causa de elevação de aminotransferases em 42 a 90% dos casos em que outras doenças hepáticas são excluídas, e representa uma explicação comum para testes hepáticos anormais em doadores de sangue (ANGULO; LINDOR, 2002).

É mais prevalente no sexo masculino e em pacientes com idade avançada (YATSUJI et al., 2007), sendo a população negra menos susceptível à doença se comparada com os brancos não hispânicos (CLARK, 2006). É achado comum nos indivíduos com hepatite pelo vírus C (CORAL et al., 2006).

A exposição a produtos químicos como etileno, benzeno, entre outros, por longo prazo, demonstra a existência de associação com esteatose hepática, mesmo em pacientes sem evidências de resistência à insulina (COTRIM et al., 2005) e parece ser um fator de risco independente para NASH (COTRIM et al., 2004).

A DHGNA é frequente em mulheres com síndrome de Ovário Policístico (SOP), condição em que se verifica uma diminuição do estrogênio como acontece na menopausa e, por isso, é aconselhável que mulheres com essa síndrome sejam rastreadas para doença hepática (CERDA et al., 2007).

Há relatos de que, após a menopausa, também ocorre um aumento da incidência desta doença (CLARK, 2006) e são escassos os estudos que avaliam o papel da Terapia Hormonal (TH) na associação com a DHGNA.

3.1.2.1 Fatores de Risco Primários e Secundários

A patogênese da DHGNA não está completamente esclarecida, mas os fatores de risco são bem conhecidos. Sua etiologia é multifatorial e está relacionada principalmente com síndrome metabólica (SM), obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, resistência à insulina (RI) e dislipidemia que são os fatores de risco primários que mais se associam a DHGNA (ANGULO; LINDOR, 2002; POWELL et al., 1990). Em que pesem os relatos de reconhecidos investigadores sobre os fatores predisponentes da DHGNA e a observação de que a esteato-hepatite pode evoluir para a cronicidade (COTRIM et al., 2004; DAY; JAMES, 1998; MATTEONI et al., 1999) a verdadeira

relação causal entre esteatose e NASH, fibrogênese e doença crônica do fígado e sua patogênese ainda continua nebulosa. A teoria mais aceita para explicar a fisiopatologia desta doença é a teoria dos dois “hits” ou dois golpes proposta por Day e James (1998). A resistência à insulina seria a condição inicial (primeiro hit/golpe) para o acúmulo de ácidos graxos no fígado (esteatose). E a própria hiperinsulinemia por meio do estresse oxidativo, que leva à peroxidação lipídica (segundo hit/golpe), que por sua vez é responsável pelo desenvolvimento da necrose hepatocelular, o que culmina com a fibrose.

Alguns fatores podem contribuir para a presença de graus mais intensos de esteatose hepática, tais como: o aumento de citocinas, principalmente do fator de necrose tumoral – alfa (TNF-alfa), como também na ocorrência de exposição ambiental (COTRIM et al., 2004; DAY; JAMES, 1998).

Dentre os fatores de risco secundários para a DHGNA pode ser citada a cirurgia bariátrica, que inicialmente leva a uma rápida perda de peso devido a lipólise acentuada. Apesar desses pacientes poderem apresentar enzimas hepáticas normais, a histologia mostra uma elevada frequência de esteato-hepatite com fibrose. Por outro lado, com o decorrer do tempo a realização desta cirurgia em grandes obesos tem um impacto favorável no prognóstico da DHGNA, pois traz benefícios nos parâmetros clínicos e bioquímicos relacionados à DHGNA, tais como: diminuição das medidas antropométricas; melhora da hipertensão arterial e resistência insulínica, bem como, das aminotransferases e triglicérides. Contudo, a indicação da cirurgia deve ser individualizada (ANDRADE et al., 2008; BITENCOURT et al., 2007).

A esteatose hepática é achado comum em pacientes infectados pelo genótipo 3 da hepatite C. O efeito citopático do próprio vírus associado à carga viral estão implicados na gênese da DHGNA. No entanto, em portadores do genótipo tipo 1 a esteatose parece ser uma expressão da síndrome metabólica, e depende dos níveis de leptina e da resistência insulínica (ROMERO-GOMEZ, 2006).

A utilização de certas drogas está relacionada com o surgimento da DHGNA, à exemplo de: metotrexate; glicocorticoides; estrogênio sintético; aspirina; bloqueadores dos canais de cálcio; amiodarona; tamoxifeno; tetraciclina; ácido valpróico; cocaína e agentes anti-virais como didanosina; zidovudina; entre outros (ANGULO; LINDOR, 2002).

Dentre os produtos químicos que podem levar à esteatose hepática estão o benzeno, o xileno, o etileno, a dimetilformamida e cloreto de vinila, os quais provocam alterações nas enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT); aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamiltransferase (GGT), além de causarem fibrose leve e colestase, afetando, predominantemente, homens jovens que trabalham na indústria petroquímica (COTRIM et al., 2005).

Uma outra condição que favorece a esteatose hepática é a menopausa. O estrogênio promove acúmulo de gordura glúteo-femoral, o qual confere um aspecto de pêra (ginoide) às mulheres em idade fértil. Porém, a deficiência estrogênica ocasionada pela condição da pós-menopausa provoca o aumento do colesterol e dos triglicérides, além do aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), bem como a redistribuição da gordura com deposição na região visceral. Isso pode ser observado pela cintura abdominal mais alargada dando um aspecto de maçã (androide) ao corpo feminino. Além disso nota-se diminuição da secreção e sensibilidade do organismo à ação da insulina e uma hiperinsulinemia compensatória, elevando para 60% o risco de desenvolver síndrome metabólica nesta fase da vida da mulher (CARR, 2003).

Há controvérsias quanto à possibilidade de a TH ser um fator de risco ou de proteção para a DHGNA. Já foi observado que a TH pode exercer impacto positivo sobre o perfil lipídico de mulheres no climatério (período onde se inicia a falência ovariana na produção estrogênica) dependendo da via de administração (oral, transdérmica, percutânea, entre outras) e do tipo de progestagênio que está sendo utilizado na terapia combinada: estrogênio/progestagênios e tibolona (PARDINI, 1999). Há também relatos de que o estrogênio endógeno pode exacerbar a doença gordurosa hepática (KOTOH et al., 2007).

3.1.2.2 Quadro Clínico

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática, sendo encaminhados ao hepatologista após apresentar alterações laboratoriais como a elevação de enzimas hepáticas e/ou presença de fígado hiperecótico na ultrassonografia (USG) ao realizarem exames rotineiros. A esteatose hepática pode ser suspeitada pelo médico em pacientes com critérios para síndrome metabólica (obesidade, hiperlipidemia, re-

sistência à insulina e diabetes tipo 2), por apresentarem maior risco de desenvolvê-la. As presenças de fadiga e desconforto no hipocôndrio direito podem ser relatadas. Frequentemente é diagnosticada na quarta e quinta décadas de vida e, portanto, na menopausa (MARCHESINI et al., 2003; TORRES; HARRISON, 2008).

A DHGNA segue um curso benigno na maioria dos casos, porém, em alguns pacientes, pode progredir de esteatose para esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que é uma entidade progressiva e considerada um dos achados fenotípicos da síndrome metabólica (BERESTEIN et al., 2008), podendo evoluir, ainda, para a cirrose (CLARK, 2006; PAQUETTE et al., 2007) e para o carcinoma hepatocelular (COTRIM et al., 2000; CLARK, 2006).

3.1.2.3 Diagnóstico: Clínico e laboratorial

A DHGNA costuma se apresentar branda com pobreza de sintomas na fase não complicada, dificultando o diagnóstico clínico. Também não é possível prever a data de início da doença por ser frequentemente assintomática. Os sintomas, quando presentes, são inespecíficos e se caracterizam por desconforto no abdome superior e, por vezes, astenia. Na anamnese, deve-se descartar o uso abusivo de álcool, bem como a utilização de alguns medicamentos que podem favorecer a esteatose hepática, como relatados anteriormente (ANGULO; LINDOR, 2002), além da investigação sobre exposição a toxinas ambientais que acontece com os trabalhadores da indústria petroquímica (COTRIM et al., 1999; 2004) e a presença de síndrome dos ovários policísticos em mulheres que é uma condição metabólica associada à esteatose (ADAMS et al., 2005).

Quanto ao exame físico, poderão ser encontrados desde uma hepatomegalia, até os sinais clássicos de uma doença hepática crônica complicada com cirrose, ascite e encefalopatia, aranhas vasculares, ginecomastia, eritema palmar, edema de membros inferiores, emagrecimento, além de esplenomegalia e outros sinais de hipertensão portal (STRAUSS, 2011).

Os exames laboratoriais não ajudam muito no diagnóstico da DHGNA, pois os testes que avaliam danos hepáticos, como níveis de proteínas séricas, bilirrubinas e testes da coagulação sanguínea só se alteram na cirrose descompensada onde também é possível encontrar alterações na endoscopia digestiva alta com a presen-

ça de varizes esofágicas e na USG hepática, sinais de hipertensão portal. Já as enzimas hepáticas, em especial a Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST) e Gama glutamiltransferase (GGT), podem estar alteradas, embora elas possam permanecer normais na presença de estágios avançados da doença (MOFRAD et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2007).

Dentre elas a ALT é a mais sensível e seus níveis costumam ser maiores do que os da AST, porém quando a relação AST/ALT é maior do que 1 (um), indica evolução para fibrose (ANGULO et al., 1999). No entanto, os níveis de GGT podem estar acima do normal em alguns pacientes com DHGNA, mas usualmente estão abaixo do valor que é encontrado nos pacientes com dano hepático induzido pelo álcool e há relatos de que a GGT juntamente com a ALT são possíveis marcadores independentes de Síndrome Metabólica em mulheres (KIM et al., 2005).

Está descrito que o aumento da saturação de transferrina se correlaciona, positivamente, com a gravidade da fibrose (ANGULO et al., 1999).

A elevação dos níveis de ferritina sérica é um marcador de dano histológico grave, mas como se trata de uma proteína de fase aguda, altera-se em diversos processos inflamatórios; porém, nas análises do tecido hepático de pacientes com DHGNA, raramente é observada sobrecarga de ferro, o que fez desmoronar a hipótese de que haveria uma alteração do metabolismo do ferro associado à DHGNA (BUGIANESI et al., 2004).

Recentemente, novos marcadores não invasivos para diagnosticar os danos hepáticos provocados pela DHGNA estão sendo utilizados em centros de referência, tais como a elastografia transitória, que se tem mostrado útil como teste de *screening* para excluir fibrose avançada, pois, quando comparada à histologia, mostrou discordância em até dois estágios de fibrose F0-2 (WONG et al., 2010). Porém, algumas questões precisam ser esclarecidas antes que ela seja utilizada rotineiramente na prática clínica. A sua utilidade em pacientes obesos mórbidos requer validação adicional, dado o potencial de insucesso apresentado e a promessa dos avanços tecnológicos no desenvolvimento de uma "sonda para obesidade". Além disso, os valores do ponto de corte preditores de cirrose são largamente variáveis entre os serviços, devido a diferentes populações de pacientes e, ainda, à variabilidade do interobservador que aumenta com a obesidade e com a presença de esteatose hepática (ADAMS, 2010).

Esta nova técnica rápida e não-invasiva que avalia a fibrose hepática usando o Fibro Scan, em alguns casos, contudo falha na medição da rigidez hepática. No estudo, conduzido por Foucher et al., (2006) no qual foram realizados mais de dois mil exames, essa falha não esteve associada com o operador, sexo ou nível de transaminase. Pela análise multivariada, o único fator associado à falha foi o índice de massa corporal superior a 28; eles concluíram que o Fibro Scan é um bom método para a avaliação da fibrose hepática, pois é viável em mais de 95% dos pacientes.

3.1.2.4 Diagnóstico por Métodos de Imagem

Diferentes modalidades de exames de imagem têm sido utilizadas para diagnosticar a presença de gordura no fígado, tais como: Ultrassonografia (USG), Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM).

Alguns parâmetros ultrassonográficos permitem o diagnóstico da Doença hepática gordurosa com considerável sensibilidade e especificidade (ALMEIDA et al., 2008).

A USG abdominal é o método de imagem mais comumente utilizado na prática clínica para avaliar a esteatose hepática, por ser relativamente precisa, não ser invasiva, ser de baixo custo e de ampla disponibilidade (YAJIMA et al., 1983).

A TC é mais específica para a identificação de esteatose hepática do que a USG, tendo em vista que apresenta sensibilidade de 82% e especificidade de 95%, (MEHTA et al., 2008; TORRES; HARRISON, 2008), porém, tem algumas desvantagens, como o alto custo e a exposição à radiação (MEHTA et al., 2008).

A RM, apesar de ser considerada o melhor método de imagem para diagnosticar a esteatose hepática, pois tem maior acurácia que os demais com alta sensibilidade e especificidade em diagnosticar a infiltração gordurosa hepática superior a 10% do volume hepático (PILLEUL et al., 2005), apresenta como limitação o alto custo, pouca disponibilidade e a impossibilidade de utilização em pacientes com marca-passos ou algum implante metálico (TORRES; HARRISON, 2008).

3.1.2.5 Diagnóstico Histológico

Nenhuma modalidade de imagem é capaz de diferenciar entre os subtipos histológicos de uma esteatose hepática não-alcoólica relativamente benigna ou NASH mais agressiva. Também não é capaz de identificar o grau de fibrose hepática (SAADEH et al., 2002). A biópsia hepática possibilita estadiar e, portanto, é valiosa por razões de prognóstico. Além disso, a avaliação histológica pode ser útil para excluir outras doenças hepáticas, particularmente diante da possibilidade de haver hepatotoxicidade por droga concomitante, deposição de ferro ou auto-anticorpos positivos (VAN NESS; DIEHL, 1989; ADAMS; LINDOR; ANGULO, 2004). Para monitorar a progressão da doença ou a resposta à terapia, pode ser necessária uma biópsia hepática, posto que os níveis de aminotransferases não permitem avaliar se a fibrose hepática melhorou ou progrediu (ADAMS et al., 2005). Apesar de a biópsia hepática seguir sendo o padrão ouro para graduar, estadiar e estabelecer o prognóstico da DHGNA, deve ser indicada com critérios precisos por ser um procedimento invasivo e apresentar riscos de hemorragia (MEHTA et al., 2008; WIECKOWSKA; FELDSTEIN, 2008).

3.1.2.6 Tratamento

O tratamento da DHGNA atual é baseado em mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico aeróbico regular (LAVOIE; PIGHON, 2012), os quais objetivam eliminar ou reduzir a esteatose, a inflamação e impedir a progressão da fibrose. Em ratas ooforectomizadas, o exercício físico diminuiu a expressão de genes da lipogênese e de marcadores inflamatórios, exercendo uma atividade “estrogênio-símile” (LAVOIE; PIGHON, 2012).

Almeja-se, ainda, reduzir a resistência à insulina, o stress oxidativo e o manejo das condições associadas (obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia). Associado a estas medidas, é necessário tratar a Síndrome Metabólica. A terapêutica farmacológica só deve ser iniciada quando não houver resposta às mudanças no estilo de vida. Está indicada a utilização de medicamentos sensibilizadores de insulina, a exemplo da metformina, que melhora as aminotransaminases e reduz a prevalên-

cia de síndrome metabólica quando comparada a terapia com vitamina E ou apenas com dieta (BUGIANESI et al., 2005).

Estudos pilotos não controlados mostraram que as tiazolidinedionas, rosiglitazona e pioglitazona estão associadas a uma melhoria das características histológicas (NEUSCHWANDER-TETRI et al., 2003; SANYAL et al., 2004). Além disso, a utilização de agentes citoprotetores, tais como ácido ursodesoxicólico, fibras e probióticos são indicados (LOGUERCIO et al., 2005; ROCHA et al., 2007).

É também recomendada a descontinuação do uso de drogas hepatotóxicas (TORRES; HARRISON, 2008; MATTOS; DANTAS-CORRÊA, 2010)

A Terapia Hormonal (TH) já foi uma opção para o tratamento da síndrome metabólica na pós-menopausa, porque melhorava muitas das anormalidades metabólicas (DALLONGEVILLE et al., 1995); contudo, após a publicação do clássico estudo Women's Health Initiative (WHI), cujo teor demonstrou um maior risco de incidência de doença cardiovascular (DCV) no grupo que usava estrogênio associado à progestagênios, foi desaconselhado o uso da TH para o tratamento preventivo de doenças cardiovasculares nessa população (ROSSOUW et al., 2002).

É importante ressaltar que a TH não deve ser usada como protetor hepático, nem como tratamento para a dislipidemia, devido aos possíveis efeitos colaterais da terapêutica (LAVOIE; PIGHON, 2012).

A despeito dos avanços nas pesquisas, ainda não há uma droga ideal para o tratamento eficaz da DHGNA (LINDOR et al., 2004).

Nos obesos graves a cirurgia bariátrica (gastroplastia ou *bypass* gástrico) tem mostrado melhora na inflamação e fibrose hepática (DIXON; BHATHAL; O'BRIEN, 2006; JASKIEWICZ et al., 2006). Por outro lado, deve-se evitar *bypass* jejuno-ileal por ser um procedimento disabsortivo, associando-se à progressão da DHGNA (CAMPBELL et al., 1977; LUYCKX et al., 1998).

Em casos muito graves, como os de doença hepática terminal, está indicado o transplante hepático que poderá superar, nos próximos anos, a indicação decorrente da cirrose pelo VHC que, atualmente, é a causa mais frequente de transplante (CHARLTON, 2004).

3.1.3 MENOPAUSA

Há relatos de que, após a menopausa, que é a interrupção definitiva da menstruação confirmada após 12 (doze) meses consecutivos de amenorreia (ESTADOS UNIDOS, 2005; VOLZKE et al., 2007), também ocorre aumento da incidência da DHGNA (CLARK, 2006) que corresponde à deposição aumentada de lipídios no fígado e acúmulo de gordura no abdome (CORRIVEAU et al., 2008). Além disso, a menopausa traz, para a mulher, uma série de alterações no seu corpo e na sua qualidade de vida. A deficiência estrogênica provoca ressecamento de mucosas, aumenta o risco de osteoporose, de eventos cardiovasculares, da deposição central de gordura e do aparecimento de alterações metabólicas, tais como a resistência à insulina (GENAZZANI; GAMBACCIANI, 2000). Observa-se, ainda, um aumento da reabsorção renal de sódio e dos níveis de LDL-c e triglicérides, ao mesmo tempo em que há diminuição do HDL-c.

3.1.3.1 Fisiologia: efeitos do estrogênio, do progestagênio e da tibolona sobre o fígado

Sabe-se que a deficiência estrogênica provoca aumento do colesterol e dos triglicérides, além do aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). Observa-se, também, o acúmulo de gordura na região visceral, diminuição da secreção e sensibilidade do organismo à ação da insulina e a hiperinsulinemia compensatória. Além das modificações metabólicas, há aumento da reabsorção renal de sódio, aumento da atividade nervosa simpática e alterações no leito vascular, que contribuem para a elevação da pressão arterial.

A ausência de estrogênio em mulheres menopausadas também está associada a deficiência da atividade da lipase lipoproteica o que resulta em acúmulo de triglicérides e de ácidos graxos livres no fígado que diante do stress oxidativo revela sua toxicidade (PARKOSADZE et al., 2012)

A terapia de reposição estrogênica surgiu com o objetivo de tratar e prevenir os sinais e sintomas do climatério, período entre os 40 e 50 anos de idade da mulher

quando começam a ocorrer irregularidades do ciclo menstrual e falha na ovulação devido à diminuição da produção ovariana de 17beta estradiol de modo que, como mecanismo compensatório, ocorre uma elevação do nível sérico do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e também do Hormônio Luteinizante (LH) (GUYTON; HALL, 2000; FONSECA; SAUERBRONN; BAGNOLI, 2002).

Uma importante e recente meta-análise mostrou que a via de administração da TH pode promover alterações no metabolismo hepático por conta do efeito de primeira passagem pelo fígado na via oral (ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Porém, há relatos discordantes que mostram semelhanças entre as vias de administração oral e vaginal nos efeitos da TH sobre as proteínas hepáticas sensíveis ao estrogênio (angiotensina, HDL-c, LDL-c, e triglicérides independentemente da via administrada ou da associação com progestagênios (SITRUK-WARE et al., 2007).

O composto ideal seria aquele que promovesse elevação da concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), redução dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e redução das concentrações de triglicérides (TG). Entretanto, vale salientar que a prescrição da TH não tem o objetivo de tratar dislipidemia, mas o seu uso deve minimizar a interferência hormonal sobre a produção hepática de lípidos (principalmente em mulheres que apresentam lipidograma alterado). A tabela 1 mostra os tipos de TH usados pelas MMP neste estudo e as vias de administração.

Tabela 1 – Caracterização dos tipos de Terapia Hormonal (TH) utilizados pelas MMP neste estudo quanto ao composto, via e forma de administração

Tipos de TH	Vias de administração	Forma de administração
Estrogênio isolado	Oral, vaginal, nasal, subdérmica e transdérmica	Contínua ou cíclica
Estrogênio + Progestagênio	Oral, transdérmica, subdérmica	Contínua ou cíclica
Tibolona (esteroide sintético)	Oral	Contínua

Fonte: ISOTTON; WENDER; CZEPIELEWSKI, 2008.

3.1.3.2 Efeitos Hepáticos do Estrogênio, do Progestagênio e da Tibolona segundo a Via de Administração

A TH promove alteração do perfil lipídico da mulher, na dependência do hormônio utilizado e da via de administração. A reposição de estrogênio leva à diminuição do LDL- c e ao aumento do HDL- c. Progestagênios com atividade androgênica diminuem os triglicerídeos e podem até reverter a ação benéfica do estrogênio sobre o HDL- c. Ao mesmo tempo, estradiol equino oral pode elevar os triglicerídeos, ao passo que a via transdérmica não provoca essa alteração (CROSIGNANI; RUBIN, 2000). A ação do estradiol sobre o perfil lipídico deriva de seus efeitos sobre a expressão hepática de genes de apoproteínas.

3.1.3.3 Estrogênios

A via oral apresenta metabolização hepática do estrogênio (efeito de primeira passagem pelo fígado), o que promove a redução da concentração de LDL- c e o aumento dos níveis de HDL- c e triglicérides. Há estudos mostrando que o estrogênio oral expõe os hepatócitos a uma concentração suprafisiológica de estrogênio alterando a atividade da lipase hepática (enzima que hidrolisa os componentes da superfície do VLDL- c permitindo a sua transferência para HDL₃) alterando o metabolismo hepático e aumentando o VLDL- c e o HDL- c (WALSH; LI; SACKS, 1994).

Por outro lado, a via transdérmica da TH não apresenta esses efeitos hepáticos sobre a produção de lípidos, e seu uso pode promover uma redução do nível de TG, manutenção ou redução da concentração do LDL-c e manutenção ou aumento do HDL- c.

Quanto à via subdérmica da TH, esta apresenta influência favorável sobre o lipidograma, promovendo elevação do HDL- c e a manutenção dos outros parâmetros do perfil lipídico, mas ainda faltam estudos controlados randomizados que comparem as diferentes vias da TH (PARDINI, 1999).

3.1.3.4 Progestagênios

Em relação a esses compostos utilizados por via oral, sabe-se que quanto mais anti-androgênico for esse composto (acetato de ciproterona, drospirinona, por exemplo), maior o seu efeito sobre a elevação dos níveis de HDL- c; contrariamente, progestagênios com ação androgênica (levonorgestrel e noretisterona, por exemplo) podem promover um perfil lipídico desfavorável, com aumento da concentração do LDL- c e dos triglicérides.

Desse modo, com o objetivo de minimizar riscos, o lipidograma pode ser utilizado para orientar a melhor via da TH: na presença da hipercolesterolemia, utilizar a via oral; quando houver hipertrigliceridemia, utilizar, preferencialmente, a via transdérmica (PARDINI, 1999).

Já a tibolona (Org OD 14) é um esteroide sintético derivado da 19-nor pregnenolona, apresenta propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas combinadas, através de seus metabólitos 3 α -hidroxi, 3 β -hidroxi e isômeros delta 4, respectivamente. A dose de 2,5 mg diários, tem demonstrado um efeito anti reabsorativo, capaz de prevenir a perda óssea; Entretanto, ainda não existem estudos que comprovem a diminuição da incidência de fraturas ósseas entre as usuárias de tibolona. Não causa proliferação endometrial e, usualmente, não acarreta sangramento mensal. Pode aumentar a libido e diminuir sintomas vasomotores. Ainda não foram avaliados seus efeitos em longo prazo quanto à morbidade cardiovascular, mas diminui ambas as lipoproteínas, de alta (HDL-c) e de baixa densidade (LDL) (PARDINI, 1999).

Em estudo experimental com ratas, a tibolona inibiu o consumo de oxigênio, estimulou a glicogenólise e glicólise e inibiu a gliconeogênese hepática. Os autores sugerem que esta droga pode aumentar o risco de esteatose e/ou esteato-hepatite particularmente em menopausadas (OLIVEIRA et al., 2011)

Há relatos de que a tibolona aumenta o risco de acidente vascular encefálico (AVE) em mulheres acima de 60 anos. Em um estudo multicêntrico realizado em 2006 envolvendo mais de quatro mil mulheres acima desta faixa etária submetidas a 1,25 mg de tibolona ou a placebo por aproximadamente três anos, foi observado um risco elevado para tal evento nas usuárias de tibolona. Por outro lado, o grupo em

uso de tibolona apresentou menor risco de câncer de mama e de cólon, além de menor risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (CUMMINGS et al., 2008).

Recentemente um estudo americano reforça a mesma ideia, apontando um risco aumentado de AVE em MMP submetidas à terapia por via oral com estrogênio isolado ou associado a progestagênios e também em usuárias de tibolona e de outros compostos hormonalmente ativos, como tamoxifeno e raloxifeno. Eles sugerem ainda que a administração de estradiol transdérmico em baixa dose pode não alterar o risco do desenvolvimento dessa patologia (HENDERSON; LOBO, 2012).

3.1.3.5 Metabolismo Glicídico

O metabolismo geral apresenta alterações durante o climatério (período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva) o que favorece o surgimento da obesidade central, da resistência insulínica, da hiperinsulinemia e da redução da tolerância à glicose; além disso, a prevalência de DM tipo 2 também está aumentada nessa fase da vida da mulher e, por isso, é possível que essas alterações metabólicas sejam secundárias à redução dos níveis estrogênicos, pois a administração de estrogênio exógeno (associado ou não ao progestagênio) já foi associada à menor prevalência da obesidade central no climatério (GAMBACCIANI et al., 1997).

3.1.3.6 DHGNA, Menopausa e Terapia Hormonal

A DHGNA emerge como a doença hepática crônica mais comum nos países ocidentais e é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica (HAMAGUCHI et al., 2012), estando intimamente relacionada a fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial e diabetes *melitus* tipo 2. É mais frequente nos homens, porém, após a menopausa, ocorre uma inversão nesta distribuição por gênero, sendo maior a sua prevalência nas mulheres (GUTIERREZ-GROBE et al., 2010; LEE et al., 2011).

A partir da observação de alguns estudos de que a DHGNA é mais frequente na pós-menopausa, acredita-se que o estrogênio possa ter participação relevante nesse cenário, ou que seja necessário um equilíbrio entre as dosagens de estrogê-

nios e androgênios para manter a distribuição de gordura corporal e o metabolismo (GUTIERREZ-GROBE et al., 2010; LAVOIE; PIGHON, 2012).

O estrogênio é apontado como um anti-oxidante endógeno que reduz a peroxidação lipídica hepática e dificulta a ativação das células estreladas hepáticas. Em modelos animais, evita a fibrose hepática e a apoptose dos hepatócitos. O efeito benéfico do estrogênio é mediado por receptores hepáticos que se encontram reduzidos em mulheres menopausadas, cirróticos e portadores de carcinoma hepatocelular (SHIMIZU, 2003).

Autores italianos observaram que receptores estrogênicos são expressos na Cirrose Biliar Primária (CBP) e em outras patologias associadas com proliferação de colangiócitos mas não em indivíduos normais e concluíram que a baixa expressão dos receptores estrogênicos na CBP e seu desaparecimento nos estágios histológicos avançados, sugerem que a deficiência estrogênica poderá favorecer a evolução desta doença para ductopenia, mas não foi avaliada a repercussão da TH (ALVARO et al., 2004).

No estudo de Gutiérrez-Grobe et al., (2010) pacientes na pós-menopausa ou com síndrome dos ovários policísticos, condições relacionadas a menores concentrações séricas de estrogênio, apresentaram maior prevalência de DHGNA, bem como de síndrome metabólica.

São contraditórias as vantagens e desvantagens da TH em mulheres pós-menopausadas. Desde a publicação do clássico estudo sobre o tema (ROSSOUW et al., 2002) que chamou a atenção para os malefícios dessa terapia em relação ao aumento da incidência de câncer de mama na vigência do uso da TH, desencadeou, em toda a comunidade científica, bem como em ginecologistas e clínicos gerais, um sentimento de rejeição quanto à prescrição dessa terapêutica a suas pacientes. Por outro lado, como os resultados do estudo foram anunciados em rede nacional, as próprias pacientes passaram a se negar a aceitar tal prescrição por se sentirem inseguras. Ao longo dos anos, estudos novos que avaliaram grupos do WHI foram, aos poucos, desmistificando as análises anteriores e encontraram vieses no WHI que podem ter superestimado os danos em relação à incidência elevada de neoplasia mamária nas usuárias de TH. Posteriormente, especialistas de todo o mundo participaram da Segunda Reunião do Consenso Europeu de Menopausa realizado na Grécia que normatizou as indicações da Terapêutica Hormonal da Menopausa

(THM), tais como: sintomas menopausais como ondas de calor; distúrbios do sono e secura vaginal e que a dose do esteroide a ser ministrada deve ser a menor dose efetiva e prescrita durante a vigência dos sintomas (CONSENSUS GUIDELINES, 2003).

A cada cinco anos deve ser reavaliada a relação vantagens/desvantagens. O Consenso reafirmou que a THM não deve ser prescrita visando à prevenção de doença cardiovascular, nem à prevenção da perda da memória ou demência em mulher após a menopausa. Afirma, também, que a TH constitui o tratamento preventivo mais simples e efetivo em mulheres de risco para osteoporose. O Consenso também revelou, ainda, as contraindicações da TH que incluem porfiria cutânea, câncer de mama, tumores estrogênio-dependentes, doença cardiovascular e doença tromboembólica (CONSENSUS GUIDELINES, 2003). Recentemente, foi publicada uma atualização sobre esse tema, a qual apresenta, novamente, comparações com os dados do WHI e acredita-se que alguns achados foram superestimados pelos autores desse polêmico estudo, especialmente quanto ao risco aumentado de neoplasia mamária e de doença cardiovascular nas usuárias da terapia combinada (SHOOK, 2011).

No estudo de Hamaguchi et al., (2012) a prevalência de DHGNA em mulheres aumentou com a idade na pré-menopausa, de modo que a pós-menopausa constitui um fator de risco para o aparecimento da DHGNA, apesar de não ter sido observada significância estatística após o ajuste de outras variáveis. Também foi observada maior frequência de DHGNA em mulheres menopausadas que negavam uso de TH quando comparadas às pré-menopausadas e às menopausadas que referiam seu uso.

3.1.4 ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Em virtude da falta de clareza sobre a associação entre DHGNA e TH em mulheres menopausadas, fez-se uma busca na literatura dos artigos publicados que tratam desse tema tendo sido concluído o seguinte:

não foram encontrados estudos que se propusessem a analisar, como objetivo primário, o papel da TH em mulheres menopausadas diante da DHGNA sem a presença de outras doenças hepáticas (hepatites B e C) ou sistêmicas (diabetes *mellitus*) que pudessem funcionar como variáveis de confundimento ao analisar o efeito da TH sobre o fígado na DHGNA, que foi o objetivo da presente pesquisa.

Diante da impossibilidade de revisar, de forma sistemática, os estudos publicados, devido às diferenças metodológicas e a ausência de delineamento que visasse a estudar o papel da TH na DHGNA isoladamente, discorrer-se-á sobre os principais estudos encontrados que tratam do papel do estrogênio endógeno e também da TH frente à DHGNA em associação com outras doenças hepáticas (virais ou metabólicas), tudo com o intuito de reforçar a tendência de que o *status* da menopausa com consequente queda dos níveis de estrogênio deve ser valorizado ao escolher a melhor forma de tratar e acompanhar os pacientes com doenças hepáticas crônicas e também documentar a escassez de estudos que envolvem o tema, estimulando novas pesquisas para avaliar os reais benefícios e riscos da TH no comportamento da DHGNA.

Foram recuperados poucos estudos que avaliam essa associação, de modo que alguns eram experimentais, tais como o de Corriveau et al., (2008) que avaliou ratas ooforectomizadas, tendo-se observado que a ausência de estrogênio favorecia o acúmulo de gordura no fígado e que também as ratas ooforectomizadas, submetidas a atividade física de resistência associado à dieta restritiva, evoluíram com diminuição da gordura no fígado e no abdome. Esse estudo só avaliou os danos provocados pela ausência do estrogênio e o efeito benéfico do tratamento com medidas comportamentais e dietéticas.

Um outro estudo experimental Canadense que foi conduzido por Paquette et al., (2007) comparou dois grupos de ratas ooforectomizadas intencionalmente e avaliou o efeito da TH, mostrando que a ooforectomia *per si* resulta em um aumento progressivo da infiltração lipídica hepática e que esta, foi prevenida no grupo de ratas submetidas à TH, apontando para um efeito protetor do estrogênio exógeno na DHGNA.

Há evidências de que a diminuição da função ovariana na produção de estrogênio que ocorre na menopausa associa-se com aumento das citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa.

Tem sido mostrado que o estrogênio em concentrações fisiológicas inibe a secreção espontânea dessas citocinas. Parece que o estradiol tem um importante papel na supressão da fibrose, considerando as diferenças encontradas entre os gêneros na progressão das hepatites para cirrose e suas complicações como o hepatocarcinoma, onde observa-se pior evolução nos homens e nas menopausadas (DI MARTINO et al., 2004).

Yasuda et al., (1999) já havia chamado a atenção para o possível efeito antifibrótico do estradiol por inibir a transformação miofibroblástica das células estreladas hepáticas (responsáveis pela hipersecreção de colágeno e fibrose) de ratas. A observação foi feita a partir da incubação das referidas células estreladas de ratas em cultura primária com estradiol.

Shimizu (2003) acredita que o estradiol é mesmo um potente antioxidante endógeno, pois, ao realizar extensa revisão da literatura relatou, entre outras observações que a Hepatite Crônica C (HCC), causa mais comum de fibrose hepática, e cujo achado característico é a esteatose hepática (a qual leva a um aumento da peroxidação lipídica nos hepatócitos – que pode contribuir para a ativação das células estreladas hepáticas as quais estimulam a inflamação), progride mais rapidamente em homens do que em mulheres e que a cirrose é mais prevalente em homens e em MMP, sugerindo que o estrogênio endógeno possa ter um efeito protetor no dano hepático provocado pela HCC.

Uma outra revisão conduzida por Shimizu e Ito (2007) avaliou os portadores de hepatites virais crônicas, e indicou que o estradiol pode ter um efeito benéfico na progressão da doença hepática crônica.

Villa et al., (2011) observaram que o ambiente com privação do estrogênio ao qual são expostas as MMP, favorece a progressão para fibrose hepática em portadoras de HCC.

Codes et al., (2007) em um estudo prospectivo envolvendo mulheres menopausadas e não menopausadas, todas com diagnóstico de HCC, observaram que a esteatose foi mais frequente e mais expressiva nas MMP, independente do uso de TH. No entanto, o estágio da fibrose hepática foi menor entre as MMP submetidas a TH, reforçando a hipótese da proteção do estrogênio na progressão da fibrose em pacientes com HCC. Contudo, este possível efeito protetor do estrogênio exógeno

em mulheres na pós-menopausa e sua relação com a DHGNA não estão bem elucidados.

Um estudo Japonês avaliou a influência da fertilidade no dano hepático provocado pela esteatose, e envolveu 52 mulheres férteis, 54 mulheres menopausadas e 46 homens, todos diabéticos não insulino dependentes, os quais apresentaram, como resultado do exame de ultrassonografia abdominal (USG), a presença de esteatose e/ou algum dano hepático. Os autores encontraram níveis de ALT mais elevados em mulheres férteis com esteatose de moderada a grave quando comparadas com aquelas com esteatose leve ou sem esteatose. Porém, essa diferença não foi observada em mulheres menopausadas e em homens, sugerindo que o estrogênio endógeno pode exacerbar a Non Alcoholic Steato Hepatitis – NASH (KOTOH et al., 2007)

Outro estudo realizado na Escócia, sugeriu que a TH melhorou os resultados dos níveis das enzimas hepáticas em mulheres com diabetes tipo 2. O possível mecanismo através do qual a TH pode diminuir as enzimas hepáticas é caracterizado por uma redução da gordura no fígado, embora outros mecanismos, tais como, um efeito direto do hormônio sobre os hepatócitos, não pode ser excluído. Elevações na GGT, AST e, em particular, ALT têm sido correlacionadas com o excesso de gordura hepática e resistência à insulina. Os resultados apontam ALT e GGT como bons preditores de diabetes tipo 2 (MCKENZIE et al., 2006).

No entanto, segundo Zelber-Sagi et al., (2006) em relação aos marcadores bioquímicos de agressão hepática, quando se utiliza a ALT como marcador para DHGNA, sua prevalência é subestimada. Porém, Volzke et al., (2007) realizaram um estudo que envolveu mulheres entre 40 e 59 anos na Alemanha, o qual observou que a menopausa é um fator determinante de esteatose hepática em mulheres, de modo que a presença da doença gordurosa hepática diagnosticada por ultrassonografia abdominal cursa com elevação das enzimas ALT e GGT duas vezes maior do que em mulheres pré-menopausadas.

Um estudo Mexicano que dosou estradiol em mulheres pré-menopausadas, menopausadas e portadoras de Síndrome de Ovário Policístico - SOP (condição em que esse hormônio se encontra em níveis mais baixos), observou que a presença de níveis elevados de estrogênio estava relacionado à baixa prevalência de DHGNA, o que sugere um possível efeito protetor do estrogênio endógeno na prevalência des-

sa doença. Eles não avaliaram, nesse estudo, a participação da TH (GUTIERREZ-GROBE et al., 2010).

No estudo de Hamaguchi et al., (2012) realizado no Japão e que envolveu mulheres em idade fértil e menopausadas, além de homens, investigou a relação da idade e da menopausa com o desenvolvimento de DHGNA. Apesar de o modelo logístico não ter indicado que a TH era fator de risco para a DHGNA, eles encontraram que a DHGNA foi mais prevalente em mulheres que se submeteram à TH quando comparadas as pré-menopausadas, sugerindo que o efeito protetor do estrogênio pode ser limitado ao estrogênio endógeno. Porém entre as mulheres menopausadas foi observada uma maior frequência de DHGNA naquelas não usuárias de TH, sugerindo que o estrogênio exógeno também parece ter algum efeito protetor contra a DHGNA.

3.1.5 DHGNA, MENOPAUSA E TERAPIA HORMONAL: ANÁLISE CRÍTICA DOS PRINCIPAIS ESTUDOS

A maioria dos estudos apontou para um possível efeito protetor do estrogênio, seja endógeno ou exógeno na progressão das doenças hepáticas crônicas a não ser pelo estudo de Kotoh et al., (2007) que sugeriu a participação do estrogênio na exacerbação da NASH, baseando-se na elevação dos níveis de ALT que foi considerada por Zelber-Sagi et al., (2006) como não sendo um bom marcador para avaliar o dano hepático diante da DHGNA.

Não há como estabelecer comparações entre os estudos já publicados, uma vez que alguns são experimentais e as outras pesquisas que envolvem humanos usaram metodologias e critérios de inclusão e exclusão diferentes, além de não estarem focados, diretamente, nos efeitos da TH no fígado. Observou-se, algumas vezes, apenas a participação do estrogênio endógeno, e em outras, só o comportamento dos níveis das enzimas hepáticas diante da DHGNA. Num dos estudos que avaliou a participação da TH na DHGNA, foram incluídos pacientes diabéticos que podem constituir um fator confundidor na análise dos efeitos isolados da TH no tecido hepático (MCKENZIE et al., 2006).

É necessária a realização de estudos de coorte prospectiva para esclarecer melhor o papel da TH frente à DHGNA e possibilitar a adoção de medidas que visem a minimizar os possíveis danos hepáticos decorrentes da ausência do estrogênio na menopausa. A tendência mostrada pela maioria dos trabalhos de que a TH assim como o estrogênio endógeno, podem exercer um papel benéfico diante de MMP com DHGNA, poderá despertar um maior entusiasmo quanto à indicação desta terapia nas pós-menopausadas portadoras, ou não, de doenças hepáticas crônicas compensadas. Porém, seu uso deve sempre ser ponderado e individualizado devido aos já documentados efeitos adversos.

3.1.6 CONCLUSÕES DO ARTIGO DE REVISÃO

1. A DHGNA é frequente em mulheres na menopausa;
2. Pode estar relacionada à síndrome metabólica;
3. A utilização da TH parece não contribuir para o desenvolvimento da DHGNA;
4. A utilização da TH parece promover a melhora de alguns dos parâmetros que compõem a síndrome metabólica, fator de risco relevante para a DHGNA.

3.1.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO DE REVISÃO

ADAMS, L. Transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease: making sense of echoes. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 370-372, 2010.

ADAMS, L. A.; LINDOR, K. D.; ANGULO, P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 99, n. 7, p. 1316-1320, 2004.

ADAMS, L. A. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 132-138, 2005.

ALMEIDA, A. D. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 9, p. 1415-1418, 2008.

ALVARO, D. et al. Estrogen receptors in cholangiocytes and the progression of primary biliary cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 905-912, 2004.

ANDRADE, A. R. de, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. **Annals of Hepatology**, v. 7, n. 4, p. 364-368, 2008.

ANGULO, P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1356-1362, 1999.

ANGULO, P.; LINDOR, K. D. Non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, Suppl, p. S186-190, 2002.

BERESTEIN, C. K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: histopathological evaluation and interobserver agreement. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 1, p. 37-44, 2008.

BITENCOURT, A. G. et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, v. 37, n. 4, p. 224-230, 2007.

BUGIANESI, E. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin e or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 5, p. 1082-1090, 2005.

BUGIANESI, E. et al. Relative contribution of iron burden, hfe mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. **Hepatology**, v. 39, n. 1, p. 179-187, 2004.

CAMPBELL, J. M. et al. Jejunoileal bypass as a treatment of morbid obesity. **Archives of Internal Medicine**, v. 137, n. 5, p. 602-610, 1977.

CARR, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 6, p. 2404-2411, 2003.

CERDA, C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Hepatology**, v. 47, n. 3, p. 412-417, 2007.

CHARLTON, M. Nonalcoholic fatty liver disease: A review of current understanding and future impact. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 12, p. 1048-1058, 2004.

CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 40, Suppl 1, p. S5-S10, 2006.

CODES, L. et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. **Gut**, v. 56, n. 3, p. 390-395, 2007.

CONSENSUS GUIDELINES. Menopause: state of the art toward consensus. 2nd European Consensus Meeting on Menopause;. 2003. Athens, Greece. **Menopause Reviews**, v. 8, n. 2, p. 1-7. 2003.

CORAL, G. et al. Esteatose e esteatohepatite não-alcoólica nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 4, p. 265-268. 2006.

CORRIVEAU, P. et al. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. **Maturitas**, v. 59, n. 3, p. 259-267, 2008.

COTRIM, H. P. et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. **Liver International**, v. 24, n. 2, p. 131-135, 2004.

COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. **JAMA**, v. 294, n. 13, p. 1618-1620, 2005.

COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. **Liver**, v. 19, n. 4, p. 299-304, 1999.

COTRIM, H. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocelular carcinoma: natural history. **Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 10, p. 3018-3019, 2000.

CROSIGNANI, P. G.; RUBIN, B. L. Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy: the ESHRE Capri Workshop Group. **Human Reproduction**, v. 15, n. 2, p. 485-492. 2000.

CUMMINGS, S. R. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 7, p. 697-708, 2008.

DALLONGEVILLE, J. et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of french women. **Atherosclerosis**, v. 118, n. 1, p. 123-133, 1995.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? **Gastroenterology**, v. 114, n. 4, p. 842-845, 1998.

DI MARTINO, V. et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1426-1433, 2004.

DIXON, J. B.; BHATHAL, P. S.; O'BRIEN, P. E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. **Obesity Surgery**, v. 16, n. 10, p. 1278-1286, 2006.

ESTADOS UNIDOS. National Institute of Health. NIH State-of-the-science conference. Management of menopause-related symptoms. **NIH Consensus State Science Statements**, v. 22, n. 1, p. 1-38, 2005.

FONSECA, A. M.; SAUERBRONN, A. V. D.; BAGNOLI, V. R. Terapia de reposição hormonal. In: PIATO, S. (ed.). **Tratado de ginecologia**. 2. ed. São paulo: Artes Medicas, 2002. cap. 60, p. 626-641

FOUCHER, J. et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using fibroscan in a prospective study of 2114 examinations. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 411-412, 2006.

GAMBACCIANI, M. et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 2, p. 414-417, 1997.

GENAZZANI, A. R.; GAMBACCIANI, M. International Menopause Society. Controversial issues in climacteric medicine I. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop. 13-16 october 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. **Climacteric**, v. 3, n. 4, p. 233-240. 2000.

GUTIERREZ-GROBE, Y. et al. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. the role of estrogens. **Annals of Hepatology**, v. 9, n. 4, p. 402-409, 2010.

GUYTON, C. G.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. 10. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

HAMAGUCHI, M. et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 3, p. 237-243, 2012.

HENDERSON, V. W.; LOBO, R. A. Hormone therapy and the risk of stroke: Perspectives 10 years after the women's health initiative trials. **Climacteric**, v. 15, n. 3, p. 229-234, 2012.

ISOTTON, A. L.; WENDER, M. C. O.; CZEPIELEWSKI, M. A. Influências da reposição de estrógenos e progestagênios na ação do hormônio de crescimento em mulheres com hipopituitarismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 901-916, 2008.

JASKIEWICZ, K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease treated bygastroplasty. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 1, p. 21-26, 2006.

KARNIKOWSKI, M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in brazilian middle-aged and older adults. **São Paulo Medical Journal**, v. 125, n. 6, p. 333-337, 2007.

KIM, D. J. et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 9, p. 1134-1140, 2005.

KOTOH, K. et al. Fertile females with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have higher levels of alt than postmenopausal females: implications for the influence of fertility on NAFLD. **Hepato-Gastroenterology**, v. 54, n. 73, p. 224-228, 2007.

LAVOIE, J. M.; PIGHON, A. NAFLD, estrogens, and physical exercise: the animal model. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, p. 914938, 2012.

LEE, Y. H. et al. The severity of fatty liver disease relating to metabolic abnormalities independently predicts coronary calcification. **Radiology Research and Practice**, v. 2011, p. 586785, 2011.

LINDOR, K. D. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. **Hepatology**, v. 39, n. 3, p. 770-778, 2004.

LOGUERCIO, C. et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 39, n. 6, p. 540-543, 2005.

LUYCKX, F. H. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 22, n. 3, p. 222-226, 1998.

MARCHESINI, G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**, v. 37, n. 4, p. 917-923, 2003.

MATTEONI, C. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**, v. 116, n. 6, p. 1413-1419, 1999.

MATTOS, A.; DANTAS-CORRÊA, E. B. **Tratado de hepatologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2010.

MCKENZIE, J. et al. Effects of hrt on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Endocrinology, Oxford**, v. 65, n. 1, p. 40-44, 2006.

MEHTA et al. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 22, p. 3476-3483, 2008.

MOFRAD, P. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal alt values. **Hepatology**, v. 37, n. 6, p. 1286-1292, 2003.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the ppar-gamma ligand rosiglitazone. **Hepatology**, v. 38, n. 4, p. 1008-1017, 2003.

OLIVEIRA, C. P. de, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. **Annals of Hepatology**, v. 6, n. 4, p. 255-261, 2007.

OLIVEIRA, M. C. de, et al. Tibolone impairs glucose and fatty acid metabolism and induces oxidative stress in livers from female rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. 1-2, p. 248-256, 2011.

PAQUETTE, A. et al. Time course of liver lipid infiltration in ovariectomized rats: Impact of a high-fat diet. **Maturitas**, v. 58, n. 1-2, p. 182-190, 2007.

PARDINI, D. Terapêutica de reposição hormonal na osteoporose da pós menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 428-432, 1999.

PARKOSADZE, G. et al. Some aspects of pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease in post menopausal women. **Georgian Medical News**, n. 208-209, p. 46-51, 2012.

PILLEUL, F. et al. Fatty infiltration of the liver. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**, v. 29, n. 11, p. 1143-1147, 2005.

POWELL, E. E. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. **Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 74-80, 1990.

ROCHA, R. et al. Fibras solúveis no tratamento da doença hepática gordurosa não-alcoólica: estudo piloto. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 4, p. 350-352, 2007.

ROMERO-GOMEZ, M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 98, n. 8, p. 605-615, 2006.

ROSA-E-SILVA, A. C. J. S.; MELO, A. S. de. A importância da via de administração na terapia hormonal do climatério. **Femina**, v. 38, n. 6, p. 279-285, 2010.

ROSSOUW, J. E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321-333, 2002

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745-750, 2002.

SANYAL, A. J. et al. A pilot study of vitamin e versus vitamin e and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 12, p. 1107-1115, 2004.

SHIMIZU, I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. **Liver International**, v. 23, n. 1, p. 63-69, 2003.

SHIMIZU, I.; ITO, S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. **Hepatology Research**, v. 37, n. 4, p. 239-247, 2007.

SHOOK, L. L. An update on hormone replacement therapy: health and medicine for women: a multidisciplinary, evidence-based review of mid-life health concerns. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 84, n. 1, p. 39-42, 2011.

SITRUK-WARE, R. et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2074-2079, 2007.

STRAUSS, E. Abordagem diagnóstica da DHGNA. In: GALIZZI FILHO, J. et al. (Orgs.). **Doença hepática gordurosa não alcoólica: esteato-hepatite e suas correlações**. São Caetano do Sul (SP): Yendis, 2011. p. 223-238.

TORRES, D. M.; HARRISON, S. A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 6, p. 1682-1698, 2008.

VAN NESS, M. M.; DIEHL, A. M. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? **Annals of Internal Medicine**, v. 111, n. 6, p. 473-478, 1989.

VILLA, E. et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 140, n. 3, p. 818-829, 2011.

VOLZKE, H. et al. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. **Gut**, v. 56, n. 4, p. 594-595, 2007.

WALSH, B. W.; LI, H.; SACKS, F. M. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 35, n. 11, p. 2083-2093, 1994.

WIECKOWSKA, A.; FELDSTEIN, A. E. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Invasive versus noninvasive. **Seminars in Liver Diseases**, v. 28, n. 4, p. 386-395, 2008.

WONG, V. W. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 454-462, 2010.

YAJIMA Y. et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 139, n. 1, p. 43-50, 1983.

YASUDA, M. et al. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. **Hepatology**, v. 29, n. 3, p. 719-727, 1999.

YATSUJI, S. et al. Influence of age and gender in japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatology Research**, v. 37, n. 12, p. 1034-1043, 2007.

ZELBER-SAGI, S. et al. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population based study and its association with biochemical and antropometric measures. **Liver International**, v. 26, n. 7, p. 856-863, 2006.

3.2 PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL

Número do artigo: N°1

Situação: Publicado.

Hormone Replacement Therapy in menopausal women: risk factor or protection to nonalcoholic fatty liver disease? Annals of Hepatology 2012; 11: 147-149.

Localização: <http://www.annalsofhepatology.com/Issue121.html>

Hormone replacement therapy in menopausal women: risk factor or protection to nonalcoholic fatty liver disease?

Gesira Florentino,* Helma P. Cotrim,* André Florentino,**
Consuelo Padilha,* Manoel Medeiros-Neto,** Gerson Bragagnoli,*** Paulo Schwingel*

* Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde, FMB, Universidade Federal da Bahia, Brazil.

** Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Paraíba, Brazil.

*** Universidade Federal da Campina Grande. Paraíba, Brazil.

To the Editor

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a clinical condition that may progress from steatosis to steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. There are not enough information about the relationship between menopause and NAFLD, and this study evaluated the relevance of this liver disease in menopausal women (MPW), and the relationship between hormone replacement therapy (HTR) and NAFLD.

MATERIAL AND METHODS

MPW were enrolled from April/2009 to April/2011. Those who had criteria to NAFLD were included in two groups:

- Group 1 (G1) women who referred HRT use \geq 6 months.
- Group 2 (G2) women that denied HRT use.

NAFLD criteria: history of ethanol intake \leq 20 g/day; exclusion of other liver diseases; presence of hepatic steatosis on abdominal ultrasound. All volunteers performed clinical and laboratorial evaluation. ATP-III criteria were used to metabolic syndrome (MS)¹ and HOMA-IR \geq 3.0 was considered insulin resistance (IR). Fischer's exact test and in-

dependent t-test were used to compare frequencies and means respectively. Proportions of NAFLD between groups were calculated to estimate the odds ratio (OR). All p-values were two tailed and the significance level was set to $<$ 0.05.

RESULTS

A total of 251 MPW were evaluated and 37% had criteria to NAFLD: 14 in G1 and 79 in G2 (crude OR: 0.54). Features of MS have similar frequencies except for high waist circumference in G2 (Table 1). Higher proportions of subjects with IR and elevated level of GGT and ferritin were observed in G2. Rates of elevated liver aminotransferases were similar in both groups.

COMMENT

The relationship between menopause, NAFLD and HRT needs to be understood. Features of MS are frequent in the women in the 6th and 7th decades, and these conditions may explain the elevated frequency of NAFLD in these women. Deficiency of estrogens in menopause also has been related to elevated levels of cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, insulin, presence of central obesity, IR and MS, and the absence of estrogen favors hepatic steatosis.^{2,3} Gutiérrez-Grobe, *et al.*⁴ studied the relationship between features of MS and levels of estrogens and observed normal levels of estrogens in pre menopause, lower levels in post menopause and in women with polycystic ovary syndrome (POS). Higher NAFLD prevalence also was reported in post menopause and in women with POS. The difference between men and women in the clinical course of chronic hepatitis C (CHC) has been demonstrated. The progression of fibrosis is faster

Correspondence and reprint request: Helma Pinchemel Cotrim, M.D.
Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde-PPgMS
Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, 5o. Andar
Rua Padre Feijó s/n-Canela, Salvador-Bahia-Brazil
Phone/Fax: 55 71 276-2373. E-mail: hpcotrim@ufba.br

Manuscript received: July 07, 2011.
Manuscript accepted: August 19, 2011.

Table 1. Characteristics of menopausal women (MPW) with NAFLD (n = 93).

Variables	Group 1* (n = 14)	Group 2** (n = 79)	p
Metabolic syndrome risk factors			
Elevated glycemia	0 (0%)	9 (11.4%)	0.35
Hypertension	6 (42.9%)	49 (62.0%)	0.18
High waist circumference	6 (42.9%)	67 (84.8%)	< 0.001
High triglycerides	4 (28.6%)	40 (50.6%)	0.16
Low HDL cholesterol levels	9 (64.3%)	52 (65.8%)	0.91
Elevated liver enzymes			
AST	0 (0%)	6 (7.6%)	0.59
ALT	2 (14.3%)	16 (20.3%)	1.00
GGT	1 (7.1%)	30 (38.0%)	0.03
High ferritin levels	1 (7.1%)	36 (45.6%)	< 0.01
HOMA-IR index \geq 3.0	0 (0%)	24 (30.4%)	0.02

*G1: women that have referred HRT use. **G2: women that denied HRT use.

in men with CHC even when potential confounding factors such as age, duration of infection, or metabolic features are accounted.^{5,6} The reduced rate of fibrosis among women disappears after menopause when compared with men. However, this rate is slowed in MPW underwent by long-term estrogen exposure with hormone replacement therapy (HRT).⁷ Villa, *et al.*⁸ evaluated prospectively patients with CHC and observed that menopause is independently associated with the severity of liver damage, and that menopausal women have a remarkably lower likelihood of achieving sustained virologic response. The authors also identify the length of estrogen deprivation as a strong independent risk factor for fibrosis, and they have suggested that menopause could be significantly correlated with necroinflammation, steatosis, and metabolic alterations.

Few studies have addressed the relationship between HRT and NAFLD in MPW. Some experimental studies⁹ have demonstrated that estrogen can influence the development of NAFLD, and the possible relationship between deficiency of estrogens, MS and NAFLD.^{9,10} The relationship between estrogen deficiency and low levels of cytokines after menopause has been discussed, and attention has been done on levels of TNF- α and IL-6; these cytokines undergo large changes during menopause.^{11,12} However, this subject deserves future investigation in NAFLD. The current study, that involved a large series of menopausal women, observed an elevated frequency of NAFLD in MPW; insulin resistance index significantly elevated in MPW who deny using HRT; low frequency of MS features in MPW, who have used HRT. In conclusion these results may su-

ggest that HRT is not a risk factor to NAFLD, and hypothesize that HRT could be a protective factor against this liver disease. However, it is a challenge for future investigation.

REFERENCES

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285:2486-97.
- Saito T, Misawa K, Kawata S. Fatty liver non-alcoholic steatohepatitis. *Inter Med* 2007; 46: 101-3.
- Cardoso CG Jr, Rosas FC, Oneda B, Labes E, Tinucci T, Abrahão SB, da Fonseca AM, et al. Aerobic training abolishes ambulatory blood pressure increase induced by estrogen therapy: A double blind randomized clinical trial. *Maturitas* 2011; 69: 189-94.
- Gutiérrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol* 2010; 9: 402-9.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
- Wright M, Goldin R, Fabre A, et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross-sectional and longitudinal study. *Gut* 2003; 52: 574-9.
- Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormonereplacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390-5.
- Villa E., Karampatou A., Cammà C, Alfredo di Leo, Luongo M, Ferrari A, Petta S, et al. *Gastroenterology* 2011; 140: 818-29.
- Corriveau P, Paquette A, Brochu M, Prud'homme D, et al. Resistance training prevents liver fat accumu-

- lation in ovariectomized rats. *Maturitas* 2008; 59: 259-67.
10. Kotoh K, Nakamuta M, Fukushima M, et al. Fertile females with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have higher levels of ALT than postmenopausal females: implications for the influence on NAFLD. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 224-28.
 11. Pfeilschifter J, Koditz F, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrinol Rev* 2002; 23: 90-119.
 12. Neuman MG, Benhamou JP, Malkiewicz IM, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis. *J Viral Hepat* 2002; 9: 134.

3.3 SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Número do artigo: N° 2

Situação: Submetido

Título: NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN MENOPAUSAL WOMEN.

Nome do periódico: Annals of Hepatology

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Menopausal Women

Gesira Soares de Assis Florentino^{1,2}, Helma Pinchemel Cotrim¹, Consuelo Padilha Vilar^{1,2}, André Vinícius de Assis Florentino³, Manoel Florentino de Medeiros-Neto³, Geruza Maria Almeida Guimarães², Victorino Spinelli Toscano Barreto⁴, Paulo Adriano Schwingel¹

1 Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Brazil.

2 Universidade Federal de Campina Grande, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, Paraíba, Brazil.

3 Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Paraíba, Brazil.

4 Instituto do Fígado de Pernambuco , Brazil.

Key words: Post menopause, Hormone Replacement Therapy,

FOOTNOTE**Correspondence to:**

Helma Pinchemel Cotrim, MD, PhD.

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde,

Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Rua Augusto Viana, S/N, 5º andar.

CEP: 40110-060 Salvador, Bahia, Brazil. Phone/FAX: +55 71 3247 4634

ABBREVIATION

NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
PMW	Post Menopausal Women
MS	Metabolic Syndrome
HRT	Hormone Replacement Therapy
CHC	Chronic hepatitis C

ABSTRACT

Background: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is common in postmenopausal women (PMW). It is associated with metabolic syndrome (MS). However, the influence of hormone replacement therapy (HRT) in NAFLD development in these women needs to be investigated. This study aimed to describe the clinical characteristics of NAFLD in PMW, and the relationship between HRT and this disease. **Material and Methods:** From April 2009 to April 2011, 292 PMW from the Brazilian Health System were selected, and 251 were included in this study. Menopause was defined as the absence of menstruation for 12 consecutive months in otherwise healthy women. Criteria to NAFLD included: presence of steatosis on abdominal ultrasound ; history of alcohol consumption less than 20g/ day and exclusion of other liver diseases. All women underwent a clinical evaluation. Standard univariate and multivariate analyses were performed to evaluate the results. **Results:** The mean age was 56.5 ± 6.7 years. HRT was referred by 21.1% (53) women and 78.9% (198) was not. Prevalence of NAFLD was 37.1% (93/251) in PMW, 26,4%(14/53) in the group with HRT and 39,9% (79/198) without HRT. GGT ($p=0.001$), ALT ($p<0.01$), ferritin ($p<0.001$) and insulin resistance (homeostatic model assessment of insulin resistance ≥ 3) ($p<0.001$) were higher in the NAFLD women who did not referred to use HRT. MS was also more frequent in women with NAFLD, who did not refer HRT. **Conclusion:** In conclusion this data suggests elevated prevalence of NAFLD in postmenopausal women; negative association of hormone replacement therapy and NAFLD.

INTRODUCTION

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the focal or diffuse accumulation of fat in the liver parenchyma of patients who deny abusive alcohol consumption (1). Its prevalence ranges from 3 to 24% in the general population (2), and reaches 89.5% among severe obese patients (3). It increases with increasing age (4), and is more prevalent among men and non-Hispanic whites (2), and in individuals with hepatitis C virus (5).

NAFLD is frequent in postmenopausal women (PMW) and it is usually associated with metabolic syndrome. The influence of hormone replacement therapy (HRT) in NAFLD development in these women has been discussed (2). In menopause occurs a decrease in the liver ability to oxidize fatty acids, and an increase in lipogenesis that causes excessive accumulation of hepatic fat and culminates with inflammation (6).

The estrogen deficiency causes body fat redistribution, with accumulation of visceral fat, which can influence the development and progression of NAFLD (7).

An experimental study with ovariectomized rats showed that the absence of estrogens could stimulate fat accumulation in the liver, and that ovariectomized rats subjected to an endurance program had decreased fat in the liver and abdomen (8). Villa et al. (9) observed that the estrogens-deprived environment in PMW with chronic hepatitis C virus (CHC) had influence in progression to fibrosis. The prevention of liv-

er fibrosis also has been suggested in patients with CHC who use hormone replacement therapy (HRT) (10).

It was also observed lower levels of ALT in type 2 diabetics undergoing HRT for 6 months (11).

The present study describes the clinical characteristics of NAFLD in PMW, and investigates the relationship between HRT and this liver disease.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population selection

In a sectional study, a total of 292 PMW coming from the National Health System from Northeast of Brazil, who referred (G1) or not (G2), HRT use were analyzed. The use of HRT was defined as the use of estrogen in hysterectomized PMW or estrogen associated with progesterone when the uterus was present, or also the use of tibolone, by oral or transdermal routes for more than 6 months.

The sample was calculated by the method of proportions according to Arkin and Colton (12).

The indication for HRT use was made by the gynecologists who accompanied the PMW based on the clinical features and climacteric symptoms. The duration of menopause ranged from 1 to 5 years (101 women / 40.2%), 6-10 years (70 women /

27.9%) and above 10 years (80 women / 31.9%). The use of HRT was confirmed by patients report during the interview.

From April 2009 to April 2011, 251 women were included and evaluated. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki an Institutional Ethics Committee approved the study. Written informed consent was obtained before include the participants.

Clinical evaluation

All participants had a complete physical exam and answered a questionnaire that included demographic characteristics (age, marital status and family income) and physical activity level (example: participation in any kind of sport at least three times a week), history of obesity, dyslipidemia and diabetes; history of alcohol intake and other illicit drugs usage.

Laboratory evaluation included: viral hepatitis infection markers for B virus (HBsAg) and C virus (anti HCV), ALT, AST, GGT, ferritin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, transferrin saturation. Levels of follicle-stimulating hormone higher than 50 mIU/ mL were determined to confirm menopause in hysterectomized women without oophorectomy. PMW with antinuclear factor reagent 1/80 were tested for anti-liver-kidney microsomal antibody and anti-smooth muscle antibodies to rule out autoimmune hepatitis.

Menopause was defined in woman who has been amenorrhea (absence of any menstruation) for 12 or more months.

The metabolic syndrome (MS) was defined according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (13). Abdominal ultrasound exam was performed in all patients by a single radiologist in the same institution, and steatosis was classified in grades I, II and III, with the grade I corresponding to the increase of the echogenicity of the liver parenchyma, II (hepatic hyperechogenicity associated with attenuation of the sound beam in posteriors planes) and III (the sum of the above plus the loss of definition in liver vascular structures and the diaphragm).

Insulin resistance was calculated using the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, and a value ≥ 3 was considered abnormal (14).

The hepatic enzymes were considered elevated when their values were at least 1.5 times their normal maximal values and the ferritin when its greater than its normal maximal value (200ng/mL).

Other liver diseases were excluded: B and C virus (HBsAg or anti HCV positive); autoimmune, metabolic; hepatotoxic drugs use; hysterectomy with functioning ovaries (defined as a follicle-stimulating hormone value less than 50 mIU/ mL), diabetes and hypotiroidism.

NAFLD criteria: history of ethanol intake ≤ 20 g/day; hepatic steatosis on abdominal ultrasound; exclusion of drug use and other liver diseases (B and C hepatitis virus, hemochromatosis and autoimmune hepatitis).

Statistical Analysis

Data were processed and analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Release 17.0.1, 2008). Continuous variables were summarized with means and standard deviations while categorical variables were presented in frequencies and percentages. Comparisons between the means of two groups were performed using Student's t-test for independent samples. Chi-square and Fisher's exact tests were used to test associations between categorical variables. One-way analysis of variance was used to compare the means of the four groups. This was followed by the Bonferroni's post hoc test. Logistic regression analysis was used for the study of prognostic factors and to obtain the adjusted odds ratios and their exact 95% confidence interval. All comparisons performed were two-tailed, *p* values were calculated and significance level was set to equal or less than 0.05.

RESULTS

The mean age of the 251 participants was 56.5 ± 6.7 years. Further demographic data are shown in Table 1. Fifty-three (21.1%) women referred to use HRT (G1) and 198 (78.9%) did not (G2). The prevalence of NAFLD was 37.1% in all samples, and was lower in G1 – 26,4% (14/53) than in G2 – 39,9% (79/198).

The time of menopause varied as follows: 101 women (40.2%) were in menopause between 1 and 5 years; 70 women (27.9%) between 6 and 10 years and 80 women (31.9%), above 10 years.

Regarding the HRT usage time, 22 women (41.5%) used HRT between 6 months and 2 years, 14 women (26.4%) between 2 and 4 years and 17 women (32.1%) over 4 years.

PMW from G2, with and without NAFLD diagnosis, had higher rates of overweight, obesity and insulin resistance when compared with G1. The frequency of MS in the entire group of PMW was 39.8% (100/251), being higher in patients with NAFLD without using HRT as shown in Table 2.

ALT, GGT and ferritin levels were higher in G2 with NAFLD (Table 3). ALT and ferritin levels were higher in the PMW with grades II and III steatosis in G2 than in women with equal degrees of steatosis in G1 (Table 4). The use of HRT, type of hormone used, route of administration and the duration of HRT use, did not reveal an association with NAFLD according to our results (Table 5).

The multivariate logistic regression model showed that prognostic factors for NAFLD were: presence of MS – Odds Ratio: 2.02 (CI-1.11-3.69), $p=0.02$, homeostatic model assessment of insulin resistance ≥ 3 – Odds Ratio: 3.73(CI-1.63-8.53), $p=0.002$ and obesity – Odds Ratio: 1.91 (CI-1.01-3.61), $p=0.046$) (Table 6). Additionally, the multivariate analyses also showed that the patients from the G1 were younger than G2. Moreover the group G1 was composed of a higher number of women who were mar-

ried. The G2 had lower family income and a lower level of education, regardless of NAFLD diagnosis (Table 7).

DISCUSSION

There isn't much information about the NAFLD and hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women (PMW). Some reports are experimental or include patients with CHC and type 2 diabetes.

Although the present sample of PMW has revealed a higher frequency of NAFLD, it was lower among those who referred HRT use, similar to the findings described in another study (15).

Despite some researchers find no differences between the effects of HRT on hepatic proteins sensitive to estrogen regarding different routes of administration (16), there are reports that the oral route leads the liver tissue to a supra physiological concentration of these hormones by hepatic first-pass effect (17), altering the lipid metabolism by decreasing hepatic lipase activity, which would not happen in transdermal route (18).

NAFLD was also studied in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women by Gutierrez-Grobe et al. (19) who observed higher index in polycystic ovary syndrome and postmenopausal than those premenopausal ones. The authors suggested that estrogens might have a protective effect against NAFLD in women and this drug protection against liver injury have also been suggested for

others studies. One of them showed that physiological concentration of estrogen inhibits spontaneous secretion of pro-inflammatory cytokines such as interleukins (IL) - 1, IL-6 and tumor necrosis factor alpha. However, after menopause and the decreased of ovarian hormone production these cytokines levels could increase (20). There are reports that estrogen inhibits the myofibroblastic transformation of rat stellate cells that are responsible for hyper secretion of collagen and fibrosis, pointing to a possible anti fibrotic effect of this drug (21).

A hepatic anti fibrogenic effect of HRT has also been referred in menopausal patients using HRT with the diagnosis of chronic hepatitis C (10), and there are evidences of less hepatic injury during pregnancy in women with chronic hepatitis C (22), pointing to an antifibrogenic effect of endogenous estrogen. The relevance of HRT in patients with CHC was also evaluated by Codes et al. (10) who observed that steatosis was more common and severe in menopausal women. Moreover the presence of liver fibrosis was lower among the women who referred HRT use (10). Shimizu and Ito (23) also evaluated patients with CHC and observed a beneficial effect of estradiol on the progression of chronic liver disease.

The study showed that the frequency of MS was lower in the HRT group when compared with the group without HRT. One possible hypothesis for these results could be the contribution of the HRT to the reduction of abdominal visceral fat. The group without NAFLD on HRT also had a higher proportion of women with a normal body mass index . These findings may suggest that HRT could promote weight reduction.

Menopause has been associated with higher risk of MS development, even after adjustment for confounders such as age, body mass index, family income, and lack of

physical activity (24). In this sample of menopausal women, NAFLD was associated with well-known risk factors such as: obesity, MS and IR in the multivariate analysis.

Hamaguchi et al. (15) suggested that aging is a risk factor for NAFLD in premenopausal women, independent of weight gain or influence of MS. In addition, results from the authors showed higher frequency of NAFLD in PMW who did not use HRT when compared to premenopausal and postmenopausal women who referred HRT usage. The logistic model did not suggest that HRT could be a risk factor for NAFLD development.

Results of this investigation are in concordance with these data¹⁵ and also suggested that HRT it is not related to NAFLD development. The NAFLD prevalence is higher in women not on HRT.

The HRT use was higher in younger PMW (up to 50 years old) and was lower in single women. It is possible, that these women are being influenced by their partners to use this therapy to reduce distressing symptoms and improve sexual enjoyment (25). These women may also be encouraged by their gynecologists, who aim to reduce the risk of diseases resulting from estrogens deprivation, such as osteoporosis fractures, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and colorectal cancer (26). Low rates of insulin resistance were observed in women using HRT, regardless of the diagnosis of NAFLD, and these findings may confirm the possible beneficial effect of this therapy describes before.

Significant alterations of ferritin e ALT levels in PMW with steatosis grades II e III on abdominal ultrasound were observed in women that not use HRT. These results may suggest a possible relation of HRT in a less liver injury, and they are in agreement with a study performed in Scotland, which suggested that HRT improved the results of liver-enzyme levels in women with type 2 diabetes (11). However, in both studies was not performed liver biopsy, that remains the gold standard for diagnosis and staging of hepatic fibrosis (27).

In conclusion, this study showed elevated frequency of NAFLD in PMW; metabolic syndrome and insulin resistance index were significantly elevated in PMW who have not used HRT. These results suggest that HRT may have a potential benefit effect on NAFLD, and strongly emphasis the relevance to investigate the causal relationship between HRT and NAFLD throughout a prospective cohort with liver biopsy.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all staff members from the University Hospital Alcides Carneiro in Campina Grande – PB, Brazil and we also thank Cláudia Gadelha, Debora Leite and Gerson Bragagnoli for their collaboration during this investigation.

REFERENCES

1. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nobrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. Sao Paulo Med J 2007; 125: 333-7.

2. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S5-10.
3. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bittencourt AG, de Freitas LA, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1415-8.
4. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobar M, Tokushige K, Shiratori K. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; 37: 1034-43.
5. Coral G, de Mattos AA, de Mattos AZ, dos Santos DE. Esteatose e esteatohepatite não-alcoólica nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 265-8.
6. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009; 5: 191-203.
7. Lavoie JM, Pighon A. NAFLD, estrogens, and physical exercise: the Animal Model. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 914938.
8. Corriveau P, Paquette A, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. *Maturitas* 2008; 59: 259-67.
9. Villa E, Karampatou A, Camma C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, Petta S, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 818-29.
10. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R, Bedossa P, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the

- negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390-5.
11. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 40-4.
 12. Arkin H, Colton R. *Tables for statisticians*. New York: Barnes & Noble, 1959.
 13. Marfell-Jones M. *International standards for anthropometric assessment*. Rev. ed. Potchefstroom, South Africa: International Society for the Advancement of Kinanthropometry, 2006.
 14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
 15. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 237-43.
 16. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, Tokay B, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2074-9.
 17. Rosa-e-Silva AC, Melo AS. A importância da via de administração na terapia hormonal do climatério. *Femina* 2010; 38: 279-85.
 18. Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1994; 35: 2083-93.

19. Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women: the role of estrogens. *Ann Hepatol* 2010; 9: 402-9.
20. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Mousalli J, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: Long-term benefit of estrogens exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-33.
21. Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology* 1999; 29: 719-27.
22. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, Kilani A, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32: 293-9.
23. Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2007; 37: 239-47.
24. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med* 2003; 163: 427-36.
25. Wren BG. The benefits of oestrogen following menopause: why hormone replacement therapy should be offered to postmenopausal women. *Med J Australia* 2009; 190: 321-5.
26. Canderelli R, Leccesse LA, Miller NL, Unruh Davidson J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 635-41.

27. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008; 28: 386-95.

Table 1: Absolute and relative frequencies of demographic data from 251 patients

VARIABLES	CATEGORY	N	%
Race	White	90	35,9
	Black	18	7,2
	Non-white	143	57,0
Educational level	Illiterate	20	8,0
	HS [§] or less	190	75,7
	PSE [¶]	41	16,3
Marital relationship	With partner	121	48,2
	Without partner	130	51,8
Origin	Countryside	9	3,6
	Urban area	242	96,4
Income	1 - 5 Minimum wages	234	93,2
	> 5 Minimum wages	17	6,8

[§]HS: High School.

[¶]PSE: Post-secondary education.

Table 2. Analyzed variables according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD status

Variables	G1 (ON HRT)		G2 (Without HRT)		P-value
	n=53		n=198		
	NAFLD	No	NAFLD	No	
	n=14	n=39	n=79	n=119	
HOMA IR > 3 (%)	0 (0%)*	1 (2%)*	24 (30%)	9 (8%)*	<0.001
Physical activity,n(%)	6 (43%)	20 (51%)	29 (37%)	50 (42%)	0.514
Body mass index classification, n (%)					
Normal	5 (36%)	4 (62%)	6 (8%)	30 (25%)	
Overweight	5 (36%)	2 (30%)	38 (48%)	60 (50%)	<0.001
Obese	4 (28%)	3 (8%)	35 (44%)	29 (25%)	
Metabolic Syndrome,n(%)					
	5 (36%)	5 (13%)	48(61%)	42 (35%)	0.001 [§]

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; HRT: Hormone replacement therapy.

* ($p < 0.05$) significant difference in the group with NAFLD diagnosis Without HRT

[§] Descriptive level of probability of the chi-square test

Table 3. Frequencies of abnormal blood laboratory levels, according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD diagnosis

Biomarkers Status	G1 (ON HRT)		G2 (Without HRT)		P-value
	n=53		n=198		
	NAFLD	No	NAFLD	No	
	n=14	n=39	n=79	n=119	
Elevated ALT, n(%)	2 (14%)*	2 (5%)*	16 (20%)	6 (5%)*	0.004
Elevated AST, n(%)	0 (0%)	4 (10%)	6 (8%)	4 (3%)	0.249
Elevated GGT, n(%)	1 (7%)*	6 (15%)*	30 (38%)	28 (24%)*	0.011
Elevated Ferritin,n(%)	1 (7%)*	4 (10%)*	36 (46%)	30 (25%)*	<0.001

*($p < 0.05$) significant difference in the group with NAFLD diagnosis Without HRT

Table 4. Frequencies of abnormal blood laboratory tests, according to the degree of steatosis among the groups⁺

Blood Levels	Degree of Steatosis in G1 (On HRT)				P-value
	No Steatosis	Grade I	Grade II	Grade III	
	n=39	n=9	n=3	n=2	
Elevated GGT, n (%)	6 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50%)	0.241
Elevated ALT, n (%)	2 (5.1%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.345
Elevated AST, n (%)	4 (10.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000
Elevated Ferritin, n(%)	4 (10.3)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000

Blood levels	Degree of Steatosis in G2 (Without HRT)				P-value
	No Steatosis	Grade I	Grade II	Grade III	
	n=119	n=39	n=34	n=6	
Elevated GGT, n (%)	28 (23.5%)	15 (38.5%)	11 (32.6%)	4 (66.7%)	0.053
Elevated ALT, n (%)	6 (5.0%)	6 (15.4%)	8 (23.5%)*§	2 (33.3%)*§	<0.001
Elevated AST, n (%)	4 (3.4%)	2 (5.1%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	0.237
Elevated Ferritin, n (%)	30 (25.2%)	14 (35.9%)	19 (55.9%)*§	3 (50.0%)*§	<0.001

* ($p < 0.05$) significant difference in relation to the No Steatosis group in G2

§ ($p < 0.05$) significant difference in relation to the Grade I group in G2

Table 5. Frequencies of variables related to hormone replacement therapy according to NAFLD diagnosis

Variables	With NAFLD	Without NAFLD	P-value
	n=93	n=158	
Use of HRT, n (%)	14 (15%)	39 (25%)	0.071
Type of HRT, n (%)			
No usage	79 (85%)	119 (75%)	
Estrogens	7 (7.5%)	16 (10.1%)	0.114
Tibolona	6 (6.5%)	11 (7%)	
E+P [§]	1 (1%)	12 (7.6%)	
Route of administration, n (%)			
No usage	79 (85%)	119 (75.3%)	
Oral	14 (15%)	37 (23.4%)	0.147
Transdermal	0 (0%)	2 (1.3%)	
Length of use, n (%)			
No usage	79 (85%)	119 (75.3%)	
6 months to 2 years	6 (6.5%)	16 (10.1%)	0.323
2 to 4 years	3 (3.2%)	11 (7%)	
More than 4 years	5 (5.3%)	12 (7.6%)	

[§]E+P: Estrogens and progesterone usage.

Table 6. Multivariate analyses of associated factors to NAFLD development among postmenopausal women

Risk factor	Odds Ratio	95% CI [†]		P-value
		LL [‡]	UL [§]	
Obesity	1.91	1.01	3.61	0.046
Metabolic syndrome	2.02	1.11	3.69	0.022
HOMA-IR ≥ 3.0 [¶]	3.73	1.63	8.53	0.002
HRT ^{**}	0.87	0.42	1.78	0.695

[†]CI: confidence interval; [‡]LL: lower limit; [§]UL: upper limit;

[¶]HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance

^{**}HRT: hormone replacement therapy

Table 7. Demographic variables according to the use of hormone replacement therapy associated to NAFLD status

Variables	G1 (ON HRT)		G2 (Without HRT)		p-value
	n=53		n=198		
	NAFLD	No	NAFLD	No	
	n=14	n=39	n=79	n=119	
Age (years)	51±7	56±6*	57±7*	57±7*	0.021
Has a partner, n (%)	11 (79%)	25 (64%)*	46 (58%) [†]	48 (40%)*	0.003
Lower income [‡] , n (%)	12 (86%) ^{††}	29 (74%)	75 (95%) ^{††}	118 (99%) ^{††}	<0.001
Educational level, n (%)					
Illiterate	1 (7%)	2 (5%)	6 (8%)	11 (10%)	
HS [§] or less	9 (64%)	28 (72%)	61 (77%)	92 (77%)	0.700
PSE [¶]	4 (29%)	9 (23%)	12 (15%)	16 (13%)	

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; HRT: Hormone replacement therapy.

* ($p < 0.05$) difference in relation to the group ON HRT with NAFLD diagnosis.

[‡]Less than five minimum Brazilian wages. [§]HS: High School.

[¶]PSE: Post-secondary education.

^{††} difference in relation to the group G1 (ON HRT) No NAFLD



Annals of Hepatology

HOME • LOGIN • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Date: Oct 22, 2012
To: "Gesira Soares Assis Florentino" gesira@uol.com.br
From: "" nmendez@medicasur.org.mx
Subject: Submission Confirmation for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Menopausal Women

Dear Dr. Florentino,

Your submission entitled "Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Menopausal Women" has been received by journal Annals of Hepatology

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://annhepatol.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Annals of Hepatology

3.4 ARTIGO EM ANDAMENTO

Ao obtermos as informações abaixo relacionadas nos motivamos a desenvolver outros artigos analisando a diferença encontrada no perfil das MMP em relação as variáveis analisadas no artigo original nos grupos com e sem TH.

3.4.1 Estudo Qualitativo

- ❖ **Título: Perfil biopsicosocial das mulheres menopausadas quanto ao uso de terapia hormonal.**

PERFIL DO G1 (EM USO DE TH)

- Mais jovens
- Maior número de mulheres com parceiros
- Maior renda familiar
- Melhor nível educacional

PERFIL DO G2 (SEM TH)

- Idade mais avançada
- Maior número de mulheres sem parceiros
- Menor renda familiar
- Pior nível educacional

4. CONCLUSÕES

1- A TH não influenciou no diagnóstico de DHGNA na análise multivariada.

2 - A frequência de DHGNA em MMP foi elevada, sendo menos frequente no grupo que usava TH quando comparada ao grupo que não usava.

3 - A frequência de Síndrome Metabólica em MMP foi elevada e houve uma menor ocorrência desta doença no grupo com TH quando comparada ao grupo sem TH.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poucos artigos foram encontrados, na literatura, acerca da associação entre a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica - DHGNA associada a Terapia Hormonal - TH em Mulheres Menopausadas, após ampla revisão bibliográfica realizada nas diversas bases de dados conceituadas.

Este estudo apontou para uma possível associação negativa entre a TH e a DHGNA, porém, como se trata de um corte transversal com amostra de conveniência não se pode fazer inferência à população de mulheres menopausadas em geral. Além do mais foram utilizados testes bioquímicos para avaliar o dano hepático, pois não submetemos as mulheres menopausadas a biópsia hepática que é considerada o padrão ouro na avaliação da agressão hepática.

O fato de se estar numa região onde a grande maioria das pessoas tem baixa renda e de ser burocratizada a distribuição da TH por parte do Programa do Governo Municipal podem justificar o reduzido número de mulheres que se submetem à TH. Outro fator levantado para essa possibilidade foi o receio de usar essa medicação por conta da divulgação, pela mídia, acerca de um risco elevado de se desenvolver câncer de mama nas usuárias e também por desconhecerem quais outros malefícios/benefícios à saúde essas drogas poderiam ocasionar.

Seria necessária a realização de modelos de estudos mais adequados dentro desta linha de pesquisa para responder melhor a questão levantada nesta tese, se a TH influencia mesmo a DHGNA ou se outras variáveis poderiam interferir numa resposta satisfatória diante de sua utilização, a qual viria a minimizar o surgimento desta patologia ou culminaria com a apresentação da doença em graus mais leves.

A implantação de palestras direcionadas às mulheres menopausadas nos Centros de Saúde do Município, nos Programas de Saúde da Família e nos ambulatórios de Ginecologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro desta cidade objetivaria esclarecer melhor os riscos e possíveis benefícios com o uso da TH, e traria uma maior adesão destas pacientes quanto à participação delas em novas pesquisas além de também fomentarem uma certa tranquilidade e confiança caso fossem cuidadosamente selecionadas por seus ginecologistas para utilizarem tal terapia.

Mesmo tendo sido evidenciada, neste estudo, uma tendência de o grupo de pacientes em uso da TH ter DHGNA mais leve, não seria possível para os hepatologistas, sugerir ou encorajar essas mulheres a fazerem uso dessa terapia, uma vez que a indicação para a sua utilização é papel do ginecologista, cujo compromisso é o de averiguar todas as indicações, possíveis malefícios e benefícios antes de decidir prescrevê-la.

6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Na qualidade de Membro-fundadora do grupo de pesquisa recém-criado na Universidade Federal de Campina Grande pretendemos manter a parceria com o Grupo de Estudos em Esteato-Hepatite da UFBA e dar continuidade às investigações que envolvem a condição da menopausa, a DHGNA e a Terapia Hormonal através de dois estudos intitulados:

6. 1 PRIMEIRO ESTUDO: Coorte Prospectiva

- ❖ **Título:** Terapia Hormonal associada a proteção da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em menopausadas: Mito ou realidade?

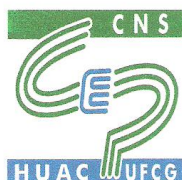
Objetivo principal: Avaliar o possível efeito protetor do estrogênio exógeno para o desenvolvimento de DHGNA em mulheres menopausadas.

6. 2 SEGUNDO ESTUDO: Série de Casos

- ❖ **Título :** Perfil histológico das mulheres menopausadas com DHGNA

Objetivo principal: Descrever o perfil clínico-histológico das menopausadas em uso de TH com esteatose e enzimas hepáticas elevadas.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS



Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que em reunião de 11/03/2009 foi aprovado por unanimidade o Projeto de Pesquisa: Detecção de Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em Mulheres Menopausadas Submetidas à Terapia Hormonal. Projeto a ser realizado no período de: Março de 2009 a Janeiro de 2011.

Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhada ao CEP/ HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos HUAC em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/HUAC.

Relator:

Maria das Graças Vieira de Souza e Cavalcanti de Castro


Maria das Graças Vieira de Souza e Cavalcanti de Castro
Coordenadora CEP/HUAC/UFCG.

Campina Grande (PB), 24 de Março de 2009.

Rua: Dr. Carlos Chagas s/n – São José – Campina Grande – Paraíba
Telefone: 0xx 83.2101.5500 – Ramal 5545
e-mail: cep@huac.ufcg.edu.br - cep.huac@ig.com.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal de Campina Grande
HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: Doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres menopausadas e Terapia de Reposição Hormonal

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu,

_____, portador da Cédula de identidade, RG _____, e inscrito no CPF/MF _____ nascido(a) em ____ / ____ / _____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntária do estudo Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em mulheres menopausadas e Terapia Hormonal. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possam descobrir as possíveis causas da doença denominada Doença hepática gordurosa não alcoólica (gordura acumulada no fígado) nas mulheres que estão na menopausa assim como eu;

- II) Responderei a um questionário aplicado pelos médicos da pesquisa, mas posso me negar a responder qualquer pergunta se não quiser responder. Farei uma ultrassonografia do abdome superior e permitirei que seja feita uma coleta de 20 ml de sangue na veia em um dos braços para realizar exames uma única vez;
- III) Essa coleta será feita apenas para este estudo e em nada influenciará o meu tratamento; não vai me curar; não vai me causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento em que a agulha for introduzida na veia do braço para a retirada do sangue;
- IV) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-laboratoriais e ultrassonográfico efetuados com o estudo ;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VI) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Caso me sinta prejudicada por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao, Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro - CEP/HUAC e/ou ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba (CRM-PB) e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande, de de 2009

Paciente / Responsável

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 : _____

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: _____
Dra. Gesira Soares de Assis Florentino , Gastrohepatologia, CRM 4450

Telefone para contato: (083) 3341-4155 e 8724-1905, 2101-5538

ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/____ Idade: _____

Prontuário HUAC: _____

Data da entrevista: ___/___/____ Entrevistador: _____

Etapa I) Identificação

1.	Nome: _____
2.	Idade (anos completos): _____
3.	Data de nascimento (dd/mm/aa): _____/____/____
4.	Raça (auto-afirmação): Branca 1 Negra 2 Parda 3
5.	Escolaridade Não alfabetizada 1 Ensino Fundamental/Médio 2 Ensino Superior 3
6.	Estado civil Com companheiro 1 Sem Companheiro 2
7.	Procedência Zona rural 1 Zona urbana 2
8.	Data da última menstruação: Incluir as que tiverem a partir de 1 ___/___/____ (um) ano de menopausa (doze meses sem menstruar).

Etapa II) Dados epidemiológicos

6.	Ingestão alcoólica < 20g/dia ? Só deve beber, no máximo, 1 taça de vinho ou uma dose de whisky ou outros destilados ou uma lata de cerveja ao dia.	Sim 1 Não 2
7.	Uso de medicamentos hepatotóxicos? (Excluir quem usa rotineiramente corticosteroides, fenobarbital, amiodarona, diltiazem etc). (Citar outras medicações em uso e a dose)	Sim 1 Não 2
8.	Já fez histerectomia ?	Sim 1 Não 2
9.	Já utilizou ou faz uso de terapia hormonal (TH) há, pelo menos, seis meses? (Serão incluídas quem nunca usou TH, quem está em uso e quem usou e suspendeu há pelo menos seis meses.	Sim 1 Não 2
10.	Que tipo de hormônio?	Estrogênio 1 Estrogênio + Progestagênios 2 Tibolona 3
11.	Qual a via de administração?	Oral 1 Transdérmica 2 Outras 3
12.	Qual a posologia? (Anotar a dose)	
13.	Quanto tempo de uso?	6 meses a 2 anos 1 2 anos a 4 anos 2 Mais de 4 anos 3
14.	Renda familiar (em nº de salários)	1 a 5 salários 1 Acima de 05 salários 2
15.	Faz atividade física regular? Considerar exercícios 3x/semana por, no mínimo, 30 minutos	Sim 1 Não 2

Etapa III) Exame físico

16. Peso	
17. Altura	
18. IMC [peso/ (altura) ²]	
19. Obesidade?	Sim 1 Não 2
20. Cintura abdominal (em cm)	
21. Pressão Arterial (em mmHg)	

Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC):

IMC (kg/m ²)	Classificação
<18,5	Abaixo do Peso
18,5 – 24,9	Peso Normal
25,0 – 29,9	Sobrepeso
30,0 – 34,9	Obeso Grau I
35,0 – 39,9	Obeso Grau II
≥ 40,0	Obeso Grau III

Fonte : <http://www.abeso.org.br/calculador-seu-imc.shtml> Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO)

Cálculo simplificado do HOMA:

HOMA IR: insulina jejum (mU/mL) x glicose jejum (mmol/L*)[§]. 22,5

[§] O índice de HOMA é um cálculo de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum, descrito em 1985 por David Matheus. Sua finalidade é determinar a resistência à insulina e a capacidade funcional das células beta pancreáticas. * Para conversão da glicose de mg/dL para mmol/L, multiplica-se o valor em mg/dL por 0,0555. Referência: *J Bras Patol Med Lab* 2005;41:237-43. Disponível em: <<http://www.elomedico.com.br/Calculadoras/HomaIr/Index.html>> acesso em: 10/03/2009.

Etapa IV) Exames complementares

	Exames (Unidades)	Resultados
19.	ALT U/L	
20.	AST U/L	
21.	GGT U/L	
22.	Colesterol Total mg/dl	
23.	HDL-c mg/dl	
24.	LDL-c mg/dl	
25.	Triglicérides mg/dl	
26.	Glicemia mg/dl	
27.	Insulinemia mU/ml	
28.	AgHbs ^a	
29.	Anti-VHC ^a	
30.	Anti-Núcleo (FAN)*	
31.	Anti-Músculo liso ^a	
32.	Anti-mitocôndria ^a	
33.	Ferritina ng/ml	
34.	Saturação de Transferrina (%)	
35.	Ultrassonografia de abdome superior-Classificar a esteatose em graus I, II e III	

^a O valor de referência é não reagente

*Quando o resultado do FAN for positivo a partir de 1/80, solicitar: anti-músculo liso e anti-mitocôndria

Conclusão:

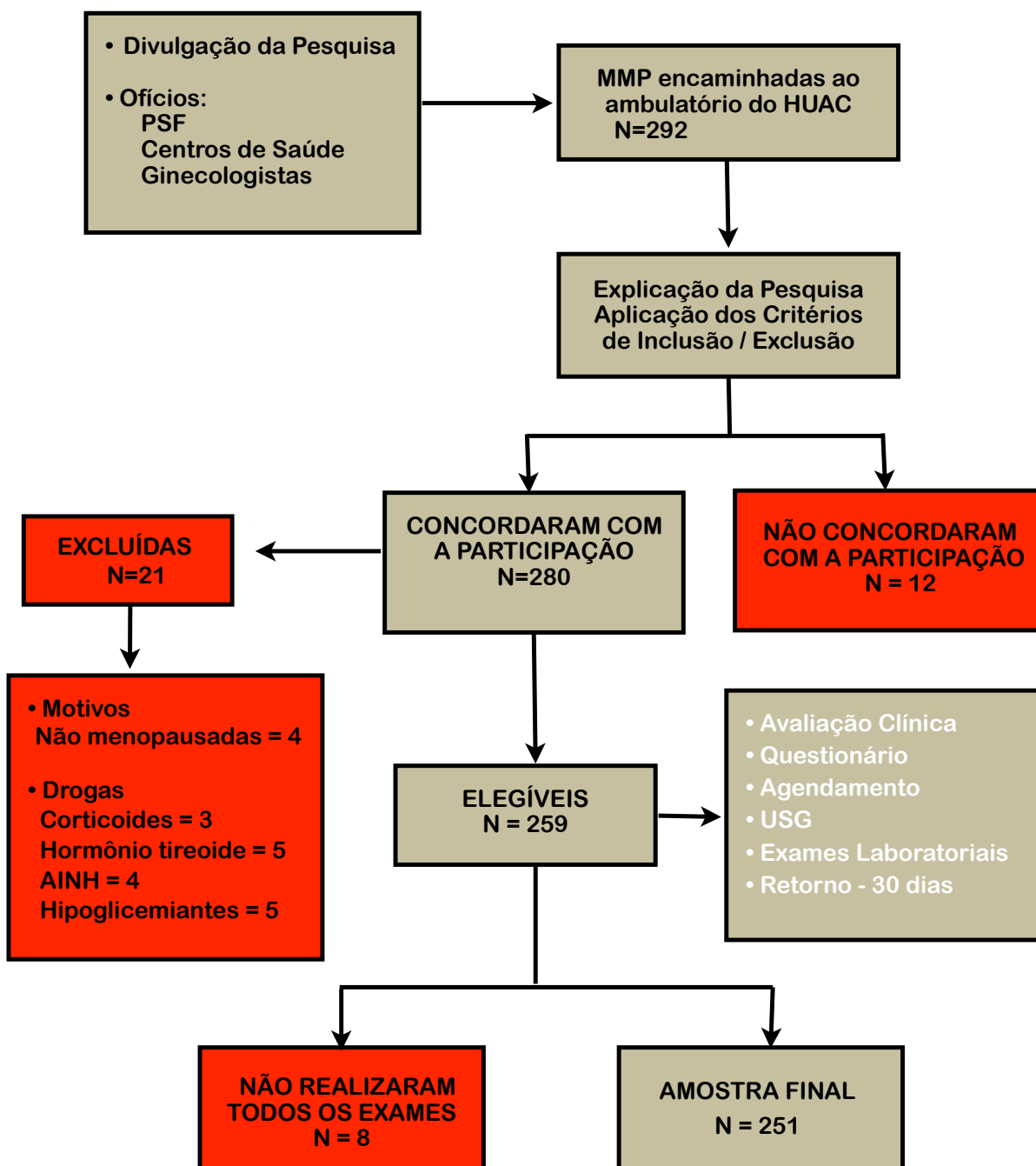
Elegível

Não-elegível

Causa da exclusão: Escrever o(s) motivo(s) da exclusão

Causa (s): _____

ANEXO D – FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO E SEGUIMENTO DAS PACIENTES



ANEXO E – OFÍCIO AOS DIRETORES DOS CENTROS DE SAÚDE DOS BAIRROS DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE – PB



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

Rua Dr. Carlos Chagas, s/nº., Bairro São José, CEP 58107-670, Campina Grande – PB, Tel.: (83) 2101-5517.
E-mail: gesira@uol.com.br

Campina Grande, 01 de abril de 2009

Ofício de Nº / 2009

ILmo. Sr(a)
Diretor(a) deste Centro de Saúde

Prezado(a) Senhor(a),

Vimos através do presente, solicitar de vossa senhoria apoio no sentido de junto a sua equipe de trabalho encaminhar pacientes (mulheres que estejam na menopausa há no mínimo um ano e utilizem terapia de reposição hormonal com início há 6 meses ou mais) ao nosso ambulatório de Hepatologia que funciona no Hospital Universitário Alcides Carneiro, no CAESE, sala 07, nas quartas-feiras as 13:30H em demanda livre, não havendo necessidade de passar pela central de marcação, apenas levar por escrito um encaminhamento com o papel timbrado do Centro de Saúde.

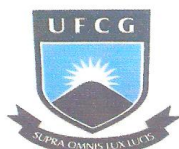
O objetivo é incluí-las em um estudo sob nossa orientação que irá investigar possíveis doenças hepáticas silenciosas que podem atingir esse grupo de pacientes. Todos os exames serão agendados por nossa equipe e serão realizados com a maior brevidade gratuitamente. As pacientes serão acompanhadas por um ano com consultas conosco a cada quatro meses. Orientaremos tratamento precoce quando se fizer necessário, evitando assim, futuros transtornos.

Aguardo um retorno favorável e cumpridor dos nossos deveres e direitos, nos colocamos a inteira disposição para quaisquer informações pertinentes ao caso.

Atenciosamente,

Gesira Soares de Assis Florentino
CRM-PB Nº 4450
Coordenadora de Serviço de Hepatologia do HUAC-UFCG

ANEXO F – OFÍCIO AO DIRETOR DE ATENÇÃO BÁSICA DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE, PB



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

Campina Grande, 19 de Janeiro de 2009

Ofício de N°02/2009

Ao Ilmo Sr.
Dr. Márcio Rocha
Diretor de Atenção Básica

Prezado Senhor,

Vimos através do presente, solicitar de vossa senhoria, que autorize as chefias dos distritos dos PSF's de Campina Grande a encaminharem pacientes menopausadas acima de 45 anos ao nosso ambulatório de Hepatologia localizado no HUAC (Sala 07 do CAESE) nas quartas-feiras às 14:00h em demanda livre sem a necessidade de passar pela Central de marcação, a fim de participarem de um estudo sob nossa orientação que objetiva identificar possíveis doenças hepáticas silenciosas que atingem esse grupo de pacientes e assim acompanhá-las e tratá-las precocemente, evitando futuros transtornos.

Aguardo um retorno favorável e cumpridor dos nossos direitos e deveres, nos colocamos a inteira disposição para quaisquer informações pertinentes ao caso.

Atenciosamente,

Gesira Soares de Assis Florentino
Dra. Gesira Soares de Assis Florentino
CRM-PB N°4450
Coordenadora do Serviço de Hepatologia do HUAC-UFCG

Dr. Márcio Rocha
Dr. Márcio Tarrad Rocha
Diretor de Atenção à Saúde

ANEXO G - RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

1. **FLORENTINO, G. S. A.**; COTRIM, H. P.; Padilha, C. V.; Florentino, A. V. A; Gadelha, C. D.; MARINHO, A. M. N. Doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres menopausadas: há influência da terapia de reposição hormonal?. Pôster NA-014. In: XXI Congresso da Associação Latino Americana para o Estudo do Fígado, 12-14 ago. 2010, Porto Alegre, Brasil. **Annals of Hepatology**, v. 9, n. 3, p. 330, 2010.
2. **FLORENTINO, G. S. A.**; COTRIM, H. P.; Florentino, A. V. A; Salvador, C. P.; Gadelha, C.D.; SCHIWINGEL, P. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women: influence hormone replacement therapy. Pôster PP0851. In: XXI Conference of the Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL), 17-23 fev. 2011, Bangkok, Thailand. **Hepatology International**, v. 5, p. 558, 2011.

POSTER NA-013

**PADRÃO AO DOPPLER DA VEIA
HEPÁTICA DIREITA NA CARACTERIZAÇÃO DA
DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA:
COMPARAÇÃO COM BIÓPSIA**

VALERIA FERREIRA DE ALMEIDA E BORGES,*
ANGELICA LEMOS DEBS DINIZ,* HELMA PINCHEMEL COTRIM,**
MARCIO HENRIQUE ALVES,* MIRELA REBOUÇAS FERNANDES DE LIMA*
*UFU, UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.
**UFBA, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA.

INTRODUÇÃO: A utilização mais clássica da ultrassonografia (USG) com Doppler das veias hepáticas é nas causas pós hepáticas de hipertensão portal. Além destas situações, estudos em obesidade e em doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) têm demonstrado que a esteatose e a fibrose são as causas principais de padrão anormal ao Doppler da veia hepática direita. **OBJETIVO:** Avaliar a correlação entre o padrão ao Doppler da veia hepática direita e o grau de esteatose, inflamação e fibrose à biópsia na DHGNA. **PACIENTES E MÉTODOS:** USG com Doppler da veia hepática direita foi realizada em 82 voluntários. Dentre estes, 42 eram portadores de DHGNA e foram também submetidos à biópsia hepática percutânea por agulha (*Tru-cut*). Os demais 40, sem fatores risco para DHGNA e sem esteatose à USG, foram incluídos como controles. O padrão ao Doppler da veia hepática direita foi classificado em trifásico (normal, regular, com fluxo reverso curto), bifásico (sem fluxo reverso, mas com flutuação de mais de 10% da amplitude fásica média) e monofásico (patológico, plano, com oscilação da onda menor que 10% da amplitude média). Os espécimes obtidos por biópsia hepática por agulha foram corados com Tricrômio de Masson e Hematoxilina-Eosina (H&E) e classificados em esteatose discreta (até 33% dos hepatócitos com esteatose), moderada (de 33 a 66%) e acentuada (mais de 66%). A fibrose e a inflamação foram classificadas de acordo com sua intensidade e localização no lóbulo hepático. **RESULTADOS:** O padrão foi trifásico em 38 (95%) dos controles; e em 9 (56,3%) do subgrupo com esteatose discreta enquanto no subgrupo com esteatose acentuada o padrão foi monofásico em 60% encontrando-se diferença significativa na distribuição dos padrões ao Doppler (teste de Mann-Whitney, $P < 0,01$). Houve uma correlação inversa e significativa entre o padrão de fluxo da veia hepática direita e o grau de esteatose ($r = -0,57$, $P < 0,01$). A correlação com o grau de inflamação ($r = -0,48$) e com o grau de fibrose ($r = -0,44$) foram menos evidentes, mas ainda significantes ($P < 0,01$). **CONCLUSÃO:** A alteração do padrão de fluxo da veia hepática em pacientes com DHGNA pode sugerir redução da complacência vascular devido à infiltração gordurosa.

POSTER NA-014

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA
EM MULHERES MENOPAUSADAS: HÁ INFLUÊNCIA
DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL?**

GESIRA SOARES DE ASSIS FLORENTINO,**
HELMA COTRIM PINCHEMEL,* CONSUELO PADILHA VILAR,**
ANDRÉ VINÍCIUS DE ASSIS FLORENTINO,** CLAUDIA DANTAS
GADELHA,** ALEXANDRE MAGNO DA N. MARINHO**
*UFBA, PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE - FACULDADE DE
MEDICINA DA BAHIA. **UFCG, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE.
***FCM-CG, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE.

INTRODUÇÃO: A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é freqüente em mulheres nas 5ª e 6ª décadas, e, portanto, na menopausa. Nessa fase também é mais freqüente a obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Entretanto, as características clínicas da DHGNA nessas mulheres não estão bem definidas. **OBJETIVOS:** Avaliar a freqüência e características clínicas e bioquímicas da DHGNA em mulheres menopausadas (MMP); avaliar a correlação entre utilização de terapia de reposição hormonal (TRH) e DHGNA. **METODOLOGIA:** Estudo de corte transversal onde foram avaliadas MMP entre abril/2009 a abril/2010 procedentes da Região Nordeste do Brasil. As participantes submeteram-se a avaliação clínica, ultrassonografia de abdomen (US) e exames laboratoriais (glicemia, triglicérides (TG), colesterol, LDL, HDL, ALT, AST, GGT, insulina, ferritina, saturação transferrina, antinúcleo, AgHBs, anti-HCV e foram divididas em 2 grupos: Critérios para DHGNA: presença de esteatose ao US; exclusão de ingestão alcoólica ($> 70g$ /semana); e outras doenças hepáticas. Resistência à Insulina: HOMA-IR $\geq 3,0$. Excluído diabéticas. Análises estatísticas: programa SPSS 17.0 para windows: teste t para comparar os dois grupos com e sem DHGNA, teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, nível de significância estatística de 5%. **RESULTADOS:** Participaram do estudo 179 MMP, e dessas 60 (33,5%) que tiveram diagnóstico de DHGNA foram incluídas nesse estudo. A média de idade foi de $57,0 \pm 6,7$ e as médias de IMC e a cintura foram $30,6 \pm 4,4$, $99,0 \pm 9,3$ respectivamente. Fatores de risco para DHGNA: obesidade em 30 (51,8%), TG elevado 35 (60,3%) e HDL 37 (66,1%); hipertensão arterial 22 (36,7%). ALT estava elevada em 4 (7,8%), AST em 5 (8,6%) e GGT em 27 (45,8%). Média de HOMA foi $2,79 + 1,85$. Esteatose na US foi observada em 100%. Das 179 mulheres menopausadas avaliadas 12, 8% (23) referiram uso contínuo de TRH (> 12 meses) (Grupo 1), e dessas 8,7% (2/23) tinham DHGNA. Entre aquela que não faziam uso de TRH (Grupo 2), DHGNA foi observada em 37,2% (58/156). **CONCLUSÕES:** a) foi elevada a freqüência de DHGNA e de síndrome metabólica em mulheres menopausadas (MMP); b) associação da terapia de reposição hormonal (TRH) com a DHGNA não foi relevante. A freqüência de DHGNA foi maior entre as mulheres que não utilizavam TRH; c) nesse estudo a TRH não influenciou freqüência de DHGNA em mulheres na menopausa.

POSTER NA-015

**SUPLEMENTAÇÃO COM BETAÍNA EM PACIENTES
COM NASH: DIMINUIÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA**

FERNANDA A DOMENICI,* MARIA J BROCHADO,* ANA DE LOURDES
CANDOLO MARTINELLI,* JORGE ELIAS,* SÉRGIO ZUCOLOTO,* HELIO
VANNUCCHI*
*FMRP-USP, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD) é uma doença de desordem metabólica caracterizada pela infiltração de gordura no fígado na ausência de consumo de álcool. O espectro da doença varia desde esteatose pura, esteatohepatite não-alcoólica (NASH) e cirrose. São comumente relacionados à NASH distúrbios metabólicos como obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II e desnutrição. O tratamento da NASH ainda não está estabelecido e a betaína que é um componente normal do ciclo da metionina, com características hepatoprotetoras podendo diminuir a esteatose hepática, tem sido proposta. **MATERIAL E MÉTODOS:** Participaram do estudo 14 indivíduos com diagnóstico histológico de NASH [8 mulheres ($52,38 \pm 8,7$ anos) e 6 homens

prospective study, with a larger sample and liver biopsy is needed to clarify the findings. This is the first report from our area.

PP08-51

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Menopausal Women: Influence Hormone Replacement Therapy

G. Florentino^{1,2}, H. Cotrim³, C. Padilha^{3,4}, A. Florentino⁵, C. Gadelha⁵, A. Marinho², P.A. Paschwingel⁶

¹Universidade Federal da Bahia, Salvador; ²Universidade Federal de Campina Grande-Paraíba, Campina Grande; ³Universidade Federal da Bahia, Salvador; ⁴Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande-Paraíba; ⁵Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande; ⁶Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

Background: Alterations in body composition, fat distribution and/or hormonal or metabolic changes occur following menopause and obesity, dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome (MS) are common. However, the characteristics of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in menopause need to be better understood.

Aim: To evaluate the frequency of NAFLD in postmenopausal women; the correlation of menopause with features of MS; the association of hormone replacement therapy (HRT) with NAFLD.

Methodology: A series-case study evaluated menopausal women from April/2009 to April/2010. All the participants had clinical and laboratorial evaluations (HBsAg, anti-HCV, ALT, AST, GGT, CPK, lipids, glucose, insulin, auto antibodies, ferritin, transferrin saturation), abdominal ultrasound (AUS). HOMA-IR \geq 3 was considered insulin resistance (IR). NAFLD criteria: negative or occasional history of ethanol intake (\leq 20 g/day); exclusion of others liver diseases; hepatic steatosis on AUS.

Results: The study included 179 menopausal women. NAFLD criteria were observed in 60 (33.5%) and they presented: the mean age of 57.0 \pm 6.7 years and the means of BMI and waist circumference of 30.6 \pm 4.4 and 99.0 \pm 9.3 respectively. Hepatic steatosis was observed in 100% of these cases on AUS. Metabolic syndrome features observed were: central obesity in 30 (51.8%), hypertension in 22(36.7%), elevated triglycerides in 35(60.3%) and low HDL-C in 37(66.1%) respectively. History of HRT used was referred by 12.8% (23/179) of the menopausal women and 8.7% (2/23) of them had NAFLD. The presence of MS features was similar in women with and without history of HTR.

Conclusions: The frequency of NAFLD in menopausal women (MMP) was high; it was associated with features of metabolic syndrome; the correlation of NAFLD with hormone replacement therapy (TRH) was not observed. The results suggest that the frequency of NAFLD in menopausal women was not influenced by the TRH.

PP08-52

LDL-cholesterol Serum Levels Inversely Correlate with Oxysterols Plasma Levels in HCV Infected Patients

M. Arciello^{1,2}, S. Petta³, B. Conti¹, V. Leoni⁴, G. Iannucci⁵, G. Labbadia⁵, S. Sofia², C. Cammà³, A. Craxi³, C. Balsano^{1,2}

¹Andrea Cesalpino Foundation, Rome; ²Department of Internal Medicine and Public Health, University of L'Aquila, L'Aquila; ³Cattedra & Unità Operativa di Gastroenterologia, Di.Bi.M.I.S., University of Palermo, Palermo; ⁴Genetic Unit of Neurodegenerative and Metabolic Diseases, IRCCS National Institute of Neurology "C.Besta", Milan; ⁵Department of Internal Medicine, University of Rome "La Sapienza", Roma, Italy

Background/aims: Hepatitis C virus (HCV) infection is characterized by increased oxidative stress (OS), which is well evaluable testing oxysterols plasma concentration. These molecules, interfering with different cellular functions, may affect lipid metabolism through Liver X Receptors (LXRs) modulation. HCV exploits host lipid

metabolism to facilitate its replication and its diffusion; however, their plasma levels have not yet been studied in chronically HCV infected patients (CHC). Thus, we aimed to evaluate and highlight the potential pathogenetic role of oxysterols, 7-ketocholesterol (7KC) and 7-beta-hydroxycholesterol (7betaOH), in HCV-related lipid dysmetabolism.

Methods: The study was carried out on 80 consecutive patients, 42 Chronic Hepatitis C infected (93% of which by HCV genotype 1b) and 38 Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Plasma oxysterols, 7KC and 7betaOH, levels were determined by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS).

Results: GC-MS revealed higher 7KC (71.2 \pm 77.3 vs. 30.4 \pm 14.5, $p <$ 0.005) and 7betaOH (23.7 \pm 20.6 vs. 11.5 \pm 4.9, $p <$ 0.001) plasma levels in HCV respect to NAFLD patients. Furthermore, multivariate regression analysis highlighted an inverse independent correlation between high oxysterols and low LDL-cholesterol ($p = 0.01$ for 7betaOH; $p = 0.02$ for 7KC) plasma levels in HCV group; in contrast, NAFLD group showed a direct correlation between oxysterols levels and LDL-cholesterol ($p <$ 0.001 for 7betaOH; $p = 0.002$ for 7KC).

Conclusions: Our work for the first time correlates oxysterols plasma levels, markers of oxidative stress, to lipid dysmetabolism, in HCV infected patients. In addition, our data further support a different regulation of lipid metabolism in HCV infected and NAFLD patients, suggesting that the non alcoholic liver steatosis (NAFLD) and steatosis due to HCV-related lipid dysmetabolism, have different features, probably due to oxysterols, and thus cannot be considered equally.

PP08-53

Liver Histopathology versus Biochemical Markers in Hepatic Steatosis

S.Z. Mohamed¹, I.I. Ranzay¹, M.E.S. El Raziky¹, O.G. Shaker²,

M.M.F. Nosseir³, Y.S. Ibrahim¹

¹Tropical Medicine; ²Medical Biochemistry, Faculty of Medicine Cairo University, Cairo; ³Pathology, Theodor Bilharz Research Institute, Giza, Egypt

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as one of the most frequent causes of chronic liver disease and abnormal liver function tests.

Aim: To study the pattern of serum leptin, adiponectin, apolipoprotein AI, TNF alpha and hepatic tissue TNF alpha in patients with NAFLD and to assess the validity of these Biomarkers versus histopathology in diagnosis of different types of hepatic steatosis with special emphasis on the correlation with the severity of illness.

Patients and methods: A prospective study of 70 patients with NAFLD and 15 normal individuals as controls was carried out. Complete history taking, clinical examination, laboratory parameters, abdominal ultrasonography, needle liver biopsy and histopathologic examination were done for all cases. Scores of fibrosis (BAAT and modified APRI) were also done.

Results: Hepatic steatosis is a disease of both sexes with female predominance, mostly in the fourth decade. The main risk factors for NAFLD are obesity, hypertriglyceridemia and diabetes mellitus. Serum leptin, apolipoprotein AI and TNF alpha are capable to differentiate between NAFLD patients and normal individuals with specific cutoff. BMI $>$ 25.6 indicate hepatic steatosis with high sensitivity and specificity.

Conclusions: Elevated transaminases in NAFLD especially AST could indicate the development of NASH with no correlation with severity of lesion. Despite the significant correlation between high serum level of leptin, apolipoprotein AI and TNF alpha and low serum level of adiponectin in NAFLD patients; no single marker succeeded to predict the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). BAAT and modified APRI scores are good diagnostic tools for diagnosis of hepatic fibrosis in NAFLD patients.