

Doença hepática não-alcoólica gordurosa e risco de cirrose

Nonalcoholic fatty liver disease and risk of cirrhosis

ALEXANDRE VONTOBEL PADOIN¹
HENRIQUE LUIZ STAUB²
JOSÉ MIGUEL CHATKIN³
MYRIAM MORETTO⁴
LUCAS MAGGIONI⁴
JACQUELINE RIZZOLLI⁵
CLÁUDIO CORÁ MOTTIN⁶

RESUMO

Objetivos: destacar a doença hepática gordurosa não-alcoólica, seus diversos graus e suas possíveis conseqüências (cirrose e hepatocarcinoma) como uma comorbidez frequentemente não diagnosticada da obesidade.

Fonte de dados: os artigos selecionados para esta revisão foram obtidos em pesquisa no PUBMED. Os principais critérios de seleção foram publicações avaliadas por pares e autores de destaque na área de obesidade e hepatologia.

Síntese dos dados: artigos recentes confirmam a relação entre obesidade e doença hepática gordurosa não-alcoólica. É de interesse a possível progressão da esteatose para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Conclusões: a obesidade mórbida está associada à doença hepática gordurosa não-alcoólica que, por sua vez, determina risco de cirrose e de carcinoma hepatocelular.

DESCRIPTORES: FÍGADO GORDUROSO; OBESIDADE; CIRROSE HEPÁTICA; CARCINOMA HEPATOCELULAR; COMORBIDADE; FATORES DE RISCO.

ABSTRACT

Aims: To highlight the non-alcoholic fatty liver disease, its different severities and possible consequences – cirrhosis and hepatocellular carcinoma – as an often underdiagnosed co-morbidity of obesity.

Source of data: The review was based on a search in PUBMED. The main criteria was peer-reviewed journals and well-known authors in the area of obesity and liver disease.

Summary of the findings: Recent papers support the association of obesity with non-alcoholic fatty liver disease. It is of interest the possible progression of the steatosis process to cirrhosis and liver carcinoma.

Conclusion: Morbid obesity is associated to non-alcoholic fatty liver disease, which, in turn, determines risk of cirrhosis and liver carcinoma.

KEY WORDS: FATTY LIVER; OBESITY; LIVER CIRRHOSIS; CARCINOMA, HEPATOCELLULAR. COMORBIDITY; RISK FACTORS.

¹ Mestre em Cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS.

² Doutor em Reumatologia e Mestre em Imunologia Clínica. Professor Adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Professor da Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

³ Pós-doutorado pela Universidade de Toronto. Doutor em Medicina/Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor da Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

⁴ Gastroenterologista. Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁵ Endocrinologista. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁶ Doutor em Cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Coordenador Cirúrgico do Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS.

INTRODUÇÃO

A cirrose é uma doença difusa e progressiva que afeta o parênquima hepático, o qual vai sendo substituído por fibrose, com formação de nódulos que alteram a arquitetura normal do fígado. Os pacientes costumam ser assintomáticos até uma fase avançada da doença, quando ocorre alguma descompensação. Entre os fatores de risco para esta doença se destacam o uso abusivo de álcool, infecções virais crônicas (hepatite B e C), colestase, hepatotoxinas e doenças metabólicas e auto-imunes.^{1,2}

Está bem definido que a duração e a magnitude da ingestão de álcool são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença.^{2,3} Pacientes do gênero feminino são mais susceptíveis à agressão pelo álcool. A concomitância de infecção por hepatite B ou C com álcool é um fator que agrava o quadro clínico. Alguns pacientes apresentam doença hepática progressiva na ausência de fatores de risco identificáveis. Nesses casos é utilizado o termo cirrose criptogênica.^{1,2} Em 2006, Williams⁴ reportou o papel da imigração populacional, da facilidade de viagens aéreas e da globalização, como fatores de risco para disseminação dos vírus da hepatite B e C pelo mundo, aumentando assim também a prevalência de cirrose.

Pacientes com obesidade mórbida apresentam uma prevalência de mais de 90% de alterações na histologia hepática.⁵⁻⁷ O principal achado histológico é esteatose hepática, o grau mais leve da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). A obesidade está aumentando de forma alarmante em várias regiões do mundo, e paralelamente há um aumento de DHGNA.^{4,8,9} Mais recentemente, a esteatose vem sendo relacionada com fator de risco para cirrose.^{3,4,8,10-18}

Neste artigo, os autores revisam a DHGNA e as relações entre obesidade, esteatose, esteatohepatite, cirrose e hepatocarcinoma.

DEFINIÇÃO DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

A DHGNA representa um espectro de condições caracterizadas histologicamente por esteatose hepática macrovesicular. Ocorre em indivíduos que não consomem álcool em quantidades geralmente consideradas danosas ao fígado. O termo DHGNA foi criado para incorporar toda a gama de achados histológicos de dano hepático, que englobam desde esteatose,

esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) e fibrose avançada, até cirrose.^{1,10,11,13,15,16,18} As características histológicas da DHGNA são muito similares às aquelas descritas para a doença hepática alcoólica, que também tem esteatose predominantemente macrovesicular.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

Em relação às características clínicas, a maioria dos pacientes é assintomática, por isso a DHGNA é, geralmente, diagnosticada através de alterações bioquímicas séricas de enzimas hepáticas em exames de rotina, embora os exames normais não excluam a presença da doença. Alguns pacientes podem apresentar sintomas vagos, como mal estar, fadiga e desconforto em quadrante superior direito do abdômen.¹⁰

As alterações laboratoriais mais freqüentes são o aumento na alanina aminotransferase e na aspartato aminotransferase. Também são comuns aumentos da fosfatase alcalina e da gama-glutamiltanspeptidase séricas. Existem evidências de que a gama-glutamiltanspeptidase elevada é um marcador sensível para resistência à insulina, assim, esta alteração pode estar entre os mais precoces achados bioquímicos da DHGNA.^{10,19} Até o momento, não há nenhum teste diagnóstico que possa, acuradamente, prognosticar quais pacientes irão desenvolver DHGNA avançada, isto é, fibrose ou cirrose.

Alguns estudos^{20,21} sugerem que existem fatores clínicos, como idade avançada, obesidade, diabetes melito e hipertrigliceridemia, que poderiam ser usados para identificar pacientes de alto risco, nos quais um diagnóstico mais acurado e o estadiamento seriam importantes.

Os exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) não estabelecem o diagnóstico da DHGNA, nem seu grau de severidade.^{6,22-24} Por isso, a biópsia hepática permanece como o melhor teste diagnóstico para confirmar a suspeita clínica de DHGNA e, principalmente, estadiar a severidade do dano hepático e da fibrose.²²⁻²⁴ A biópsia hepática é padrão ouro no diagnóstico de doenças como esteatose, hepatite crônica, esteatohepatite e cirrose, assim como na identificação de parênquima normal. Está indicada em praticamente todas as patologias do fígado, pois pode ser realizada com segurança e oferece informações importantes quanto ao diagnóstico e à evolução de patologias.²⁵⁻²⁷

Não há uma distinção bem marcada entre o que é considerado doença hepática alcoólica e não-alcoólica. Muitos centros aceitam o consumo de até 20-40 g álcool/dia para homens e 20 g/dia em mulheres, enquanto outros investigadores usam o ponto de corte de 10 g/dia. Parece que o mais razoável é aceitar a quantidade 20 g/dia, sendo que este ponto de corte está bem abaixo do tradicional limiar para doença hepática induzida por álcool.^{7,10}

ESTEATOSE HEPÁTICA

A esteatose hepática é identificada como um componente da DHGNA. É definida como acúmulo de gordura, em grande parte triglicerídios, que excede 5% do peso do fígado,^{10,28} e é estimada, do ponto de vista prático, como porcentagem de hepatócitos com gordura observados na microscopia.⁷ Entre os critérios histológicos mais utilizados destaca-se o descrito por Burt et al.,²⁹ que leva em consideração a quantidade de parênquima hepático envolvido, podendo ser classificada como leve (<1/3 do parênquima acometido), moderada (1/3-2/3) ou severa (>2/3).

A esteatose pode estar associada ao abuso de álcool, obesidade, suporte nutricional excessivo, nutrição parenteral total, hepatite induzida por drogas ou toxinas, diabetes tipo 2, caquexia e pós-operatório de pacientes submetidos à derivação jejuno-ileal.^{10,30} A prevalência de DHGNA na população em geral é paralela à prevalência de obesidade e de resistência à insulina,¹⁰ que são os dois fatores de risco mais comuns para este tipo de doença hepática.¹⁹ A prevalência de esteatose aumenta de 16,4% na população com peso normal para 75,8% em pacientes obesos que não utilizam álcool.³⁰ Sabe-se que pode ocorrer progressão para cirrose e que manifestações clínicas de hipertensão porta, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular podem se desenvolver em pacientes com DHGNA.^{31,32}

ESTEATOHEPATITE NÃO-ALCOÓLICA

A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) é uma entidade contextualizada na DHGNA, sendo de importância na evolução para cirrose. Este termo foi criado por Ludwig e colaboradores³³ em 1980 para descrever uma condição, na maioria das vezes assintomática, caracterizada por hepatomegalia, aumento dos níveis séricos de transaminases e achados histológicos semelhantes aos observados

na hepatite alcoólica, mas em pacientes sem história de abuso de álcool.

A EHNA se caracteriza histologicamente por esteatose (acúmulo de triglicerídios nos hepatócitos), hepatite (inflamação do parênquima com ou sem necrose focal) e estágios variados de fibrose.^{10,29,33,34} Como na doença hepática alcoólica, a esteatose é predominantemente macrovesicular e, geralmente, distribuída difusamente por todo o lóbulo hepático.¹⁹

Entretanto, os critérios histológicos necessários para a definição de EHNA variam muito entre os diversos autores, não sendo até agora estabelecidos os critérios mínimos para definir EHNA. Isto está levando a discrepâncias nas descrições histológicas publicadas por diversos serviços.^{10,29,35,36}

A patogênese da EHNA ainda é desconhecida.³⁷ Como hepatite e cirrose são menos frequentes que esteatose, é possível que só algumas causas de esteatose possam provocar progressão histológica para cirrose, ou que um insulto adicional seja necessário para produzir este resultado num fígado já esteatótico.¹⁹ Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo desequilíbrio de aminoácidos; hiperglicemia; níveis séricos excessivos de hormônios anabólicos (insulina) em relação a catabólicos (leptina); e endotoxemia (causada por sepsis ou jejum associado à translocação bacteriana). Todos esses processos podem alterar o metabolismo em favor da lipogênese em detrimento da lipólise. Existem similaridades nas características histológicas e na história natural da doença hepática alcoólica e da não-alcoólica, sugerindo que diversos mecanismos possam estar envolvidos na patogênese destas duas desordens.⁵⁵

Pacientes com esteatose e EHNA apresentam níveis séricos de insulina mais altos que indivíduos normais,³⁸ sendo, por isso, considerados associados com resistência à insulina que, sabidamente, está associada à obesidade, diabetes melito, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial sistêmica.³⁹ Entretanto, a natureza dos desarranjos metabólicos e os locais exatos de resistência à insulina não foram caracterizados.³⁷

A hipótese mais aceita hoje em dia é a de que o desenvolvimento da EHNA ocorra em duas etapas:⁴⁰ inicialmente, a resistência periférica à insulina aumenta a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres para o fígado, sendo um dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de esteatose e também causador de estresse oxidativo no fígado, por causa do aumento da

beta-oxidação de ácidos graxos livres. Em um segundo momento, um defeito intra-hepático específico, mais provavelmente na mitocôndria, torna os hepatócitos mais suscetíveis à lesão mediada por radicais livres, que decorre de beta-oxidação de ácidos graxos. Concentrações aumentadas de ácidos graxos intracelulares podem ser diretamente tóxicas aos hepatócitos ou levar ao estresse oxidativo, o que leva à inflamação e fibrogênese.³⁴ As principais causas da indução da hepatite alcoólica são a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, os quais também parecem ser os causadores do segundo gatilho na patogênese da EHNA.⁴⁰

O atual volume de evidências sustenta o estresse oxidativo como sendo o fator essencial no segundo passo deste processo.⁴¹ Entretanto, é cada vez mais evidente que a peroxidação lipídica, o estresse oxidativo, a inflamação e a fibrose na EHNA podem ser mediadas por vários fatores, incluindo a indução do CYP2E1 (citocromo P450 2E1), endotoxinas bacterianas, ferro, citocinas, disfunção das células de Kupffer e alterações na homeostase da adenosina trifosfato. A interação exata entre esses fatores ainda precisa ser elucidada.³⁴

Um crescente número de trabalhos sugere que, embora a infecção pelo vírus da hepatite C não cause DHGNA, esta pode aumentar a severidade do dano hepático relacionado ao vírus. Análises que se utilizam de regressão logística têm identificado esteatose hepática como fator preditivo independente para cirrose em pacientes com hepatite C crônica.^{42,43}

A história natural da EHNA ainda é pouco conhecida, principalmente porque existem poucos trabalhos prospectivos a longo prazo em pacientes com essa condição. Os dados disponíveis sugerem que a EHNA seja uma doença benigna na maioria dos pacientes, mas está bem estabelecido que em alguns indivíduos ela pode levar à cirrose, à insuficiência hepática ou ao carcinoma hepatocelular.^{9,12,14,15,31,32,34,44,45}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão da similaridade entre as características histológicas da DHGNA e da doença hepática induzida por álcool, é provável que essas duas doenças tenham uma história natural similar. Em ambas, a esteatose é o principal achado inicial, mas episódios de esteatohepatite podem pontuar seu curso, e a cirrose se desenvolver em alguns pacientes.

Há evidências recentes sugerindo que a doença hepática significativa não é menos freqüente na DHGNA do que na hepatite crônica C ou em outros tipos de hepatite crônica.¹⁵ Também tem sido enfatizado que provavelmente a DHGNA é a causa da maioria das ocorrências de cirrose criptogênica,^{1,9,12,14} e que pode ser uma causa de cirrose tão importante quanto álcool ou hepatite C nos EUA.¹⁴ Uma série de autópsias mostrou que a obesidade foi a única causa identificável de doença hepática em 12% de pacientes cirróticos, e que a cirrose é aproximadamente seis vezes mais prevalente em obesos do que na população geral.¹⁷ Por apresentarem uma doença que cursa com dano hepático potencial, pacientes com esteatose hepática são classificados como “doadores marginais”. A esteatose aumenta a sensibilidade hepática para isquemia e injúria pós-reperfusão no transplante hepático, o que dificulta a doação de órgãos.⁴

CONCLUSÕES

A epidemia de obesidade tem levado algumas comorbidades, como a DHGNA, a serem foco de vários estudos. A literatura mais recente confirma a participação da DHGNA como fator de risco para cirrose e, conseqüentemente, para o carcinoma hepatocelular.

REFERÊNCIAS

1. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:664-8.
2. Friedman S. Cirrhosis of the liver and its major sequelae. In: Bennett J, Plum F, editors. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p.788-96.
3. Heidebaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74:756-62.
4. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*. 2006;44:521-6.
5. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg*. 2003;13:622-4.
6. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14: 635-7.
7. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
8. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22:330-8.

9. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:s97-103.
10. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2005;22:1129-33.
11. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Suppl):s186-90.
12. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:430-4.
13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649-57.
14. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*. 2003;289:3000-4.
15. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413-9.
16. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:1136-43.
17. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12:1106-10.
18. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:s99-s112.
19. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Nonalcoholic fatty liver disease. In: Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, 7th.ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.1393-403.
20. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-62.
21. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118:1117-23.
22. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1048-58.
23. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:539-43.
24. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-50.
25. Gayotto LCC. Biópsia hepática. In: Gayotto LCC. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.151-63.
26. Klatskin G, Conn HO. Histopathology of the liver. New York: Oxford University Press; 1993.
27. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
28. Sherlock S, Dooley J. Doenças hepáticas nutricionais e metabólicas. In: Doenças do fígado e do sistema biliar. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.363-9.
29. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15:246-58.
30. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-7.
31. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103-9.
32. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11:74-80.
33. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-8.
34. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:710-23.
35. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2467-74.
36. Nasrallah SM, Wills CE, Jr., Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci*. 1981;26:325-7.
37. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
38. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107:450-5.
39. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
40. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
41. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology*. 1998;27:1463-6.
42. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998;29:198-206.
43. Poupon RY, Serfaty LD, Amarin M, et al. Combination of steatosis and alcohol intake is the main determinant of fibrosis progression in patients with hepatitis C [abstract]. *Hepatology*. 1999;30:406A.
44. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;126:137-45.
45. Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22:1714-9.

Endereço para correspondência:

ALEXANDRE VONTOBEL PADOIN
 Centro de Obesidade Mórbida (COM)
 Hospital São Lucas da PUCRS
 Av. Ipiranga, 6690 - 2º andar
 CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 E-mail: alexandre@padoin.med.br