

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Sônia Maria Pires de Farias¹; Andara Lilyanne Bezerra dos Anjos²; Sonaly Maria Clemente
Silva³; Zenóbio Fernandes Rodrigues de Oliveira⁴.

*Discentes de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande ¹soniampfarias@hotmail.com;
²andara_lili@hotmail.com; ³sonalyclemente@gmail.com; ⁴Prof. do curso de Medicina da Universidade Federal
de Campina Grande; zenobio3498@gmail.com.*

Resumo: A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica patológica, emergente, comum em adultos e jovens, sobretudo obesos, e que, apesar de ter características histopatológicas semelhantes às encontradas na hepatite alcoólica, suas causas não são plenamente conhecidas. No entanto, sabe-se que o principal mecanismo da DHGNA está relacionado com a Resistência à Insulina (RI), mas o sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis, também são considerados fatores de agressão e sobrecarga hepática. A maioria dos pacientes com DHGNA apresenta ausência de sinais e sintomas, fator que favorece o diagnóstico tardio. Todavia, é imprescindível que o diagnóstico da esteatose hepática seja realizado de maneira precoce, uma vez que 28% dos pacientes que evoluem para esteato hepatite podem chegar à cirrose e ao carcinoma hepático, com alto risco de necessitar de transplante hepático, sendo, portanto, suas formas agravantes principais causas de morbidade e mortalidade ligadas a doenças hepáticas. Ainda não há tratamento efetivo que altere a história natural da DHGNA, mas a adoção de hábitos alimentares saudáveis, execução de atividades físicas diárias, diminuição do sobrepeso e medidas de controle da resistência a insulina são fatores que contribuem para a melhora do condição clínica e evitam a progressão para formas agravantes supracitadas.

Palavras-chave: Doença hepática não-alcoólica, Esteatose hepática, hepatopata.

Introdução

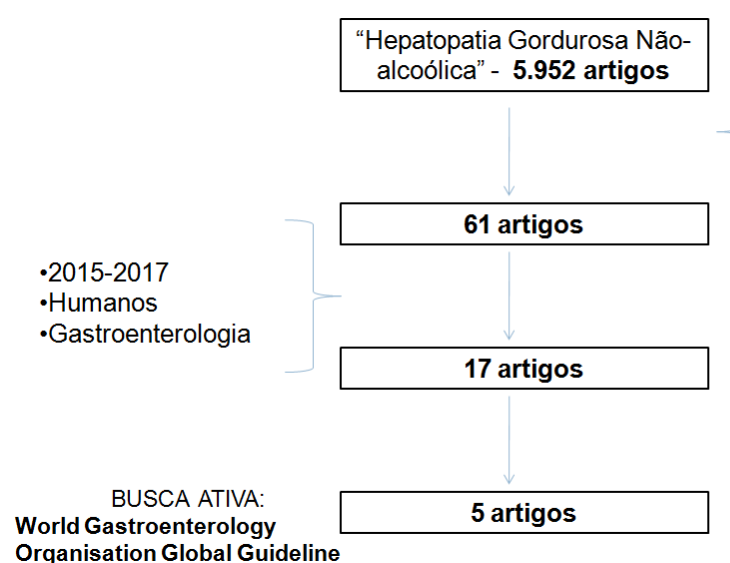
A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) caracteriza-se como a manifestação hepática das síndromes metabólicas⁶, a exemplo da síndrome do ovário policístico, sendo o acúmulo além do normal de gordura no fígado, especialmente triglicerídeos. Além disso, apresenta possível progressão para a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) que, por sua vez, pode evoluir para o quadro cirrótico, insuficiência hepática e carcinoma

hepatocelular¹. O principal mecanismo da DHGNA está relacionado com a Resistência à Insulina (RI), mas o sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis, também são considerados fatores de agressão e sobrecarga hepática. Ademais, nos últimos 20 anos, a DHGNA é a causa mais frequente de doença hepática no Ocidente^{1,5} Por isso faz-se necessário o conhecimento sobre essa patologia, saber diferenciá-la de outras afecções hepáticas crônicas, como manejá-la e quais tratamentos, medicamentosos ou não, instituir para o paciente antes que haja a evolução e piora do prognóstico do quadro.

Metodologia

Em pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde utilizando o descritor “Hepatopatia Gordurosa Não-alcoólica” foram encontrados 5.952 trabalhos de pesquisa. Após filtração por texto completo disponível, base de dados MEDLINE e LILACS, idioma português e inglês, país de filiação “Brasil” e assunto principal “ hepatopatia gordurosa não alcoólica” resultaram 61 documentos. Em seguida, filtrando para o período 2015-2017, pesquisas em humanos e assunto da revista “gastroenterologia”, obteve-se 17 artigos. Por fim, analisando-se os resumos e retirando aqueles que não apresentavam temática relevante, artigos duplicados ou não estavam disponíveis gratuitamente, finalizou-se com 5 documentos.

Além disso, houve a busca ativa no Guideline da “Organização Mundial de Gastroenterologia”, publicado em Junho de 2012, com o tema “ Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica e Esteatohepatite não - alcoólica”.



Fonte: elaboração própria

Descritores: Hepatopatia gordurosa não-alcoólica; obesidade; resistência à insulina.

Revisão da Literatura

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) caracteriza-se como a manifestação hepática das síndromes metabólicas⁵, a exemplo da síndrome do ovário policístico, sendo o acúmulo além do normal de gordura no fígado, especialmente triglicerídeos. Histologicamente, é considerado excessivo o acúmulo lipídico quando este abrange mais de 5% do hepatócito¹. Em relação à evolução do quadro clínico, pode haver progressão para a sua forma inflamatória, a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) ocorrendo dano às células hepáticas devido ao processo de inflamação. Não havendo o manejo adequado, a EHNA pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Sendo assim, a complicação da DHGNA aumenta os riscos de pior prognóstico.

Epidemiologicamente, nas últimas duas décadas, a DHGNA é a causa mais frequente de doença hepática no ocidente e a EHNA apresenta uma importância crescente devido sua distribuição mundial e associação estreita com o diabetes e obesidade¹. Além disso, os pacientes característicos da DHGNA são aqueles que não apresentam histórico de abuso do álcool, não possuem outras doenças hepáticas que justifiquem a esteatose e que possam apresentar síndrome metabólica⁴. Estudos epidemiológicos têm revelado que a DHGNA é um problema de saúde pública, acometendo 20-40% dos indivíduos testados na dependência da prevalência da obesidade na população estudada. No Brasil, estudos de Edison Roberto Parise e Helma Pinchemel Cotrim, utilizando a ultrassonografia (US) como método diagnóstico, encontraram em torno de 20% de esteatose hepática na população geral. Quando pacientes diabéticos são avaliados pelo ultrassom em relação à presença de esteatose, 70% são portadores da doença. A grande importância da DHGNA é o seu potencial evolutivo para formas inflamatórias fibrosantes, e potencialmente para cirrose hepática e até mesmo carcinoma hepatocelular (CHC).

Sobre a patogênese, ainda há alguns pontos não muito bem esclarecidos, mas o que se tem atualmente como possível explicação para a DHGE é a “hipótese dos múltiplos impactos”¹. Nela a síndrome metabólica exerce papel

importante devido à resistência à insulina e ao processo pró-inflamatório mediado por citocinas e outras proteínas. Ademais, engloba três impactos sendo o primeiro o resultado da resistência à insulina no organismo que aumenta a vulnerabilidade do tecido hepático à injúria, levando até a esteatose. Em seguida, o segundo impacto é produto da inflamação que resulta na esteatohepatite com o terceiro impacto levando a fibrose ou apoptose dos hepatócitos. O estresse oxidativo também apresenta importante papel, uma vez que promove a peroxidação do lipídio hepático, assim como as citocinas e adipocinas pro-inflamatórias estão inclusas nesse processo patológico. Além disso, o alto estresse oxidativo pode reduzir a habilidade dos hepatócitos maduros em proliferar e, assim, reduz a capacidade do reparo endógeno⁴. Por fim, a obesidade e a resistência à insulina apresentam papel central na patogênese¹, uma vez que o tecido adiposo obeso gera, por meio de resposta imunológica macrofágica, liberação de adipocinas e outras proteínas que, atuando em âmbito sistêmico, irão promover maior liberação de ácidos graxos livre que, ao chegar no fígado, não serão metabolizados por completo, promovendo seu acúmulo no tecido hepático e a resistência à insulina. Esse processo levará também à hiperglicemia, uma vez que o organismo não conseguirá consumir toda a glicose produzida pelo fígado por glicogenólise e gliconeogênese.

Dentre os fatores de risco e as condições associadas à DHGNA há diabetes mellitus tipo 2, adiposidade visceral e hipertensão²; medicamentos (prednisolona, tamoxifen, amiodarona e metotrexato), esteróides anabolizantes, apneia do sono, hipertireoidismo e síndrome do ovário policístico⁴. Além de fatores nutricionais como malnutrição, extensa ressecção intestinal e suplemento elevado de calorias não-proteicas.⁵

Como já mencionado, os principais prognósticos da DHGNA são, nessa ordem, EHNA, cirrose/insuficiência hepática e o carcinoma hepatocelular. Além disso, a associação da obesidade com a DHGNA pode exacerbar outras doenças hepáticas já existentes no paciente, como a hepatopatia alcoólica. Outro fator que pode agravar o estado geral do indivíduo quando associado à DHGNA é a presença da hepatite C ou do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que haverá a piora do prognóstico e a redução da resposta ao tratamento¹. Ademais, foi visto que apenas a fibrose, e não a necrose ou inflamação, é capaz de prever o prognóstico da doença¹. Sobre as principais causas de mortalidade estão as doenças cardiovasculares e as complicações por cirrose e carcinoma hepatocelular.⁴ Finalmente, a EHNA com cirrose associada tem 25% de chance para

desenvolver complicações de hipertensão portal em 3 anos³.

É importante que o diagnóstico seja feito de maneira precoce, uma vez que 28% dos pacientes que evoluem para esteato-hepatite podem chegar à cirrose e ao carcinoma hepático, com alto risco de necessitar de transplante hepático, para tal, é fundamental a combinação entre exame clínico e exames complementares laboratoriais e de imagem. No primeiro ponto, a maioria dos casos é assintomático e naqueles com sintomatologia há fadiga, mal-estar e desconforto abdominal, destacando a região do hipocôndrio direito^{1,6}. Também é necessário o questionamento sobre antecedentes do consumo de álcool. Neste ponto, o limiar de ingestão alcoólica para mulheres é < 20g/dia e para os homens é <30g/dia¹. Essa informação tem importância crítica para a diferenciação entre EHNA e esteatohepatite alcoólica, uma vez que há grande semelhança clínica, laboratorial e, principalmente, histológica entre esses quadros hepáticos. Já no exame físico, pode haver telangiectasias (aranha vascular), ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, eritema palmar, icterícia e encefalopatia hepática. No aspecto laboratorial, é constatado aumento de ALT/TGP e AST/TGO. Sendo que em 10% dos pacientes com EHNA essas taxas podem estar normais, principalmente naqueles com esteatose simples. Os exames de imagem por ressonância magnética, ultrassom abdominal e tomografia computadorizada podem detectar a presença de gordura no fígado, com o primeiro método capaz de confirmar quantitativamente esse acúmulo^{1,4}.

As informações supracitadas contribuem para o diagnóstico diferencial e, assim, excluir alguns quadros clínicos que podem se assemelhar à DHGNA. Dentre eles estão: hepatite viral, doença hepática induzida por álcool, doença hepática autoimune, doença hepática crônica congênita (hemocromatose hereditária, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de ovário policístico) e doença hepática induzida por medicamentos. Por fim, a biópsia em conjunto com a análise histológica têm destaque na confirmação do diagnóstico de EHNA, classificação e estadiamento, assim como para descartar outros diagnósticos. Além disso, a biópsia é indicada para pacientes com suspeita de esteatohepatite; presença de DHGNA e alto risco de esteatohepatite e/ou fibrose avançada sugeridos por marcadores sorológicos; pacientes com altos níveis de enzimas hepáticas por mais de 3 meses; presença de síndrome metabólica não controlada com mudanças comportamentais após 6 meses. Por outro lado, não há indicação desse processo para pacientes assintomáticos detectados por imagem com esteatose, mas que mostrem enzimas hepáticas normais.^{1,4}

Como último tópico, o tratamento para DHGNA envolve medidas não medicamentosas e medicamentosas e tem como principais alvos a resistência à insulina e o estresse oxidativo. Nas medidas não farmacológicas, a mudança do estilo de vida está como principal mecanismo para reverter a evolução da DHGNA/EHNA¹. O objetivo dessa modificação de hábitos está na redução do excesso de peso que possui estreita relação com a resistência à insulina e induz a uma melhora significativa da histologia hepática, dos níveis séricos de alanina transaminase (ALT)⁷, redução da infiltração gordurosa e diminuição da necroinflamação⁸. No caso da EHNA a perda de peso deve ser mais acentuada (10%) do que naqueles com esteatose simples (3-5%)⁴, além disso nesse quadro há a preocupação em tratar as condições associadas¹. Tendo como alvo o tratamento das doenças metabólicas, é recomendado fazer controle da diabetes, hiperlipidemia e do risco cardiovascular. Portanto, o uso de atorvastatina e pravastatina mostrou-se eficiente para pacientes com EHNA e o de estatinas naqueles com DHGNA associada a dislipidemias. No tocante a sensibilidade à insulina, é importante o estabelecimento de dieta hipocalórica, mas evitando restrição extrema de carboidratos, com redução no consumo de frutose e gorduras trans presentes nos refrigerantes e “fast foods”, e elevando a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados como ômega 3 e 6. Também é indicado o exercício moderado, 3 a 4 vezes por semana, uma vez que ele auxilia no controle do peso e redução da obesidade evitando o aumento da massa gordurosa, principalmente devido ao aumento do gasto calórico⁹. A cirurgia bariátrica é indicada apenas para os pacientes com obesidade mórbida e pode ser realizada naqueles com cirrose apenas se a função hepática estiver preservada e não houver hipertensão portal. No âmbito medicamentoso há o uso de antioxidantes, antifibroticos e a associação entre pioglitazona (antidiabético), vitamina E e mudança de estilo de vida para pacientes com DHGNA e fibrose avançada^{1,4}.

Conclusão

Em vista do exposto foi possível perceber a importância do conhecimento sobre do que se trata a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, como diagnosticá-la e manejá-la. Outro fator que fez desse trabalho relevante é como abordar o paciente visando diferenciar a Esteatohepatite Gordurosa Não-Alcoólica e a Esteatohepatite Alcoólica, uma vez que elas possuem extrema semelhança, sendo o diagnóstico clínico o meio adequado de distingui-las. Assim, após a realização dessa pesquisa a DHGNA poderá ser percebida, mesmo que de forma abrangente, durante o exercício médico.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Ao meu orientador Zenóbio Fernandes Rodrigues de Oliveira e coautores, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Referências

1. WGO Global Guideline. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica e Esteatohepatite não - alcoólica. 2012;
2. ANDRADE, Luís Jesuino de Oliveira et al. Grading scale of visceral adipose tissue thickness and their relation to the nonalcoholic fatty liver disease. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 51, n. 2, p. 118-122, 2014;
3. LEITE, Nathalie C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 26, p. 8377, 2014;
4. COTRIM, Helma P. et al. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY CONSENSUS. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 118-122, 2016;
5. LEGHI, Gabriela Esteves; DOMENICI, Fernanda Aparecida; VANNUCCHI, Helio. Influence of oxidative stress and obesity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 3, p. 228-233, 2015;
6. VILAR, Consuelo Padilha et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with coronary disease from a Brazil northeast area. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 2, p. 111-116, 2015.
7. KIM, Hong-Kyu et al. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. **The American journal of the medical sciences**, v. 337, n. 2, p. 98-102, 2009.
8. HUANG, Mary Ann et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. **The American journal of gastroenterology**, v. 100, n. 5, p. 1072, 2005.
9. MCARDLE, William D.; KATCH, Frank I.; KATCH, Victor L. Fisiologia do exercício: nutrição, energia e desempenho humano. **Traduzido por Giuseppe Taranto. 7ª ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.**

10. DE SOUZA, Alexandre Veloso et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: Revisão de literatura/Nonalcoholic fatty liver disease: literature review. **REVISTA CIÊNCIAS EM SAÚDE**, v. 4, n. 1, p. 47-56, 2014.