

**Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência**

/

**Non-Alcoholic Steatohepatitis: a syndrome in evidence**

DOI:10.34119/bjhrv3n1-084

Recebimento dos originais: 30/11/2019

Aceitação para publicação: 13/02/2020

**Isabelle Meneses da Ponte**

Médica

Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil  
Rua Coronel Nunes de Melo, 1315 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE.  
isa.belle.bel@gmail.com

**Matheus Eugênio de Sousa Lima**

Médico

Universidade Estadual do Ceará (UECE) – Fortaleza (CE), Brasil  
Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza - CE  
lima\_matheus@hotmail.com

**Matheus Couto Furtado Albuquerque**

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil  
Rua Coronel Nunes de Melo, 1315 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275  
matheuscouto1@gmail.com

**Ana Flávia de Holanda Veloso**

Médica

Universidade Estadual do Ceará (UECE) – Fortaleza (CE), Brasil  
Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza - CE,  
afholandaveloso@gmail.com

**Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur**

Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC)  
Docente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE)  
Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE  
tatiana.bachur@uece.br

**RESUMO**

O presente artigo apresenta uma revisão narrativa sobre epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Nas últimas décadas, houve um crescimento na incidência mundial de obesidade e de doenças associadas. Dentre elas, destaca-se a EHNA, uma desordem metabólica com ampla variedade de apresentação, parte do espectro da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). A prevalência da DHGNA pode acometer até 25% da população em alguns estudos, sendo homens e hispânicos os grupos mais acometidos. A fisiopatologia da doença é complexa e multifatorial, com bases na obesidade, na resistência à insulina e na herança genética. Após diagnóstico, o manejo da EHNA consiste principalmente em mudanças de estilo de vida, tratamento da síndrome metabólica, farmacoterapia e manejo das complicações da cirrose hepática. Diante do aumento

na prevalência de EHNA, é de grande interesse para a medicina a busca por melhores formas de obter sua detecção precoce, tratamento e controle de complicações. Essas questões são complexas e exigem uma abordagem multidisciplinar.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; esteato-hepatite não alcoólica; obesidade; hepatologia; medicina interna; fígado gorduroso.

### **ABSTRACT**

This article presents a narrative review covering epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). During the last decades, there has been a growth on the global incidence of obesity and related diseases. Among them, NASH is highlighted as a metabolic disease with varied clinical presentation, part of the spectrum of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In some studies, NAFLD has almost 25% prevalence on select populations, being more prevalent on male and hispanic subjects. The pathogenesis of the disease is highly complex and multifactorial, mostly based on obesity, insulin resistance and genetic heritage. After diagnosis, management mostly consists of lifestyle changes, treating metabolic syndrome, use of drugs, and treatment for hepatic cirrhosis. In face of the growing of its prevalence, it is of great medical interest to seek better early detection, treatment and complication control for this disease. These complex topics demand a multidisciplinary approach.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; obesity; hepatology; internal medicine, fatty liver.

## **1 INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, acompanhando o crescimento da pandemia mundial de obesidade, muitas síndromes entraram em evidência, dentre elas, a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA). Descrita inicialmente por Ludwig e colaboradores em 1980, em uma série de casos, EHNA é uma desordem metabólica cuja clínica varia desde uma leve fibrose à completa cirrose hepática ou ao carcinoma hepatocelular. Ela faz parte do espectro da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), que representa um estado de acúmulo de depósitos de gordura no fígado, neste caso levando a um estado inflamatório que não pode ser explicada pelo consumo excessivo de álcool (LUDWIG et al, 1980). A DHGNA é considerada a mais frequente etiologia de patologia hepática no mundo ocidental (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2014).

A prevalência global de DHGNA é de 24-25% na população geral, mostrando aumento a partir do maior diagnóstico pelo desenvolvimento de serviços de transplante hepático (SASS, CHANG, CHOPRA, 2005; ARAÚJO et al, 2018; PAN, FALLON, 2014). A ocorrência da doença está intrinsecamente associada à obesidade, resistência insulínica (como na diabetes mellitus tipo 2) e síndrome metabólica. Quando presentes, os sintomas são inespecíficos tais como fadiga e desconforto abdominal (GELFAND, CALLAHAN, 2012).

A ocorrência de EHNA está associada a elevada mortalidade relacionada, principalmente, a fenômenos cardiovasculares, tornando de grande relevância a compreensão sobre a doença (GELFAND, CALLAHAN, 2012). Deste modo, a presente revisão tem como objetivo apresentar os principais aspectos relativos à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento desta enfermidade.

## **2 EPIDEMIOLOGIA**

A DHGNA, e, por consequência, a EHNA, representa uma patologia de incidência e prevalência crescente em todo mundo. Foi recentemente considerada por Pan e Fallon a causa mais comum do aumento de enzimas hepáticas e sua presença em grupos populacionais varia de 10% a 24% (PAN, FALLON, 2014; ÂNGULO, LINDOR, 2002). Ainda que a prevalência mundial não tenha sido determinada, o estudo de Loomba e Sanyal (2013) estimou a existência de cerca de um bilhão de indivíduos portadores da doença ao redor do mundo. Estudos mais recentes aceitam a estimativa de 6,3% a 25,2%, com variação mais curta de 22,1% a 28,7% quando considerados critérios diagnósticos radiológicos (YOUNOSSI et al, 2016). Entre os estudos, há a concordância sobre a existência de evidentes variações geográficas na ocorrência da doença. Os números, portanto, variam em decorrência de dois fatores principais: local onde o estudo foi realizado (amostra populacional) e a forma de diagnóstico utilizada (YOUNOSSI et al, 2016; VERNON, BARANOVA, YOUNOSSI, 2011).

As elevadas prevalências da patologia em todos os continentes, possui intrínseca relação com o desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (GELFAND, CALLAHAN, 2012). A alta prevalência de DHGNA é encontrada no Oriente Médio (31,8%), América do Sul (30,5%) e Ásia (27,4%), e, quando comparada à prevalência nos EUA (24,1%), Europa (23,7%) e África (13,5%), enfatiza-se ainda mais as diferenças regionais (ARAÚJO et al, 2018). Em relação à sua incidência, o mesmo estudo aponta o encontro de uma incidência média de 18-27 casos por 1,000 pacientes/ano, novamente variando de acordo com a região da população analisada.

A DHGNA e EHNA são mais prevalentes em homens e em hispânicos (PAN, FALLON, 2014; LIU, MCCAUGHAN, 2018). As diferenças entre gênero em ambas podem ser explicadas pela diferente composição corporal, estilo de vida e influência de hormônios sexuais (PAN, FALLON, 2014; LIU, MCCAUGHAN, 2018). Chen e colaboradores (2008) encontraram prevalências de 31% em homens contrasta com 16% em mulheres, através de uma análise retrospectiva de dados de prontuários médicos (CHEN et al, 2008).

Variações étnicas e raciais relativas à prevalência também são atribuídas à diferenças na distribuição de gordura corporal e metabolismo de lipídios, diferenças ambientais, comportamentais e fatores genéticos (PAN, FALLON, 2014). Por exemplo, hispânicos geralmente possuem maior índice de massa corporal (IMC) e níveis mais elevados de adiposidade. Em comparação, americanos afrodescendentes são considerados um grupo de menor risco, já que possuem menor adiposidade visceral (PAN, FALLON, 2014; LIU, MCCAUGHAN, 2018).

Quando se considera o fator idade, a síndrome não é incomum em crianças, adolescentes ou jovens adultos, porém sua maior prevalência é entre a meia-idade e os idosos (BERTOLOTTI et al, 2014). Gelfand e Callahan (2012) mostraram que, em idades mais avançadas, a diminuição da atividade do citocromo P450 pode afetar o metabolismo de fármacos, induzindo lesão hepática decorrente do uso destas substâncias. Clinicamente, DHGNA tende a estar associada a síndromes geriátricas, como demência, sarcopenia, disfunção autonômica, esclerose de valva aórtica e mudanças autonômicas, predispondo a fadiga, quedas e arritmias. As mudanças hematológicas, bioquímicas e histológicas são mais acentuadas em pacientes idosos, e o sexo feminino não possui mais o fator protetor estrogênico (GELFAND, CALLAHAN, 2012). Entretanto, alguns autores defendem que esta condição não possui preferências por idade ou sexo, estando mais associadas a condições metabólicas, como dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (SASS, CHANG, CHOPRA, 2005; STAL, 2015).

### **3 FISIOPATOLOGIA**

Muitas condições estão envolvidas na base do desenvolvimento da DHGNA e da EHNA. Embora multifatoriais, as teorias etiológicas alicerçam-se no excesso de peso, seu papel influenciador na resistência insulínica e em variações genéticas (GELFAND, CALLAHAN, 2012; LIU, MCCAUGHAN, 2018).

A influência da obesidade é consenso. Estudos apontam DHGNA quatro vezes mais prevalente em grupos de obesos (PAN, FALLON, 2014). Complementando, Machado e Cortez-Pinto (2014) encontraram uma proporção direta entre aumento do índice de massa corporal (IMC) e a prevalência de esteatose. A esteatose, característica fundamental da doença, pode ser encarada como indicativo de que a capacidade de estoque de tecido adiposo foi excedida, particularmente no caso da adiposidade visceral (ERICKSON, 2009). E, como mostrado, o

tecido adiposo é parte do sistema endócrino, produzindo e secretando hormônios, citocinas e quimiorreceptores pró e anti-inflamatórios (GELFAND, CALLAHAN, 2012).

A secreção de alguns desses hormônios pode explicar o porquê, numa comparação entre pacientes com esteatose em diferentes graus, o grupo com maior grau possuía resistência insulínica em níveis de tecido adiposo, fígado e tecido esquelético. Essa relação entre esteatose hepática e resistência insulínica, proporcionalmente, levou à hipótese de que a abundância de triglicerídeos hepáticos causa resistência insulínica (PAN, FALLON, 2014).

Constatou-se, no entanto, que a obesidade e a resistência insulínica são “essenciais, mas não suficientes” para deflagrar a EHNA, dada a prevalência variável de esteatose em diferentes grupos populacionais analisados (CALDWELL et al, 2007). Sendo assim, devem ser considerados também os fatores genéticos.

O alelo-G no “patatin-like phospholipase domain-containing 3” (PNPLA3) parece estar fortemente associado com o conteúdo gorduroso hepático, mesmo após a correção do IMC, status diabético, uso de etanol, assim como efeitos geriátricos, encontrando-se uma substituição da citosina por guanina que muda o códon 148 de isoleucina a metionina. Os níveis de gordura em indivíduos que possuíam esse gene eram muito maiores nos que não o possuíam. Outra evidência importante é que a frequência do alelo-G era concordante com a prevalência da ENHA em indivíduos idosos; a maior frequência desse alelo era observada em hispânicos, sendo a menor observada em americanos descendentes da África e Europa (ROMEIO et al, 2008).

Além da obesidade e fatores genéticos, deve-se considerar a correlação da DHGNA com síndrome metabólica, a qual determina um agrupamento de sintomas e sinais associados à morbimortalidade cardiovascular, como resistência à insulina, obesidade central, hipertensão, dislipidemia e intolerância à glicose (GELFAND, CALLAHAN, 2012). De acordo com Machado e Cortez-Pinto (2014), pelo menos um terço de pacientes com DHGNA possui todos os componentes dessa síndrome e que 80% deles possui pelo menos um dos componentes. Obesidade central parece ser um importante preditor da doença (PANG et al, 2015). Notadamente, a prevalência de DHGNA/ENHA aumenta com o número de componentes da síndrome, funcionando com caráter aditivo de gravidade (WONG et al, 2012).

A patogênese da doença não foi completamente desvendada, mas alguns estudiosos, como Sass, Chang e Chopra (2005), Machado e Cortez-Pinto (2014), e Petta e colaboradores (2016), por exemplo, concordam que há um “processo de dois desencadeadores”, sinalizando um processo de continuidade.

Inicialmente, há um excesso de energia disponível e resistência insulínica, condições básicas para o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos (considerado o primeiro “desencadeador” do processo). Isso facilita a lipogênese e inibe a lipólise, aumentando a quantidade de lipídios no órgão, o que pode levar a esteatose macrovesicular. A causa dessa grande quantidade de gordura no fígado pode ser devido ao aumento da oferta de ácidos graxos do tecido adiposo, à aceleração da síntese de ácidos graxos, ao aumento do consumo de gordura na dieta, à diminuição da beta-oxidação ou diminuição da presença da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2014; SASS, CHANG, CHOPRA, 2005; PETTA et al, 2016).

A esteatose hepática, processo de formação da DHGNA, pode resultar do aumento do influxo de ácidos graxos livres ao fígado ou da diminuição da disposição de lipídios. São três as principais fontes de ácidos graxos livres no fígado: ácidos graxos plasmáticos não-esterificados, que se originam predominantemente da lipólise no tecido adiposo; lipogênese, principalmente a partir de carboidratos e glucose; e ácidos graxos livres da alimentação, sob a forma de quilomicrons. No fígado, eles podem ser oxidados, a partir da beta-oxidação nas mitocôndrias, ou podem ser utilizados para produzir triglicerídeos. Esses últimos podem ser exportados à circulação como VLDL ou podem se acumular em concentrados lipídicos no hepatócito, levando à esteatose (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2014; SASS, CHANG, CHOPRA, 2005; PETTA et al, 2016).

Após a retenção dos triglicerídeos, ocorre estresse oxidativo (considerado o segundo “desencadeador” do processo). Nesse evento há a ocorrência de lesão ao retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e uma série de endotoxemias crônicas, que levarão a injúrias hepáticas, inflamação e fibrose. Ocorre quando as defesas intracelulares a esses eventos são insuficientes para produzir espécies reativas de oxigênio do metabolismo lipídico. Outras vias de oxidação podem ser ativadas, como a peroxissomal ou microssomal, porém há um aumento da criação de radicais de oxigênio, levando à estresse oxidativo no fígado. Os resultados desse processo levam à ativação de fibroblastos por agentes pró-inflamatórios, e, conseqüentemente, à fibrose (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2014; SASS, CHANG, CHOPRA, 2005; PETTA et al, 2016).

Uma das citocinas mais importantes envolvidas no desenvolvimento do EHNA é a TNF- $\alpha$ , como observado através de pesquisas (WREE et al, 2013). Percebeu-se que sua expressão está aumentada nessa patologia mais que em pacientes que possuem apenas esteatose. Esse trabalho demonstra que a TNF- $\alpha$  ativa o fator nuclear kB via receptor-1-TNF (TNF-R1) atuando

como fator de transcrição central de muitas outras citocinas pró-inflamatórias. Posteriormente, outros estudos complementaram que a TNF- $\alpha$  pode ser liberada diretamente de adipócitos na gordura visceral e diminui os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, também produzida por adipócitos e hepatócitos. Uma expressão significativamente diminuída de adiponectina e seus receptores foi evidenciada em biópsias de EHNA, quando em contraste com esteatoses de menor grau (HÜBSCHER, 2006).

#### **4 DIAGNÓSTICO**

Existem basicamente duas formas de diagnosticar a DHGNA: por meio da radiologia, com a técnica ultrassonográfica, e através da biópsia de fígado (STAL, 2015). Além disso, é importante adicionar que alguns autores basearam suas análises através dos níveis de enzimas hepáticas, como aminotransferases, a partir do quê observaram que a DHGNA era prevalente em 2,8% a 5,4% da população norte-americana (PAN, FALLON, 2014). Entretanto, esse dado apresenta viés, uma vez que a doença geralmente cursa com valores enzimáticos normais e, quando estes estão alterados, seu aumento é usualmente pequeno e irregular. Ademais, isso prova que essas medidas provavelmente subestimam números, devido à existência de problemas técnicos (BROWNING et al, 2004). Todavia, de acordo com algumas pesquisas, não é recomendado screening populacional, mesmo em grupos de alto risco, como portadores de diabetes mellitus ou história familiar, já que não há custo-efetividade ou bons resultados a longo prazo do tratamento precoce (CHALASANI et al, 2018).

Assim, o método de primeira linha para avaliação clínica é o ultrassom abdominal, técnica de baixo custo, bastante disponível, não invasivo e com acurácia razoável para o diagnóstico da esteatose hepática, apresentando entre 60 e 94% de sensibilidade e 66 e 97% de especificidade (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2013). Ainda assim, o nível de esteatose prejudica a avaliação, sendo confiável apenas para esteatoses maiores que 30% (BOHTE et al, 2011). A especificidade da técnica também está comprometida pela presença de fibrose, edema, necrose e tecido adiposo extra-hepático (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2013; BOHTE et al, 2011). Através da ultrassonografia como diagnóstico, estudos mostraram taxas de prevalência entre 18,8 e 30,2% nos EUA (PAN, FALLON, 2014).

O método padrão-ouro para o diagnóstico e estadiamento da EHNA é a biópsia do fígado (PAN, FALLON, 2014). No entanto, é considerado um método invasivo e caro, o que torna controversa suas indicações, necessitando de um julgamento cuidadoso dos benefícios. As principais recomendações são quando há dúvida diagnóstica com outras causas de doença

hepática crônica, se há alto risco de esteato-hepatite ou fibrose avançada sugerida por métodos não invasivos, persistência de elevação de aminotransferases por mais de três meses, ou em pacientes portadores de síndrome metabólica que não obtiveram controle com medidas comportamentais após seis meses (TANNAPFEL, DIENES, LOHSE, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2015). Seu uso como ferramenta de screening populacional é limitado (LIU, MCCAUGHAN, 2018; TANNAPFEL, DIENES, LOHSE, 2012). Assim, a prevalência populacional real de EHNA é difícil de ser estabelecida, uma vez que é um procedimento antiético a realização de biópsia hepática na população assintomática.

Entretanto é possível analisar estudos populacionais já realizados. Um deles no Canadá, nos anos 80, em que EHNA estava presente em 2,7% dos pacientes e em 18.5% de pacientes obesos confirmados (WANLESS, LENTZ, 1990). Em estudos asiáticos, foi verificada a presença em 1.1 a 2.2% de doadores de transplante de fígado (LIM et al, 2007).

Vários modelos e marcadores estão em estudo para o diagnóstico de forma não invasiva. O marcador mais promissor é a dosagem dos fragmentos de cito-queratina 18, que está em processo de validação para uso clínico. Os escores que tem maior performance para estimar fibrose associada a DHGNA são o NAFLD Fibrosis Score (que utiliza idade, glicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina e a razão AST/ALT) e o FIB-4 (incorpora idade, nível de AST e ALT e contagem de plaquetas). O NAFLD Fibrosis Score é o mais estudado e validado. Esse escore pode ser aplicado na prática clínica, porém não é útil para os pacientes que tem resultados intermediários outro método útil na prática clínica é a elastografia hepática transitória por FibroScan®, que estima a rigidez hepática e traz boas predição para o grau de fibrose. Porém, condições como hepatite aguda, colestase e congestão hepática podem gerar resultados falso-positivos (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2013).

## **5 TRATAMENTO**

Os tratamentos para DHGNA e EHNA são baseados, sobretudo, em mudanças no estilo de vida. Ressalta-se, entretanto, que uma avaliação deverá ser feita levando em consideração o estágio da doença. Sabe-se, então, que a modificação do estilo de vida, o combate aos componentes da síndrome metabólica, farmacoterapia direcionada ao fígado para pacientes de risco e correto manejo das complicações da cirrose são, nesta ordem, os principais alicerces do tratamento (DYSON, ANSTEE, MCPHERSON, 2014).

## **6 Modificações no estilo de vida**



Baseia-se na perda de peso, combinada com a redução da ingestão calórica e aumento da atividade física (ERICKSON, 2009). Em um estudo, pacientes que receberam acompanhamento dietético e realizaram 200 minutos de atividade física moderada por semana durante 48 semanas obtiveram a redução média de 9,3% do peso corporal (versus 0,2% dos que não realizaram), além de uma melhora significativa na esteatose e na inflamação quando comparadas biópsias hepáticas (PROMRAT et al, 2010).

São de grande relevância a reeducação dos hábitos nutricionais e a escolha da dieta, havendo uma preferência de alguns autores em propor refeições com baixo teor de gordura e alto teor de carboidratos (ERICKSON, 2009). Outros sugerem que a suplementação com óleo de peixe pode ser uma opção terapêutica simples, uma vez que ômega-3 e ácidos graxos poliinsaturados mostraram eficácia em reduzir o teor de gordura hepática (WANLESS, LENTZ, 1990). Alguns estudos ratificam que dietas de baixa caloria (600 kcal menos que uma pessoa necessita para permanecer com o mesmo peso) deve ser recomendada com o objetivo de perder 0,5 a 1kg por semana até o peso ideal ser atingido. Mais recentemente, a dieta do Mediterrâneo associada com suplementação antioxidante e atividade física adequada também são efetivas, além de possuírem uma maior aceitação dos pacientes, tem sido sugerida (ABENABOLI et al, 2017; GELLI et al, 2017).

Younussi e colaboradores (2018) destacam que a ingestão alcoólica nesses pacientes possui um limiar quantitativo cerca de 50% menor que na população normal para causar dano hepático, com piora do prognóstico, independente do sexo e da idade. Observa-se ainda que o consumo excessivo de álcool funciona como um fator de risco de morbidade independente das alterações metabólicas, devendo seu consumo ser sempre avaliado.

Em relação à atividade física, destacam-se efeitos bastante benéficos na terapia, com redução da esteatose (CHALASANI et al, 2018). Entretanto, a literatura é obscura em relação a um “parâmetro ideal” a ser seguido, apesar de haver consenso que o exercício aeróbico aumenta a sensibilidade insulínica do músculo esquelético, controlando a resistência insulínica. Estudos comparativos entre treinos de alta e baixa intensidade e seu papel no estresse oxidativo garantem que ambos são adequados e uma boa opção para a diminuição de lipídios na corrente sanguínea e enzimas hepáticas, devendo adequar-se à capacidade e preferência do paciente (LIRA et al, 2017).

## **7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SÍNDROME METABÓLICA NA DHGNA/EHNA**

As três principais classes de medicamentos utilizados para o combate da síndrome metabólica em pacientes com EHNA são antidiabéticos, fármacos hipolipemiantes e anti-hipertensivos (SASS, CHANG, CHOPRA, 2005).

Em relação aos fármacos antidiabéticos, não há evidência clara indicando qual a droga de maior eficácia entre biguanidas ou sulfoniureias. Há estudos que demonstram a eficiência no aumento da sensibilidade da insulina, sendo então o uso de metformina e tiazolidinedionas o tratamento de escolha adotado por diretrizes internacionais, ainda que existam diversos fatores a serem considerados (SASS, CHANG, CHOPRA, 2005). Ampliando ainda mais a discussão, um estudo randomizado concluiu que os níveis de HbA1c e de gordura intra-hepática decresceram significativamente após o uso de drogas antidiabéticas modernas, como a liraglutida, agonista do receptor de glucagon-like peptide-1 (GLP-1), principalmente quando acompanhadas com mudança do estilo de vida (FENG et al, 2017; KHOO et al, 2017).

Em relação aos hipolipemiantes, considera-se seguro o uso de estatinas, uma vez que possuem um efeito cardio-protetor maior em pacientes com DHGNA em relação a pacientes que não apresentam a patologia (WANLESS, LENTZ, 1990). A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso das estatinas como primeira opção em terapias de prevenção primária e secundária da dislipidemia e seus riscos cardiovasculares adjacentes (FALUDI et al, 2017).

As drogas anti-hipertensivas consideradas são Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), tendo em vista serem os medicamentos de primeira linha para pacientes com menos de 55 anos, enquanto que Bloqueadores do Canal de Cálcio são recomendados para pacientes com mais de 55 anos (GELFAND, CALLAHAN, 2012). Posteriormente foi acrescentado que o uso de telmisartan preveniu a hepatocarcionogênese por meio da inibição da angiogênese tumoral em modelos experimentais com ratos, podendo ser uma futura opção viável (BERTOLOTTI et al, 2014).

## **8 FARMACOTERAPIA DIRECIONADA AO FÍGADO**

O ácido ursodeoxicólico e a vitamina E destacaram-se como drogas com melhor nível de evidência para o uso nesse aspecto; entretanto, estudos também citam outras drogas, como lecitina,  $\beta$ -caroteno, selênio e n-acetilcisteína, mas com restrição devido à carência de estudos que endossem sua indicação (MACHADO, CORTEZ-PINTO, 2014).

A literatura também recomenda a vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) nas doses diárias de 800UI e baseando-se em evidências comparativas em adultos com diagnóstico histopatológico de

EHNA e há uma defesa para considera-la primeira linha farmacológica para essa população (CHALASANI et al, 2018). Deve-se ressaltar, entretanto, que seu uso não é recomendado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia ou pela American Association for the Study of Liver Diseases (2018) em pacientes diabéticos, sem biópsia hepática ou com cirrose (CHALASANI et al, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2015). Seu uso concomitante ao uso de pioglitazona possui um custo benéfico, especialmente em pacientes com fibrose avançada.

## **9 CIRURGIA BARIÁTRICA NA EHNA**

Estudos recentes apontam a cirurgia bariátrica como um potencial alternativo para tratamento da EHNA em indivíduos obesos. No momento, recomenda-se o procedimento somente para pacientes com índice de massa corpórea (IMC)  $\geq 40$  ou  $\geq 35$  com outras comorbidades associadas à obesidade, porém alguns autores mostram benefício do tratamento em pacientes que não atingem esse valor mas apresentam diabetes mellitus tipo 2, por exemplo (KLEBANOFF et al, 2017). Nos pacientes com cirrose estabelecida, sua indicação é limitada aos que apresentam função hepática preservada e ausência de hipertensão portal. Indivíduos com cirrose descompensada são mais suscetíveis a complicações e tem uma mortalidade maior após o procedimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2015). Apesar das possíveis complicações do ato cirúrgico e da necessidade de acompanhamento intensivo para controle dos efeitos restritivos e/ou disabsortivos, observou-se melhora da sobrevida e da qualidade de vida, além de boa custo-efetividade nos pacientes que se atendem os pré-requisitos necessários (KLEBANOFF et al, 2017).

## **10 ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO NA CIRROSE POR EHNA**

Pacientes em estágio final de doença hepática devem ser avaliados para a necessidade de transplante<sup>6</sup>. Apesar dessa alternativa terapêutica, DHGNA mostrou recorrência no alo-enxerto hepático, com rápida progressão da esteatose para esteato-hepatite<sup>3</sup>. Complementando este fato, outros estudos citam que diretrizes mundiais apontam a possibilidade da realização conjunta da cirurgia bariátrica e do transplante hepático em pacientes com EHNA e obesidade mórbida (WANLESS, LENTZ, 1990).

## **11 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A DHGNA é uma doença generalizada cuja magnitude e gravidade aumentaram nas últimas três décadas. Ainda que os interesses médicos e científicos tenham crescido exponencialmente, as principais questões e problemas continuam sem uma resposta clara. O primeiro deles é a disponibilidade de diagnósticos uniformes e precisos para identificar e estadiar a doença. O segundo é entender melhor a fisiopatologia da doença, com a finalidade de criar tratamento eficazes, revertendo ou impedindo a sua progressão. Isso está relacionado, principalmente, à necessidade de desvendar as correlações ambientais e genéticas com mais clareza, exigindo, assim, estudos clínicos e experimentais de ordens diversas. Tendo em vista a complexidade das questões apontadas, é importante ressaltar que uma visão multidisciplinar é necessária. Estratégias também são necessárias para controlar fatores de risco conhecidos associados ao início da DHGNA e/ou sua progressão para EHNA.

### REFERÊNCIAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
2. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12956-80.  
<http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12956>
3. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1):171-80.
4. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int.* 2018;38(Suppl 1):47-51.  
<http://doi.org/10.1111/liv.13643>
5. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274-83.  
<http://doi.org/10.4254/wjh.v6.i5.274>

6. Gelfand JA, Callahan MV. Fever of unknown origin. In: Longo DL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. Vol. 1 and 2. 18th edition. McGraw-Hill, 2012; p.158-64.
7. Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31.  
<http://doi.org/10.1056/NEJMra011775>
8. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(11):686-90.  
<http://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171>
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. <http://doi.org/10.1002/hep.28431>
10. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.  
<http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
11. Liu K, McCaughan GW. Epidemiology and etiologic associations of non-alcoholic fatty liver disease and associated HCC. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1061:3-18.  
[http://doi.org/10.1007/978-981-10-8684-7\\_2](http://doi.org/10.1007/978-981-10-8684-7_2)
12. Chen Z, Chen L, Dai H, Chen J, Fang L. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008;9(8):616-22.  
<http://doi.org/10.1631/jzus.B0720016>
13. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14185-204.

<http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14185>

14. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11077-87.

<http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11077>

15. Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S412-6.

<http://doi.org/10.1194/jlr.R800089-JLR200>

16. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(Suppl 1):S11-9.

<http://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04639.x>

17. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5.

<http://doi.org/10.1038/ng.257>

18. Pang Q, Zhang JY, Song SD, Qu K, Xu XS, Liu SS, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1650-62.

<http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1650>

19. Wong VWS, Chu WCW, Wong GLH, Chan RSM, Chim AML, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012;61(3):409-15.

<http://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342>

20. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2082.

<http://doi.org/10.3390/ijms17122082>

21. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):627-36.

<http://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.149>

22. Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*. 2006;49(5):450-65.

<http://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02416.x>

23. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.

<http://doi.org/10.1002/hep.20466>

24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology*. 2018; 67(1):329-57.

<http://doi.org/10.1002/hep.29367>

25. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*. 2013;58(5):1007-19.

<http://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.021>

26. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.

<http://doi.org/10.1007/s00330-010-1905-5>

27. Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(27-28):477-83.

<http://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0477>

28. Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Disponível em:

[http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso\\_DHGNA\\_da\\_SBH-2015.pdf](http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso_DHGNA_da_SBH-2015.pdf). Acesso em: 12 maio 2019.

29. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factor. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120505>

30. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease. *Liver Int*. 2007;27(1):76-80. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01396.x>

31. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(4):277-86. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100404>

32. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9. <https://doi.org/10.1002/hep.23276>

33. Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, et al. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a randomized study. *Nutrients*. 2017;9(8):E870. <https://doi.org/10.3390/nu9080870>

34. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3150-62. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3150>



35. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, et al. Effects of Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome on Mortality in Patients with Non-alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.033>

36. Lira CT, Santos MA, Gomes PP, Fidelix YL, Santos AC, Tenório TR, et al. Aerobic training performed at ventilatory threshold improves liver enzymes and lipid profile related to non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity. *Nutr Health*. 2017;23(4):281-8.

<https://doi.org/10.1177/0260106017720350>

37. Feng W, Gao C, Bi Y, Wu M, Li P, Shen S, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2017;9(8):800-9.

<https://doi.org/10.1111/1753-0407.12555>

38. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, Law NM, Ang TL. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1814-17.

<https://doi.org/10.1111/dom.13007>

39. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1-76.

<https://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>

40. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: a clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2017;65(4):1156-64.

<https://doi.org/10.1002/hep.28958>