



PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

PREVALENCE OF HEPATIC FIBROSIS IN OBESE AND ITS THERAPEUTIC STRATEGIES

PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA EM PERSONAS OBESAS Y SUS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Gabriela Martins Braga Ribeiro¹, Aliny Barbosa Mucci², Carlos Eduardo Linhares de Almeida³, Moacir Ferreira Junior⁴, Maria Fernanda de Freitas Xavier⁵

e473503

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i7.3503>

PUBLICADO: 07/2023

RESUMO

Introdução: A fibrose hepática pode ser definida como um acúmulo relativo ou absoluto dos componentes da matriz extracelular, o qual determina um aumento na relação estroma-células no órgão acometido. Nesse contexto, de fato, existe uma relação direta entre a prevalência de fibrose hepática e a obesidade, que deve ser assimilada. **Objetivo:** Compreender a patogênese e a progressão da fibrose hepática, bem como identificar as características histológicas dessa doença, a fim de traçar estratégias terapêuticas e preventivas nesta crescente população, que são os obesos mórbidos. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica do tipo revisão narrativa, com busca na plataforma digital PubMed. **Resultados e discussão:** O enfoque principal para o tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) volta-se, sobretudo, para o controle dos fatores de risco subjacentes, entre os quais destacam-se a hiperglicemia, a diabetes, a obesidade, entre outras comorbidades. **Conclusão:** Diante do conhecimento acerca da inter-relação da permanência da fibrose hepática e da obesidade, as terapias para a reversão desse processo tornam-se cruciais.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose hepática. Obesidade mórbida. Estratégias terapêuticas. Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Liver fibrosis can be defined as a relative or absolute accumulation of extracellular matrix components, which determines an increase in the stroma-cell ratio in the affected organ. In this context, in fact, there is a direct relationship between the prevalence of liver fibrosis and obesity, which must be assimilated. **Objective:** To understand the pathogenesis and progression of liver fibrosis, as well as to identify the histological characteristics of this disease, in order to devise therapeutic and preventive strategies in this growing population, which are the morbidly obese. **Methods:** Bibliographic research of the narrative review type, with a search on the PubMed digital platform. **Results:** The main focus for the treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) turns, above all, to the control of the underlying risk factors, among which stand out hyperglycemia, diabetes, obesity, among other comorbidities. **Conclusion:** Given the knowledge about the interrelationship between the permanence of liver fibrosis and obesity, therapies for reversing this process become crucial.

KEYWORDS: Hepatic fibrosis. Morbid obesity. Therapeutic strategies. Diagnosis.

RESUMEN

Introducción: La fibrosis hepática puede ser definida como la acumulación relativa o absoluta de los componentes de la matriz extracelular, lo cual determina un aumento en la relación estroma-células en el órgano afectado. En este contexto, de hecho, existe una relación directa entre la prevalencia de fibrosis hepática y la obesidad, que debe ser comprendida. **Objetivo:** Comprender la patogénesis y la progresión de la fibrosis hepática, así como identificar las características histológicas de esta

¹ Graduada em Engenharia Civil pelo Centro Universitário de Viçosa. Acadêmica de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

² Acadêmica de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

³ Acadêmico de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

⁴ Graduado em Odontologia pela UNILAVRAS. Mestrado, doutorado e pós doutorado em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor do Departamento de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

⁵ Acadêmica de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

enfermedad, con el fin de trazar estrategias terapéuticas y preventivas en esta creciente población, que son los obesos mórbidos. Métodos: Investigación bibliográfica del tipo revisión narrativa, con búsqueda en la plataforma digital PubMed. Resultados: El enfoque principal para el tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) se centra, sobre todo, en el control de los factores de riesgo subyacentes, entre los cuales destacan la hiperglicemia, la diabetes, la obesidad y otras comorbilidades. Conclusión: Ante el conocimiento acerca de la interrelación entre la persistencia de la fibrosis hepática y la obesidad, las terapias para revertir este proceso se vuelven cruciales.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis Hepática, Obesidad Mórbida, Estrategias Terapéuticas, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A fibrose hepática pode ser definida como um acúmulo relativo ou absoluto dos componentes da matriz extracelular, o qual determina um aumento na relação estroma-células no órgão acometido. Esse acúmulo de tecido conjuntivo no fígado, decorrente de uma maior síntese e/ou menor degradação do componente fibrótico, irá determinar distorções da arquitetura do parênquima resultando em perda da função do órgão, aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, podendo ocorrer hipertensão portal, como consequência dessa resistência aumentada, e cirrose, em estágios mais avançados, a qual se caracteriza pela presença de fibrose grave, septos, nódulos de regeneração e alterações no fluxo sanguíneo. Dessa forma, apesar da elevada capacidade de regeneração do tecido hepático, a agressão constante acaba por gerar uma maior formação de tecido cicatricial, resultando, a longo prazo e sem a cessão dos danos, em redução ou perda da função hepática e debilidades na saúde do indivíduo.

Nesse sentido, deve-se pontuar que a obesidade, definida pela Organização Mundial da Saúde como o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde, vem crescendo de forma alarmante em todo o mundo; concomitantemente, aumentam os casos de doença hepática gordurosa não alcoólica. Isso se deve a fatores como: a mudança do estilo de vida das pessoas, com aumento do sedentarismo na população, consumo de alimentos de elevado teor calórico e de gorduras saturadas (*fast foods*, alimentos ultraprocessados e industriais, por exemplo), altos índices de colesterol na população em geral, devido ao estilo de vida mais estressante nos centros urbanos, dentre outros. A prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes obesos consiste em cerca de 30% a 37%, e aqueles com altos índices de gordura visceral e circunferência abdominal aumentada estão em maior risco de desenvolver tal enfermidade. O achado mais comum dentre esses indivíduos trata-se da esteatose hepática simples sem fibrose significativa, o grau mais leve de DHGNA (GONÇALVES *et al.*, 2021).

A DHGNA representa um espectro de condições caracterizadas histologicamente por esteatose hepática macrovesicular e ocorre em indivíduos que não consomem álcool em quantidades geralmente consideradas danosas ao fígado, e na ausência de outras doenças hepáticas crônicas. O termo DHGNA engloba esteatose, esteatohepatite não-alcoólica, fibrose em diferentes estágios e até cirrose. A prevalência de DHGNA na população geral é paralela com a prevalência da obesidade e da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

resistência à insulina, que são os dois fatores de risco mais comuns para este tipo de doença hepática (MORETTO, 2011).

A diversidade de métodos e critérios diagnósticos utilizados para definir a prevalência de DHGNA em pacientes obesos dificulta a avaliação dos resultados, sendo assim, a compreensão da patogênese e da progressão, além da descrição histológica precisa desta condição, é de fundamental importância para que se possa adequar o diagnóstico, prognosticar a doença e tecer estratégias de tratamentos (ADAMS *et al.*, 2005).

Portanto, este estudo tem como objetivo compreender a patogênese e a progressão, e identificar as características histológicas desta doença e as variáveis que mais contribuem para o seu diagnóstico para, assim, planejar estratégias terapêuticas e preventivas nesta crescente população, que são os obesos mórbidos.

MÉTODO

O trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão narrativa, classificada como exploratória e de natureza qualitativa, estabelecida por meio das seguintes etapas: estabelecimento dos objetivos da revisão, definição de critérios de inclusão e exclusão dos artigos, seleção dos artigos, determinação das informações extraídas dos artigos escolhidos, interpretação dos dados e apresentação da revisão.

A inclusão dos estudos baseou-se nos seguintes critérios: manuscritos que contemplassem a) a etiopatogênese, b) as consequências clínicas e c) estratégias terapêuticas e preventivas da fibrose hepática em obesos mórbidos; ser produção científica publicada entre os anos 2011 e 2022 e escrita nos idiomas português ou inglês.

A seleção dos unitermos no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) estão a seguir relacionados: "*Hepatic Fibrosis*"; "*Morbid Obesity*"; "*Liver Insufficiency*"; e "*Therapeutic Methods*". Os descritores foram combinados em estratégias de busca, as quais foram utilizadas para a busca bibliográfica no PubMed conforme apresentado na Tabela 1. Serão características verificadas nos trabalhos selecionados que os impedem de ser incluídos na pesquisa: "fibrose hepática alcoólica" e/ou artigos que não demonstram, adequadamente, o referencial teórico e metodológico e/ou rigor científico.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura e respectivos resultados

Estratégia de busca
" <i>Hepatic Fibrosis</i> " AND " <i>Morbid Obesity</i> "
" <i>Hepatic Fibrosis</i> " AND " <i>Liver Insufficiency</i> "
" <i>Hepatic Fibrosis</i> " AND " <i>Diagnosis</i> "
" <i>Hepatic Fibrosis</i> " AND " <i>Therapeutic Methods</i> "

Fonte: Autores, 2022



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 2. Síntese de artigos selecionados

TÍTULO	AUTORES/ANO	PERIÓDICO	DELINEAMENTO	RESULTADOS
Prevalência de Fibrose Hepática em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, seu comportamento após o emagrecimento e sua correlação com marcador sorológico	MORETTO, M. (2011)	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.	Estudo de Coorte	A prevalência de fibrose hepática foi de 44,9%, sendo na sua maioria perissinusoidal e/ou perivenular (lobular). Após o emagrecimento houve diminuição da prevalência de fibrose, que passou para 30,8%. O índice APRI não mostrou diferença entre o pré-operatório ($0,29 \pm 0,13$) e o pós-operatório ($0,29 \pm 0,15$), e também não teve diferença entre os pacientes que apresentavam e não apresentavam fibrose. Não houve diferença entre os pacientes que apresentavam ou não fibrose com relação ao sexo, à idade, ao IMC e aos graus de esteatose, tanto no transoperatório quanto no pós-operatório.
Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática	GONÇALVES, Beatriz <i>et al.</i> (2021)	Revista Eletrônica Acervo Saúde.	Revisão Bibliográfica	A DHGNA consiste no acúmulo de gordura nos hepatócitos de indivíduos que não consomem ou consomem menos que 30g de álcool por dia propiciando um distúrbio metabólico, de evolução progressiva e geralmente assintomática, resultando em diagnósticos tardios e aumentando o risco de evoluir para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

<p>Terapêutica disponível para a doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a evolução do diabetes melito tipo 2: uma revisão de literatura</p>	<p>HERMES, Diego <i>et. al.</i> (2020)</p>	<p><i>Brazilian Journal of Health Review</i>, Vol. 3(4), jul./aug. 2020.</p>	<p>Revisão Bibliográfica</p>	<p>O diagnóstico precoce da doença hepática gordurosa não alcoólica exige do profissional de saúde a perspicácia na detecção dos fatores de riscos que envolvem essa patologia, a fim de estabelecer a melhor conduta clínica, em que se destacam a perda de peso e o uso de antidiabéticos orais. No entanto, observa-se que essas terapêuticas ainda necessitam de ensaios clínicos randomizados e com tamanhos de amostra suficientemente grandes com intuito de atestar sua eficácia.</p>
<p>Hepatopatia Gordurosa Não Alcoólica: Diagnóstico e Terapêutica</p>	<p>TAVARES, L.F. (2019)</p>	<p>PRM Journal.</p>	<p>Revisão Bibliográfica</p>	<p>O diagnóstico da DHGNA é clínico e inclui exames laboratoriais e exames de imagem, sendo o padrão ouro a biópsia hepática. O tratamento consiste primordialmente nas mudanças de estilo de vida, tendo como pilares fundamentais hábitos alimentares e a atividade física. O tratamento farmacológico é realizado quando a mudança dos hábitos de vida é ineficaz. Existem diversas opções, sendo as mais estudadas a vitamina E e a Pioglitazona, enquanto a maioria dos outros fármacos permanecem com baixos níveis de evidência. Conclui-se, portanto, que ainda faltam estudos para aumentar o nível de recomendações terapêuticas da DHGNA.</p>

Fonte: Autores, 2022



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

O fígado possui muitos elementos responsáveis por sintetizar e depositar os componentes da matriz extracelular (fibroblastos, miofibroblastos e hepatócitos). No entanto, a principal célula relacionada com a produção de fibrose (intraseptal) no fígado são as células de Ito (ou células estreladas) situadas nos espaços de Disse. As células de Ito possuem a função de armazenar gordura e vitamina A, mas sob a ação de citocinas fibrogênicas como o TGF- β , TNF- α , PDGF, entre outras, se diferenciam em miofibroblastos. Nesse sentido, começam a participar ativamente da síntese dos elementos da matriz extracelular, como colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição.

As células de Ito ativadas são os principais miofibroblastos hepáticos. Vários modos de danos hepáticos podem ativar os macrófagos hepáticos, os quais liberam citocinas que possuem a capacidade de ativar as células de Ito. Além disso, os macrófagos irão secretar metaloproteinases, as quais degradam as proteínas da matriz. É importante salientar que é um processo dinâmico que envolve a síntese, a remodelação e a degradação da MEC (matriz extracelular). Nesse contexto, essa característica é conservada até em fases avançadas da fibrose, podendo ter um significativo potencial de reversão. Ainda não é compreendido o ponto exato onde a fibrose passa a ser irreversível, mas muitos estudos mostram que até estágios iniciais da cirrose podem ser reversíveis.

A agressão do fígado vai gerar necrose e inflamação local, com infiltrado de células mononucleares, as quais vão liberar citocinas - TGF- β 1 (fator transformador de crescimento), TNF- α (fator de necrose tumoral), interleucinas, fibronectina e fator de crescimento plaquetário - que podem estimular a síntese do tecido conjuntivo ou induzir a sua degradação (fibrólise). Sendo assim, a MEC refere-se ao arranjo de macromoléculas que constitui o arcabouço do fígado normal e do fígado fibrótico.

No fígado normal, são encontrados na cápsula, ao redor dos grandes vasos e nos espaços-porta colágenos do tipo I, III e XI. No espaço subendotelial, são vistas fibras espessas contendo colágenos do tipo I e III. Outros colágenos podem ser encontrados, como os do tipo IV, VI, XIV e XVIII, porém em pequenas quantidades. Além disso, estão presentes glicoproteínas, proteínas e proteoglicanos. Quando o fígado se torna fibrótico é possível perceber alterações qualitativas e quantitativas na composição da matriz extracelular. A quantidade total de colágeno aumenta cerca de 3 a 10 vezes, mas sem alterar a sequência ou estrutura. Além disso, acontece um grande aumento da matriz intersticial, a qual é essencial na reparação de danos, com aumento no colágeno do tipo I, III e IV, e também algumas glicoproteínas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Com isso, ocorre uma mudança no tipo da matriz extracelular no espaço subendotelial, ela deixa de ser do tipo membrana basal de baixa densidade normal e passa a ser do tipo intersticial.

Sendo assim, essa mudança na matriz acarreta consequências na função dos hepatócitos, células estreladas hepáticas e células endoteliais, o que explica a disfunção metabólica e da síntese que é observada em pacientes com fibrose avançada. A matriz de alta densidade ativa as células de Ito, que leva à perda de microvilosidades dos hepatócitos e o desaparecimento das fenestrações endoteliais, o que prejudica o transporte de solutos dos sinusóides para os hepatócitos e contribui



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

mais ainda para a disfunção do hepatócito. Devido ao dano, o fígado responde com estimulação angiogênica, formação de novos vasos sanguíneos, remodelação sinusoidal e aumento das células de Ito. Nesse contexto, estão presentes mediadores angiogênicos, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e seus receptores envolvidos, bem como mediadores vasoativos, como óxido nítrico e monóxido de carbono. Contudo, o acúmulo progressivo de componentes da MEC ocasiona um *feedback* positivo, o qual amplifica a fibrose.

A avaliação do grau de fibrose hepática é imprescindível para definir presença de doença hepática grave, assim como o prognóstico, a realização de medidas terapêuticas e as suas eficácias. Além disso, também é fundamental para detectar a presença de doença hepática grave, visto que muitas doenças hepáticas crônicas são assintomáticas e pouco expressivas clinicamente. Os métodos de diagnóstico da fibrose hepática são divididos em invasivos e não invasivos. Os métodos não invasivos são os métodos sorológicos (testes de rotina e marcadores de fibrogênese) e os métodos de imagem (ultrassonografia, elastografia e elastografia por Ressonância Magnética) e os métodos invasivos são: medida da pressão portal e biópsia hepática (histologia).

O enfoque principal para o tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) volta-se, sobretudo, para o controle dos fatores de risco subjacentes, entre os quais destacam-se a hiperglicemia, a diabetes, a obesidade, entre outras comorbidades. Alterações no estilo de vida, que incluem mudanças na dieta e na prática de exercícios físicos são estratégias terapêuticas contundentes para condições como diabetes e doenças cardiovasculares (UUSITUPA, 2016).

Verificou-se que não apenas o consumo calórico em excesso, mas também a maneira como o consumo alimentar é distribuído diariamente, afetam o acúmulo de gordura no fígado. Logo, concluiu-se que uma dieta ocidental, hipercalórica, contribui diretamente para o desenvolvimento da esteatose hepática, em paralelo à obesidade, sendo, ainda, um fator de risco para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Koopman (2014). Ademais, cabe ressaltar que o ganho de peso por si só, ainda que varie apenas de 3 a 5 kg, prevê o desenvolvimento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), independentemente do Índice de Massa Corporal (IMC) basal.

Estudos moldados por Santos *et al.*, (2018) analisaram que cerca de um terço dos pacientes acometidos pela Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) pode ter remissão da doença dentro de um período de 7 anos, dependendo, de forma expressiva, da modesta redução de peso. Há um consenso, portanto, de que a redução gradual do peso, obtida de forma central por meio da restrição calórica, com ou sem aumento da atividade física, leva a uma melhora nas enzimas hepáticas séricas, gordura hepática, grau de inflamação hepática e fibrose. (ZELBER-SAGI *et al.*, 2012).

Na atualidade, a dieta mediterrânea é o padrão alimentar recomendado para pacientes portadores da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) pelas recentes Diretrizes de Prática Clínica da EASL – EASD – EASO *European Association for the Study of the Liver* (EASL,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

2016). A dieta supracitada caracteriza-se, essencialmente, por uma alta ingestão de azeite, rico em ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), nozes, frutas, legumes, peixe e um consumo minimizado de carne vermelha, carnes processadas, doces e vinho. De encontro à dieta com pouca gordura – a qual contempla até 30% de gordura -, 40% das calorias da dieta mediterrânea são derivadas de gorduras, principalmente ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) do tipo ômega-3. Os ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) possuem um efeito satisfatório no perfil lipídico. Soma-se, ainda, o fato de que a dieta mediterrânea desempenha um papel benéfico no perfil metabólico e demonstra minimizar o risco tanto de doenças cardiovasculares quanto de diabetes, dois resultados altamente relevantes em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). (GROSSO, 2014).

Cabe destacar também que a atividade física é um determinante especial no controle metabólico e é comumente recomendada para pessoas com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), geralmente acompanhada pela perda de peso e por alterações nos hábitos alimentares. As recomendações específicas da atividade física são variadas. Um estudo recomenda atividade física entre 150 e 250 minutos por semana. Outro, em contrapartida, recomenda atividade física de moderada a intensa (corrida ou caminhada) de pelo menos 30 minutos, a ser realizada entre 3 e 5 vezes por semana. Exercícios aeróbicos e exercícios de resistência demonstram resultados similares: ambos são benéficos se realizados por 40 a 45 minutos, durante 3 vezes por semana, por 12 semanas.

Outrossim, no que concerne às medicações utilizadas no tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), o tratamento medicamentoso deve ser indicado para pacientes que não responderam a mudanças no estilo de vida. Nesse sentido, destaca-se TANG, Wenjuan *et al.*, em um estudo que somou ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte reunindo alguns aspectos relevantes da terapêutica que utiliza antidiabéticos. A princípio, a Diabetes Mellitus do tipo II tem relação com a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) devido à resistência à insulina. Sabendo-se disso, as tiazolidinedionas, utilizadas como sensibilizadores de insulina, são amplamente exploradas como uma terapia para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Nesse aspecto, destaca-se o tratamento com tiazolidinediona (TZD) por um período de 12 a 72 semanas, o qual foi responsável por uma melhora significativa do quadro da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), em termos de teor de gordura hepática e histologia geral.

Vale reconhecer que, apesar do ganho de peso presente, os efeitos benéficos dos tiazolidinedionas (TZD) na melhoria do teor de gordura hepática não devem ser subestimados, o que se deve, provavelmente, à redistribuição de gordura da área visceral para a área periférica.

Além dos tratamentos supracitados, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda a vitamina E e a Pioglitazona. A Vitamina E foi testada em uma pesquisa conduzida por Sanyal, que realizaram um estudo com 247 pacientes adultos com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e sem diabetes para receber Pioglitazona de 30mg por dia (80 indivíduos), Vit. E 800 UI por dia (84 indivíduos) ou placebo (83 indivíduos) por 96 semanas. Como



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

resultado, a vitamina E ao ser comparada com o placebo, mostrou alta taxa de melhora da doença em 43% vs. 19% $p = 0,001$. Em contrapartida, a taxa de Pioglitazona comparada com placebo não foi significativa no nível pré-estabelecido ($p = 0,001$) 34% vs. 19% $p = 0,049$. O estudo PIVENS (*Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis*) mostrou melhora significativa da esteatose, da inflamação, da balonização e da fibrose da Doença Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) com uso de vitamina E.

No entanto, tal estudo foi realizado apenas com pacientes diabéticos, e por este motivo, a vitamina E só é recomendada pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) para pacientes não diabéticos. Os efeitos adversos dessa vitamina, entretanto, incluem incremento da mortalidade geral, câncer de próstata e enfermidade vascular cerebral de tipo hemorrágico. Um outro estudo, ainda, randomizou 55 pacientes com intolerância à glicose ou diabetes tipo 2 e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), confirmado por meio de biópsia. Os participantes iniciaram dieta hipocalórica e uso de Pioglitazona 45 mg/dia ou dieta hipocalórica e placebo. O primeiro grupo obteve melhora da esteatose (54% vs. 0%, $p < 0,001$), necrose e balonismo ($p = 0,02$) e inflamação ($p = 0,008$). Também houve melhora do controle glicêmico e da tolerância à glicose ($p < 0,001$), normalizou a AST (40% vs. 21% $p = 0,04$) e diminuiu a ALT (58% vs. 34% $p = 0,001$) e a sensibilidade à insulina foi aumentada (48% vs. 14%, $p = 0,008$).

Logo, são confirmadas evidências sólidas no controle da esteatose, mas recomenda-se, antes da utilização, uma biópsia do fígado, a qual pode trazer riscos. Esse medicamento, apesar dos benefícios constatados, provoca incremento do peso corporal, diminuição da densidade óssea, aumento do risco de fratura de quadril e câncer de bexiga.

Outro meio de tratamento destacável é a cirurgia bariátrica. Ainda que tal intervenção contribua para a perda de peso e diminua os riscos cardiovasculares, não foi estabelecida, até então, uma relação direta de utilidade com a Doença Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Vale destacar que indivíduos com um IMC > 40 ou > 35 com comorbidades possuem indicação para esta cirurgia. Estudos mostram, nesse contexto, melhora na resistência à insulina, na esteatose e na inflamação em pacientes obesos com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA); no entanto, ainda há escassez de estudos randomizados para definir riscos e benefícios associados, bem como para determinar se indivíduos com excesso de peso e indivíduos magros podem se beneficiar desta intervenção. Ainda assim, a cirurgia bariátrica pode vir a se tornar tratamento de escolha para indivíduos com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

Há que se considerar, por fim, tendo-se em vista que a Doença Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) se tornou a principal causa de cirrose, que o transplante hepático é uma opção terapêutica plausível em casos de cirrose avançada.

CONSIDERAÇÕES

Nesse sentido, conclui-se que a longa exposição à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) - a qual é encontrada, sobretudo, no público que convive com a obesidade -



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

acaba por resultar em fibrose hepática, quadro relacionado à intensa e constante lesão do fígado por deposição e acúmulo de ácidos graxos em células que, fisiologicamente, não são destinadas ou adaptadas para o armazenamento desses lipídeos. Esse órgão, então, será palco de sucessivas reações inflamatórias, com necroses de hepatócitos em áreas difusas do fígado, podendo ocorrer, durante a cicatrização, a produção excessiva de MEC (matriz extracelular) em diversas áreas do fígado, inclusive em regiões menos afetadas pela lesão. Como resultado, haverá alteração da arquitetura do órgão (fibrose), podendo vir a alterar a função hepática (insuficiência), caracterizando, assim, uma nova doença. Bogliolo (2011).

Os tratamentos da DHGNA devem ser sempre baseados em evidências científicas, possuindo como objetivos principais: controlar os fatores de risco (obesidade, diabetes mellitus -especialmente o tipo 2 - e dislipidemia), prevenir a progressão da doença para formas mais graves e objetivar a prevenção de complicações. Visando evitar esse quadro ou aplicar uma possível intervenção, é necessária a adoção de estilos de vida mais saudáveis: realização de atividades físicas, para a promoção da beta oxidação dos lipídeos, com conseqüente diminuição da massa gorda (adipócitos) e aumento da massa magra; redução da resistência à insulina; controle do peso; redução da glicemia, da hipertensão arterial e do risco cardiovascular; além disso, deve-se manter uma alimentação balanceada, com o intuito de se evitar o armazenamento em excesso dessas gorduras, além de diminuir riscos de resistência à insulina. A realização de atividades que visem reduzir os níveis de colesterol no organismo também é recomendada, visto que quando há aumento do nível de triglicerídeos e redução do HDL disponível, esse elemento em altas doses contribui para permanência e/ou agravamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Fora isso, apesar de promissores, os estudos com Pioglitazona e vitamina E. Recomendada pela *American Association for the Study of Liver Diseases* para pacientes não diabéticos, demonstraram que os riscos em relação à suplementação de vitamina E tendem a superar os benefícios, sendo esses últimos associados à melhora das enzimas hepáticas, na histologia da esteatose e inflamação, mas não da fibrose.

Como efeitos adversos, o uso terapêutico da vitamina E para a DHGNA incluem: a incrementação na mortalidade geral, câncer de próstata e enfermidade vascular cerebral de tipo hemorrágico. Enquanto a Pioglitazona apresentou taxa de eficácia reduzida, não sendo significativa em relação ao nível pré-estabelecido pelos pesquisadores para pacientes não diabéticos. Ao público diabético, esse medicamento garantiu taxas consideráveis de redução da esteatose hepática, com conseqüente melhora da tolerância à glicose e do controle glicêmico, e com o aumento da sensibilidade à insulina; normalização dos níveis de AST e diminuição de ALT. Porém, esse fármaco apresenta efeitos adversos que devem ser levados em consideração, como a redução da densidade óssea, com conseqüente risco de fratura do ílio, sacro e/ou cóccix e potencial desenvolvimento do câncer de bexiga.

A cirurgia bariátrica pode ser uma opção terapêutica voltada para pacientes portadores de obesidade grave com DHGNA desde que indicada com critério e avaliando-se custos e benefícios dessa intervenção cirúrgica. Esses pacientes, geralmente, não apresentam sinais ou sintomas de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

doença hepática (são assintomáticos), mas já podem possuir estágios avançados de fibrose ou cirrose. Assim, recomenda-se que seja realizada biópsia hepática durante a CBA, com o intuito de melhor orientar estes pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, L. A.; ANGULO, P.; LINDOR, K. D. Nonalcoholic fatty liver disease. **CMAJ**, 2005.
- BOGLIOLO, L.; BRASILEIRO FILHO, G. **Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- GLEN, J.; FLOROS, L.; DIA, C.; PRYKE, R. Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): resumo das orientações do NICE. **BMJ**, v. 354, p. i4428, 7 set. 2016. doi: 10.1136/bmj.i4428. PMID: 27605111.
- GONÇALVES, B. C.; ROSA, C. C. F.; TÔRRES, C. S.; SOARES, J. V. S.; COSTA, K. V. A.; POTSCHE, L. S.; LUDOVINO L. A.; BARK, S.; SALES, V. B. S.; CAMPOS, R. G. A. Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7036, 2021. <https://doi.org/10.25248/reas.e7036.2021>.
- GROSSO, G.; MISTRETTA, A.; FRIGIOLA, A.; GRUTTADAURIA, A.; BIONDI, A.; BASILE, F.; VITAGLIONE, P.; D'ORAZIO, N.; GALVANO, F. Dieta mediterrânea e fatores de risco cardiovascular: uma revisão sistemática. **Crit Rev Food Sci Nutr.**, v. 54, n. 5, p. 593-610, 2014. doi: 10.1080/10408398.2011.596955.
- HERMES, D.; ALMEIDA, S.; FERNANDES, A.; DELFRARO, D.; OLIVEIRA, H.; PEREIRA, J. P.; TEIXEIRA, L.; PEREIRA, M.; MARQUES, N.; LEAL, P.; SANTOS, J.P. Terapêutica Disponível para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e sua Relação com a Evolução do Diabetes Mellito Tipo 2: uma Revisão de Literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, jul./ago. 2020.
- KOOPMAN, K. E.; CAAN, M. W.; NEDERVEEN, A. J.; PELS, A.; ACKERMANS, M. T.; FLIERS, E.; FLEUR, S. E.; SERLIE, M. J. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. **Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 545-53, aug. 2014. doi: 10.1002/hep.27149. Epub 2014 May 13. PMID: 24668862; PMCID: PMC4265261.
- LASSAILLY, G.; CAIAZZO, R.; BUOB, D.; PIGEYRE, M.; VERKINDT, H.; LABREUCHE, J.; RAVERDY, V.; LETEURTRE, E.; DHARANCY, S.; LOUVET, A.; ROMON, M.; DUHAMEL, A.; PATTOU, F.; MATHURIN, P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. **Gastroenterology**, v. 149, n. 2, p. 379-88, ago. 2015.
- MORETTO, M. **Prevalência de Fibrose Hepática em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, sem comportamento após o emagrecimento e sua correlação com marcador sorológico**. 2011. Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- SAYINER, M.; KOENIG, A.; HENRY, L.; YOUNOSSI, Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. **Clin Liver Dis.**, v. 20, n. 2, p. 205-14, May 2016. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- SOUTO, K. **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica: correlação entre os achados histopatológicos das biópsias hepáticas intraoperatórias e estado glicêmico basal**. 2017. Tese (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- TAVARES, L. F. Hepatopatia Gordurosa Não Alcoólica: Diagnóstico e Terapêutica. **PRM Journal**, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

PREVALÊNCIA DE FIBROSE HEPÁTICA EM OBESOS E SUAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Gabriela Martins Braga Ribeiro, Aliny Barbosa Mucci, Carlos Eduardo Linhares de Almeida,
Moacir Ferreira Santana Junior, Maria Fernanda de Freitas Xavier

UUSITUPA, M. A. Lifestyle changes and cardiovascular risk reduction in diabetes. **The lancet**, v. 4, n. 11, 2016.

ZELBER-SAGI, S.; LOTAN, R.; SHLOMAI, A.; WEBB, M.; HARRARI, G.; BUCH, A.; NITZAN, K.D.; HALPERN, Z.; OREN, R. Preditores de incidência e remissão de DHGNA na população geral durante um seguimento prospectivo de sete anos. **J Hepatol.**, v. 56, n. 5, p. 1145-1151, maio 2012. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.011.