

## DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luana de Souza Vasconcelos (1); Heloísa Fernandes de Araújo (2); Júlio Emanuel Damasceno Moura (3); Maria Isabel Bezerra de Albuquerque (4); Ana Raquel de Andrade Barbosa Ribeiro (5)

(1) *Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), luana.sv@hotmail.com*

(2) *Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), heloisaferrnds@gmail.com;*

(3) *Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), julioemanoeldgmail.com*

(4) *Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), MIBAlbuquerque@outlook.com.br*

(5) *Docente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), anarakeu@gmail.com*

**Resumo:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) engloba uma série de alterações no parênquima hepático que ocorrem apesar e que não são atribuídas a ingestão de álcool. Inicia-se com o acúmulo de gotículas de gordura (conhecida como esteatose) e, a depender das condições associadas, pode evoluir para condições mais dramáticas, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Sua prevalência tem aumentado significativamente em todas as faixas etárias o que acarreta perda da qualidade de vida, justificando, assim, o interesse pela averiguação da sua etiologia e da sua fisiopatologia. Sua relação com obesidade e diabetes *mellitus* tem sido demonstrada. Nesse estudo é revisado o conhecimento atual sobre a fisiopatologia, tratamento e o manejo terapêutico disponível para DHGNA.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica, Síndrome metabólica, Hepatopatias, Fígado gorduroso.

### Introdução

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHNA) é uma entidade clínica patológica caracterizada pelo acúmulo excessivo de triglicerídeos nos hepatócitos sem que esteja associada à ingestão significativa de álcool ou a outra doença hepática que possa justificar a esteatose. (CRISPIM; ELIAS; PARISE, 2016)

Cursa com alterações do parênquima hepático e pode variar desde esteatose simples (EH), quando ocorre apenas uma infiltração gordurosa, até uma desordem de progressão lenta e letal. É capaz de evoluir para esteato-hepatite (EHNA), associar-se à fibrose e, em quadros mais avançados, cirrose e hepatocarcinoma. (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013)

A DHNA não é um componente da Síndrome Metabólica (SM), mas estudos demonstram que está fortemente associada à obesidade central, resistência periférica à insulina, hipertensão e dislipidemia e, por isso, talvez

possa ser considerada uma manifestação hepática da SM, que é definida pela presença de pelo menos três dos fatores anteriormente associados. (UED et al.,2015)

Trata-se de uma doença epidêmica na atualidade tendo prevalência, que varia de acordo com a população estudada, de 10 a 24% na população geral e 57% a 74% entre obesos. Com a elevação da incidência de excesso de peso e de SM na população em geral, a DHGNA vem se tornando um grave problema de saúde pública (CRISPIM; ELIAS; PARISE, 2016). A sua prevalência cresce com o aumento da obesidade, do diabetes *mellitus* e da SM e está sendo reconhecida como uma das principais causas de doença hepática crônica nos ocidentais. É importante observar, porém, que a DHGNA pode estar presente em indivíduos com SM, mesmo naqueles com peso normal. IMC > 35 e diabetes *mellitus* são considerados também fatores de risco da evolução de esteato-hepatite para a cirrose. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

Essa condição ocorre em pacientes de ambos os sexos, de todas as etnias e idades, inclusive em crianças. Sua real prevalência na população pediátrica é desconhecida em função da falta de estudos e informações. Os dados disponíveis sugerem que a esteatose hepática afeta 2,6% das crianças e 9,6% dos adolescentes; entretanto, sua prevalência varia de 12 a 80% em crianças obesas (PADILHA, 2010). É mais prevalente entre hispânicos e menos prevalente entre não-hispânicos negros. Alguns trabalhos têm evidenciado que a prevalência de DHGNA é maior em homens porque possuem, geralmente, maior quantidade de gordura visceral. (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013)

Os índices de mortalidade em pacientes com esteatoepatite (NASH) são maiores do que na população normal (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016). Dentre as causas de óbito as mais frequentes são doenças cardiovasculares seguidas das complicações decorrentes da cirrose e do carcinoma hepatocelular.(SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2016)

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivos elucidar a etiologia e fisiopatologia da DHGNA, facilitando, assim, a compreensão de seus métodos diagnósticos. Explana também sobre os tratamentos atuais disponíveis para tal condição.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura com buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS indexadas na plataforma BVS utilizando os descritores: “Doença hepática gordurosa não-alcoólica” e “Non-alcoholic fatty-liver disease”.

Os 111 resultados gerados foram filtrados por texto completo disponível; nos idiomas inglês, português ou espanhol; ano de publicação entre 2010 e 2016, o que resultou em um total de 88 resultados. Estes foram, então, filtrados de acordo com títulos, excluindo os repetidos e os que fugiam dos objetivos do trabalho. Subsequentemente foi feita leitura dos resumos, resultando num total de 07 artigos que foram aqui utilizados por se adequar ao intuito do estudo. Os mesmos descritores e filtros foram, ainda, usados em pesquisa na base de dados da SCIELO, o que resultou num total final de 01 artigo que se adequou devidamente ao intuito do estudo e foi, assim, aqui utilizado.

## **Resultados e Discussão**

### **1. Aspectos etiológicos e fisiopatológicos**

A resistência à insulina tem sido reconhecida como fundamental no desenvolvimento da esteatose hepática. A hiperinsulinemia decorrente de tal fato é resultante, dentre outros fatores, da predisposição genética, do excesso de oferta de ácidos graxos livres e da exposição a níveis elevados de mediadores como fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6), entre tantos outros. Tanto a resistência à insulina como as comorbidades que compõem a síndrome metabólica são consideradas causas primárias da DHGNA. Outras condições, como mutações (da apo B), deficiências (de colina), excesso de oferta de carboidratos (nutrição parenteral total), drogas (como tamoxifeno e metotrexato), vírus (como o da hepatite C, da imunodeficiência humana) e toxinas (como hidrocarbonetos), são considerados como causas secundárias. (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013)

É conhecido que o fígado tem importante papel no controle metabólico de lipídios, uma vez que em diversos processos do metabolismo dos ácidos graxos livres: síntese, estocagem, secreção e oxidação. O desequilíbrio resultante da resistência à insulina no metabolismo de lipídios acarreta na deposição de gordura no fígado. Isso ocorre por diversos mecanismos: por redução da oxidação de ácidos graxos livres e/ ou aumentada lipogênese hepática de novo e/ou redução da liberação de lipídios para a circulação. Por sua vez, os depósitos de gordura nos hepatócitos aumentam a resistência à insulina, formando, assim, um ciclo vicioso. (PORTELA; MELO ; SAMPAIO,2013)

A hipótese mais aceita atualmente para a patogênese da DHGNA é a dos “dois golpes”, postulada por Day & James. De acordo com tal hipótese, a esteatose representa o “primeiro golpe,” que aumenta a vulnerabilidade do fígado para diversos outros “segundos golpes”, que levam, por sua vez, à inflamação, à

fibrose e à morte celular, características da esteato-hepatite não alcoólica. Diversos fatores têm sido postulados para constituir os segundos golpes, especialmente estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias e endotoxina bacteriana. É importante destacar, entretanto, que esses mecanismos não são mutuamente exclusivos, mas quando atuam de maneira coordenada e conjunta aceleram o desenvolvimento e a progressão de EHNA. Assim, a esteatose deixa o parênquima hepático suscetível a agressões, o que favorece lesão celular e esteato-hepatite. (SILVA, 2009)

A esteatose hepática é frequentemente inócua, reversível e, eventualmente, não progressiva. A evolução de esteatose hepática em esteato-hepatite, fibrose hepática progressiva e cirrose é o resultado de múltiplas anormalidades metabólicas que podem ocorrer em um ambiente genético favorável (DUARTE E SILVA, 2010). Embora as rotas metabólicas não sejam conhecidas exatamente, a sequência de eventos para os quais há consenso é a seguinte: obesidade, aumento de ácidos graxos livres associados à predisposição genética, resistência à insulina, acúmulo de gordura, dano celular característico da esteatohepatite e progressão de alterações histológicas hepáticas em inflamação, fibrose portal e, por fim, cirrose. (PORTELA; MELO; SAMPAIO,2013)

Dessa forma, a esteatose isoladamente não pode ser apontada como a causa da EHNA. O que ela faz é tornar o fígado fragilizado e mais suscetível a ser lesado pelas futuras agressões que pode vir a sofrer. Um fator de estresse que seria inofensivo a um fígado saudável pode levar ao desenvolvimento de EHNA em um fígado esteatótico.

## **2. Diagnóstico**

A DHGNA é clinicamente silenciosa, sendo geralmente detectada ao acaso, em avaliação clínica de rotina, pela observância de níveis anormais de enzimas hepáticas. Eventualmente, quando os sintomas estão presentes, são dificilmente relacionados com a gravidade da condição e podem ser sugestivos de diversas outras doenças. Os achados clínicos mais comuns são: fadiga, dor no quadrante superior direito, hepatomegalia, obesidade, acanthosis nigricans, entre outros. (PORTELA; MELO; SAMPAIO,2013)

Alguns testes bioquímicos comuns na prática médica podem ser utilizados para avaliar o perfil hepático, como dosagem da alaninaaminotransferase (ALT), da aspartato-aminotransferase (AST), relação AST:ALT,  $\gamma$ -glutamil-transpeptidase ( $\gamma$ -GT), fosfatase alcalina, tempo de protrombina, albumina e bilirrubinas. Porém, deve-se atentar para o fato de que enzimas hepáticas normais não necessariamente afastam a possibilidade de DHGNA, pois a doença

hepática avançada pode tanto cursar com níveis normais de enzimas hepáticas, como acarretar alteração de até 3 vezes acima dos limites de referência. (PORTELA; MELO; SAMPAIO,2013)

Apesar da suspeita clínica, nenhum exame clínico, bioquímico ou radiológico estabelece o diagnóstico definitivo, pois os achados macroscópicos são inespecíficos, ou seja, não são indicativos somente de DHGNA. Várias técnicas de imagem têm sido usadas para a detecção da esteatose hepática, como ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e RM com espectroscopia. Dentre essas a RM é a mais acurada, uma vez que é capaz de detectar quantidade de gordura inferior a 0,5%, porém, apresenta algumas limitações, como o alto custo.

Todos esses recursos são capazes de detectar esteatose hepática, mas não são capazes de diferenciar a esteatose hepática (forma não progressiva) da esteatohepatite (forma mais grave). O método mais preciso para diagnóstico, classificação e estadiamento da doença ainda é a biópsia hepática, contudo esta é associada a erros amostrais porque o diagnóstico tecidual representa apenas uma fração do parênquima hepático, assim, é possível que existam resultados falso-negativos (NASCIMENTO, 2015). Além disso, por ser de natureza invasiva e trazer riscos para o paciente, não é recomendada para rastreamento populacional em grande escala e nem mesmo no acompanhamento de rotina de pacientes com esteatose ou esteatohepatite (PORTELA; MELO; SAMPAIO,2013). Em decorrência desses inconvenientes da biópsia, diversos métodos não-invasivos têm sido testados, entre eles a elastografia hepática transitória, que avalia a elasticidade tissular e quantifica a fibrose em doenças hepáticas crônicas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2016)

A biópsia hepática deve ser recomendada, entre outras, nas seguintes situações:

- a. Pacientes com suspeita de esteatohepatite e no diagnóstico diferencial com outras doenças crônicas do fígado;
- b. Pacientes com DHGNA com risco elevado de ter esteatohepatite e/ou fibrose avançada sugerida por exames complementares, como marcadores sorológicos e/ou elastografia hepática;
- c. Pacientes com enzimas hepáticas (ALT/AST) elevadas por mais de 3 meses;
- d. Pacientes portadores de Síndrome Metabólica não controlados com medidas comportamentais depois de 6 meses.(SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2016)

### 3. Tratamento

O tratamento visa reduzir a resistência à insulina e o estresse oxidativo, controlar as condições associadas (obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia). Outros objetivos são: reduzir a inflamação e a fibrose do fígado.

Os pacientes com NASH devem ser o principal alvo de tratamento, já que este grupo possui maior risco de mortalidade relacionada à doença, tanto que ensaios clínicos em curso estão focados nesta população. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

#### A. Tratamento não medicamentoso:

Recomenda-se modificações de estilo de vida (MEV), incluindo mudança de hábitos alimentares e a prática regular de atividades físicas. Sabe-se que a redução do peso está diretamente relacionada à melhora da sensibilidade periférica à insulina e que o exercício auxilia também na sensibilidade muscular a este hormônio. Estudos apontam que “apenas” essas modificações já são capazes de diminuir o dano hepático de maneira significativa e melhoram, assim, os níveis de aminotransferases e o perfil lipídico, por exemplo. Ainda não está comprovado se a longo prazo há benefício também na histologia do fígado. O ideal é que a dieta seja hipocalórica, mas que não resulte em uma perda abrupta de peso, pois esse fato tem sido relacionado a inflamação portal e fibrose leves. Associado a isso é indicado o tratamento dos componentes da síndrome metabólica em todos os pacientes com DHGNA e interrupção do uso de drogas hepatotóxicas. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

B. Tratamento medicamentoso: Não existe uma droga específica para tratar tal afecção. Os medicamentos indicados trazem benefícios de forma secundária. Entre os disponíveis temos:

- **Antioxidantes:** apesar de o uso ser controverso, são indicados para pacientes com diagnóstico histológico de NASH, já que o estresse oxidativo é considerado um mecanismo chave nessa fisiopatologia. Um dos mais usados é a vitamina E (800 IU/dia), porém é importante estar atento aos seus efeitos colaterais. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)
- **Agentes citoprotetores:** previnem a apoptose e inibem a cascata inflamatória, que são dois mecanismos centrais na patogênese de NASH. Um dos mais estudados foi o ácido ursodesoxicólico (UDCA), que atualmente não é recomendado como medicamento específico isoladamente para o tratamento de DHGNA/NASH pela ausência de evidências científicas de melhora da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2017). Outra abordagem para o tratamento de DHGNA envolve o uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$ , uma vez que esta citocina induz tanto à necroinflamação como

à resistência a insulina. Dentre elas tem-se a pentoxifilina, que tem sido utilizada em modelos animais e em pacientes com NASH. A terapia com este medicamento parece ser bem tolerada, mas outros estudos são necessários antes de serem recomendados como terapia para NASH. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

- Agentes hipolipidêmicos: estatinas e ácidos graxos ômega-3 são vistos como opções potenciais para o tratamento de DHGNA devido aos seus efeitos sobre hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol HDL, que são comuns em pacientes com Síndrome metabólica. Assim, a administração a administração de ambos pode ser considerada como uma opção de tratamento para a dislipidemia e redução de complicações cardiovasculares em pacientes DHGNA. Entretanto, como já citado, não são recomendadas para o tratamento específico da NASH.

- Sensibilizadores de insulina: A metformina não é recomendada como medicamento específico para o tratamento de NASH, porque em estudos controlados não demonstrou melhora histológica. No entanto, em pacientes com NASH, pode melhorar a resistência à insulina, os níveis de enzimas hepáticas e contribuir com o controle do peso dos pacientes. Já em relação aos tiazolidinediotiazolidinedionas, o mais estudado foi a pioglitazona, que pode ser usada para tratar esteatohepatite desde que comprovada por biópsia. Observa-se melhora os níveis de ALT, da esteatose e da inflamação hepática, no entanto, destaca-se que a maioria dos pacientes com DHGNA que participaram nos estudos clínicos com pioglitazona não eram diabéticos, e a segurança e eficácia a longo prazo de pioglitazona para esses pacientes não está ainda estabelecida.

- A utilização de medicamentos ditos hepatoprotetores como silimarina, metionina, betaina, metadoxil, entre outros, não apresentam dados científicos que permitam sua indicação no tratamento da DHGNA. O mesmo ocorre com prebióticos, probióticos e suplementos nutraceuticos. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

- Ácido obeticolico(OCA): Vários estudos pré-clínicos mostraram que a OCA aumenta a sensibilidade à insulina e regula a homeostase da glicose, modula o metabolismo lipídico e exerce efeitos antiinflamatórios e fibróticos no fígado, rim e intestino. Em comparação com o placebo esteve associado à melhora da histologia do fígado de pacientes com NASH, porém são necessários mais estudos para comprovar os benefícios desta droga a longo prazo e sua segurança real. (LISBOA; COSTA; COUTO, 2016)

C. Tratamento cirúrgico:

- A cirurgia bariátrica não é considerada um tratamento específico para a DHGNA, mas pode ser indicada em pacientes obesos elegíveis para tratamento da obesidade grave.
- O transplante de fígado para pacientes com DHGNA/NASH obedece aos mesmos critérios eletivos utilizados para as doenças de fígado de outras etiologias. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2016)

### Conclusão

Com o aumento das taxas de obesidade e de Síndrome Metabólica na população, a DHGNA passa a ser um problema grave de saúde pública com o agravante de atingir todas as faixas etárias, inclusive crianças e adolescentes.

Sabemos que há uma correlação entre DHGNA e aumento da mortalidade, principalmente por fatores cardiovasculares. Além disso, pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Assim, compreender bem sua fisiopatologia, conhecer seus métodos de diagnóstico e controle precoce são essenciais para evitar a sua evolução e as conseqüências maléficas que trará para a saúde do paciente.

É importante, portanto, orientar todos os pacientes a realizar mudanças simples no estilo de vida, como manter uma dieta saudável e incluir exercício físico na rotina diária. Isso além de reduzir o risco de desenvolver DHGNA, reduz também a evolução da doença uma vez estabelecida. Dessa forma, a profilaxia é essencial, visto que não existe um tratamento farmacológico e/ou cirúrgico específico para DHGNA e os disponíveis apenas controlam as condições associadas.

### Referências

CRISPIM, Fany Govetri Sena; ELIAS, Maria Cristina; PARISE, Edison Roberto. Consumo alimentar dos portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: comparação entre a presença e a ausência de Esteatoepatite Não Alcoólica e Síndrome Metabólica. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 29, n. 4, p. 495-505, Aug. 2016 .

DUARTE, Maria Amélia Soares de Melo; SILVA, Giselia Alves Pontes da. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife , v. 10, n. 2, p. 171-181, June 2010

LISBOA, Quelson Coelho; COSTA, Silvia Marinho Ferolla; COUTO, Cláudia Alves. Current management of non-alcoholic fatty liver disease. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 62, n. 9, p. 872-878, Dec. 2016

NASCIMENTO, José Hermes Ribas do et al .  
Accuracy of computer-aided ultrasound as compared

with magnetic resonance imaging in the evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in obese and eutrophic adolescents. **Radiol Bras**, São Paulo , v. 48, n. 4, p. 225-232, Aug. 2015

PADILHA, Patricia de Carvalho et al . Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo , v. 28, n. 4, p. 387-393, Dec. 2010

PORTELA, CLM; MELO, MLP; SAMPAIO, HAC. Aspectos fisiopatológicos e nutricionais da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). **Rev Bras Nutr Clin** 2013; v.28, n.1: p.54-60.

SILVA H. G. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. **Revista de Ciências Médicas**, p. 269-279, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. I Consenso Brasileiro para Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. **Arq. Gastroenterol**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 118-122, 2016.

UED FV, SOUZA MC, MALUF ARL, WEFFORT VRS. Alterações antropométricas, bioquímicas e de variáveis da síndrome metabólica entre crianças e adolescentes obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica. **Rev Med Minas Gerais**. 2015; 25(4): 529-536