

Doença hepática gordurosa não alcoólica - revisão de literatura

Non-alcoholic fatty liver disease - literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-523

Recebimento dos originais: 24/11/2023

Aceitação para publicação: 26/12/2023

Matheus Felipe Ketes Bergamin

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (FM – UFAM)

Instituição: Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV - UFAM)

Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: matheusbergamin@hotmail.com

Ana Carolina Machado Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003

E-mail: machadonascimentoac@gmail.com

Danilo Cabral Pentagna

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003

E-mail: danpentagna@gmail.com

Juliana Melo Nomiya

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003

E-mail: nomiayj@gmail.com

Kristen Guillarducci Laureano

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Instituição: Hospital Estadual de Trindade (HETRIN)

Endereço: R. 03, 200, Jardim Primavera, Trindade - GO, CEP: 75380-000

E-mail: kristenguilarducci@gmail.com

Loren Mendes Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Santo Amaro

Endereço: Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, São Paulo - SP, CEP: 04829-300

E-mail: lorenmed20@gmail.com

Mário Sérgio Simão do Carmo

Graduado em Medicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC - JF)
Instituição: Policlínica Municipal de Matias Barbosa
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100, Granjas Betânia, Juiz de Fora - MG, CEP: 36048-000
E-mail: mariosergiosimao26@gmail.com

João Vitor Gontijo Araujo

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)
Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142
E-mail: jvava1002@gmail.com

RESUMO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma condição global prevalente caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, variando de fígado gorduroso não alcoólico a esteatohepatite não alcoólica (NASH), com risco de fibrose e cirrose. Em países ocidentais industrializados, a DHGNA está se tornando mais comum, associada a fatores como obesidade, diabetes tipo 2, e síndrome metabólica. Estudos epidemiológicos destacam a DHGNA como um problema de saúde pública, afetando 20% a 40% dos testados, com variações dependendo da prevalência de obesidade. Existem dois tipos de DHGNA, sendo o primeiro ligado à síndrome metabólica e o segundo a patologias infecciosas e efeitos de medicamentos. Indivíduos com DHGNA frequentemente exibem características da síndrome metabólica, aumentando o risco de doenças cardiovasculares. A DHGNA é preocupante devido ao seu potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular. A fisiopatologia é multifatorial, envolvendo resistência à insulina, estresse oxidativo e fatores genéticos. A condição é muitas vezes assintomática, mas alguns podem apresentar fadiga, desconforto abdominal e hepatomegalia. O diagnóstico, frequentemente incidental, envolve exames laboratoriais e de imagem, sendo a ultrassonografia a técnica de escolha. O tratamento inclui abordagens conservadoras, como dieta e perda de peso, sendo a cirurgia bariátrica uma opção para obesidade mórbida associada à DHGNA. Opções farmacológicas, como vitamina D e pioglitazona, são consideradas em casos específicos.

Palavras-chave: esteatose hepática, diabetes, obesidade, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a prevalent global condition characterized by the accumulation of fat in the liver, ranging from non-alcoholic fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with a risk of fibrosis and cirrhosis. In Western industrialized countries, NAFLD is becoming more common, associated with factors such as obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. Epidemiological studies highlight NAFLD as a public health problem, affecting 20% to 40% of those tested, with variations depending on the prevalence of obesity. There are two types of NAFLD, the first being linked to metabolic syndrome and the second to infectious pathologies and the effects of medications. Individuals with NAFLD often exhibit features of metabolic syndrome, increasing the risk of cardiovascular disease. NAFLD is of concern due to its evolutionary potential for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pathophysiology is multifactorial, involving insulin resistance, oxidative stress and genetic factors. The condition is often asymptomatic, but some may experience fatigue, abdominal discomfort, and hepatomegaly. The diagnosis, often incidental, involves laboratory and imaging tests, with ultrasound being the technique of choice. Treatment includes conservative approaches such as diet and weight loss, with bariatric surgery being an option for morbid

obesity associated with NAFLD. Pharmacological options, such as vitamin D and pioglitazone, are considered in specific cases.

Keywords: hepatic steatosis, diabetes, obesity, metabolic syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma condição prevalente globalmente, caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, variando desde o fígado gorduroso não alcoólico até a esteatohepatite não alcoólica (NASH), com risco para o desenvolvimento de fibrose e cirrose. Atualmente, a DHGNA está se tornando mais comum em países ocidentais industrializados, especialmente entre aqueles com altas taxas de obesidade central, diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), dislipidemia e síndrome metabólica (POUWELS et al., 2022).

A DHGNA pode ser categorizada em dois tipos distintos. O primeiro tipo está fortemente ligado à síndrome metabólica, com a resistência à insulina sendo considerada o principal mecanismo fisiopatológico. O segundo tipo está associado a patologias infecciosas, como hepatite C e HIV, bem como a efeitos de medicamentos, toxinas específicas e processos metabólicos herdados ou adquiridos. Indivíduos com DHGNA frequentemente exibem características da síndrome metabólica, apresentando fatores de risco associados a doenças cardiovasculares. A relação estreita entre DHGNA, síndrome metabólica, obesidade, DM2 e dislipidemia destaca a importância desses fatores de risco (GUO et al., 2022; POUWELS et al., 2022).

Na maioria dos casos, pacientes com DHGNA não apresentam sintomas evidentes, mas alguns podem relatar fadiga, desconforto no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, acantose nigricans e lipomatose. A NASH pode ser assintomática em grande parte, sendo descoberta incidentalmente durante avaliações médicas ou testes de função hepática anormais. A hepatomegalia, resultado da infiltração de gordura no fígado, pode ser observada durante o exame físico (GUO et al., 2022).

Especialmente em pacientes com obesidade, o tratamento conservador inclui mudanças no estilo de vida, perda de peso e otimização da medicação. Não há medicamentos específicos, mas estratégias como uma dieta rica em proteínas, preferencialmente de fontes saudáveis, e a adoção de uma dieta mediterrânea podem ser benéficas (RAZA, 2021; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à doença hepática gordurosa não alcoólica, sobretudo aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia da doença e perspectivas atuais de diagnóstico e tratamento.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *non, alcoholic, fatty, liver, disease, diagnosis and treatment*. Foram encontrados 604 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 12 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos têm salientado a DHGNA como um problema de saúde pública que afeta 20 % a 40 % dos indivíduos testados, dependendo da prevalência de obesidade na população estudada. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 328 pacientes assintomáticos constatou que 46 % apresentavam esteatose, dos quais 26 % eram diabéticos, 68 % hipertensos e 70 % obesos. No Brasil, estudos utilizando ultrassonografia de Edison Roberto Parise e Helma Pinchemel Cotrim identificam doença hepática gordurosa em cerca de 20 % da população (RAZA, 2021; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022; POUWELS et al., 2022).

Outrossim, a DHGNA é preocupante devido ao seu potencial evolutivo inflamatório e fibrótico, o qual pode progredir para cirrose e até carcinoma hepatocelular (CHC). Ademais, a cirrose hepática constitui um dos principais motivos de transplante de fígado nos Estados Unidos, principalmente devido à história clínica de NASH. Portanto, trata-se de uma condição subestimada, associada a fatores metabólicos e ao aumento da incidência de cirrose e carcinoma hepatocelular (BENCE; BIRNBAUM, 2021; JUANOLA et al., 2021).

5 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia subjacente da DHGNA não é totalmente compreendida; no entanto, reconhecemos que se trata de uma condição complexa e multifatorial, influenciada por diversos

processos metabólicos, inflamatórios e oxidativos (teoria dos "múltiplos hits"). A resistência insulínica leva a lipogênese e redução da lipólise em tecido adiposo com aumento dos ácidos graxos hepáticos caracterizando a esteatose, este fenômeno é reconhecido como o estágio inicial no atual modelo patogênico (First Hit). Estímulos subsequentes como estresse oxidativo, ativação de citocinas inflamatórias e estresse do retículo endotelial (múltiplos hits), contribuem para ativação de células inflamatórias e posterior ativação de célula estrelada levando ao desenvolvimento de inflamação e de fibrose hepática. Nesse sentido, atores genéticos - como exemplo, mutações dos genes PNPLA3, TM6SF2 e GCKR - e fatores ambientais, como dieta altamente calórica, excesso de gordura saturada, de carboidrato refinado e alta ingestão de alimentos ricos em frutose contribuem para maior lipotoxicidade e para evolução dessa doença (JUANOLA et al., 2021; GUO et al., 2022; LEE; WU; LIN, 2022).

Além disso, o DM2, a obesidade e a síndrome metabólica são fatores de risco primordiais para a DHGNA. Todavia, destaca-se que a DHGNA pode ocorrer mesmo sem obesidade, conhecida como DHGNA magra, em pacientes sedentários e com resistência insulínica, apesar de não serem considerados obesos pelo IMC. Nesse sentido, ressalta-se a complexidade da DHGNA, exigindo uma abordagem abrangente na avaliação e manejo da condição (BENCE; BIRNBAUM, 2021; JUANOLA et al., 2021).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DHGNA em geral não apresenta sintomas; todavia, em alguns casos o paciente pode apresentar fadiga, desconforto no quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia, acantose nigricans e lipomatose, caracterizado por depósito de tecidos adiposos, de caráter benigno, geralmente na região cervical. A infiltração gordurosa no fígado pode se manifestar, no exame físico, como hepatomegalia. Dessa forma, por ser assintomática na maioria das vezes, a doença é descoberta incidentalmente durante avaliação médica por outros motivos (POUWELS et al., 2022).

Outrossim, pacientes portadores desta condição podem apresentar alterações nos exames laboratoriais, como uma elevação pequena a moderada das enzimas hepáticas (ALT e/ou AST), a ferritina sérica ou a saturação da transferrina também podem estar elevadas. Em caso de exames de imagens, podem ter um achado incidental na radiografia abdominal ou em ultrassonografia (POUWELS et al., 2022).

7 DIAGNÓSTICO

A maior parte dos pacientes com DHGNA recebe o diagnóstico de maneira incidental, por meio do resultado de enzimas hepáticas alteradas, em que 90% dos casos há elevação de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ou através de achados imagiológicos que demonstram presença de gordura hepática. Deve-se associar os achados aos fatores de risco da doença - obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, síndrome metabólica, entre outros - e realizar o diagnóstico de exclusão com demais etiologias hepáticas (GENG et al., 2021; GUO et al., 2022; POUWELS et al., 2022).

O diagnóstico pode ser suspeitado por meio de métodos não invasivos, como ultrassom abdominal demonstrando parênquima hepático hiperecogênico, aumento de gordura hepática na ressonância magnética, elastografia transiente controlada por vibração com valores ≥ 10 kPa, uso da calculadora FIB-4 para dimensionar grau de fibrose e atenuação hepática na tomografia computadorizada. Entretanto, o padrão ouro consiste na biópsia hepática (via percutânea ou transjugular) e avaliação histopatológica da peça com acúmulo de gordura em $\geq 5\%$ dos hepatócitos (BENCE; BIRNBAUM, 2020; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022).

É válido ressaltar que, apesar da biópsia hepática ser considerada o padrão ouro, ela está sujeita a erros amostrais, uma vez que há limitações na dimensão da amostra, subjetividade no momento de realizar os sistemas de pontuação e estadiamento da doença e avaliações restritas a grandes alterações no tecido hepático, dificultando a avaliação de estágios mais iniciais da patologia. Segundo Nassir (2022) é de extrema importância que métodos não invasivos, de baixo custo e alta acurácia sejam desenvolvidos a fim de auxiliar no diagnóstico precoce da DHGNA, visto que a incidência dessa doença aumentou significativamente nos últimos anos devido ao atual estilo de vida e consequente aumento de diagnósticos de síndrome metabólica, DM2 e obesidade (BENCE; BIRNBAUM, 2020; HUBY; GAUTIER, 2021; GUO et al., 2022; HAN; BAIK; KIM, 2023).

Atualmente, a ultrassonografia é a técnica de escolha para realizar a triagem de pacientes com suspeita de DHGNA, devido ao vantajoso custo-benefício, ampla disponibilidade, ausência de exposição à radiação e boa aceitação entre os pacientes. No entanto, tal técnica carece em detectar fases iniciais da doença e torna-se restrita em pacientes com obesidade ou presença de gás abdominal durante o exame (FERRAIOLI; SOARES MONTEIRO, 2019).

8 TRATAMENTO

O tratamento da DHGNA possui diversos níveis, sendo conhecidas abordagens conservadoras e cirúrgicas. A pedra angular no manejo de todos os pacientes com DHGNA

consiste nos componentes: dieta, perda de peso, atividade física e possíveis ajustes medicamentosos para tratamento de condições metabólicas subjacentes. Atualmente, somente algumas opções farmacológicas, como a Vitamina D e a Pioglitazona podem ser consideradas, segundo as diretrizes internacionais (RAZA, 2021; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022; POUWELS et al., 2022).

Nesse sentido, a perda de peso é a terapia primária para a maioria dos portadores de DHGNA. Por si só, a redução ponderal leva à melhora dos testes bioquímicos, níveis séricos de insulina, histologia hepática e até resolução do quadro. Em pacientes com obesidade mórbida associada a DHGNA, as cirurgias bariátrica e metabólica foram evidenciadas por diversos estudos serem capazes de diminuir os níveis de esteatose, inflamação e fibrose hepática, fatores determinantes da severidade da DHGNA. É recomendada para todos os casos de DHGNA a dieta do Mediterrâneo, devido a sua reduzida ingestão de carboidratos e elevados níveis de ácidos graxos ômega-3, logrando a redução da esteatose hepática. A atividade física também contribui para a redução da gordura hepática. É recomendada a realização de pelos menos 150 min/semana de atividade moderada ou 75-150 min/semana de alta intensidade (PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022; POUWELS et al., 2022; LEE; PO KUEI WU; H, 2023).

O tratamento farmacológico visa a melhora da inflamação hepática, fibrose e esteatohepatite, sendo somente considerado quando os pacientes não conseguem ser beneficiados com as mudanças do estilo de vida. As opções farmacológicas atuais são escassas e somente a vitamina D e a Pioglitazona são recomendadas para pacientes específicos pelas Associações Americana e Europeia de Estudos do Fígado (PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022).

A vitamina D possui efeito antioxidante, sendo evidenciado no estudo PIVENS que em um período de tratamento de 2 anos, a dose diária de 800 UI/dia em pacientes adultos foi capaz de reduzir significativamente a DHGNA e reduzir os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), porém, sem melhora da fibrose. A Pioglitazona está relacionada com a melhora da esteatose hepática, inflamação e balonamento celular. No entanto, seu papel na redução significativa da fibrose parece ser visto apenas em pacientes com DM2, na dose de 45mg/dia. A Pioglitazona é contraindicada em pacientes com insuficiência cardíaca ou com risco aumentado de insuficiência cardíaca e seu uso foi associado com ganho de peso (NASSIR, 2022; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022; LEE; PO KUEI WU; H, 2023).

9 CONCLUSÃO

Em suma, a DHGNA representa um desafio crescente de saúde global, associado principalmente a fatores metabólicos, estilo de vida e aumento das taxas de obesidade. Sua prevalência em países ocidentais industrializados destaca a necessidade urgente de compreensão e manejo eficaz. A DHGNA, muitas vezes assintomática, pode evoluir para estágios inflamatórios e fibróticos graves, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico, muitas vezes incidental, destaca a importância de métodos não invasivos e precisos, dada a limitação da biópsia hepática. A ultrassonografia é comumente utilizada, embora apresente restrições em estágios iniciais da doença e em pacientes obesos. A DHGNA, considerada uma condição subestimada, exige uma abordagem abrangente na avaliação e manejo, visando a prevenção e controle de fatores de risco metabólicos. O aumento da incidência da DHGNA destaca a necessidade de desenvolver estratégias de diagnóstico precoce e tratamentos mais eficazes. Em última análise, a compreensão aprofundada da doença e a implementação de abordagens preventivas são cruciais para enfrentar esse importante problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

- BENCE, K. K.; BIRNBAUM, M. J. **Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease.** *Molecular Metabolism*, p. 101143, dez. 2020.
- FERRAIOLI, G.; SOARES MONTEIRO, L. B. **Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 25, n. 40, p. 6053–6062, 28 out. 2019.
- GENG, Y. et al. **How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease?** *Hepatology International*, v. 15, n. 1, p. 21–35, 6 fev. 2021.
- GUO, X. et al. **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 24, p. 15489, 1 jan. 2022.
- HAN, S. K.; BAIK, S. K.; KIM, M. Y. **Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes.** *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 29, n. Suppl, p. S5–S16, 28 fev. 2023.
- HUBY, T.; GAUTIER, E. L. **Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis.** *Nature Reviews Immunology*, 5 nov. 2021.
- JUANOLA, O. et al. **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 10, p. 5227, 14 maio 2021.
- LEE, K.; PO KUEI WU; H, L. **Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis.** *Clinical and molecular hepatology*, v. 29, n. 1, p. 77–98, 1 jan. 2023.
- NASSIR, F. **NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers.** *Biomolecules*, v. 12, n. 6, p. 824, 13 jun. 2022.
- PATERNOSTRO, R.; TRAUNER, M. **Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease.** *Journal of Internal Medicine*, v. 292, n. 2, p. 190–204, 7 jul. 2022.
- POUWELS, S. et al. **Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss.** *BMC Endocrine Disorders*, v. 22, n. 1, 14 mar. 2022.
- RAZA, S. **Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH.** *Frontiers in Bioscience*, v. 26, n. 2, p. 206–237, 2021.