

**Mônica de Oliveira Santos**  
**Adriana Alves de Menezes Delevedove**  
Organizadoras

# Atualizações sobre a

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

  
**SBCSaúde**  
Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde



**Editora SBCSaúde**

**Atualizações sobre a  
Doença Hepática Gordurosa Não Alcólica (DHGNA)**

Mônica de Oliveira Santos  
Adriana Alves de Meneses Delevedove  
[Organizadoras]

GO  
SBCSAÚDE  
2019

**Copyright © da Editora SBCSaúde Ltda**

**Editor-chefe:** Mônica de Oliveira Santos

**Diagramação:** Editora SBCSaúde

**Capa:** Bruno Lemes Marques

**Revisão:** Corpo editorial

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO

---

S237/ D348

Atualizações sobre a Doença Hepática Gordurosa Não Alcolica (DHGNA)/ Mônica de Oliveira Santos, Adriana Alves de Meneses Delevedove [organizadores]. 1 ed - Goiânia: SBCSaúde, 2019.

74 p.

Incluída bibliografia

ISBN: 978-65-80238-11-8

1. Doença hepática 2. Atualizações 3. Diagnóstico 4. Tratamento

---

CCD

Índice para catálogo sistemático  
Medicina e saúde 610

Editora SBCSaúde: <http://sbcsaude.org.br/>

E-mail: [publicacoes@sbcsaude.org.br](mailto:publicacoes@sbcsaude.org.br)

## Corpo Editorial

Dra. Adriana Alves de Meneses Delevedove/ UNAERP – SP/ UNIFAN - GO

Dra. Aline Helena da Silva Cruz/ UFG - GO

Dra. Aline Raquel Voltan/ UNIRV - GO

Dra. Aliny Pereira de Lima/ UFG - GO

Dra. Andrielle de Castilho Fernandes/ UNIFAN - GO

Dr. Aroldo Vieira de Moraes Filho/ UNIFAN - GO

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto/ UFG - GO

Me. Carla Cardoso da Silva/ UNIFAN - GO

Dra. Carolline Silva Borges/ UFG

Dra. Debora de Jesus Pires/ UEG – GO

Dr. Ernane Gerre Pereira Bastos/ ULBRA- TO

Dra. Juliana Santana De Curcio/ UFG - GO

Dra. Lilian Carla Carneiro/ UFG - GO

Me. Lorena Motta da Silva/ UEG - GO

Dr. Lucas Silva de Oliveira/ UNB - DF

Dr. Luiz Paulo Araújo dos Santos/ UFG - GO

Dra. Mônica de Oliveira Santos/ UFG – GO/ UNIFAN - GO

Dra. Mônica Santiago Barbosa/ UFG – GO

Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho/ UFOB - BA

Dra. Patricia Fernanda Zambuzzi Carvalho/ UFG – GO

Dra. Tereza Cristina Vieira de Rezende/ Universität Basel - Switzerland

## **Autores**

Graduandos em Medicina da Universidade Alfredo Nasser, Aparecida de Goiânia, Goiás.

Aline Luiza Ribeiro

<http://lattes.cnpq.br/5042243947788315>

Ana Carolinne Alves Mariano

<http://lattes.cnpq.br/4919760994124676>

Dirceu Alves Carvalho

<http://lattes.cnpq.br/4416448050657617>

Eduarda Matozinho

<http://lattes.cnpq.br/6402805844132087>

Kalitta Menezes e Silva

<http://lattes.cnpq.br/1340028858038046>

Kamila Maciel Venâncio

Karolyna Matos Silva

<http://lattes.cnpq.br/3540311873091533>

Nayra Cristina da Silva Melo

<http://lattes.cnpq.br/1884077745050134>

Paula Paiva Alves

<http://lattes.cnpq.br/2218343239909852>

Sara Borges de Oliveira

<http://lattes.cnpq.br/4066411441065253>

Tallita Rodrigues Suriani

<http://lattes.cnpq.br/8619134517681006>

Tainara Ribeiro Lima

<http://lattes.cnpq.br/4602014953335744>

Mônica de Oliveira Santos

<http://lattes.cnpq.br/2413034112726774>

Adriana Alves de Meneses Delevedove

<http://lattes.cnpq.br/6259583587601991>

## Sumário

Capítulo 1 - Definições, prevalência e importância da DHGNA. ....	6
Capítulo 2 – Características histopatológicas, fisiopatológicas e achados da DHGNA. ....	14
Capítulo 3 - Causas da DHGNA .....	25
Capítulo 4 - Diagnóstico da DHGNA.....	35
Capítulo 5 - Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).....	48
Capítulo 6 - Tratamento cirúrgico da DHGNA.....	66

*Kalitta Menezes e Silva*

*Karolyna Matos Silva*

*Kamila Maciel Venâncio*

*Adriana Alves de Meneses Delevedove*

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é considerada como uma doença da era moderna e de crescimento alarmante, principalmente nos países industrializados e em desenvolvimento devido ao avanço dos seus fatores de risco, que estão relacionados ao meio ambiente. Surgiram os primeiros estudos sobre a doença hepática gordurosa não alcoólica a partir de 1980, através de observações de alterações histológicas semelhantes as referidas nos casos de hepatite alcoólica, só que nesse caso em indivíduos sem história de alcoolismo crônico. (1)

A DHGNA representa uma classe de desordens hepáticas crônicas, sendo uma doença silenciosa, bastante prevalente, está entre uma das mais frequentes doenças não transmissíveis, com evolução progressiva. Origina-se de uma infiltração excessiva de gordura em forma de triglicérides no parênquima hepático (esteatose). Se for associado à um processo inflamatório da gordura, chamamos de Esteatohepatite não alcoólica (EHNA) associando-se à fibrose e, em quadros mais avançados, cirrose e hepatocarcinoma (2).

Histologicamente é classificada quando há acúmulo de lipídeos acima de 5% dos hepatócitos do peso total do fígado em indivíduos sem ingestão etílica significativa (1). A definição precisa do consumo significativo de álcool em pacientes com DHGNA é incerta, muitos estudos recomendam utilizar o critério de menos de 30 gramas de exposição ao álcool por dia nos homens e menos do que 20 gramas por dia nas mulheres (3).

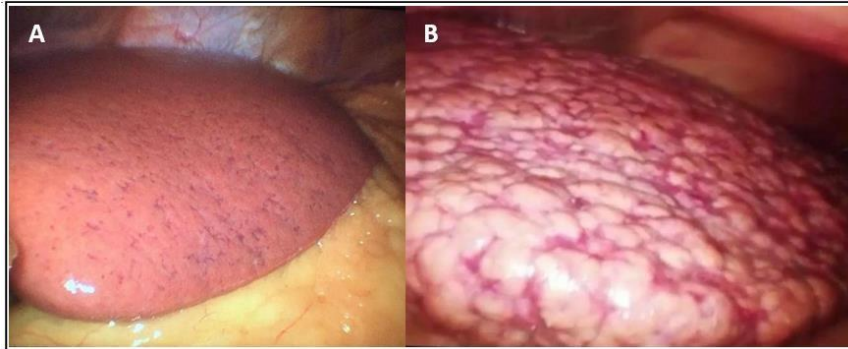


Figura 1: A e B Imagens de fígado esteatótico por condições multifatoriais, excluindo-se alcoolismo, captada através de uma vídeolaparoscopia, cortesia da Dra. Adriana Meneses, cirurgiã do aparelho digestivo.

Em relação à evolução do quadro clínico, pode haver progressão para a sua forma inflamatória, além do excesso de gordura causando o desenvolvimento da esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). Esta condição é a forma de maior importância na clínica e com maior potencial de evolução da DHGNA, sendo os achados morfológicos idênticos histologicamente da esteatohepatite alcoólica (EHA) (7,2).

Na biópsia da EHNA encontra-se vários achados importantes, destaca-se a esteatose macrovesicular, balonização hepatocelular, infiltrado inflamatório, fibrose perisinusoidal e a presença de corpúsculos de Mallory. Enquanto a esteatose simples observada na DHGNA não envolve aumento da morbidade e mortalidade a curto prazo, a progressão dessa condição para EHNA aumenta drasticamente o risco de cirrose, insuficiência hepática, e carcinoma hepatocelular (CHC) (6,4).

A doença pode ser dividida categoricamente em duas classes, primária e secundária. A primária está relacionada com o sedentarismo, hábitos alimentares pouco saudáveis provocando agressão e sobrecarga hepática. Existe uma correlação direta com várias doenças crônicas, entre elas a obesidade, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólica, hipertensão arterial, síndrome do ovário policístico, hipotireoidismo e resistência insulínica ou na ausência de outras causas identificáveis (5,8).

A DHGNA secundária está associada a outras causas, como história pregressa de cirurgias abdominais e proliferação bacteriana, gastroplastias, cirurgia biliopancreática, diverticulose, supercrescimento bacteriano, bypass jejunoileal, ressecção intestinal extensa. Doenças familiares: A-beta ou



hipobetalipoproteinemia, weberChristian, lipodistrofia parcial. Também podemos incluir os estados de desnutrição, toxinas industriais, uso de substâncias hepatotóxicas (amiodarona, tamoxifeno, glicocorticoides, diltiazem, antiretrovirais), ou outras (hepatites, infecção pelo HIV) (9,11).

Na atualidade a esteato-hepatite não alcoólica é reconhecida como um dos estágios da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), mais comuns em comparação com outras doenças do fígado e uma importante causa de cirrose criptogênica. Está fortemente ligada à maior risco de doenças cardiovasculares e a síndrome metabólica (10). Devido ser uma condição clínica claramente assintomática, preconiza-se sua investigação em grupos de risco e em indivíduos com potencial de risco como crianças e adultos com sobrepeso e obesidade central, portadores de hipertensão arterial e pré-diabéticos (12).

Estudos epidemiológicos têm revelado que a DHGNA é um problema de saúde pública, prevalente principalmente em indivíduos com comorbidades, como a obesidade. Quando pacientes diabéticos são avaliados pelo ultrassom em relação à presença de esteatose a maioria são portadores da doença. Enquanto uma esteatose isolada é benigna na imensa maioria dos casos, a EHNA pode evoluir em duas décadas para cirrose (9,15).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto câncer mais frequente no mundo, responsável por cerca de 5% de todos os tumores malignos em humanos. Um aumento da incidência do CHC tem sido observado nos últimos anos em vários países, incluindo Estados Unidos, Europa e Japão. A maioria dos casos de CHC na DHGNA é diagnosticada em pacientes com cirrose de longo tempo. Não está claro, entretanto, se o processo neoplásico começa durante a cirrose ou em estágios mais precoces da doença hepática. A cirrose criptogênica (CC) é vista em cerca de 5 a 30% dos pacientes com doença hepática avançada e geralmente os casos de CHC surgem na presença de doença hepática crônica avançada (13,14).

De fato, a esteatose por ter os mesmos mecanismos fisiopatológicos da EHNA, podem ter um potencial carcinogênico. Durante o processo neoplásico, a hiperplasia epitelial e a displasia geralmente precedem o câncer por muitos anos, todavia, em humanos o CHC nunca foi diagnosticado num fígado puramente esteatótico. Alguns estudos sugerem que a presença de cirrose

associada à EHNA, idosos, sexo masculino, a presença de diabetes e obesidade são fatores de risco para o CHC e um prognóstico ruim (16, 12).

O papel relativo de cirrose, esteatose e desarranjos metabólicos na hepatocarcinogênese precisa ser elucidado. Um melhor entendimento dos determinantes genéticos e metabólicos de crescimento e diferenciação dos hepatócitos podem levar ao desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. Atualmente, os principais esforços devem ser direcionados para a prevenção da EHNA pela promoção de práticas alimentares saudáveis e atividade física e rastreamento de CHC em pacientes com EHNA, para que, se diagnosticado precocemente, exista tratamento eficaz (17).

Estima que a prevalência global de DHGNA é de 20 a 30 % nos indivíduos e que está vigorosamente associada a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e dislipidemia. (5,6) Sendo assim, nessas comorbidades terá um aumento mais de três vezes. Estudos de modelagem refere que a prevalência irá progredir por pelo menos uma década mundialmente (4). De acordo, com um estudo prospectivo é observável que existe uma variância ao comparar a prevalência de esteatose hepática não alcoólica com outros países. Assim sendo, no Brasil tem uma prevalência global de (23%), na Itália (20%), no Irã (21,5%), na Espanha (25,8%), nos Estados Unidos (33%) e na Alemanha (40%) (18).

Já a sua taxa de incidência é em torno de 20 a 30 por 1.000 pessoas-ano mundial. (5). Existe uma divergência ao associar o gênero, alguns estudos relatam que o sexo feminino tem uma conformidade na DHGNA, entretanto, outros estudos relatam que o sexo masculino é mais frequente (7). Um estudo realizado nos EUA por Bower et al., demonstrou uma prevalência de esteatose hepática nas etnias hispânicos (45%), brancos (33%) e negros (24%) (6, 7, 8).

Ao avaliar os parâmetros da SM o estudo de Soler et al. refere que a indivíduos com DHGNA tem um considerável aumento da circunferência abdominal. O estudo de Schild et al. consta que níveis inapropriados de HLD, viabiliza maior chance de desenvolver esteatose hepática não alcoólica 58,1% ao relacionar com paciente que tem valores normais de HDL 44,5%. Já Nakahara et al. exibiram no seu estudo uma diminuição do HDL em 19,5% e aumento do LDL em 35,7%. Outro estudo exhibe que os pacientes portadores

desta doença tiveram um aumento de LDL em 20,5% e uma diminuição de HDL 61,7%. Tomizawa et al. analisaram uma relação da esteatose hepática com o aumento dos níveis de triglicérides séricos (16,17).

A DHGNA tem uma crescente prevalência em indivíduos portadores de obesidade e DM2. Um estudo consta que a ocorrência em pessoas portadoras de obesidade é de 10 a 30% e indivíduos com DM2 é de 10 a 75% (7). Ferrer Marquez et al. viram que na Espanha em Almería a prevalência de DHGNA nos obesos foram de 44 %. Ferreira Josilda et al. constatou que em Aracaju teve 50,4% enfermos com DHGNA sendo obesos (9).

Pereira et al. constataram uma prevalência de 42% de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com DHGNA. Manchanayake et al. ao analisar a população italiana, detectaram que 73% dos indivíduos que estavam com esteatose hepática não alcoólica têm resistência à insulina. Portanto, os critérios de SM estão vigorosamente relacionados a esteatose hepática não alcoólica (15).

De acordo com informações da Rede de Procuração e Transplante de Órgãos, foram efetivados 6.729 transplantes de fígado nos Estados Unidos em 2014. Assim sendo, 619 foram identificados como EHNA e 215 transplantes associados a etiologia de obesidade. Nota-se, que teve um elevado número de transplantes anualmente a partir de 2014 (14). Consta que na cirrose descompensada tem um predomínio no número de paciente portadores desta doença, tendo um crescimento de 180% em 134.400 casos em 2015 para além de 376.100 em 2030. Estima-se que o número de casos de cirrose descompensada será crescente com a porcentagem de 168 casos, de 39.320 casos anuais em 2015 para 105.430 casos em 2030, com o passar dos anos terá uma taxa de incidência correspondente a 1,10 milhões de casos no decurso de 2015 a 2030 (12).

Prediz que a prevalência no número de casos CHC no período de 2015 - 2030 eleva-se para 146% e terá um acréscimo de 10.100 para 24.900 casos. A incidência estabelecida será de 137% de 5.160 para 12.240 em 2030. Pelo acentuado número de mortalidade relacionado ao CHC avalia que 135.00 casos irão ocorrer entre 2014 e 2030. A totalidade de óbitos nos pacientes com DHGNA em 2015 é presumido em 1,27 milhões em relação a 85% especificado em antecedentes gerais, 12,8% doença cardiovascular e 2,2 % (28,200 mortes)

refere ao fígado. Observa-se que em 2030 cerca de 40% dos óbitos relacionados ao caos de DHGNA sucederam na população com EHNA, em torno de 716.800 mortes por ano (16,9).

Entretanto, existe uma contradição, apesar de existir um aumento no número de casos por DHGNA, poucos poderão evoluir para uma doença hepática crônica ou terá óbito por etiologia hepática. De acordo com estatística, corresponde a incidência de 2,4 a 12,8%. Dessa forma, é essencial identificar quais serão os pacientes que poderão evoluir para morbidade ou mortalidade, assim conseguimos reduzir ainda mais as taxas de mortalidade da população (4).

Considerada a causa mais comum de anormalidades nos testes de função hepática, sua importância vem crescendo nesses últimos 20 anos, a DHGNA vem despertando a preocupação pelo aumento considerável da sua prevalência em todos os segmentos da população. Por isso faz-se necessário o conhecimento sobre essa patologia, saber diferenciá-la de outras afecções hepáticas crônicas, como manejá-la e quais tratamentos, medicamentosos ou não, instituir para o paciente antes que haja a evolução e piora do prognóstico do quadro (14,16).

Nesse sentido, é evidente que mudanças no estilo de vida como a prática de atividade física, perda de peso e realização de uma dieta alimentar com baixo teor de carboidratos e frutose são importantes para a prevenção da prevalência de DHGNA. Sabemos das dificuldades em promover mudanças constantes e duradouras em hábitos de vida já consolidados, sobretudo quando se trata de doença oligo ou assintomática e de aspectos ligados à alimentação e à prática de atividades físicas regulares (18,4).

## Referências:

1. Anstee, Q. M., Reeves, H. L., Kotsiliti, E., Govaere, O., &Heikenwalder, M. (2019). **From NASH to HCC: current concepts and future challenges.** *Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology*, 1. Disponível em: [https://www.nature.com/articles/s41575-019-0145-7?utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=feed&utm\\_campaign=Feed%3A+nrgastro%2Frss%2Fcurrent+%28Nature+Reviews+Gastroenterology+and+Hepatology+-+Issue%29&post\\_id=noID](https://www.nature.com/articles/s41575-019-0145-7?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+nrgastro%2Frss%2Fcurrent+%28Nature+Reviews+Gastroenterology+and+Hepatology+-+Issue%29&post_id=noID). Acesso: 10.junho.2019.

2. Abdennour M, Reggio S, Le Naour G, et al. **Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass.** J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):898-907. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423338>. Acesso em: 02.junho.2019.
3. Algooneh A, Almazeedi S, Al-Sabah S, Ahmed M, Othman F. **Nonalcoholic fatty liver disease resolution following sleeve gastrectomy.** Surg Endosc. 2016;30(5):1983-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194256>. Acesso em: 12.junho.2019.
4. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. **Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease.** World J Hepatol. 2015;7(12):1652-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483546/>. Acesso em: 05.junho.2019.
5. Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, et al. **Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass? - a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients.** Obes Surg. 2016;26(8):1867-74. 151. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660688>. Acesso em: 10.junho.2019.
6. Bower G, Athanasiou T, Isla AM, et al. **Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(7):755-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919774>. Acesso em: 07.junho.2019.
7. Burra P, Germani G. **Orthotopic liver transplantation in non-alcoholic fatty liver disease patients.** Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):210-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514913>. Acesso em: 11.junho.2019.
8. Coupaye M, Rivière P, Breuil MC, et al. **Comparison of nutritional status during the first year after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass.** Obes Surg. 2014;24(2):276-83. 150. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122661>. Acesso em: 08.junho.2019.
9. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. **A modelagem da epidemia de esteatose hepática não-alcoólica demonstra um aumento exponencial da carga de doenças.** Hepatologia. 12 de agosto de 2017; Disponível em: [https://translate.googleusercontent.com/translate\\_c?depth=1&hl=pt-BR&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767767/&xid=17259,15700023,15700186,15700191,15700256,15700259&usq=ALkJrhT4b3sQtwA5s9\\_COH6DhuJmnJGAq](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=pt-BR&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767767/&xid=17259,15700023,15700186,15700191,15700256,15700259&usq=ALkJrhT4b3sQtwA5s9_COH6DhuJmnJGAq) Acesso em: 10/06/2019
10. Ferreira J, Freire K, Mota P, Augusto M, Silva D, Costa C, et al. **Relação entre a esteatose hepática não alcoólica e as alterações dos componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina.** Aracaju: RevSocBrasClin Med. 2016. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1247/14279.pdf> . Acesso em : 15/06/2019.
11. Lanuza, F., Sapunar, J., & Hofmann, E. (2018). **Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.** Revista médica de Chile, 146(8), 894-901. Disponível em: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000800894](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000800894). Acesso em: 12.junho.2019.

12. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, et al. **Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery.** *Obes Surg.* 2015;25(1):134-42. Disponível em: [https://www.google.com/search?ei=27oGXeKnApOH0Ab\\_vKCwBQ&q=Lazzati+A%2C+lannelli+A%2C+Schneck+AS%2C+et+al.+Bariatric+surgery+and+liver+transplantation%3A+a+systematic+review+a+new+frontier+for+bariatric+surgery.+Obes+Surg.+2015%3B25%281%29%3A134-42.+&oq=Lazzati+A%2C+lannelli+A%2C+Schneck+AS%2C+et+al.+Bariatric+surgery+and+liver+transplantation%3A+a+systematic+review+a+new+frontier+for+bariatric+surgery.+Obes+Surg.+2015%3B25%281%29%3A134-42.+&gs\\_l=psy-ab.3..35i39l10.2190.2797..3063...1.0..0.0.0.....0....1j2..gws-wiz. ... 10.W7UzTVmlruE](https://www.google.com/search?ei=27oGXeKnApOH0Ab_vKCwBQ&q=Lazzati+A%2C+lannelli+A%2C+Schneck+AS%2C+et+al.+Bariatric+surgery+and+liver+transplantation%3A+a+systematic+review+a+new+frontier+for+bariatric+surgery.+Obes+Surg.+2015%3B25%281%29%3A134-42.+&oq=Lazzati+A%2C+lannelli+A%2C+Schneck+AS%2C+et+al.+Bariatric+surgery+and+liver+transplantation%3A+a+systematic+review+a+new+frontier+for+bariatric+surgery.+Obes+Surg.+2015%3B25%281%29%3A134-42.+&gs_l=psy-ab.3..35i39l10.2190.2797..3063...1.0..0.0.0.....0....1j2..gws-wiz. ... 10.W7UzTVmlruE). Acesso em: 09.junho.2019.
13. Pavanello, L. F., de Castro, G. R. W., de Sá, A. T., Schneider, D., Freitas, P. F., Schneider, I.,.... & Pereira, I. A. (2016). **A presença de dislipidemia é maior em pacientes com artrite reumatoide que tem esteatose hepática não alcoólica.** *Arquivos Catarinenses de Medicina,* 44(2), 99-112. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=000098&pid=S0102-311X200500060003900001&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000098&pid=S0102-311X200500060003900001&lng=pt). Acesso em: 18.junho.2019.
14. Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, Senthilnathan P, Karthikeyan P, Shankar A, et al. **The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial.** *SurgObesRelatDis.* 2015;11(6):1315-22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003897>. Acesso em: 01.junho. 2019.
15. 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.** *ClinLiverDisease.* 2016;20(2):205-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063264>. Acesso em: 25. maio. 2019.
16. Souto, K.E.P. **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. **Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/170935/001052856.pdf?sequence=1>. Acesso em: 18. maio. 2019.
17. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. **The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial.** *Diabetologia.* 2014;57(5):878 -90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407920>. Acesso em: 13.junho.2019.
18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. **Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis.** *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78. e5; quiz e14-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865049>. Acesso em: 14.junho.2019.

*Tallita Rodrigues Suriani*

*Mônica de Oliveira Santos*

*Adriana Alves de Meneses Delevedove*

### **2.1. Características histopatológicas na DHGNA**

A biópsia é o método padrão ouro para diagnosticar e fazer a estratificação da DHGNA, fornecendo importantes dados prognósticos e o direcionamento para algumas terapêuticas. No entanto, sua indicação é pauta de discussão entre os pesquisadores. Sabe-se que na prática clínica sua indicação é individualizada e amplamente discutida com o paciente, ponderando o custo-benefício deste procedimento invasivo.

Histologicamente, a DHGNA é muito semelhante em suas características à hepatite alcoólica, inclusive a esteatofibrose, diferindo em pequenos aspectos como fibrose portal mais proeminente juntamente com as células mononucleares, os corpos de Mallory-Denk e os neutrófilos em menor quantidade.

Na lâmina de um paciente adulto é possível ver as gotículas de gordura em diferentes tamanhos, a presença de esteatose (macro e microvesicular), esteatofibrosepericelular ao longo dos sinusóides, infiltrado lobular misto com presença de inflamação incluindo linfócitos e neutrófilos, hepatócitos agrupados envolvidos por tecidos cicatriciais finos, balonização hepatocelular em área da veia centrolobular (zona III), corpúsculos de Mallory e nos casos mais avançados, cirrose. Alguns outros achados incluem lipogranulomas e vacuolização glicogênica nuclear.

Já nos pacientes infantis os achados se diferem, apresentando uma esteatose mais difusa, a fibrose mais portal que central e maior infiltração mononuclear portal e parenquimal do que neutrófilos no parênquima. Algumas literaturas trazem consigo uma subdivisão histológica da DHGNA contendo duas vertentes:

Na primeira, os achados são semelhantes aos encontrados no adulto como fibrose perissinusoidal e alterações lobulares. Já na segunda subdivisão, verifica-se uma fibrose portal, esteatose e inflamação.

A análise histológica do fígado é o único método que garante a determinação precisa do grau de acometimento da lesão e permite estabelecer diagnóstico. No entanto como há riscos de mortalidade e morbidade aumentada nesses indivíduos, sem que haja no mercado uma terapia eficaz para a resolutividade da doença, a decisão de fazer ou não é realizada junto ao paciente e seguindo alguns critérios como: o paciente ter idade superior a 45 anos, presença de diabetes, obesidade, valores de ALT e AST superior a 1.3.

Após análise de alguns estudos, encontrou-se uma maneira de classificar e estadiar a DHGNA baseada na Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e na Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) como se segue:

### **Classificação:**

- 1- Esteatose isolada;
- 2- Esteato-Hepatite (EHNA/NASH), quando há: esteatose macrovacuolar, associada a balonização, fibrose perissinusoidal acentuada em zona III.

### **Estadiamento:**

- Grau 0: esteatose pura
- Grau 1: fibrose limitada às áreas perivenulares e/ou perissinusoidais zonas III.
- Grau 2: fibrose perivenular com septos
- Grau 3: septos fibrosos unindo estruturas vasculares com esboço de nódulos
- Grau 4: cirrose

A DHGNA é considerada uma forma benigna da esteatose, onde, Histologicamente é necessário haver o comprometimento de mais de 5% dos hepatócitos, com as características já citadas anteriormente. Ela é classificada



ainda dentro da histologia como esteatose hepática simples ou NASH (Esteato-hepatite não alcoólica), e obtém-se essa nomenclatura após a realização da biópsia que possui algumas limitações: método invasivo, com grandes chances de complicação e que mesmo apesar do resultado fidedigno, não altera muito o manejo do tratamento.

## **2.2. Características fisiopatológicas na DHGNA**

A fisiopatologia se refere ao estudo dos fatos que causam uma desordem no organismo, levando ao desenvolvimento de uma patologia específica, suas fases e sua raiz etiológica.

O fígado considerado o maior órgão do corpo humano depois da pele, pesando em média 1,5kg em um adulto mediano com 70kg aproximadamente. Responsável por inúmeras funções dentro do nosso organismo e entre elas, o metabolismo (transformação) de várias substâncias que não conseguem ser absorvidas naturalmente no trato gastrointestinal seja pelo tamanho ou por sua formulação.

A doença hepática gordurosa não alcoólica – DHGNA é um distúrbio metabólico, uma das formas de doença mais comuns do fígado, ligadas primordialmente ao aumento da obesidade no mundo, má alimentação, geralmente por fast foods, refeições com gordura de má qualidade e muitos industrializados ricos em calorias e adoçantes ricos em frutose, além da pouca ou ausência de exercício físico. É associada à síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, níveis elevados de LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e níveis baixos de HDL (lipoproteína de alta densidade), hipertensão, hipertrigliceridemia. Envolve também fatores genéticos, ambientais e comportamentais, cirurgia de bypassjejunoileal, uso de determinados medicamentos, endocrinopatias, exposição a toxinas, nutrição parenteral prolongada.

A fisiopatologia dessa desordem ainda não está bem esclarecida, no entanto, dentre as hipóteses, evidencia-se a teoria de múltiplos acontecimentos, a teoria das etapas ou “hits” apontando primeiramente para a resistência à insulina e o hiperinsulinismo, para o acúmulo de gordura nos hepatócitos (esteatose), por inúmeros mecanismos, estresse oxidativo,

ativação das citocinas inflamatórias, prejuízo do retículo endotelial, inflamação e fibrose.

Esta patologia era considerada uma hepatopatia benigna, contudo, na atualidade é sabido que apresenta um grande potencial de evolução para formas mais graves como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Apesar disso, não está bem definida tanto sua história natural como o prognóstico. Sabe-se contudo, que o triglicerídeo é o tipo de lipídeo mais encontrado na infiltração gordurosa do fígado, podendo outras classes serem encontradas. Na atualidade, esse desarranjo hepático tem sido conceituado como o mais prevalente no mundo, motivo pelo qual, considera-se um problema de saúde pública, pois sofre a influência de vários fatores para sua ocorrência.

Nos atuais estudos sugerem que deve haver pelo menos dois eventos que caracterizam a doença hepática gordurosa não alcoólica:

- Resistência à insulina levando à esteatose hepática;
- Lesão hepatocelular, seguido de necrose e posterior inflamação

A obesidade, síndrome metabólica e a resistência à insulina são achados comuns nesse tipo de paciente.

Gotas de gordura (predominantemente triglicerídeos) aglomeram-se nos hepatócitos, comumente influenciado pela resistência a insulina. O tecido adiposo visceral aumenta, perde sua função, reduz a produção do hormônio lipídico, a adiponectina. O tecido adiposo também origina e expõe substâncias bioativas como as adipocitocinas, porém, há um desequilíbrio nessa secreção nos pacientes portadores de DHGNA. Ocorre ainda uma disfunção na síntese e no transporte de triglicerídeos celulares e aumenta a quantidade de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF alfa. Todas essas condições associadas levam o hepatócito à apoptose porque as membranas mitocondriais e plasmáticas são danificadas pelo estresse oxidativo.

Antes de 1980 ainda não havia relatos sobre a doença hepática gordurosa não alcoólica, independente se o indivíduo acometido bebia ou não, seu diagnóstico era dado como hepatite alcoólica sem que se pensasse duas vezes. Até que, alguns pacientes que foram submetidos à cirurgia de bypass intestinal para tratamento da obesidade grave, apresentaram alterações histológicas similares à doença alcoólica. Foi então definido uma nomenclatura

para a “nova” patologia que estava sendo vista ali. Ludwig e seus colaboradores sugeriram NASH (nonalcoholicsteatohepatitis), traduzida para o português como EHNA (Esteato-hepatite não alcoólica), considerada hoje como a progressão da DHGNA que é uma condição clínica multifatorial de amplo espectro que inclui a esteatose e suas evoluções como a esteato-hepatite, cirrose e o carcinoma hepato celular (CHC).

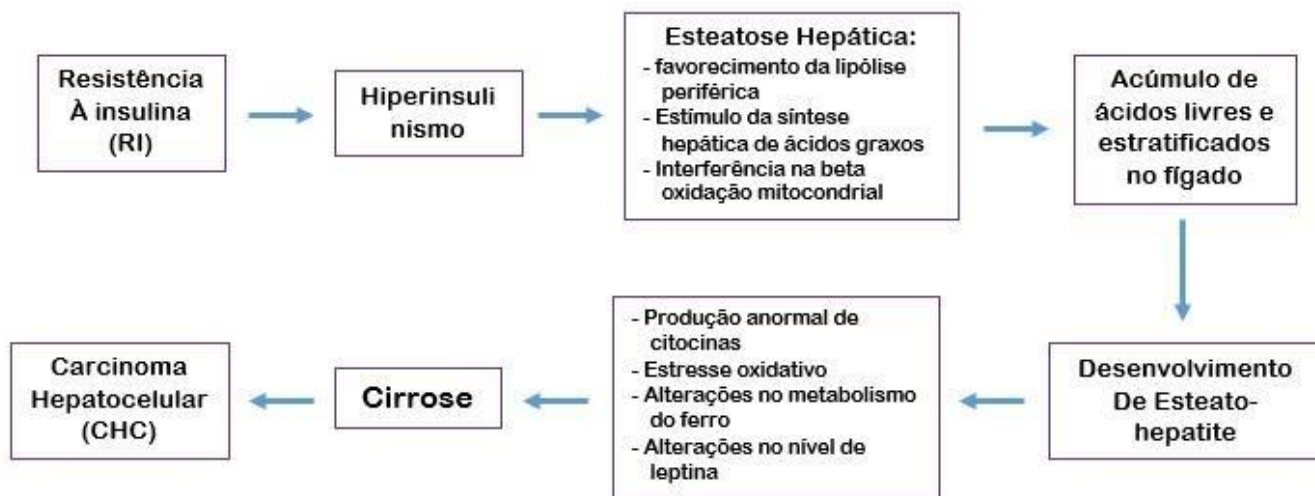
Apresenta-se um aumento significativo nas espécies reativas de oxigênio (EROs), decorrente a abundância de ácidos graxos no hepatócito levado até a mitocôndria para sofrer uma combinação com oxigênio. Uma produção em excesso de EROs e uma falha na defesa intracelular para detoxifica-las leva ao estresse oxidativo. Seguindo essa linha de raciocínio, a demasia de gordura (ácidos graxos) ao fígado, pode levar ao esgotamento da oxidação mitocondrial e conseqüentemente um maior aporte na produção de espécies reativas de oxigênio, além da ativação das vias de oxidação lipídica tanto peroxissomal quanto microssomal que também produzem espécies reativas de oxigênio, exacerbando o estresse oxidativo hepático. Esse aumento pode levar à degradação oxidativa dos lipídios, onde os produtos resultantes são agentes pró-inflamatórios, ativando fibroblastos levando a fibrogênese.

Há também uma diminuição da autofagia, que favorece a formação de corpos de Mallory-Denk e auxiliam na destruição mitocondrial citada anteriormente.

As células de Kupffer responsáveis pela produção de TNF alfa e TGF beta, ativam as células estreladas induzindo a degradação de tecido cicatricial.

Resumindo de forma didática, preparamos um quadro explicativo para a compreensão da lesão celular.

Quadro 1 – Fisiopatologia da DHGNA



## 2.3. Achados na DHGNA

### 2.3.1. Quadro Clínico:

Em primeiro lugar, a obesidade acompanhada de DM2 e/ou dislipidemia é fator preponderante em quase todos os pacientes. Porém, na maioria das vezes o quadro é assintomático, o fígado gorduroso sem outras complicações pode não ser detectado clinicamente, em alguns casos mais avançados, os portadores apresentam fraqueza e mal-estar, estando os sinais e sintomas mais ligados à síndrome metabólica, resistência à insulina e/ou ao diabetes melito. No quadro crônico que evolui para cirrose, os sintomas são os próprios dessa patologia.

Muitas vezes a doença só é descoberta por meio de exames laboratoriais alterados que em sua maioria não fora realizado para o fim deste diagnóstico, e ainda assim, quando descoberta, já se encontra em estágio avançado.

No exame físico encontra-se à palpação, uma hepatomegalia típica de fígado gorduroso, firme e indolor, associado ou não a um desconforto abdominal do lado direito justificado pela hepatomegalia.

As anormalidades mais comumente encontradas é o sobrepeso (IMC acima de 25kg/m<sup>2</sup>), hipertensão, adiposidade visceral, hepatomegalia, e com menor frequência há sintomas de insuficiência hepática, eritema palmar, ginecomastia e esplenomegalia.

A DHGNA deve ser investigada também em adolescentes e crianças que apresentam sobrepeso e obesidade quando a circunferência abdominal for maior que 95º percentil tanto para idade quanto para o sexo.

Algumas doenças podem estar associadas ao DHGNA e/ou ainda agir como fator de risco, citando o hipotireoidismo, osteoporose, SOP (síndrome dos ovários policísticos), hepatite C crônica, apneia do sono, hipogonadismo, câncer colorretal lipodistrofia, abetalipoproteína, deficiência de lipase ácida, ressecção pancreato-duodenal, psoríase.

Alguns achados menos citados nas literaturas, porém não menos importantes são através de estudos descobriu-se que quando há uma ingesta maior com níveis certos de carotenoides, associou-se com menores chances de desenvolver a doença. Outro estudo verificou que alguns metabólitos oriundos da microbiota intestinal partilhavam efeitos gênicos com fibrose e esteatose hepática.

### **2.3.2. Exames Laboratoriais:**

Deve conter a dosagem de ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, TP, albumina e bilirrubinas, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, níveis séricos de glicemia e insulina. Nestes exames, pode-se avaliar as aminotransferases, a função hepática, o perfil lipídico e os subsídios necessários para caracterizar a síndrome metabólica.

Elevação das aminotransferases Aspartato Aminotransferase Sérica - AST e Alanina Aminotransferase Sérica - ALT, além do gama-GT até quatro vezes o valor limite. A fosfatase alcalina não sobe mais que duas vezes o limite superior nesses casos. Já a albumina, bilirrubina e TAP servem para dignificar a gravidade da patologia hepática.

Contudo, os resultados normais do hepatograma não descarta a possibilidade de existir a doença naquele indivíduo. O que de fato confirma o diagnóstico é a biópsia.

Em relação aos achados laboratoriais, segue os principais com seus respectivos resultados mais encontrados:

- Elevação de ALT (2-4 vezes)
- Elevação da GGT (2-6 vezes)
- Glicemia >100mg/dl

- Triglicérides >150mg/dl
- Colesterol total >200mg/dl
- LDL >130mg/dl
- Pouca elevação da AST, podendo estar elevada quando houver cirrose
- HDL <45mg/dl

Na prática clínica, um paciente apresentando enzimas aumentadas e sem comprovação de qualquer outra causa para tal achado, a principal hipótese diagnóstica deverá ser DHGNA.

### **2.3.3. Exames de Imagem:**

Servem principalmente para constatar esteatose, porém não vê a inflamação, característica da DHGNA. Começando com o mais acurado, temos a ressonância magnética, um pouco mais cara e menos disponível que os outros. Ademais, não é mais específico que a USG e só é recomendada quando é necessário fazer um diagnóstico diferencial com nódulos hepáticos malignos.

A ultrassonografia que é o método de imagem mais utilizado para esse fim, é prática, barato e de fácil acesso além de ter uma boa qualidade para avaliar um fígado gorduroso, apesar de ser operador dependente, necessitando de um olhar clínico mais experiente para um melhor resultado. Em casos de esteatose hepática intensa, ela tem sua especificidade de aproximadamente 93%. Suspeita-se de DHGNA nos indivíduos com tais achados acompanhados de elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT e gama GT), não esquecendo-se de abrir suspeita para todos os pacientes com fator de risco para síndrome metabólica.

Por fim, o método menos sensível é a tomografia computadorizada de abdome, pois compara-se a diferença de atenuação entre os órgãos.

Lançar mão dos diagnósticos diferenciais nesses casos, fazem toda diferença no resultado, entre eles, doenças virais, autoimunes, doenças metabólicas do fígado.



Figura 2. Em A e B imagens de fígados esteatóticos por condições multifatoriais, excluindo-se alcoolismo, captada através de uma vídeolaparoscopia, cortesia da Dra. Adriana Meneses, cirurgiã do aparelho digestivo.

## Referências

1. Cotrim HP. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Programa de Educação Médica Continuada – Sociedade Brasileira de Hepatologia. Acesso em 31 de Maio de 2019 às 15:57. Nº pgs 8. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/1.pdf>
2. Levy CS, Costa FGB, Faria DP, Stefano JT, Cogliati B, Oliveira CP. 18F-FDG PET/CT As An Assessment Tool Of Hepatocellular Carcinoma Secondary To Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Development In Experimental Model. Arq. Gastroenterol. [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 June 17]; 56( 1 ): 45-50. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032019000100045&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032019000100045&lng=en). Epub Mar 18, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-02>.
3. Cruz JF, Rezende KF, Silva PM, Cruz MA, Santana DS, Oliveira CC, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and changes of components of metabolic syndrome and insulin resistance. Rev Soc Bras Clin Med. 2016 abr-jun; Volume:14(2): pgs.79-83
4. Bilon K, Shengmin Y, Nazmul H, Gang L, Xiao-Ming Y. Autofagia em Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Doença Hepática Alcoólica. Departamento de Patologia e Medicina Laboratorial, Faculdade de Medicina da Universidade de Indiana, Indianapolis, IN, EUA Acesso em: 31 de Maio de 2019. Fígado Res. 2018 set; 2 (3): 112–119; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528826/>
5. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica - Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia 2015. Pgs16. Acesso em 31 de Maio 2019. 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)
6. Hepática Gordurosa Não Alcoólica. HC, FMRP-USP [Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Ribeirão Preto Da Universidade De São Paulo]. 2017; Pgs.27 acesso em 31 de Maio 2019. Disponível em: <http://www.hcrp.usp.br>
7. Dhamija E, Paulo SB, Kedia S. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica Associada a Carcinoma Hepatocelular: Uma Preocupação Crescente. IJMR- Indian Journal of Medical Research. 2019 Jan; v.149 (1); pgs 9-17
8. Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, Epifanio M, Mouzaki M, Mattos AA. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Crianças e Adolescentes: Mudança de Estilo de Vida - Revisão Sistemática e Meta-Análise. Rev. An. of Hep. 2018 mai-jun; v.17 (3); pgs 339-529.
9. Cotrim HP. Esteatose Hepática. Sociedade Brasileira de Hepatologia [internet]. Acesso em 31 de Maio de 2019. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/imprensa/esteatose-hepatica/>
10. Cotrim HP. Tratamento da DHGNA/NASH. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Programa de Educação Médica Continuada [internet]. Acesso em 31 de Maio de 2019. Disponível em: [http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC\\_HEPATO\\_31\\_FINAL.pdf](http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_31_FINAL.pdf)
11. Liu Y, Wang W, Yu X, Oi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. Annals of Hepatology. 2018 Ago; v.17 (5); pgs 779-788.



12. Shi D, Chen J, Wang J, Jianfeng Y, Huang Y, Zhang G, et al. Circadian Clock Genes in the Metabolism of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal Frontiers in Physiology*. 2019 Mai; v.10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00423>
13. Endo Y, Ohta M, Tada K, Nakanuma H, Saga K, Masuda T, et al. Improvement of non-alcoholic fatty liver disease after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese obese patients. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Jan 29; v.3(3); pgs 285-290. doi: 10.1002/ags3.12234.
14. Zhou D, Fan JG. Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World J Gastroenterol*. 2019 May 7; v.25(17); pgs 2019-2028. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
15. Christensen K, Lawler T, Mares J. Dietary Carotenoids and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among US Adults, NHANES 2003–2014. *Rev. Nutrients*. 2019 april-may; V. 11 (5); pg 1101. <https://doi.org/10.3390/nu11051101>
16. Oliveira CPMS, Stefano JT. Esteatose e Esteato-Hepatite Não Alcoólica. In Schlioma Zarteka, Jaime Natan Eisig. *Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*. 2ªed. São Paulo; Editora Atheneu, 2016. Pgs 1123-1135.
17. Theise ND. Fígado e Vesícula Biliar. In: Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. *Robbins & Cotran, Patologia: bases patológicas das doenças*. 9ªed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016. Pgs 869-871

*Sara Borges de Oliveira*

*Mônica de Oliveira Santos*

*Adriana Alves de Meneses Delevedove*

As principais etiologias da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos e crianças estão relacionadas com fatores de risco frequentes como a obesidade, disbiose intestinal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, doença cardiovascular, síndrome do ovário policístico (2, 22). A probabilidade de progressão da doença para fibrose avançada ou mortalidade aumenta em pacientes idosos com DHGNA. A esteatose hepática está presente em todas as faixas etárias, todavia é interessante notar que a prevalência de DHGNA aumenta com a idade, todavia crianças e adolescentes não são poupados (1, 7).

Existem importantes diferenças culturais e geográficas na prevalência da obesidade, apesar da maioria dos países ocidentais ter como imagem corporal preferida, especialmente nas mulheres, a magreza extrema, com um mínimo de gordura corporal, isso não acontece necessariamente em nível mundial (3) Em muitas outras culturas a obesidade é considerada algo desejável, e vista também como um sinal claro da prosperidade, como exemplo o Egito. (4, 23).

Entretanto em relação a saúde a obesidade é considerada um relevante fator de risco para várias patologias, inclusive a DHGNA, por estar associada ao aumento glicêmico, refletindo a importância da relação destas condições metabólicas com o acúmulo intrínseco de lipídeos nos hepatócitos (5, 24). A obesidade é uma doença de acúmulo de triglicerídeos no tecido adiposo e quando este atinge o seu limite de expansão começa a ocorrer acúmulo ectópico de gorduras, o que inclui o fígado (3,4).

A obesidade visceral é a marca da expansão máxima do tecido adiposo, ela atesta que ele chegou ao seu limite e alguns estudos apontam a íntima relação de elevadas taxas de triglicerídeos, baixos níveis de HDL

juntamente com o aumento do LDL podem ter um risco mais elevado de desenvolverem a doença hepática gordurosa não alcoólica (2,7).

Nos EUA, a obesidade é epidêmica principalmente nos grupos de nível socioeconômico mais baixos, devido a alimentação desequilibrada, com uma dieta hipercalórica, rica em alimentos gordurosos, carboidratos e pobres em fibras (6). O oposto acontece em muitos países mais pobres, onde a população de melhor nível educativo e socioeconômico tem a maior prevalência de obesidade (8, 28).

A disbiose e o supercrescimento bacteriano no intestino (SIBO) são observados nas doenças hepáticas do tipo alcoólicas e não alcoólicas. Algumas espécies potencialmente patogênicas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e bacteroides têm sido reportadas como predominantes no microbioma gastrintestinal de adultos com DHGNA. Estudos recentes da análise metagenômica do microbioma intestinal encontrou associação de espécies *E. coli* e *Bacteroides vulgatus* com a gravidade da doença hepática (5, 14, 21).

Ao mesmo tempo, o supercrescimento bacteriano pode causar prejuízos à integridade da barreira intestinal, uma vez comprometida, bactérias e seus metabólitos, como os PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos), podem ser translocados para o fígado, através do sistema portal, e causar inflamação, lesão hepática e acelerar a evolução da doença (14, 21).

No estudo prospectivo, observou-se as composições do microbioma intestinal usando sequenciamento shotgun de DNA total extraído de amostras de fezes, incluiu 37 espécies bacterianas que foram usadas para construir um modelo classificador de Floresta Aleatória para distinguir NAFLD leve/moderada de fibrose avançada. O modelo tinha uma precisão de diagnóstico robusta (AUC 0,936) para detectar fibrose avançada, conseguiram estabelecer fortes evidências preliminares de uma assinatura metagenômica derivada de microbioma fecal para detectar fibrose avançada na DHGNA (9, 21).

A relação obesidade e DHGNA, no entanto, não é perfeita, havendo obesos mórbidos com histologia hepática normal, da mesma forma que há pacientes em que há apenas esteatose, sem evolução a EHNA (7). O fato é

que a obesidade parece não ser o bastante para levar à doença, que outros fatores estão envolvidos, como a distribuição regional de gordura e a inflamação do tecido adiposo (7,4).

Os obesos mórbidos apresentam em alguns casos o supercrescimento bacteriano que leva a ação de inflamassomas através dos receptores TLR4. Alguns estudos sugerem que essa inflamação no intestino derivada está ligada à gênese da doença hepática gordurosa não alcoólica. Diante desse fato conclui-se que a obesidade é um fator na gênese da doença e abre caminho para intervenção terapêutica (6,8).

Há indivíduos que mesmo com fatores de risco ambientais, como a obesidade não desenvolvem esteatose hepática, sugerindo que a carga genética desempenha um papel significativo na etiologia dessa condição. A nutrigenômica está promovendo uma maior compreensão de como a nutrição afeta a transformação da saúde para a doença, modificando a expressão da composição genética de uma pessoa (26, 29).

Existem duas variantes genéticas que estão fortemente ligadas à Esteatose Hepática severa. São elas: TM6SF2, que sua variante reduz a expressão proteica da glucoronidase, e PNPLA3 que limita a hidrólise do triglicéride hepático (32,33).

Conseguiu-se evidenciar as interações entre nutrientes e fatores genéticos, que podem influenciar o aparecimento da DHGNA, como exemplo ospacientes com padrão alimentar caracterizado por um maior consumo de colesterol e frutose, e menor ingestão de antioxidantes (vitamina C e E). Atualmente existe a definição de um “escore de risco nutrigenômico” para cada indivíduo o que introduz uma nova abordagem terapêutica através da alteração da composição dos macronutrientes da dieta, com o objetivo de modular a expressão gênica e proteica (30, 31).

Através de estudos epidemiológicos, familiares e de gêmeos descobriu-se uma íntima interação da hereditariedade na DHGNA e NASH. De fato, existe uma enorme variabilidade interétnica na predisposição à DHGNA. Recentes estudos de caso-controle demonstraram um papel de outras variantes genéticas implicadas na inflamação, sinalização de insulina, estresse oxidativo e fibrogênese na progressão da DHGNA (15, 29).

A resistência insulínica tem papel central no desenvolvimento da esteatose hepática, a perda da habilidade de inibir a síntese hepática de glicose, acarreta aumento da glicemia de jejum. Há evidências de alterações mitocondriais a partir da gestação, distúrbios herdados na fosforilação oxidativa vêm sendo relacionados à resistência insulínica no músculo esquelético dos filhos de pacientes com a diabetes do tipo 2 (20,16).

O diabetes mellitus tipo 2, caracterizado por maior resistência à insulina com resposta secretória inadequada, é depois da obesidade, o fator de risco que mais se correlaciona à presença de DHGNA, sendo visto inclusive formas mais graves de lesão histopatológica (1,3). O fígado tanto participa dos mecanismos fisiopatológicos do diabetes mellitus (DM) como sofre as consequências das alterações encontradas no metabolismo glicídico devido ser o sítio de produção e armazenamento de glicogênio, da gliconeogênese e da degradação de insulina (5,9).

Existem as complicações macro e microvasculares que podem surgir ao longo dos anos, reduzindo a qualidade e a expectativa de vida do paciente portador de DM. As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes diabéticos. Pacientes com DHGNA e diabetes mellitus compartilham vários mecanismos fisiopatológicos, como aumento da resistência à insulina, de citocinas circulantes e do estresse oxidativo (10,8).

O impacto da presença de DM preexistente no carcinoma hepatocelular (CHC) não está estabelecido, embora alguns estudos venham demonstrando maior incidência e pior prognóstico do CHC em pacientes diabéticos (14). Acredita-se que a hiperinsulinemia predispõe ao desenvolvimento de neoplasia em vários órgãos. Nos estados de resistência à insulina, ocorre ação maior da insulina no receptor IGF-1, levando à proliferação celular, incluindo focos pré-neoplásicos e inibição da apoptose (9,11).

A carcinogênese hepática poderia ser explicada por que em pacientes diabéticos as células hepáticas são ainda mais expostas a níveis elevados de insulina pelo fluxo portal (10, 27). Como a presença de DM está associada com formas mais graves de lesão histopatológica pela DHGNA, o desafio nos próximos anos será estabelecer medidas de intervenção que possam reduzir o risco de progressão da doença hepática neste grupo de pacientes (12, 15).

A síndrome metabólica, definida pela presença de obesidade central, aumento da circunferência abdominal acompanhadas de hipertensão arterial sistêmica, glicemia de jejum alterada e dislipidemia, tem importante associação com inflamação sistêmica e doença cardiovascular (13). Além disto, a síndrome metabólica e resistência insulínica são os principais fatores causais de esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Desta forma, não se deve estranhar a associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e risco cardiovascular, posto que os fatores de risco para ambas são comuns (11, 8).

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte em países desenvolvidos. Acometem principalmente indivíduos com mais de 60 anos, embora essas taxas de mortalidade tenham diminuído nas últimas décadas, permanece como responsável por cerca de um terço de todas as mortes em indivíduos maiores de 35 anos (18, 20).

O principal mecanismo patológico responsável pelas DCV é a aterosclerose, processo insidioso, caracterizada pela deposição de placas de gordura, geralmente associada a calcificações na camada íntima das artérias, que pode culminar com oclusão do sistema arterial coronariano, cerebrovascular e das artérias periféricas (16, 10).

A esteatose hepática parece estar relacionada ao maior risco cardiovascular, estudos com marcadores de risco, como espessura da íntima-média da carótida e escore de cálcio coronariano através de tomografia computadorizada, atestam risco cardiovascular aumentado em pacientes portadores de NASH (14,7).

A maior causa de morte nos portadores DHGNA são as DCVs, levando em consideração a sua alta prevalência na população e embora essa relação seja evidente, não há consenso em recomendar rastreamento de DHGNA em pacientes considerados de alto risco cardiovascular (17). Temos hoje que, na presença de DHGNA, a avaliação de risco cardiovascular está recomendada, porém necessita-se de evidência mais robusta que possa identificá-la como fator de risco independente para DCV passível de rastreamento populacional (9, 13).

A associação de SOP com estado de resistência à insulina, resultando em efeitos na saúde reprodutiva, metabólica e cardiovascular dos pacientes afetados, reacendeu o interesse a comunidade científica sobre esta condição

endócrina já que identifica um subgrupo de indivíduos que merece uma abordagem mais ampla e profunda do que apenas o tratamento dos eventos mais comuns como hirsutismo, acne e oligomenorreia (6, 10).

A insulina atua sinergicamente com o hormônio luteinizante (LH) aumentando a síntese de andrógenos por células da teca ovariana. Além disso, a insulina inibe a globulina de ligação a hormônios esteróides (SHBG) síntese pelo fígado, aumentando a quantidade de testosterona livre e biologicamente ativa na circulação. Pacientes com SOP geralmente têm hiperinsulinemia, a concentração de testosterona livre é aumentada mesmo se a quantidade total de a testosterona está dentro do limite superior da normalidade ou modestamente elevada (15, 9).

Nas crianças a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) foi descrita há três décadas, desde então, em virtude de sua associação com a obesidade infantil, tornou-se uma das principais causas de doença hepática na criança. Em virtude das perspectivas futuras em relação ao aumento da obesidade e da DHGNA na criança, estudos multicêntricos com uniformização de métodos poderão ser necessários para estimativa da doença na população mundial (12,17).

Na criança os fatores de risco relacionados à DHGNA são: ter idade superior a 10 anos, gênero masculino, presença de obesidade, resistência insulínica, hipertrigliceridemia, história pregressa de baixo peso ao nascer com rápida recuperação ponderal, além do consumo exagerado de frutose. A identificação precoce da DHGNA e a prevenção da obesidade, principal fator de risco, são importantes como medida preventiva para melhora da expectativa e qualidade de vida em crianças, as quais serão os futuros adultos (18, 14).

Tipicamente essas crianças e jovens possuem critérios diagnósticos para síndrome metabólica, mas não necessariamente todos os itens estão presentes. No entanto esta condição pode também estar associada com o uso de algumas medicações como esteroides anabolizantes, toxinas ambientais e outras doenças como apneia do sono, hipertireoidismo e síndrome dos ovários policísticos (9,19).

## Referências:

1. Abdennour M, Reggio S, Le Naour G, et al. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):898-907. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423338>. Acesso em: 12.junho.2019.
2. Anstee, Q. M., Reeves, H. L., Kotsiliti, E., Govaere, O., & Heikenwalder, M. (2019). From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 1. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/31028350>. Acesso em: 09.junho.2019.
3. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1652-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483546/>. Acesso em: 10.junho.2019.
4. Burra P, Germani G. Orthotopic liver transplantation in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(3):210-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514913>. Acesso em: 08.junho.2019.
5. Boursier, J. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 2016; 63, 764–775. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26600078>. Acesso: 18.junho.2019.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328–357. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28714183>. Acesso em: 03.junho.2019.
7. Cheah MC, McCullough AJ, Goh GB. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5:261–271. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28936407>. Acesso em: 03.junho.2019.
8. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547–1554. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125077>. Acesso em: 27.maio.2019.
9. Hossein Rafiei, Kosar Omidian, Brian Bandy. Dietary Polyphenols Protect Against Oleic Acid-Induced Steatosis in an in Vitro Model of NAFLD by Modulating Lipid Metabolism and Improving Mitochondrial Function. Nutrition Division, College of Pharmacy and Nutrition, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK S7N 2Z4, Canada; Published: 3 March 2019.



10. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *DigLiverDis*. 2017;49:471–483. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215516>. Acesso em: 02.junho.2019.
12. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, Leebeek FW, Hofman A, Stricker BH, Castera L, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*. 2016;63:138–147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171685>. Acesso em: 28.maio.2019.
13. Lanuza, F., Sapunar, J., & Hofmann, E. (2018). Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Revista médica de Chile*, 146(8), 894-901. Disponível em: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000800894](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000800894). Acesso em: 12.junho.2019.
14. Loomba, R. et al. Gut microbiome- based metagenomic signature for non- invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *CellMetab*. 2017; 25, 1054–1062. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467925>. Acesso em: 18.junho.2019.
15. Paola Dongiovanni, Luca Valenti A Nutrigenomic Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan 20122, Italy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(7), 1534; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18071534>. Acesso em: 14.junho.2019.
16. Pavanello, L. F., de Castro, G. R. W., de Sá, A. T., Schneider, D., Freitas, P. F., Schneider, I., ... & Pereira, I. A. (2016). A presença de dislipidemia é maior em pacientes com artrite reumatoide que tem esteatose hepática não alcóolica. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 44(2), 99-112. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/30/26>. Acesso em: 12.junho.2019.
17. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S; HCC-NAFLD Italian Study Group. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63:827–838. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599351>. Acesso em: 04.junho.2019.
18. Quentin M. Anstee, Helen L. Reeves, Elena Kotsiliti, Olivier Govaere, Mathias Heikenwalder. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. Doi: 10.1038 / s41575-019-0145-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028350>. Acesso em: 15.junho.2019.

19. Resende WB, Caetano CE, Nogueira AMOC, Santos SRX, Silva RDC, Nunes JE et al. Esteatose hepática em adolescentes obesos. *Rev Bras Promoção Saúde*, Fortaleza, 27(1): 131-139, jan./mar., 2014. Disponível em: <http://www.bioline.org.br/pdf?bh14035>. Acesso em: 13.junho.2019.

20. ROMANOWSKI Mariana Drechmer, PAROLIN Monica Beatriz, FREITAS Alexandre C T, PIAZZA Mauri J, BASSO Jorgete, URBANETZ AlmirA. PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND ITS CORRELATION WITH METABOLIC SYNDROME. *Arq. Gastroenterol.* [Internet]. 2015 June; 52( 2 ): 117-123. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032015000200117&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032015000200117&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032015000200008>. Acesso em: 10.junho.2019.

21. Sepideh A, Karim P, Hossein A, et al. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35(6):500-505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430826>. Acesso em: 18.junho.2019.

22. Souto, K. E. P. (2017). 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. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/170935>. Acesso em: 10.junho.2019.

23. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:677–684. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860094/>. Acesso em: 04.junho.2019.

24. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2014;57(5):878-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407920>. Acesso em: 09.junho.2019.

26. Tyler J Severson, Siddesh Besur, Herbert L Bonkovsky. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. Department of Gastroenterology and Hepatology, Wake Forest University NC Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC 27157, United States. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27547017>. Acesso em: 17.junho.2019.

27. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78. e5; quiz e14-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865049>. Acesso em: 13.junho.2019.

28. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046131>. Acesso em: 11.junho.2019.
29. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930295>. Acesso em: 15.junho.2019.
30. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *DeutschesArzteblattinternational*. 2014;111(26):447- 52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25019921>. Acesso em: 13.junho.2019.
31. Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;15(8):461-478. doi: 10.1038/s41575-018-0014-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844588>. Acesso em: 14.junho.2019.
32. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014;46(4):352–6.
33. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010;285(9):6706–15.

*Nayra Cristina da Silva Melo  
Adriana Alves de Meneses Delevedove*

A definição da doença gordurosa não alcoólica (DHGNA) envolve um conjunto de disfunções que possuem em comum a esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), naquelas pessoas que não ingerem álcool ou ingerem em pequena quantidade. A DHGNA pode variar de uma esteatose simples até uma esteatohepatite que leva a fibrose e conseqüentemente a cirrose.

O estudo diagnóstico da DHGNA tem alguns passos a serem seguidos e para que se confirme a hipótese deve incluir: anamnese, exame físico, exames laboratoriais, exames de imagem, exames auxiliares. Se faz necessário, também excluir outras doenças que podem levar a esteatose hepática, alguns exemplos são o consumo de álcool excessivo, uso de medicações, hepatite viral e distúrbios hereditários;

Diagnosticar a DHGNA pode ser um processo demorado pois a sintomatologia é inespecífica. Como a doença está intimamente associada à doenças da síndrome metabólica o paciente pode ter sintomas ligados à doença de base como fadiga, mal-estar, fraqueza, desconforto abdominal. O paciente procura atendimento médico por outros motivos e um dos achados acidentais é a hepatomegalia que pode estar presente em 50% dos indivíduos e aumenta a incidência para mais de 90% quando é um achado feito pela ultrassonografia.

Deve-se suspeitar de uma possível DHGA sendo necessário pedir exames para descartar sua presença naqueles pacientes que tenham enzimas hepáticas (AST e ALT) e gama-GT previamente alterados associados a presença de alguns elementos como:

- Obesidade
- diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada
- síndrome metabólica diagnosticada
- AST/ALT elevados cronicamente, sem outro motivo
- resistência à insulina

Durante a anamnese é necessária uma investigação detalhada sobre os antecedentes. O consumo de álcool constitui uma informação primordial para seguir com a hipótese diagnóstica. Há um limiar de consumo de álcool de <30g/dia para homens e <20g/dia para mulheres, onde até esse nível de consumo pode ser considerado DHGA.

Até o presente momento, os métodos diagnósticos não invasivos não são capazes de fazer o diagnóstico concreto de DHGNA. O aumento das transaminases não é específico e, por isso, a dificuldade de diferenciar a esteatose hepática de esteatohepatite. Logo, quando essa diferenciação é necessária, deve-se realizar a biópsia, que é um método invasivo usado para confirmar diagnóstico de DHGNA além de investigar o grau de inflamação e estadiar a fibrose. A biópsia também tem valor diagnóstico.

### **Exames laboratoriais**

A dosagem das enzimas hepáticas são importantes marcadores de lesão hepática que auxiliam no diagnóstico e na evolução da doença. As transaminases hepáticas AST e ALT costumam estar normais em pacientes com esteatose simples. Quando estão aumentadas não costumam se elevar 4 vezes o valor de referência. A relação AST/ALT na DHGNA costuma ser <1, se o resultado for >2 provavelmente se trata de uma doença hepática alcoólica.

Agama-glutamil-transpeptidase (gama-GT), uma enzima encontrada no interior dos hepatócitos e células epiteliais da vesícula biliar é uma marcadora sensível de lesão hepatobiliar, porém é de pouca especificidade pois pode estar alterada por outros motivos (doenças sistêmicas, medicamentos, álcool).

Assim como as transaminases, a gama-GT também não aumenta mais de 4 vezes do limite superior do valor de referência.

A fosfatase alcalina é uma enzima cuja sua maior concentração está no fígado e nos ossos. É uma enzima importante na investigação pois ela não se eleva consideravelmente na DHGNA, seus níveis aumentam até 2 vezes o valor de referência. Por isso, deve-se ficar atento pois se ela aumentar além desse valor a suspeita passa a ser de doença biliar ou de neoplasia no parênquima hepático.

Outros marcadores de função hepática como a albumina, TAP e bilirrubinas são importantes principalmente para estimar a gravidade da doença, porém sem grande valor diagnóstico.

Durante a investigação é de extrema importância solicitar exames para identificar e até mesmo controlar as doenças de base. Glicemia de jejum, insulina, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicérides) identificam fatores de risco e auxiliam na concretização da síndrome metabólica. Também é necessária a investigação de hepatites virais através da dosagem de HBsAg e anti-HCV.

Alguns estudos mostram que a ferritina e a saturação de transferrina podem estar elevadas. Nesse caso, deve-se prosseguir investigação para hemocromatose genética e considerar biópsia hepática para investigar concentração de ferro no fígado e excluir lesão hepática e fibrose em um paciente com suspeita de DHGNA cursando com aumento ferritina sérica. A maioria dos casos de cirrose cursam com a ferritina elevada persistentemente. É importante destacar que se caso a ferritina esteja elevada porém a saturação de transferrina esteja normal, deve ser descartada esteato-hepatite não alcoólica.

Os auto anticorpos séricos (ANA ou ASMA) normalmente estão elevados na DHGNA mas não estão associados a lesões histológicas avançadas. Altos títulos associados a características que sugerem doença hepática autoimune, deve ser feita uma investigação mais completa sobre a doença autoimune.

Os testes biológicos diretos estão relacionados à degradação e síntese da matriz extracelular como o colágeno, laminina, ácido hialurônico, metaloproteínases e citoqueratina – 18 (CK18).

Biomarcadores também podem ajudar na investigação de presença da esteato-hepatite em pacientes com DHGNA avaliando o grau de apoptose hepática. Os níveis de fragmentos circulantes de CK18 se apresentam aumentados nesses pacientes. Foi constatado que os níveis plasmáticos de CK18 tem alta sensibilidade (78%) e alta especificidade (87%).

Na tabela 1 é possível verificar os exames laboratoriais necessários para investigação de DHGNA.

**Tabela 1.** Exames laboratoriais para avaliação mínima da DHGNA

---

<b>Exames laboratoriais</b>
<b>AST e ALT</b>
<b>Gama-GT</b>
<b>Bilirrubina</b>
<b>Fosfatase alcalina</b>
<b>Albumina e TAP</b>
<b>Perfil lipídico e glicemia de jejum</b>
<b>Autoanticorpos</b>
<b>Hemograma, ferritina e saturação de transferrina</b>
<b>HBsAg, anti-HCV</b>

### **Exames de imagem**

São utilizados alguns métodos de imagem que auxiliam no diagnóstico de DHGNA, entre eles estão a ultrassonografia de abdome, a ressonância magnética, tomografia computadorizada, elastografia transitória.

O ultrassom constitui o método de escolha por ser mais simples e prático para o diagnóstico de DHGNA, principalmente quando a esteatose ultrapassa os 30% tendo uma especificidade de mais de 90%. Contudo, há controvérsias, em pacientes obesos ou naqueles com pouca infiltração gordurosa no fígado o ultrassom não é confiável pois não fornece dados quantitativos e, por isso tem baixa sensibilidade nesses casos.

A tomografia computadorizada possui uma boa acurácia e apresenta diagnóstico quantitativo. Seu uso é limitado pela emissão de radiação ionizante.

A ressonância magnética é uma das técnicas com maior acurácia na atualidade, ela consegue detectar a gordura no fígado em uma quantidade inferior a 0,5%. É indicada principalmente quando há necessidade de diferenciar esteatose hepática focal de nódulos malignos no fígado. Apesar de ser um exame altamente específico existem algumas limitações como o seu alto custo, o tempo gasto do pedido do exame até a sua realização fazendo com que o seu uso na prática seja limitado.

A elastografia transitória que é avaliada pelo FibroScan tem a finalidade de medir a rigidez hepática de uma maneira não invasiva e indolor, foi desenvolvida para ser uma alternativa à biópsia. Tem sucesso na identificação de fibrose avançada com alta sensibilidade e especificidade, especialmente nas pessoas que apresentam hepatite B e hepatite C, no entanto apresenta falha em indivíduos com Índice de massa corpórea aumentado.

É importante salientar que a associação dos testes laboratoriais com testes físicos como a elastografia, pode ser a melhor forma de avaliar a DHGNA e a fibrose hepática.

#### ✓ **Escores**

O NAFLD Fibrosis score (NFS) pode auxiliar no diagnóstico e no estadiamento de pacientes com DHGNA. O NFS analisa seis variáveis: a idade, a hiperglicemia, a contagem de plaquetas, a albumina, a relação



AST/ALT e o IMC. É utilizada uma fórmula matemática para serem calculados todos os itens. Valores menores que -1.455 descartam fibrose avançada, valores entre -1,455 e 0,676 tem possibilidade de fibrose avançada e valores maiores que 0,676 tem alta probabilidade de fibrose avançada. Para ser utilizado, o NFS requer apenas exames laboratoriais além de ser utilizado facilmente.

O Enhanced Liver Fibrosis (ELF) avalia o dano hepático através da análise do exame de sangue. É um teste que utiliza um algoritmo de três biomarcadores presentes no sangue, são eles ácido hialurônico, inibidor da matriz tecidual de metaloproteinase 1 e peptídeo amino terminal do prócolágeno III. O resultado do teste é colocado em um escore, sendo o teste de melhor custo-efetivo na identificação de fibrose avançada (estágios 3 e 4).

#### ✓ **Biópsia**

A biópsia hepática é o padrão-ouro para a caracterização histológica da DHGNA identificando as diferentes formas de apresentação da doença. Por ser um método invasivo e de alto custo e por acarretar alguma morbidade deve ser realizado naqueles que terão mais benefícios no diagnóstico específico, terapêutica e prognóstico. Pela elevada prevalência de DHGNA se torna inviável realizar biópsia em todos os pacientes assim, apesar de a biópsia ser o padrão-ouro para o diagnóstico é recomendado iniciar a investigação por métodos não invasivos.

A biópsia hepática é recomendada principalmente para o diagnóstico e estadiamento de pacientes com DHGNA com risco aumentado de desenvolver esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e fibrose avançada. Deve ser indicada também quando existir etiologias para doenças crônicas do fígado que não possam ser excluídas sem uma biópsia. Outras indicações estão descritas na tabela 2.

A biópsia não é indicada para aqueles pacientes que possuem esteatose hepática detectada em exame de imagem mas com as enzimas hepáticas normais e sem sintomas.

Tabela 2. Indicação para biópsia hepática.

Quando há suspeita de fibrose avançada sugerida pela sorologia e/ou elastografia

Quando enzimas hepáticas estão aumentadas e a ultrassonografia para esteatose é positiva

Quando é necessário determinar a gravidade da doença, se os métodos não invasivos são inconclusivos

Quando o paciente tem DHGNA associada a doença crônica e tem testes positivos para risco metabólico (resistência à insulina e esteatose no ultrassom)

Quando há necessidade de diagnóstico diferencial de outras doenças hepáticas crônicas em pacientes com DHGNA

Quando as enzimas hepáticas (AST/ALT) permanecem elevadas por mais de 3 meses

Quando o paciente tem síndrome metabólica não controlada e função hepática alterada permanente por mais de 6 meses

Dentre algumas desvantagens da biópsia está a invasividade, a possibilidade de um erro de amostragem e avaliação histológica com variabilidade intra e interobservador (Figura 3).

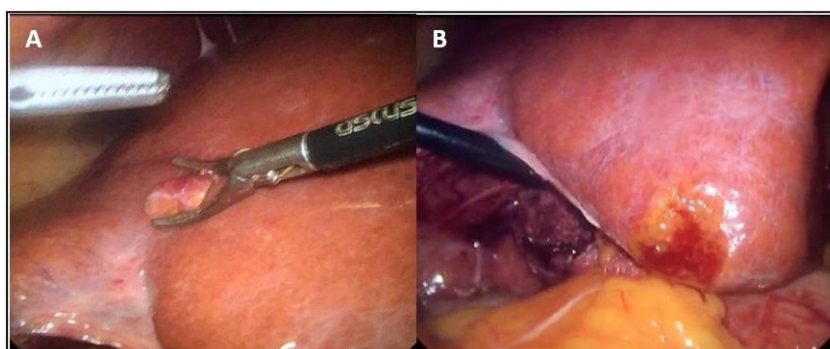


Figura 3: A e B são imagens de um fígado esteatótico por condições multifatoriais, excluindo-se alcoolismo, captada através de uma vídeolaparoscopia, cortesia da Dra. Adriana Meneses, cirurgiã do aparelho digestivo.

Existem várias propostas para a classificação histológica, a mais recente é a do Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network (NASH-CRN), que tem o intuito de distinguir uma esteatose simples de EHNA usando para o diagnóstico de EHNA, os seguintes parâmetros: esteatose (0-3), balonização (0-2) e inflamação lobular (0-3). O diagnóstico de EHNA é feito quando o escore é superior ou igual a 5. Os critérios NASH-CRN estão mais bem descritos na tabela 3.

As sociedades brasileiras de hepatologia (SBH) e de patologia (SBP) consideram os parâmetros histológicos: esteatose hepática, balonização hepatocelular, inflamação lobular e fibrose. Recomendam a seguinte classificação:

- Esteatose isolada
- Esteatohepatite (EHNA) quando estiver presente esteatose (macrovesicular) e balonização hepatocelular ou esteatose (macrovesicular) e fibrose perissinusoidal acentuada na zona 3 dos hepatócitos.

**Tabela 3.** Classificação histológica segundo NASH-CRN

<b>GRAU 1 (leve)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esteatose macrovesicular predominante</li> <li>- Balonização ocasional (zona 3 dos hepatócitos)</li> <li>- Inflamação lobular disseminada leve aguda (polimorfonucleares) e crônica (células mononucleares)</li> <li>- Inflamação portal (nenhuma ou leve)</li> </ul>
<b>GRAU 2 (moderado)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esteatose micro e macrovesicular</li> <li>- Balonização óbvia (na zona 3 dos hepatócitos)</li> <li>- Inflamação Lobular polimorfos e/ou fibrose pericelular, inflamação crônica leve</li> <li>- Inflamação portal (moderada a grave)</li> </ul>

<b>GRAU 3 (grave) (Esteatohepatite evidente)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esteatosepanacinar (esteatose mista normalmente)</li> <li>- Balonização importante (zona 3 dos hepatócitos)</li> <li>- Inflamação lobular aguda e crônica disseminadas(polimorfonucleares, áreas de balonização e fibrose Peri sinusoidal)</li> <li>- Inflamação portal (leve a moderada)</li> </ul>
--	---

Em 1992, foi criada uma escala para classificação da extensão da esteatose hepática para ser usada nas biópsias, os critérios de Brunt e colaboradores estão na Tabela 4.

Ainda há uma certa divergência sobre qual classificação usar. A NASH-CRN é mais recomendada por ser uma atualização mais nova e ser uma classificação utilizada por convenção no mundo todo. A de Brunt et al é uma classificação confiável apesar de possuir menos critérios histológicos alguns estudos enfatizam que essa classificação ainda é utilizada em alguns lugares por ter uma classificação quantitativa de comprometimento dos hepatócitos.

**Tabela 4.** Escala para classificação da extensão da esteatose hepática segundo os critérios de Brunt, et al (1992).

<b>Escala</b>	<b>Grau de esteatose</b>
<b>0 (zero)</b>	Sem evidência de esteatose macrovesicular
<b>1</b>	Esteatose macrovesicular em mais de 33% dos hepatócitos
<b>2</b>	Esteatose macrovesicular em 33-66% dos hepatócitos
<b>3</b>	Esteatose macrovesicular em mais de 66% dos hepatócitos

Se faz necessário estadiar a fibrose em EHNA, sendo o critério mais recente o de Kleiner e colaboradores, mostrado na Tabela 5. Para meios de comparação, Brunt et al também possui uma classificação para estadiamento

da fibrose, porém, novamente, possui menos critérios e os estágios são classificados de 0 a 4, segue critérios na tabela 6.

**Tabela 5:** Escala para classificação da extensão da esteatose hepática segundo os critérios de Kleiner.

<b>Estágio da fibrose em EHNA</b>	<b>Estágio</b>
Não há fibrose	0
Fibrose leve, perissinusoidal zona 3	1a
Fibrose moderada, perissinusoidal zona 3	1b
Somente fibrose periportal/portal	1c
Fibrose perissinusoidal zona 3 e periportal/portal	2
Fibrose em ponte	3
Cirrose	4

Quanto ao rastreamento familiar vários estudos enfatizam que portadores de DHGNA não é recomendado a investigação mesmo naqueles com grau de parentesco próximo. Em pacientes com alto risco de desenvolver DHGNA as indicações de rastreamento ainda não estão bem definidas.

**Tabela 6.** Estadiamento da fibrose Brunt et al. (adaptado)

<b>Tecido</b>	<b>Estágio</b>
Sem evidência de fibrose	Estágio zero
Zona 3 perivenular, Fibrose Peri sinusoidal ou Peri celular, Focal ou extensa	Estágio 1
Assim como o estágio 1 com a fibrose focal ou estenda mais acentuada	Estágio 2
Fibrose em ponte focal ou extensa	Estágio 3
Cirrose	Estágio 4

Pacientes já diagnosticados com cirrose ou grau de fibrose na EHNA maior ou igual a 3 a monitorização para varizes esofágicas é necessária. Em portadores de DHGNA/EHNA há uma pequena possibilidade de desenvolver carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose. Ainda não há indícios suficientes para orientação de rastreamento de carcinoma hepatocelular nos pacientes com EHNA. Aquela com cirrose associada a EHNA e aqueles com outras doenças hepáticas, devem ser introduzidos no rastreamento de carcinoma hepatocelular

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial deve ser feito no início da investigação de DHGNA. Devem ser excluídas as principais causas de doenças hepáticas. Tais doenças com seus respectivos meios de diferenciação são:

- Hepatite B (HBsAg)
- Hepatite C (anti-HCV)
- Hepatite auto-imune (auto-anticorpos:antinúcleo, antimúsculo, antimitocôndria e anti-LKM)
- Doença de wilson( ceruloplasmina, cobre sérico e urinário)
- Deficiência de alfa 1 antitripsina(dosagem de alfa 1 antitripsina)
- Hemocromatose (ferritina e saturação de transferrina)

### **Referências:**

1. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., ... &Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholicfatty liverdisease: PracticeGuideline by the American Association for the Study of LiverDiseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005-2023. [Acesso em 27 mai 2019]; Disponível em:

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.25762>

2. da Veiga Ued, F., de Souza, M. C., Maluf, A. R. L., &Weffort, V. R. S. (2015). Alterações antropométricas, bioquímicas e de variáveis da síndrome metabólica entre crianças e adolescentes obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica.

Rev Med Minas Gerais, 25(4), 529-536. [Acesso em 02 jun 2019]; Disponível em:  
<http://www.rmmg.org/exportar-pdf/1867/v25n4a10.pdf>

3. do Nascimento, J. H. R., Soder, R. B., Epifanio, M., & Baldisserotto, M. (2015). Acurácia do ultrassom, utilizando a técnica computadorizada, na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos e eutróficos, comparativamente com a ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*, 48(4), 225-232. [Acesso em 10 jun 2019]; Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842015000400008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842015000400008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

4. Dutra, J. D. M. (2017). Relação entre níveis séricos de vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica. Minas Gerais. Dissertação [Mestrado em saúde do adulto] – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de medicina. 2017. [Acesso em 10 jun 2019]; Disponível em:  
[http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-ARUJFX/mestrado\\_jeniffer\\_danielle\\_machado\\_dutra.pdf?sequence=1](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-ARUJFX/mestrado_jeniffer_danielle_machado_dutra.pdf?sequence=1)

5. Gobato, A. O., Vasques, A. C. J., Yamada, R. M., Zambon, M. P., de Azevedo Barros-Filho, A., & Hessel, G. (2014). Indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal como preditores da esteatose hepática em adolescentes obesos. *Revista Paulista de Pediatria*, 32(2), 230-236. [Acesso em 06 jun 2019]; Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822014000200230&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000200230&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

6. Kwak, M. S., & Kim, D. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *The Korean journal of internal medicine*, 33(1), 64. [Acesso em 27 mai 2019]; Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822014000200230&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000200230&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

7. Labrecque D et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica [internet]. Eua: World

GastroenterologyOrganisation; 2012. 30 p. [Acesso em 10 jun 2019]; Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-portuguese-2012.pdf>

8. Monteiro, M. L. G. D. R. (2015). Padrões hemodinâmicos hepáticos na esteatose não alcoólica: avaliação pela ultrassonografia com doppler e estudo histológico. Minas Gerais. Dissertação [pós-graduação em ciências da saúde]. Faculdade de medicina da universidade estadual de Uberlândia. 2015. [Acesso em 10 jun 2019]; Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/12830/1/PadroesHemodinamicosHepaticos.pdf>

9. Souto, K. E. P. (2017). 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. Rio Grande do Sul. Tese [Doutorado em ciências cirúrgicas]. 2017. [Acesso em 12 jun 2019]; Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/170935/001052856.pdf?sequence=1>



## Capítulo 5 - Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

---

*Eduarda Matozinho*

*Aline Luiza Ribeiro*

*Paula Paiva Alves*

*Tainara Ribeiro Lima*

*Ana Carolinne Alves Mariano*

*Adriana Alves de Meneses Delevedove*

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), como já foi discutida anteriormente trata-se de uma alteração na morfologia e função do fígado, sendo uma enfermidade multifatorial, de amplo espectro e alto potencial evolutivo. Um dos principais fatores na patogênese decorre de hábitos alimentares inadequados, tais como uma alta ingestão de alimentos ricos em triglicérides, colesterol e até mesmo a maior ingestão de carboidratos, que resultam em esteatose hepática, e conseqüente DHGNA. Essa é a principal enfermidade responsável pelo dano hepático crônico em nível mundial, com aumento de sua incidência de forma paralela ao aumento constante da obesidade. Pelo fato de correlacionar-se fortemente com a obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia e a diabetes tipo 2, o tratamento não medicamentoso e medicamentoso visam controle dos fatores de risco que podem levar a essas doenças.

A Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática (AASLD) recomenda a modificação do estilo de vida para todas as DHGNA pacientes, tratamento farmacológico apenas para EHNA confirmada por biópsia e cirurgia bariátrica em indivíduos selecionados previamente.

## 5.1. Tratamento Não Medicamentoso da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.

A DHGNA é considerada o componente hepático da síndrome metabólica (SM), assim estratégias de tratamento para componentes individuais da SM (como obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial) devem ser aplicadas.<sup>4</sup> Sendo importante foco no controle da glicemia, pressão arterial, triglicérides e do colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o objetivo de tratar a doença hepática assim como as comorbidades metabólicas eventualmente existentes.

As modificações do estilo de vida que consistem em mudança do padrão alimentar, exercício físico e perda de peso devem ser prioritárias na terapêutica da DHGNA e esteato-hepatite não alcoólica (NASH).(1,2,3) Esses pacientes possuem componentes biopsicossociais que obstaculizam aderência ao tratamento não medicamentoso, principalmente quando associadas as síndrome metabólica e resistência insulínica, como consequência dificulta a correção de seus distúrbios enquanto portador de uma doença multifatorial.<sup>1</sup>

Estudos demonstram que a perda de 3 a 5 % de peso é a chave para a melhoria nas características histopatológicas da NASH, com benefícios na DHGNA. Já uma redução mais importante de 7% no peso corporal está associada com uma melhora histológica significativa.<sup>5</sup> Por fim, reduções de peso de 7%-10% podem induzir uma resolução da maioria das características histopatológicas da NASH incluindo melhora da fibrose, em pelo menos um estágio. (1,2,3,7)

### ✓ Padrão Alimentar

A modificação dietética desempenha um papel crítico na redução de peso. Embora não exista uma única dieta DHGNA para todos os indivíduos com esta doença, a evidência acumulada sugere que uma dieta hipocalórica, com baixo teor de açúcar e baixo teor de gordura, contendo alimentos bioativos funcionam melhor.<sup>12</sup> Pelo contrário, a dieta de estilo ocidental, rica em alimentos fritos, carnes vermelhas e processadas, açúcar refinado e cereais, laticínios integrais, confeitaria, bolos, biscoitos e molhos representa um grande risco para DHGNA e, portanto, deve ser evitado.<sup>(11)</sup>

Planos alimentares com restrição de calorias estão associados à diminuição da esteatose hepática e melhoria do risco cardiovascular<sup>2</sup>. Caloria é definida como a representação métrica de energia produzida pelos nutrientes quando metabolizados pelo organismo. Carboidratos, proteínas e gorduras, também chamados de macronutrientes, são os principais grupos fornecedores de calorias. Os carboidratos e as proteínas, quando totalmente metabolizados no organismo, geram 4kcal de energia por grama, enquanto as gorduras, 9kcal. (8)

Recomenda-se a diminuição da ingestão de calorias em pelo menos 30%, ou redução de aproximadamente 500 a 1.000 kcal/dia, do gasto energético total (GET) visando melhoria na esteatose.<sup>1</sup> O cálculo do GET pode ser realizado de maneira prática considerando 20kcal a 25kcal/kg por peso atual/dia. Não é recomendado utilizar dietas inferiores a 800kcal, por não demonstrarem efetividade na redução de peso. As diretrizes atuais de tratamento de síndrome metabólica, recomendam a ingestão dietética de colesterol menor que 200 mg/dia e gordura total menor que 25% a 35% do total de calorias/dia. (9)

A dieta mediterrânea tem mostrado benefícios, caracterizada por maior ingestão de azeite, nozes, frutas e legumes, vegetais e peixe, ou seja, alimentos ricos ácidos graxos monoinsaturados e ômega-3 ácidos graxos poli-insaturados, que devem compor 40% das calorias diárias consumidas. Além do consumo reduzido de carne vermelha, carnes processadas, massas e doces, isto é, uma redução da ingestão de açúcares e carboidratos simples, representando no máximo 40% das calorias diárias ingeridas. Um estudo que comparou por 6 semanas padrões dietéticos, observou melhora significativa na esteatose hepática no grupo que manteve o padrão da dieta mediterrânea, embora não houvesse alteração na perda de peso. (1)

A Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas, ressalta a necessidade de rigorosos estudos prospectivos de longo prazo associados a exames histopatológico antes de recomendações definitivas serem realizadas em relação a proporções específicas de macronutrientes.<sup>1</sup> Já as Associações Europeias para Estudo do Fígado, da Diabetes e da Obesidade no que diz respeito composição de macronutrientes, recomendam *“low-to-moderate fat intake and a moderate-to-high carbohydrate intake or low-carbohydrate ketogenic diets or high-protein diets.”* (2)

A perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática, seja somente através da dieta hipocalórica isolada ou em conjunto com exercícios físico regular. Estudos demonstram que uma combinação de dieta hipocalórica (redução diária de 500-1.000 kcal) e exercício de intensidade moderada corrobora para uma perda de peso mais eficaz e a manutenção do peso por mais tempo. (2) Assim, o seguimento dietético e de exercícios é altamente recomendado para pacientes com DHGNA principalmente para atingir metas de perda de peso, visando tratamento adequado e remissão da doença. No entanto, mais estudos que avaliam a eficácia de combinação dieta e exercício associados na DHGNA são necessários.

Um estudo de acompanhamento conduzido em indivíduos saudáveis não obesos, a administração de 20% a 35% das calorias da sacarose por 30 dias, resultou na elevação das enzimas hepáticas alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), entre 27% dos indivíduos, e uma análise de seguimento subsequente revelou que a disfunção hepática é o resultado de ingestão excessiva de calorias e frutose. (16)

Os açúcares mais comuns da nossa dieta diária são sacarose, frutose e glicose. Entre eles, a frutose é um açúcar monossacarídeo de sabor adocicado e encontrado principalmente em frutas e alguns vegetais, as fontes mais ricas de frutose são o mel, as tâmaras, as passas e o melaço. (17)

Embora a frutose seja uma glicose simples semelhante a carboidrato, ela é mais lipogênica que a glicose. Além disso, a absorção e o metabolismo da frutose são completamente diferente do da glicose. Frutose entra passivamente a partir do lúmen intestinal para o sangue via transportador de glicose 5 (GLUT5), que é o único transportador específico para frutose, no fígado, a frutose entra na via glicolítica, onde é rapidamente metabolizada, para realizar esta metabolização há a necessidade do uso e ativação de energia da própria célula. Devido à ativação desta, o ATP celular é usado principalmente para a fosforilação da frutose e resulta em altos níveis celulares de adenosina monofosfato (AMP), que por sua vez ativam a AMP deaminase, responsável pela formação de ácido úrico que exerce efeito deletério não apenas no tecido hepático, mas também nos tecidos extra-hepáticos. (17,18)

Estudo transversal de 427 pacientes com DHGNA confirmada por biópsia demonstrou que a ingestão de sete ou mais doses de açúcar por

semana está associada a fibrose, inflamação e balão hepatocelular significativamente mais elevados. (19)

Embora as meta-análises de dados não tenha associação entre o consumo de frutose e o desenvolvimento da DHGNA, até o momento os dados epidemiológicos e estudos clínicos demonstraram claramente que o consumo elevado de frutose (majoritariamente na forma de HFC) é o principal fator na causa da DHGNA e suas complicações associadas. Além disso, estes efeitos são ainda substanciados por vários modelos experimentais, que demonstraram que a frutose e o açúcar lipogênico, induz alterações hepáticas de DHGNA, incluindo esteatose hepática, EHNA, fibrose, cirrose e outras complicações associadas, como aumento da adiposidade, resistência à insulina etc. (20)

#### ✓ **Quercetina**

A quercetina, um membro da família dos flavonóides, é encontrada em vários vegetais, como cebola, pimentão e aspargos.

É conhecida como potente eliminador de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que a confere propriedade antioxidante. Em estudos com modelos de ratos com NASH, a suplementação de quercetina por 4 semanas diminuiu os níveis da proteína CYP2E1 e de EROs mediados por ela, além de ter prevenido a lesão hepática induzida por CCl<sub>4</sub>, diminuindo os níveis hepáticos de malondialdeído, um produto de peroxidação lipídica, bem como aumentando as atividades de enzimas antioxidantes, como a GPX e SOD total no fígado. Além de sua capacidade antioxidante, estudos sugerem que a quercetina diminui o acúmulo de lipídios hepáticos e também demonstrou anti-inflamatórios e anti-fibróticos, exercendo efeito protetor no desenvolvimento da DHGNA, devendo ser recomendada no plano alimentar desses pacientes. A quercetina também pode ser considerada como alternativa boa e segura para o tratamento do carcinoma hepatocelular devido às suas atividades biológicas de indução da apoptose celular na hepatocarcinogênese. (13).

Outros polifenóis antioxidantes naturais como a quercetina são a curcumina, a genisteína e o éster fenetílico do ácido caféico.

### ✓ **Epigallocatequina-3-O-Gallate**

A epigallocatequina-3-O-galato (EGCG) é a substância natural da classe das catequinas de maior abundância no chá verde, chegando a representar cerca de 50% do total das catequinas encontradas no chá.

Possui potente atividade antioxidante, uma vez que melhora da capacidade mitocondrial de prevenir a geração de EROs, e hipolipemiante, aumentando os níveis de fosforilação da proteína quinase  $\alpha$  ativada por AMP e diminuindo a Acetil-CoA carboxilase, o que auxilia na diminuição da lipogênese. (13).

Os efeitos preventivos do EGCG no desenvolvimento da DHGNA são também atribuídos aos seus efeitos anti-fibróticos e anti-inflamatórios, através da inibição de genes fibrogênicos e interleucinas, bem como o seu papel na melhoria da sensibilidade à insulina, aumentando a sensibilidade à insulina no músculo esquelético.

### ✓ **Silimarina**

Silimarina é um composto extraído do fruto da *Silybum marianum*, que apresenta propriedades anti-inflamatórias, de imunomodulação e de prevenção de fibrose, impedindo a peroxidação dos lipídios da membrana celular e das organelas dos hepatócitos por meio da inativação da enzima MAPK e bloqueio da translocação da proteína NF- $\kappa$ B, reduzindo a citotoxicidade, a necrose celular, o estresse oxidativo e os níveis de fibrose.<sup>13</sup>

Além disso, a silimarina é capaz de reduzir o acúmulo de gordura no fígado, a inflamação lobular e a gordura sérica, bem como melhorar teste de tolerância à insulina em ratos com NASH, após o tratamento por 6 a 12 meses. O tratamento com silimarina por 4 semanas em camundongos com obesidade induzida por dieta mostrou uma clara melhora nos níveis plasmáticos de triglicérides, LDL e HDL, bem como na melhora do acúmulo lipídico intra-hepático. Estudos in vivo recentes mostraram ainda efeitos preventivos ou terapêuticos da silimarina no câncer de fígado.<sup>13</sup>

Em resumo, a silimarina é uma das moléculas mais promissoras utilizáveis na terapia de DHGNA que atua em múltiplos alvos terapêuticos e tem um alto perfil de segurança.

### ✓ **Naringenina**

A Naringenina é um polifenol da classe dos flavonóides, encontrada principalmente em frutas cítricas como tangerina, laranjas e limões.

Tem sido relatado recentemente que a naringenina possui efeitos anti-inflamatórios inibindo o recrutamento de leucócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, e reduzindo o estresse oxidativo. No fígado, a naringenina atenua a inflamação e fibrose hepática pela ativação de uma via mediada por Nrf2 em ratos, portanto, tem efeitos benéficos em patologias como fibrose hepática e cirrose. (13)

Estudos epidemiológicos têm demonstrado ainda que a naringenina possui efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose em células humanas com hepatocarcinoma, além de induzir potencial antimetastático em células de câncer hepático e pancreático. (13)

### ✓ **Cúrcuma**

Cúrcuma é uma planta herbácea membro da família do gengibre (Zingiberaceae). Da sua raiz seca e moída se obtém o açafrão-da-terra, uma especiaria utilizada no preparo de medicamentos.

A cúrcuma atua a nível molecular nos fatores de transcrição, enzimas, mediadores inflamatórios, proteínas quinases, proteínas de resistência a drogas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, receptores, proteínas reguladoras do ciclo celular, proteínas de sobrevivência celular, quimiocinas e receptores de quimiocinas.(13)

Estudos em animais sugeriram que ela pode ser ativa contra doenças como diabetes, obesidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos, e câncer, bem como doenças crônicas. Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são os dois principais mecanismos que explicam a maioria dos seus efeitos, uma vez que ela pode eliminar diferentes formas de radicais livres, como EROs e nitrogênio, pode modular a atividade das enzimas glutatona, catalase e superóxido dismutase ativas na neutralização de radicais livres, e também pode inibir enzimas geradoras de EROs, como lipoxigenase, ciclooxigenase e xantina-hidrogenase oxidase. Além disso, a cúrcuma é um composto que atua em vários aspectos da síndrome metabólica, melhorando a sensibilidade à

insulina, suprimindo a adipogênese e reduzindo a pressão arterial elevada.<sup>13</sup>

✓ **Pirroloquinolina quinona**

A Pirroloquinolina quinona (PQQ) desempenha função multifatorial no crescimento e desenvolvimento de células pluripotentes pela ativação de vias de sinalização que estão diretamente envolvidas no desenvolvimento e função do metabolismo energético celular, como o eixo das sirtuínas.

Em pacientes com dieta rica em PQQ, foi evidenciado o aumento da produção de substratos de defesa antioxidante levando a diminuição da evidência histológica de lesão hepática, diminuição de produtos de peroxidação lipídica e estímulo às vias de sinalização para reverter a esteatose hepática, o que demonstra sua importância na terapia de DHGNA. (13)

✓ **Destino metabólico de PUFA de cadeia longa n-3: mediadores lipídeos bioativos**

Os mediadores lipídicos são um tipo de lipídios que são produzidos endógena / localmente em resposta a estímulos fisiológicos por reações enzimáticas. Os PUFAs ligados à membrana de n-6 e n-3 servem como substratos para a produção desses mediadores lipídicos, quando os PUFAs são liberados no citoplasma, a partir dos fosfolipídios da membrana, pela ação da (s) fosfolipase (s).

Com a ação das ciclooxigenases (COX) e lipooxigenases (LOX), esses PUFAs citoplasmáticos de cadeia longa são rapidamente convertido em vários mediadores lipídicos. Além disso, os mediadores lipídicos bioativos são considerados como moléculas de sinalização celular, pois essas moléculas lipídicas formadas intracelularmente podem ser transportadas para fora, se ligam a seus receptores em outra célula (extracelular) e então sequestram ou exercem suas funções biológicas nas células alvo. Portanto, as evidências emergentes reconhecem esses mediadores lipídicos bioativos como hormônios locais, também chamados de autocóides. Da série n-3 de PUFAs de cadeia longa, os ácidos eicosapentaenóico (EPA; C20: 5) e docosa-hexaenóico (DHA;



C22: 6) dão origem a vários mediadores lipídicos bioativos, nomeadamente resolvinas, protectinas e maresinas. Ao contrário dos n-6 mediadores lipídicos derivados de PUFA (coletivamente conhecidos como eicosanóides; principalmente sintetizados a partir do ácido araquidônico (AA; C20: 4)), incluindo prostaglandinas (PG), tromboxane (TX) e leucotrienos (LT) e, exceto, lipoxinas (LX), envolvidos no processo pró-inflamatório, sabe-se que os mediadores lipídicos derivados de PUFAs n-3 possuem propriedades antiinflamatórias e proresolvidoras na inflamação tecidual, operando através de múltiplos mecanismos, incluindo a cessação da infiltração de leucócitos, ativação de macrófagos, indução de apoptose de monócitos polimorfonucleares (PMN), regulação transcricional de genes antiinflamatórios, etc. Assim, eles são denominados mediadores especializados em resolução de problemas (SPM).

✓ **Ácido eicosapentaérico (EPA; C20: 5N-3) - mediadores lipídicos derivados**

Resolvina (derivada da resolução da inflamação) da série E (RvE) é gerada a partir do composto precursor EPA, que inicialmente dá origem a 18R-hidro-EPE (18R-HEPE) pela ação da aspirina endotelial COX-2 acetilada ou pelo CYP450 via enzimática e depois para resolver E1 (RvE1; 5S, 12R, 18R-tri-hidroxi-EPA), E2 (RvE2; 5S, 18R-di-hidroxiEPA), por 5-lipooxigenase (5-LOX) de leucócitos (biossíntese transcelular). Além disso, RvE3 (17S, 18R-dihidroxi EPA) também pode ser formado a partir de 18R-HEPE pela ação de 15-LOX.

✓ **Ácido docosahexaenóico (DHA; C22: 6N-3) - mediadores lipídicos derivados**

O DHA é o precursor para a produção de resolvinas da série D (RvD) através da formação de 17s-hidro (peróxi) DHA (17S-H (p) DHA). Além das resolvinas, o DHA através da via 15-lipoxigenase (15-LOX) pode sofrer transformação em derivado de di-hidroxi-DHA, que é chamado de protectina DI (PD1; 10R, 17S-di-hidroxi-DHA).

## ✓ n-3 PUFA E DHGNA

Em vista de suas funções biológicas comprovadas, baseadas em vários estudos básicos, clínicos e epidemiológicos, a ingestão adequada de PUFA n-3 tem sido recomendada por várias agências nacionais e internacionais, incluindo a OMS/ FAO para manter uma saúde ótima. Pelo contrário, a ingestão inadequada de AGPI n-3 tem sido associada a várias doenças metabólicas, incluindo a DHGNA, embora não como um fator causal. Em 1981, Sanders et al. relataram que a suplementação de PUFA n-3 na forma do óleo de fígado de bacalhau, rico em EPA e DHA, resultou na diminuição do triglicérideo plasmático e aumentou o HDL-C em níveis saudáveis em homens jovens, além de melhora em outros exames hematológicos. Em 1983, Harris et al. descobriram que a ingestão de óleo de salmão (uma rica fonte de PUFA n-3 de cadeia longa) por cerca de 4 semanas derrubou o triglicérideo plasmático, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) - colesterol sem afetar colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Mais tarde, pela primeira vez, Harris et al. demonstraram que o consumo do óleo de peixe rico em AGPIs n-3 evitou a hipertrigliceridemia induzida por carboidratos em voluntários humanos saudáveis. Phillipson et al. também descobriram que a dieta com óleo de peixe diminuiu significativamente o triglicérideo plasmático, o VLDL e o níveis de colesterol em pacientes hipertrigliceridêmicos e hiperlipidêmicos, comparados com o óleo vegetal.

Singer e cols demonstraram que em pacientes com hiperlipoproteinemia primária, o efeito hipotrigliceridêmico de n-3 PUFA é o resultado da diminuição dos ácidos graxos livres no plasma.

Posteriormente, outros estudos também demonstraram efeito hipotrigliceridêmico semelhante de AGPI n-3 em pacientes hiperlipidêmicos e hipertrigliceridêmicos, e em gestantes com hipertrigliceridemia familiar grave. Pela primeira vez, Hatzitolios et al demonstraram que em pacientes com DHGNA (diagnosticada por ultra-sonografia e testes de biópsia hepática), a ingestão de 5mL de óleo rico em PUFA n-3 (com 751mg de EPA e 527mg de DHA) três vezes ao dia e 24 semanas resultou em reduções significativas nos triglicéridos no plasma, colesterol total, LDL-C, marcadores da função hepática, níveis ALT e AST. É importante ressaltar que 35% dos pacientes apresentaram

padrão de eco hepático normal com base na ultrassonografia exame, que sugere claramente a resolução do fígado gorduroso por n-3 PUFA. Um estudo de Nobili et al. mostrou que o tratamento de crianças com DHGNA com 250mg de DHA uma vez por dia durante 18 meses melhorou significativamente a histologia do fígado, incluindo pontuação NASH, esteatose hepática, e Balonismo hepatocelular, como observado pelo exame de biópsia hepática.

Além disso, no final do tratamento, o autor descobriu o aumento da expressão do receptor acoplado à proteína G 120 (GPR120) e a redução do núcleo nuclear fosforilado, factor kappa-enhancer de cadeia de células B activadas (pNF-kB), juntamente com parâmetros clínicos melhorados, tais como diminuição triglicéridos, ALT, AST e citocinas inflamatórias, a saber, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1). Em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, pacientes com NASH com diabetes receberam n-3 PUFA na forma de concentrado de peixe em uma cápsula, contendo 2160mg de EPA e 1440mg de DHA, e seguido por um período de 48 semanas. No final, os autores não encontraram alterações significativas no resultado histológico, de acordo com os critérios de pontuação da NASH e os níveis de triglicérides circulatórios e, assim, concluíram que os PUFAs n-3 não têm efeitos benéficos em pacientes com NASH com diabetes.

No entanto, vários estudos de meta-análise, que avaliaram o PUFA n-3 de cadeia longa na DHGNA e NASH pacientes, observaram que, de fato, a suplementação de n-3 PUFA tem efeito benéfico sobre o acúmulo de gordura hepática e progressão da DHGNA, e apresentou melhores parâmetros clínicos circulatórios, incluindo triglicérides, enzimas hepáticas e perfil lipídico. Assim, o PUFA n-3 de cadeia longa pode ser usado como um agente terapêutico para tratar a DHGNA em humanos. Contudo, a dose ideal necessária para obter estes efeitos benéficos não foi alcançada, apesar dos esforços incansáveis de numerosos ensaios prospectivos, clínicos e randomizados controlados que avaliaram a eficácia do PUFA n-3. Em segundo lugar, para DHGNA pacientes com outras complicações secundárias, particularmente diabetes, a suplementação de n-3 PUFA e resultado da doença garante estudos adicionais para uma compreensão completa da complexidade metabólica.

### ✓ **Mediadores lipídico de n-3 PUFA e DHGNA**

Durante as duas últimas décadas, os avanços tecnológicos emergentes no campo analítico abriram muitas técnicas biológicas com maior precisão e precisão na detecção de várias biomoléculas, mesmo em concentrações muito baixas.

Entre os muitos “Omics”, a lipidômica tem um lugar bem reservado na pesquisa biomédica. Esta abordagem baseada em espectrometria de massa de detecção de componentes lipídicos nas amostras biológicas abriu o caminho para identificá-los e quantificá-los, mesmo na concentração picomolar. Um dos melhores exemplos de tais mediadores lipídicos são aqueles formados a partir de PUFA de lipídios de membrana, ou seja, resolvins, protectins e maresins. A maioria desses mediadores lipídicos são identificados nos exsudatos de inflamação aguda e induzida experimentalmente, e exibem resolução da inflamação através de múltiplos modos e, portanto, são considerados como mediadores lipídicos bioativos e agrupados como mediadores especializados na resolução de problemas (SPM). No entanto, até o momento, estudos que visam o papel desses mediadores lipídicos na DHGNA humana são escassos, mas por alguns estudos em modelos experimentais.

Primeira vez, González-Pérez et al. demonstraram modelo experimental de lesão hepática que o DHA preveniu o dano oxidativo ao DNA e diminuiu a lesão hepática necroinflamatória, possivelmente reduzindo os mediadores pró-inflamatórios dos AGPIs n-6, particularmente PGE2 e aumentando os mediadores lipídicos derivados de DHA, PD1 e 17S-HDHA. Além disso, esses pesquisadores também descobriram que, em culturas in vitro de linhagens de células de hepatócitos e macrófagos, o 17-HDHA diminuiu a liberação de TNF- $\alpha$  da primeira e a 5-LOX na segunda.

### ✓ **Exercício Físico**

As Diretrizes Internacionais de Medicina do Esporte recomendam que todos os indivíduos se engajem em um programa regular de exercícios por 30 minutos/dia de intensidade moderada por  $\geq 5$  dias/semana ou um total de  $\geq 150$  minutos por semana ou exercício de intensidade vigorosa por  $\geq 20$  minutos/dia em  $\geq 3$  dias/semana ( $\geq 75$  minutos/semana)<sup>1</sup>. Devido a diversos estudos comprovarem que a prática regular de exercício físico apresenta

efeitos benéficos na prevenção e tratamento da resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial.<sup>7</sup> Estes que são componentes da síndrome metabólica e fator de risco para DHGNA.

Associação para o Estudo das Doenças Hepáticas sugere que os pacientes com DHGNA mantenham atividade física por mais de 150 minutos/semana ou aumentarem seu nível de atividade em mais de 60 minutos/semana devido a estudos demonstrarem decréscimo mais pronunciado das aminotransferases séricas, independente do peso.<sup>(3)</sup> Isto é apoiado por um grande estudo que demonstra que a frequência de exercícios moderados com cargas leves 5 vezes/semana, está associado a um maior benefício na prevenção de desenvolvimento de DHGNA ou melhora em pacientes já diagnosticados com DHGNA.<sup>(1,6)</sup>

A partir de um estudo retrospectivo de pacientes com DHGNA, comprovados por biópsia, foi visto que exercícios de intensidade moderada não foram associados com melhora na gravidade ou na fibrose da NASH. <sup>(6)</sup> Entretanto, os pacientes que se encontram em atividade vigorosa tiveram melhora na NASH. O exercício isolado em adultos com DHGNA pode prevenir ou reduzir a esteatose hepática, mas ainda são necessários mais estudos que avaliem o efeito dos exercícios na histopatologia na NASH, pois a duração ideal e intensidade do exercício permanece indeterminado.

## **5.2. Tratamento Medicamentoso da DHGNA:**

O tratamento farmacológico deve ser principalmente destinado a pacientes que já foram diagnosticados com esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e fibrose, comprovadas por biópsia. A NASH é uma patologia caracterizada por esteatose macrovesicular e/ou microvesicular, por infiltrado inflamatório lobular misto e balonização hepatocelular em área da veia centrolobular (especificamente a zona III do ácino), que pode progredir para a fibrose e corpúsculos de Mallory, comprovados por biópsia.

Contudo existem diversas dificuldades, pois a DHGNA inclui diversos estados histopatológicos e a mesma intervenção farmacológica pode exercer diferentes efeitos colaterais. Todas as medicações a serem utilizadas nos tratamentos contra essa enfermidade devem ter evidências científicas para

seu uso no tratamento.

As classes de medicamentos a serem utilizados no tratamento são:

- Antioxidantes (vitamina E);
- Citoprotetoras (Ácido Ursodesoxicólico);
- Sensibilizadoras de insulina (Glitazonas, metformina);
- Pentoxilifina, betaína, ômega-3 e losartana.

### ✓ **Glitazonas**

É uma classe de medicamento que ativa os receptores que estimulam a proliferação de peroxissomos, e a partir disso, contribuem para na sensibilidade insulínica, oxidação dos ácidos graxos hepáticos e com efeitos anti-inflamatórios (Consenso da SBH, 2015). Um estudo meta-analítico realizado em 2011, mostra que as glitazonas reduziram de forma significativa a esteatose hepática, a inflamação lobular e o efeito de balonização (Henry Lik-Chan et al., 2017). Sendo que a resolução dos casos de DHGNA foram de 51%, contudo os efeitos colaterais incluem ganho de peso, infarto do miocárdio, entre outros.

### ✓ **Metformina**

É um medicamento que exerce sua ação principalmente na resistência insulínica causada pelo quadro de DHGNA. Seu efeito sobre a resistência insulínica em lóbulos hepáticos de ratos, permitiu seu amplo uso em tratamento de pacientes com quadros de esteatose hepática na DHGNA. Segundo O Grupo de Trabalho Ásia-Pacífico sobre as Diretrizes para Doenças Hepáticas Gordurosas Não Alcoólicas, 2017, um estudo em 20 pacientes mostra o controle sobre as transaminases hepáticas, a hepatomegalia e sobre a sensibilidade insulínica. Portanto, há uma redução significativa na mortalidade e das complicações relacionadas à diabetes com o uso desse fármaco.

Contudo, segundo Chalsani et al., 2018, seu uso não é recomendado para pacientes adultos que possuem a Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica, devido ao fato de vários estudos mostrarem que os impactos na histologia hepática de adultos não ser significativa, principalmente naqueles com quadro clínico de esteatose hepática.

#### ✓ **Análogos da GLP-1**

Em um estudo randômico com 52 pacientes, com diagnóstico comprovado de esteatose hepática, a administração de liraglutídeo subcutâneo durante 48 semanas resultou em uma menor progressão da progressão da fibrose no parênquima hepático (Chalsani et al.,2018). Houve, nesse mesmo estudo, perda de peso e efeitos gastrointestinais associados.

#### ✓ **Pentoxilifina**

É um medicamento que aumenta a deformabilidade eritrocitária prejudicada, reduz a agregação eritrocitária a plaquetária, reduz os níveis de fibrinogênio, diminuindo então a probabilidade de progressão da esteatose para quadro clínico de cirrose hepática. Há uma redução na adesividade dos leucócitos ao endotélio e, dessa forma, da inflamação e seu efeito lesivo sobre o parênquima hepático (ANVISA).

#### ✓ **Probióticos**

Na DHGNA, um estudo duplo-cego randomizado encontrou que a suplementação mista contendo 7 cepas probióticas, dos gêneros *Lactobacilos* spp., *Bifidobactérias* spp., e *Streptococos* spp., por 3 meses, causou a redução relevante da resistência à insulina, níveis de glicemia, e de marcadores de atividade pró-inflamatória (fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interleucina 6 [IL-6] comparado ao grupo placebo (11, 12).

Há uma diminuição significativa da inflamação hepática e uma certa restauração das funções quando se utiliza a associação de *Desmodium adscendes* e *Lithothamnium calcareum*, no tratamento contra a DHGNA (Giardini D. et al., 2016). Indica-se de 500 mg a 1200 mg/dia, sendo que durante um tratamento quimioterápico, é indicado cerca de 1500 mg/dia, podendo associar seu uso ao ômega-3, probióticos-prebióticos e outros suplementos hepáticos.

Seu uso tem como principal objetivo acalmar efeitos colaterais de medicamentos tóxicos, prevenção de doenças hepáticas devido o abuso de álcool e diversos alimentos, como os ricos em glicídios. Seu uso objetiva recuperar a função hepática de forma completa, reduzindo inteiramente o índice inflamatório (AST, ALT, albumina, proteína C reativa).

O *D. adscendes*, demonstra *in vivo* que pode controlar os parâmetros inflamatórios do fígado durante o tratamento quimioterápico, pois esses pacientes possuem, geralmente o quadro de esteatose hepática, sendo que esse quadro não é correlacionado ao consumo exacerbado de lipídeos e açúcares.

## Referências bibliográficas

1. Chalasani, N.; Younossi, Z; Lavine, JE; Charlton, M; Cusi, Kenneth; Rinella, Mary; et al **The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Disponível em:** <https://www.aasld.org/sites/default/files/NAFLD%20Guidance%202018.pdf>
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). **EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines For The Management Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** J Hepatol 2016;64:1388-1402.
3. Shiv Chitturi<sup>1</sup>, Vincent Wai-Sun Wong<sup>2,3</sup>, Wah-Kheong Chan<sup>4</sup>, Grace Lai-Hung Wong<sup>2,3</sup>, Simon Kin-Hung Wong<sup>5</sup>, Jose Sollano<sup>6</sup> et al **The Asia-Pacific Working Party on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017 Part 2: Management and special groups**



4. Min-Sun Kwak<sup>1</sup> and Donghee Kim **Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity** Korean J Intern Med 2018;33:64-74. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.343>
5. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. **Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis.** *Hepatology*. 2010; 51: 121-9.
6. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. **Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver.** *J Hepatol* 2016;65:791-797.
7. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM et al **I Diretriz Brasileira De Prevenção Cardiovascular** Sociedade Brasileira de Cardiologia Volume 101, Nº 6, Supl. 2, Dezembro 2013
8. Seyffarth AS **Manual de Nutrição Profissional da Saúde** Departamento de Nutrição e Metabologia da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD – 2006/2007
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) **I Diretriz Brasileira De Diagnóstico e Tratamento Da Síndrome Metabólica** Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 84, Suplemento I, Abril 2005
10. Manuel Romero-Gómez<sup>1,†</sup>, Shira Zelber-Sagi<sup>2,3</sup>, Michael Trenell Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67
11. Kapil, S. et al. **Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease.** *Gastroenterol. Hepatology*, 2016; 31, 213–221. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212089>. Acesso em: 18.junho.2019.
12. Park TY, Hong M, Sung H, Kim S, Suk KT. Effect of Korean red ginseng in chronic liver disease. *J Ginseng Res* 2017;41:450–5.
13. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(7):397-41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29748586>. Acesso em: 18.junho.2019.
14. Watson R. R., Preedy V. R. **Dietary Interventions in Liver Disease.** 2019 Elsevier Inc
15. Porikos KP, Van Itallie TB. Diet-induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. Role of sucrose and excess calories. *Am J Med* 1983;75:624–30.
16. Laughlin MR. Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients* 2014;6:3117–29.

17. Hanover LM, White JS. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58:724S–32S.
18. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983;37:740–8.
20. Oberhaensli RD, Galloway GJ, Taylor DJ, Bore PJ, Radda GK. Assessment of human liver metabolism by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Br J Radiol* 1986;59:695–9.

*Dirceu Alves Carvalho*

*Adriana Alves de Meneses Delevedove*

Assim como o tratamento clínico da DHGNA envolve perda de peso, o tratamento cirúrgico também consiste no mesmo objetivo. Sendo assim, pacientes que não respondem a alterações de estilo de vida e farmacoterapia, o tratamento cirúrgico torna-se uma alternativa, desde que estejam dentro das indicações para cirurgia bariátrica. Demonstrou-se nesses casos melhora no aspecto histológico do fígado, como a redução da esteatose hepática. Além disso, exames laboratoriais demonstraram uma diminuição da resistência à insulina (1,3).

As condições necessárias para realização desses procedimentos incluem: adultos com um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> sem comorbidades, o IMC de 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade grave, incluindo mas não limitado a: Diabetes tipo 2; apneia obstrutiva do sono (AOS); hipertensão; síndrome da hipoventilação do obeso; hiperlipidemia; síndrome de Pickwick; doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA); esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e outras (4,5). Foi observado também benefícios da cirurgia bariátrica com IMC a partir de 30 kg/m<sup>2</sup> desde que o paciente seja diabético.

Há também os critérios de exclusão do tratamento cirúrgico como a dependência química, como drogas ilícitas ou álcool, os distúrbios psiquiátricos não controlados ou demências graves ou moderados, doenças cardiopulmonares graves que aumentem o risco cirúrgico, síndrome de Cushing decorrente de hiperplasia na suprarrenal não tratada e tumores endócrinos, falta de compreensão por parte do paciente e familiares, dos riscos e mudanças de hábitos inerentes a uma cirurgia de grande porte sobre o tubo digestivo e da necessidade de acompanhamento pós-operatório com a equipe multidisciplinar a longo prazo (3,2).

O tratamento cirúrgico para a DHGNA não é apontado em todos os pacientes e não é específico, mas pode ser indicado em pacientes obesos elegíveis para tratamento da obesidade grave. Constatou-se que a cirurgia bariátrica é benéfica em pacientes obesos mórbidos com esteatohepatite não alcoólica, garantindo uma melhora significativa de todas as comorbidades que acompanham a obesidade (6,8).

O impacto da cirurgia bariátrica no curso da DHGNA em indivíduos obesos tem sido amplamente relatado, desempenha um papel significativo na história natural esperada e geralmente leva a mudanças rápidas em sua evolução. Diferentes métodos cirúrgicos atuam nesse contexto por meio de uma variedade de mecanismos que estão diretamente associados à perda de peso alcançada, entretanto também ocorre melhorias metabólicas, com relação as alterações estruturais e endócrinas. Por isso foi adicionado ao procedimento o nome metabólico, sendo então chamada de cirurgia bariátrica e metabólica (7,4).

Entre os métodos cirúrgicos existentes, podemos citar: a gastrectomia vertical, a bandagem gástrica, bypass gástrico. Entre os procedimentos o que verificou melhores resultados foi a gastroplastia em Y de Roux, observando melhorias significativas nos níveis de AST, ALT, triglicérides e lipoproteína de alta densidade (HDL). As perdas significativas de peso corporal e regressão do comprometimento histológico do fígado, melhoram o estado de DHGNA. Entretanto, outros estudos são necessários para esclarecer os fatores envolvidos nesta redução (5,9).

Os efeitos do tratamento cirúrgico são devido a maior perda de peso, através do contato mais rápido com os nutrientes no íleo, aumento da saciedade pela secreção aumentada de hormônios anorexígenos como o PYY ou incretinas (GLP1 e GLP2). GLP1 está envolvido no eixo entero-insular, estimulando a secreção de insulina e diminuindo o débito hepático de glicose e a resistência à insulina no fígado e no tecido adiposo (10,12).

Observa-se alterações na microbiota intestinal e na circulação do ácido biliar em pacientes submetidos a bypass gástrico em Y-de-Roux ou gastrectomia vertical sleeve. A primeira consiste em uma técnica mista com redução do volume gástrico e o desvio do intestino proximal, enquanto a outra é técnica é restritiva, na qual 80% da curvatura maior do estômago é ressecada (18,11).

Esses procedimentos proporcionam mudanças benéficas para o tratamento da DHGNA, através do aumento relativo dos filos Bacteroidetes e Proteobactéria e redução de Firmicutes. Isso se deve, possivelmente, às alterações no trânsito gastrointestinal com redução da acidez intestinal além de modificação dos hábitos alimentares. Além disso, há uma diminuição no influxo portal de ácidos graxos livres após a cirurgia, o que pode estar relacionado tanto às restrições alimentares quanto às alterações metabólicas na sensibilidade à insulina (17, 12).

Observou-se que, com relação às mudanças nas dosagens plasmáticas dos produtos metabólitos das bactérias intestinais, houve aumento de histidina, de N-óxido de trimetilamina (TMAO), fenilalanina e diminuição de lipopolissacarídeo (LPS), alterações no metabolismo do triptofano, redução da proteína ligadora de LPS, indicando redução da permeabilidade intestinal e do potencial inflamatório nesses indivíduos. Por esses mecanismos citados anteriormente ocorre a redução da fibrose e do processo necroinflamatório alterando a progressão da DHGNA e prevenindo o desenvolvimento de cirrose e suas complicações (9,13).

Embora a cirurgia bariátrica possa ter efeitos hepáticos benéficos, por outro lado, pode também descompensar uma doença hepática pré-existente, por vezes ainda não diagnosticada. Uma das raras complicações a longo prazo da cirurgia bariátrica é a insuficiência hepática, principalmente em pacientes submetidos a bypass gástrico por obesidade mórbida e em alguns casos pode culminar na morte. Outra alteração relatada é que a rápida mobilização de estoques intra e extra hepáticos provocados pela drástica perda ponderal pós operatória pode ser prejudicial para o fígado, causando a esteatose hepática e por consequência uma hepatite lobular (14,17).

A cirrose é encarada como uma contraindicação à cirurgia bariátrica, a mortalidade eleva-se cerca de 21 vezes em pacientes com cirrose descompensada e 2 vezes em pacientes com cirrose compensada. Ainda não é estabelecido se esta contraindicação se aplica a todos os pacientes com cirrose ou hipertensão portal ou disfunção hepática. Outra questão de pesquisa é se a cirurgia bariátrica pode ser efetiva para pacientes gravemente obesos candidatos a transplante hepático (14,15, 16).

A DHGNA está se tornando a indicação mais comum para o transplante de fígado nos países ocidentais, devido à elevada prevalência da obesidade, sarcopenia, doença cardiovascular e doença renal crônica nesses pacientes, revelando uma maior frequência de complicações pós-transplante e aumentou a perda do enxerto. Todavia sabe-se que há um maior risco de ventilação prolongada, má cicatrização e feridas, maior taxa de não função do enxerto primário e aumento de complicações infecciosas em pacientes com obesidade grave (IMC > 40 kg / m<sup>2</sup>) (13,17).

Por isso, podem ser considerados inadequados para transplante hepático, a menos que são feitos no pré-operatório para reduzir o peso corporal com planos individualizados de modificações no estilo de vida. No transplante hepático é um procedimento aceitável em pacientes com EHNA com doença hepática terminal, com as mesmas indicações adotadas para outras etiologias de doença hepática (18,3).

#### **Referências:**

1. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. **Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.** *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97. e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935633>. Acesso em: 03.junho.2019.
2. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. **Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.** *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608256>. Acesso em: 01.junho.2019.
3. CAZZO, Everton; PAREJA, José Carlos and CHAIM, Elinton Adami. **Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review.** *Sao Paulo Med. J.* [online]. 2017, vol.135, n.3 pp.277-295. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802017000300277&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000300277&lng=en&nrm=iso). Epub May 29, 2017. ISSN 1516-3180. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0306311216>. Acesso em: 02.junho.2019.

4. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, Ni YH, Liu CJ, Lin YC, Lesmana LA, et al. **The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups.** J GastroenterolHepatol. 2018;33:86–98. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692197>. Acesso em: 02.junho.2019.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). **EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.** J Hepatol. 2016;64:1388–1402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062661>. Acesso em: 25.maio.2019.
6. Froylich D, Corcelles R, Daigle C, et al. **Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study.** SurgObesRelatDis. 2016;12(1):127-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077701>. Acesso em: 05.junho.2019.
7. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Taguri M, Hyogo H, et al. **Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography.** Gastroenterology. 2016;150:626–637.e7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26677985>. Acesso em: 03.junho.2019.
8. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. **Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016.** DigDisSci. 2016;61:1356–1364. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017224>. Acesso em: 02.junho.2019.
9. 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;65:1156–1164. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27880977>. Acesso em: 28.maio.2019.
10. Kowdley KV WL, Van Natta ML, Pai RK, SanyalAj. **Efficacy and Safety of Vitamin E in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients With and Without diabetes: Pooled analysis from the PIVENS and FLINT NIDDK NASH CRN Trials.** Presented at the American Association for the Study of Liver Disease, The Liver Meeting; San

Francisco, CA. 2015. p. 107. Disponível: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2014/11/images-commission-hepato-2015-abstract-107.pdf>. Acesso: 04.junho.2019.

11. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, LukAO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, et al. **Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study.** *Gut.* 2016;65:1359–1368. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873639>. Acesso em: 02.junho.2019.

12. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. **Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis.** *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361–3373. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3361. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30122876>. Acesso em: 25.maio.2019.

13. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. **Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial).** *Hepatology.* 2015;61(4):1239–50. doi: 10.1002/hep.27647. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482832>. Acesso em: 05.junho.2019.

14. MayoOssorio MA, Pacheco Garcia JM, Pérez Gomar D, BazánHinojoMdel C, Vilchez Lopez FJ, Aguilar Diosdad M, **Fernández Serrano JL. [LONG-TERM FULMINANT HEPATIC FAILURE IN PATIENTS UNDERGOING GASTRIC BYPASS FOR MORBID OBESITY].** *Nutricion Hospitalaria* [01 de julho de 2015, 32 (1): 430-434] Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/26262750>. Acesso em: 17.junho.2019.

15. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. **Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management.** *J Hepatol.* 2015;62(5):1148–55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477264>. Acesso em: 04.junho.2019.

16. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. **Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis**



**(FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled**

**trial. Lancet.** 2015;385(9972):956–65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468160>. Acesso em: 01.junho.2019.

17. Ralki M · Cassiman D · Van Dongen J · Ferrante M · Van Overbeke L · **Liver failure after long-limb gastric bypass.** Type: Journal Article, Case Reports

**DOI:** [10.1016/j.clinre.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.11.004). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [08 Dec 2016, 41(3):e32-e37]. Disponível em:

<https://europepmc.org/abstract/MED/27939909>. Acesso em: 18.junho.2019.

18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. **Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic**

**Steatohepatitis. Gastroenterology.** 2015;149(2):367–78. e5. quiz e14-5 doi:

10.1053/j.gastro.2015.04.005. Disponível em: \_

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865049>. Acesso: 02.junho.2019.

19. WAGNER Nathalia Ramori Farinha, ZAPAROLLI Marilia Rizzon, CRUZ Magda Rosa Ramos, SCHIEFERDECKER Maria Eliana Madalozzo, CAMPOS Antônio Carlos Ligocki. **MUDANÇAS NA MICROBIOTA INTESTINAL E USO DE PROBIÓTICOS NO PÓS-OPERATÓRIO DE BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX E GASTRECTOMIA VERTICAL SLEEVE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.** ABCD, arq. bras. cir. dig.

[Internet]. 2018 31(4): e1400. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202018000400500&lng=en)

67202018000400500&lng=en. Epub Dec 06, 2018. [http://dx.doi.org/10.1590/0102-](http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020180001e1400)

[672020180001e1400](http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020180001e1400). Acesso em: 10.junho.2019.

20. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, et al. **Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and**

**assessment.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:70–85. Disponível: \_

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670712>. Acesso em: 27.maio.2019.