

## **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), caracterização, diagnóstico e tratamento**

**Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), characterization, diagnosis and treatment**

**Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA), caracterización, diagnóstico y tratamiento**

Recebido: 11/12/2023 | Revisado: 25/12/2023 | Aceitado: 26/12/2023 | Publicado: 29/12/2023

### **Juciara Magdalena Flores Queiroz**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4334-0853>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: jucibionutri@hotmail.com

### **Sergio Ricardo de Brito Bello**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5435-1357>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: sergioricardo\_b@yahoo.com.br

### **Amanda Caroline Venturelli**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0195-4468>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: amandaventurelli@yahoo.com.br

### **Camila Tedeschi Pazello**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9325-6643>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: camilapazello@opet.com.br

### **Raquel Simone Maccarini Zarpellon**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4256-4763>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: raquelzarpellon@gmail.com

### **Rosana Menezes de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-6760>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: rosana\_m\_souza@hotmail.com

### **Roxane Wirschum Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3750-3238>  
Centro Universitário UniOpet, Brasil  
E-mail: roxanewsilva@hotmail.com

### **Resumo**

**Introdução:** A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado podendo evoluir para fibrose e alterações necroinflamatórias. Trata-se de uma patologia multifatorial e complexa associada a etnia, gênero, idade, condições metabólicas e endócrinas, intoxicação medicamentosa, entre outras. **Objetivo:** Diante dos agravos relacionados ao quadro, essa revisão narrativa teve como objetivo caracterizar a patologia, suas implicações, estratégias diagnósticas e principais condutas com ênfase a nutrição. **Material e métodos:** Para tanto, foram selecionados 44 artigos científicos publicados entre 2015 a 2023, nas principais bases de dados: Lilacs, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. **Resultados e discussão:** A DHGNA está diretamente associada a resistência insulínica e obesidade. Apesar da biópsia ser considerada o padrão ouro no diagnóstico da doença, a investigação bioquímica e exame de imagem são utilizados mais frequentemente. **Conclusão:** O tratamento da DHGNA está pautado em modificações no estilo de vida, considerando-se incentivo a prática de atividade física, melhoria no aspecto qualitativo e quantitativo da dieta e inclusão de fitoquímicos e compostos bioativos na rotina alimentar do paciente.

**Palavras-chave:** Esteatose hepática; Fígado gorduroso; Síndrome metabólica.

### **Abstract**

**Introduction:** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is characterized by the accumulation of fat in the liver and can progress to fibrosis and necroinflammatory changes. It is a multifactorial and complex pathology associated with ethnicity, gender, age, metabolic and endocrine conditions, drug intoxication, among others. **Objective:** Given the conditions related to the condition, this narrative review aimed to characterize the pathology, its implications, diagnostic strategies and main procedures with an emphasis on nutrition. **Material and methods:** For this purpose, 44 scientific articles published between 2015 and 2023 were selected, in the main databases: Lilacs, Pubmed, Scielo and Google Scholar. **Results and discussion:** NAFLD is directly associated with insulin resistance and obesity. Although

biopsy is considered the gold standard in diagnosing the disease, biochemical investigation and imaging are used more frequently. Conclusion: NAFLD treatment is based on lifestyle modifications, considering encouraging physical activity, improving the qualitative and quantitative aspects of the diet and including phytochemicals and bioactive compounds in the patient's dietary routine.

**Keywords:** Hepatic steatosis; Fatty liver; Metabolic syndrome.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad Hepática gordurosa, no alcohólica es caracterizada por el acúmulo de gordura en el hígado puede evolucionar para fibrosis y alteraciones necroinflamatorias. Se trata de una patología de múltiples factores genéticos complejos, asociadas a la edad, condiciones metabólicas y endocrinas o de intoxicación por medicamentos entre otras. **Objetivo:** El agravo relacionado al cuadro. Esta revisión tiene como objetivo caracterizar la patología y sus estrategias de diagnóstico y su principal conducta con relación a la nutrición. **Material y Método:** Fueron seleccionados 44 artículos científicos publicados entre 2015 y 2023 en las principales bases de datos: Lilacs, Pubmed, Scielo y Google Académico. **Resultados y discusión:** La DHGNA está directamente relacionada a la resistencia insulina a y obesidad. A pesar de la biopsia ser considerada el examen oro para el diagnóstico de la enfermedad, la investigación bioquímica y examen por imagen son solicitados con más frecuencia. **Conclusión:** El tratamiento de DHGNA está relacionado al estilo de vida, siendo considerado la práctica de ejercicio físico para la mejoría en el aspecto cualitativo y cuantitativo de la dieta y poder agregar fitoquímicos y compuestos bioactivos en la rutina alimenticia del paciente.

**Palabras clave:** Esteatosis hepáticas; Hígado con gordura; Síndrome metabólica.

## 1. Introdução

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é definida como a infiltração gordurosa no fígado em indivíduos sem histórico de ingestão significativa de álcool ou de outras doenças hepáticas associadas ao depósito de gordura no órgão (Cotrim et al., 2016). A mesma é caracterizada quando ocorre o acúmulo de gordura superior a 5% do peso hepático total podendo evoluir para alterações necroinflamatórias e fibrose (esteato-hepatite) (Dominoni et al., 2021; Younossi, 2019).

A DHGNA é dividida em fígado gorduroso não alcoólico e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA); a qual é a forma mais grave, podendo evoluir para cirrose e até mesmo para carcinoma hepatocelular (Powell et al., 2021).

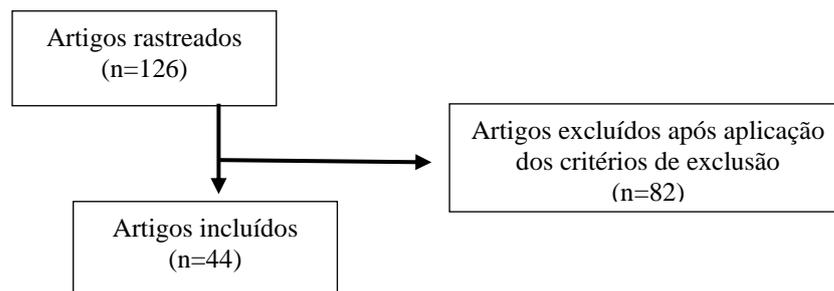
Trata-se de uma doença multifatorial e complexa associada a fatores como a etnia, o gênero, a idade, a presença de dislipidemias, condições endócrinas, fatores genéticos, ambientais, a prática do tabagismo, o uso de anabolizantes, o consumo de determinados fármacos, presença de patologias periodontais, hipotireoidismo, ovários policísticos, obesidade e qualidade da dieta (Henriques et al., 2016).

Dentro desse cenário, a alimentação palatável baseada em junk food, fast food e alimentos industrializados, os quais apresentam maior composição de gorduras saturadas ou trans, sacarose, frutose e sódio, estão cada vez mais presentes no cotidiano alimentar da população mundial (Azevedo, 2019). Diante das complicações associadas a DHGNA, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo caracterizar a patologia e identificar as linhas de tratamento com ênfase na nutrição.

## 2. Metodologia

A presente revisão narrativa foi estruturada a partir da pré-seleção de 126 artigos científicos publicados em língua inglesa e portuguesa, nas bases de dados: Scholar, Scielo, PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde, de 2015 a 2023. Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: fígado, fígado gorduroso, síndrome metabólica. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, dos 126 artigos encontrados, 44 foram utilizados na elaboração dessa revisão. O fluxograma que sintetiza a seleção dos artigos científicos encontra-se representado abaixo (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2023).

Para a seleção dos artigos científicos foram considerados como critérios de inclusão: relevância científica, artigos com acesso livre (gratuito), temática relacionada aos descritores e atualização. Já os critérios de exclusão adotados foram: artigos sem aprofundamento esperado, desatualizados e/ou ainda com metodologias imprecisas. A revisão narrativa tem como escopo principal mapear o conhecimento produzido em determinada área, sem critérios sistemáticos para busca. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem estar sujeitas à subjetividade dos autores (Soares et al., 2013).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Tecido hepático: caracterização histológica e funcional

O fígado é considerado a maior glândula presente no corpo humano, pesando de 1200 a 1500g, de superfície lisa e cor castanho-avermelhada. Apresenta formato piramidal e está localizado no quadrante superior direito do abdome. É formado por quatro lobos recobertos por uma cápsula denominada de Glisson e ainda, apresenta elevada capacidade regenerativa (Eduardo & Mezzomo, 2022).

Este órgão é responsável por mais de quinhentas funções no organismo, sendo capaz de metabolizar, processar e redistribuir combustíveis como a glicose, aminoácidos e ácidos graxos, além de atuar na produção de fatores de coagulação, na destoxificação de compostos, na metabolização e eliminação de xenobióticos, medicamentos e hormônios, armazenamento das vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K), vitamina B12, sais minerais como zinco, cobre e ferro, além de metabolizar ácidos graxos da dieta em acetil-coenzima A, realizar a conversão/ativação da Vitamina A e ácido fólico (Vasconcelos, 2022; Eduardo & Mezzomo, 2022).

Além dos hepatócitos, os quais representam 60% de todas as células hepáticas, pelo menos seis outras células distintas do ponto de vista estrutural e funcional compõem a matriz celular do fígado: Colangiócitos, células do endotélio sinusoidal, células de Kupffer, Linfócitos com diferentes fenótipos e Células estelares ou células de Ito, as quais representam aproximadamente 10% das células hepáticas. As células de Ito são responsáveis pela produção de componentes da matriz extracelular diante dos agravos relacionados ao fígado. Assim, exercem um papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção da fibrose hepática e na inflamação crônica ou na cirrose (Oriá & Brito, 2016).

#### 3.2 Histórico da DHGNA

De acordo com Lonardo et al. (2020), o primeiro autor a descrever as alterações histológicas hepáticas induzidas pelo álcool foi Addison em 1845. Em 1980, Ludwig identificou alterações gordurosas e necroinflamatórias em pacientes obesos chamando-as de NASH (Non-alcoholic Steatohepatitis). Em 2011, Balmer e Dufour, reconheceram similaridades histológicas entre a Doença Hepática Gordurosa Alcoólica (AFLD) e Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NAFLD). Em 2019, Eslam, Sanyal e George propuseram alteração da nomenclatura DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) para MAFLD (doença

hepática gordurosa associada a disfunção metabólica).

De acordo com Cotrim et al. (2016), a DHGNA é caracterizada pela infiltração gordurosa do fígado, denominada de esteatose, podendo evoluir para alterações necroinflamatórias, fibrose (esteato-hepatite) e ainda carcinoma hepatocelular. Essa enfermidade também está associada ao não consumo de bebidas alcoólicas de forma excessiva (acima de 140g/semana para homens;  $\pm 21$  unidades e 70g/semana para mulheres,  $\pm 14$  unidades).

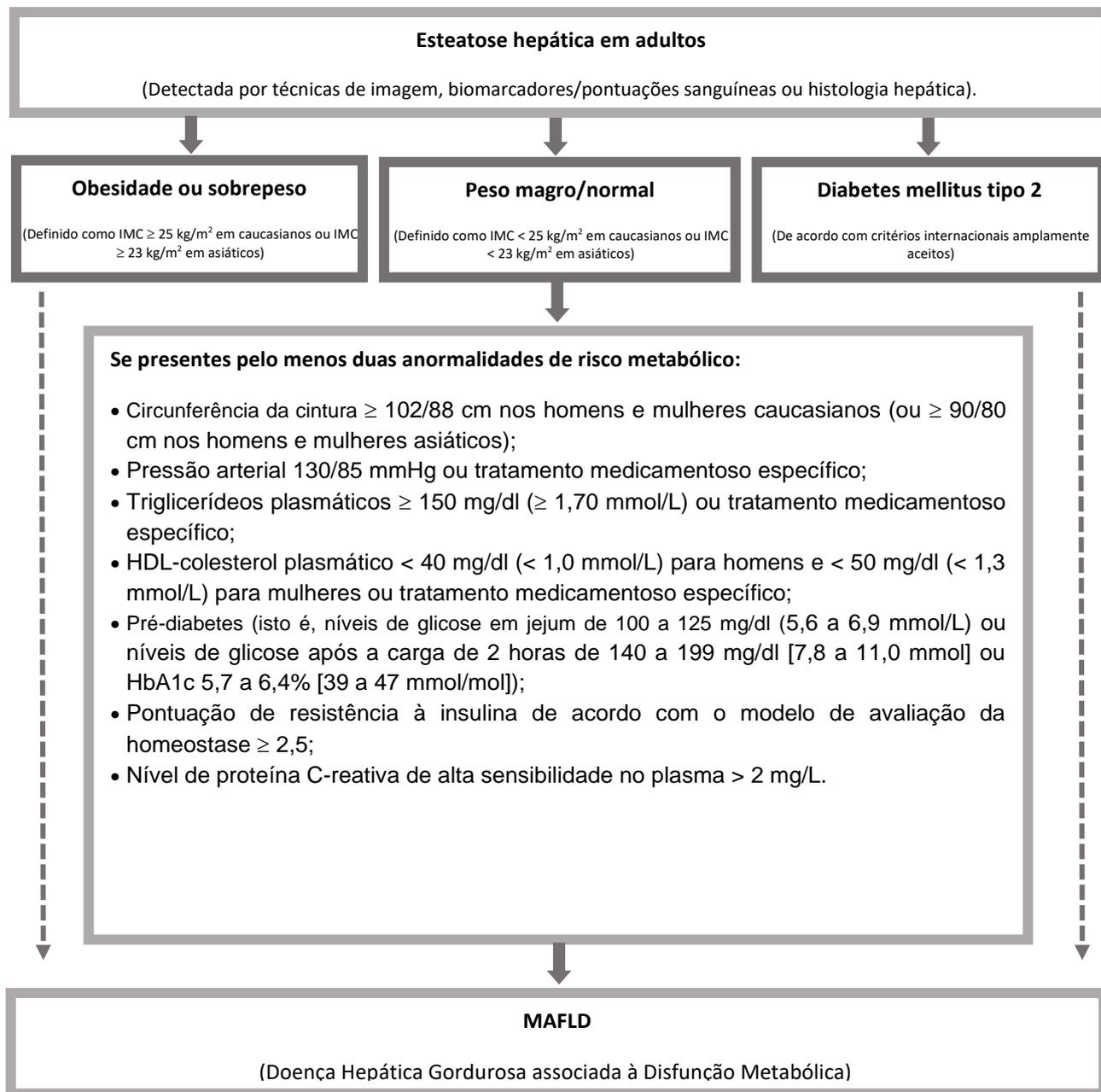
Na DHGNA, a resistência insulínica apresenta-se como um fator importante no desenvolvimento dessa enfermidade uma vez que esta induz a elevação da lipólise periférica, diminuição da beta-oxidação mitocondrial e a indução da biossíntese de triglicerídeos, motivada pelo desequilíbrio entre o TNF-alfa e a adipocitina. O TNF-alfa em altos níveis dentro do fígado leva a disfunção das mitocôndrias, que ao invés de oxidarem os ácidos graxos, começam a realizar a peroxidação destas substâncias. Os ácidos graxos peroxidados elevam a concentração no meio de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) (Oriá & Brito, 2016).

Para Henriques et al. (2016), a DHGNA também pode ser desencadeada pela obesidade, DM2 e dislipidemias, além do uso de alguns medicamentos, anabolizantes, exposição a toxinas ambientais, apneia do sono, hipertireoidismo e síndrome do ovário policístico.

Apesar da patogênese da DHGNA não estar ainda bem compreendida, uma das hipóteses aceitas para o surgimento da doença é a “hipótese dos dois golpes”, na qual primeiramente ocorre o acúmulo de gordura hepática (primeiro golpe) com subsequente resposta inflamatória (segundo golpe) (O’Brien et al., 1990). No entanto, para Buzzetti, Pinzani e Tsochatzis (2016), esta hipótese está ultrapassada, pois não esclarece as diversas manifestações metabólicas e moleculares que ocorrem no desenvolvimento da DHGNA.

Dentro desse cenário, Eslam et al. (2020) reforça a importância de novos critérios para o diagnóstico da DHGNA. Assim, referidos autores propuseram uma mudança da nomenclatura DHGNA para MAFLD (doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica) considerando-se a influência da condição metabólica na gênese da doença. Mediante o exposto, foram propostos novos critérios denominados de “critérios positivos” (Figura 2) para o diagnóstico.

**Figura 2** – Novos critérios para o diagnóstico da DHGNA.



Fonte: Autores (2023), adaptado de Eslam et al. (2020).

Destarte, a DHGNA não se resume apenas a uma enfermidade gerada pelo acúmulo de gordura hepática com subsequente resposta inflamatória. Para Eslam et al. (2020), a doença apresenta relação com genética, epigenética, resistência insulínica, comportamento de adipocinas e perfil da microbiota intestinal.

### 3.3 Diagnóstico da DHGNA

A DHGNA é habitualmente uma doença assintomática, motivo pelo qual pode ser considerada uma doença silenciosa. Embora a biópsia hepática seja reconhecida como padrão-ouro no diagnóstico da DHGNA, outros biomarcadores não invasivos são utilizados rotineiramente na identificação da doença. Acredita-se que o procedimento seja um método invasivo relacionado a complicações como dor, sangramento hepático e mortalidade (Martinou et al., 2022).

A biópsia é geralmente realizada por via percutânea e permite a avaliação histológica do tecido hepático, identificação de lesões e caracterização do estadiamento da doença (Neuberg et al., 2020; Nieto & Robalino, 2022).

Além dos exames de imagem e ainda bioquímicos, a investigação clínica do paciente é parte importante para o diagnóstico dessa patologia. Assim, é fundamental questionar o paciente acerca dos antecedentes de obesidade, emagrecimento rápido, histórico de diabetes mellitus, presença de hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, SOP e apneia do sono. O uso de fármacos como a amiodarona, o diltiazem, o tamoxifeno, os esteróides e os antirretrovirais também devem ser investigados considerando-se sua relação com a presença de infiltração de gordura no fígado (Martinou et al., 2022).

Considerando-se biomarcadores não invasivos, a avaliação bioquímica do paciente fornece dados relevantes acerca da condição hepática. Por ser silenciosa e assintomática, o diagnóstico ocorre acidentalmente quando o indivíduo realiza exames para outras doenças como por exemplo; obesidade, DM2 e dislipidemia. (Martinou et al., 2022).

As alterações laboratoriais mais comuns na esteatose hepática incluem alterações leves da Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) e Gama Glutamil Transferase (GGT). Entretanto, os níveis dessas enzimas não refletem o grau de intensidade da lesão hepática e prognóstico da doença (Martinou et al., 2022).

De acordo com Newsome et al. (2018), a elevação dos níveis de TGP é mais específica para doenças hepáticas. Já as alterações da TGO, além de identificarem alterações hepáticas, também pode estar associada com complicações nos músculos, rins, cérebro e coração.

Os marcadores Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT) são indicadores sensíveis de lesão dos hepatócitos. A AST é encontrada, em ordem decrescente de concentração, no fígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões, leucócitos e eritrócitos. Já a ALT está presente em maior concentração no fígado, sendo assim, um marcador mais específico para lesão hepática (Kwo et al., 2017).

O diagnóstico de esteatose e esteatohepatite deve ser realizado por exclusão, ou seja, é importante eliminar outras causas de doenças hepáticas. Também é importante diferenciar a esteatose da esteatohepatite. Na esteatose, existe somente um depósito maior de gordura no fígado. A esteatose pode regredir ou persistir durante a vida, sem acarretar um risco maior para o paciente. A esteatohepatite é caracterizada por uma inflamação difusa, com alterações necroinflamatórias na avaliação histológica do fígado (biópsia), podendo evoluir para fibrose, cirrose, e aumento de incidência de hepatocarcinoma (Silva, 2022).

Pacientes com esteatohepatite frequentemente apresentam exames de função hepática alterada (Silva, 2022). Em pacientes com esteatose, muitos não possuem alterações laboratoriais. Porém conforme vai surgindo inflamação com a esteatohepatite, os exames podem estar alterados. O TGO e o TGP podem estar duas a cinco vezes o valor normal. Os níveis de GGT e fosfatase alcalina podem estar elevados de duas a três vezes. Bilirrubina, plaquetas, albumina somente estarão elevados em casos de cirrose. Além dos biomarcadores séricos citados, existem escores matemáticos que são utilizados a partir dos exames laboratoriais, que irão avaliar o grau de fibrose hepática como o NAFLD score (NFS), escore APRI, escore FIB-4 e escala de METAVIR (Rodrigues Neto, 2019).

O exame de ultrassonografia também é considerado um método seguro não invasivo pois além de ser bem tolerado pelo paciente, não se utiliza de radiação ionizante, não depende necessariamente de acesso intravenoso ou da administração de contraste. Esse método, é recomendado pelas Diretrizes de prática Clínica da Associação Europeia para o Estudo do fígado (EASL), Associação Europeia para Estudo do Diabetes (EASD) e a Associação Europeia para Estudo da Obesidade (EASO) (Martinou et al., 2022).

Outros exames utilizados incluem a Ressonância Magnética Convencional (MRI), a Tomografia computadorizada (TC), a Fração de gordura de densidade de prótons MR (MRI-PDFF), Fígado MultiScan, H-Espectroscopia de Ressonância Magnética (1H-MRS), Elastografia por Ressonância Magnética (MRE), Elastografia transitória controlada por vibração

(VCTE), Parâmetro de Atenuação Controlada (CAP) permite a quantificação do acúmulo de gordura no fígado, sendo capaz de diferenciar entre diferentes graus de esteatose (Martinou et al., 2022).

### 3.4 Tratamento da DHGNA

Segundo Lee et al. (2023) e ainda a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) e Associação Europeia para o estudo da obesidade (EASO), modificações no estilo de vida devem ser implementadas de modo a reduzir a gravidade associada a DHGNA. Dentro desse cenário recomenda-se alimentação entre 1200 a 1500 Kcal/dia e pratica de exercícios físicos aeróbicos e de resistência, com intensidade moderada, com duração de pelo menos 150 min/ semana.

Modificações no estilo de vida devem ser implementadas de modo a reduzir a gravidade associada a DHGNA, segundo estudos da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) e Associação Europeia para o estudo da obesidade (EASO). Dentro desse cenário recomenda-se alimentação entre 1200 a 1500 Kcal/dia e pratica de exercícios físicos aeróbicos e de resistência, com intensidade moderada, com duração de pelo menos 150 min/ semana (Semmler et al., 2023; Lee et al., 2023).

Conforme entendimento de Yin et al. (2021) e Lavallee et al. (2022), o Jejum Intermitente (JI) pode ser uma estratégia válida no tratamento da DHGNA, pois favorece a perda de peso e otimiza as enzimas hepáticas. Entretanto, são recomendados mais estudos para validar essa estratégia dentro do tratamento dessa patologia.

Mais recentemente, nutracêuticos e fitoterápicos estão sendo usados em diversos modelos científicos na prevenção e/ou tratamento de diversas patologias, dentre essas a DHGNA. Para Chyau et al. (2020), a utilização de suplementação dietética de  $\beta$ -glucano obtido através da fermentação do fungo *Antrodium cinnamomeamicelium* é capaz de prevenir ou aliviar os sintomas de fígado gorduroso, demonstrando seus efeitos benéficos no alívio das lesões hepáticas.

A beta glucana produzida pelas cepas dos fungos *Aureobasidium pullulans* AFO-202 e N-163 Beta-glucanos promoveu diminuição acentuada do balonismo, além de demonstrar sua eficácia para evitar a progressão da patologia para cirrose e carcinoma. Embora já tenha sido provado a segurança de o uso da AFO-202 e N-163, existe a necessidade de maiores estudos em pacientes com DHGNA (Ikewaki et al., 2022).

Em estudo de Pimenta et al. (2021) e de Oliveira et al. (2020), referidos autores ressaltam que fitoquímicos anti-inflamatórios, antioxidantes e hepatoprotetores podem ser utilizados no tratamento da DHGNA. A Cúrcuma, extraída do rizoma da *Curcuma longa*, desempenha papel anti-hepatotóxica e anti-inflamatória. Além disso, modula o metabolismo do colesterol LDL e TGL, reduz a expressão de genes lipogênicos, e melhora os parâmetros hepáticos. Ainda segundo o autor, o Alho (*Allium sativum*) composto por organossulfurados e flavonoides apresenta ação hipocolesteromiantes. Já o chá verde, produzido a partir da planta *Camellia sinensis*, é rico em flavonoides. Esses flavonoides atuam na redução da liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo e inibem a peroxidação lipídica no fígado, além de restaurarem defesas antioxidantes e reduzir as respostas inflamatórias. Para Milagres et al. (2020), a Silimarina ou *Cardo Mariano* originaria da planta *Silibium marianum* L., possui ação antioxidante, efeito anti-fibrótico e anti-inflamatório.

Segundo Dias et al. (2021), o resveratrol é considerado eficiente na redução da glicose sérica, LDL colesterol e colesterol total, atuando de maneira importante no metabolismo lipídico. De acordo com Green et al. (2020), a suplementação com Omega-3 diminui a Lipogênese hepática, podendo diminuir de forma significativa as concentrações de triacilglicerol intra-hepático, além de regular de forma positiva a oxidação dos ácidos graxos.

Destacam Shi et al. (2021) que o ácido clorogênico (CGA) encontrado no café, melhora significativamente a lesão hepática aguda e crônica por meio de atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Ressaltam referidos autores que o efeito do CGA na DHGNA não está totalmente esclarecido, necessitando de estudos clínicos randomizados.

A utilização do ômega 3 como uma alternativa no tratamento da DHGNA também tem sido levantada. Na visão de SMID et al, 2022 e CHEN et al; 2018, a suplementação com ômega 3 em pacientes com DHGNA e síndrome metabólica, levou a uma diminuição considerável da gordura hepática e de gama- glutamiltransferase (GGT), a qual é bastante elevada em pessoas portadoras dessas enfermidades.

De acordo com Civelek e Podszun (2022), pacientes portadores de DHGNA apresentam taxas altas de metabólitos linoleicos no sangue. Assim, o tratamento com Vitamina E, mais precisamente a RRR-alfa-tocoferol ( $\alpha$ T) tem se mostrado eficaz na diminuição das enzimas hepáticas, na inflamação lobular, no balonismo hepatocelular e na esteatose, embora haja necessidade de maiores investigações científicas. Para Perumpail et al. (2018), a vitamina E desempenha outros efeitos terapêuticos como o retardar a fibrose hepática e prevenir a cirrose modulando a resposta inflamatória, lesão, sinalização e proliferação celular.

A aplicabilidade de probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento da DHGNA está em franca ascensão. Segundo Silva e Carvalho (2020) a utilização de conduta probiótica na DHGNA reduz os marcadores bioquímicos AST e ALT. Em contrapartida, Gois et al. (2022) reforçam que a utilização de cepas bacterianas além de promover redução importante dos parâmetros inflamatórios hepáticos, é capaz de melhorar o perfil lipídico do plasma e ainda reduzir TNF- $\alpha$  e IL-6.

Em um estudo apontado por Souza et al. (2020), o qual avaliou a associação do simbiótico *B. longum* e Frutooligossacarídeo aliados a modificações do estilo de vida, observou-se que a melhoria da condição do paciente portador de DHGNA é mais evidente comparativamente com aqueles que mudaram somente a sua rotina de atividade física e aspecto qualitativo e quantitativo da dieta.

Segundo Ribeiro et al. (2020), a prática de suplementação com probióticos na intervenção na DHGNA é benéfica. Sendo que essa causa uma redução no grau de esteatose, fibrose, AST e PCR, melhorando os principais padrões da DGNA, responsáveis pelos processos inflamatórios (Mofidi et al., 2017).

Gomes (2017) sugere que o eixo microbiota fígado exerce papel relevante no início e na progressão das doenças hepáticas crônicas, visto que alterações na microbiota levam a modificações da barreira intestinal, promovendo resposta imunológica, desencadeando o acúmulo de gordura no fígado, evoluindo para inflamação do órgão.

De acordo com Silva (2023), o uso dos prebióticos frutooligosacarídeos (FOS) e galactooligosacarídeos (GOS) modulam a microbiota intestinal, reduzem quadro inflamatório e restringem o acúmulo de gordura hepática modulando as vias lipogênicas e lipolíticas.

Mesmo diante de todos os agravos associados a DHGNA e de sua relação com a cirrose, câncer hepatocelular e transplante hepático, ainda não há farmacoteria específica aprovada pela FDA. Assim, como não existe tratamento farmacológico específico da doença, a intervenção medicamentosa é direcionada para pacientes que apresentam anormalidades como, DM2, dislipidemia e obesidade. O tratamento farmacológico tem como foco principal reduzir a inflamação hepática, fibrose e esteato-hepatite, além de diminuir a sensibilidade a insulina e a peroxidação lipídica. Dentro dos fármacos utilizados, a Metformina é um sensibilizador de insulina que reduz a produção hepática de glicose e que aumenta a utilização periférica da mesma, embora não seja prescrita no tratamento específico da DHGNA (Raza et al., 2021).

Segundo Pereira et al. (2022), a sinvastatina pode ser utilizada no tratamento da DHGNA. Em função de seus efeitos pleiotrópicos exercem ação sobre a modulação negativa do acúmulo e peroxidação lipídica e protege a disfunção microcirculatória associada a DHGNA.

Em alguns casos, a cirurgia bariátrica, embora seja uma intervenção cirúrgica invasiva, que pode ocasionar riscos pós cirúrgicos pode ser uma medida não medicamentosa para perda de peso, sendo indicada para pacientes com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

sem comorbidades, ou com IMC de 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> com qualquer comorbidades grave, como DM2, hipertensão e DHGNA, com melhora significativa em ALT, aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GGT) (Raza et al., 2021; Gluszynska et al., 2021).

#### 4. Conclusão

A DHGNA está intrinsecamente associada ao quadro da obesidade e ainda resistência insulínica. Trata-se de uma doença multifatorial caracterizada por alterações morfofisiológicas hepáticas, as quais podem conduzir ao quadro cirrótico, carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante hepático. Apesar da gravidade da doença, não existe atualmente protocolo medicamentoso específico. Entretanto, modificações no estilo de vida com ênfase a prática de atividade física e alterações no padrão dietético são apontadas como estratégias mais assertivas na prevenção e no controle dessa doença.

A dieta tem se mostrado como uma opção favorável para minimizar a pró-oxidação e ainda o quadro inflamatório associado, fornecendo compostos hepatoprotetores e reguladores do metabolismo lipídico. Contudo, recomenda-se que novas pesquisas sejam realizadas com nutracêuticos e fármacos, para o desenvolvimento de um protocolo efetivo frente a essa doença.

#### Referências

- Azevedo, V. Z. (2019). *Avaliação do padrão alimentar, do consumo de frutose e do estado nutricional de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)*. 112 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Programa de Pós-Graduação: Alimentação, Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Buzzetti, E., Pinzani, M. & Tsochatzis, E. A (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 65(8), 1038-48. [10.1016/j.metabol.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012).
- Chyau, C. C., Wang, H. F., Zhang, W. J., Chen, C. C. et al. (2020). Antrodan alleviates high-fat and high-fructose diet-induced fatty liver disease in C57BL/6 Mice Model via AMPK/Sirt1/SREBP-1c/PPAR $\gamma$  Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 21(360), 1-18. [10.3390/ijms21010360](https://doi.org/10.3390/ijms21010360).
- Civelek, M. & Podszun, M. C. (2022). Genetic Factors associated with response to vitamin E treatment in NAFLD. *Antioxidants*. 11(1284), 1-13. <https://doi.org/10.3390/antiox11071284>.
- Cotrim, H. P., Parise, E. R., Figueiredo-Mendes, C., Galizzi-Filho, J., Porta, G. & Oliveira, C. P. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease brazilian society of hepatology consensus. *Arq. Gastroenterol.* 53(2), 118-22. [10.1590/S0004-28032016000200](https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000200).
- Dias, J. L., Voorpostel, C. & Ananias, F. (2021). Efeito do resveratrol na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): uma revisão sistemática da literatura. *J Health Sci Inst.* 39(2), 143-47.
- Dominoni, L. M., Brenga, L. M. S., Vicentin, L. C. et al. (2021). Relação entre o excesso de carboidratos e a esteatose hepática: uma revisão bibliográfica. *Revista Científica das Faculdades de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Veterinária e Educação Física – HIGEI@*. 1-7.
- Eduardo, F. M. C. & Mezzomo, T. R. (2022). *Anatomofisiologia do corpo humano*. 1. ed. Curitiba: Intersaberes. [E-book].
- Eslam, M. & Newsome, P. N. et al. (2020). A NEW definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 73, 202-09.
- Gluszynska, P., Lemancewicz, D., Dziecioł, J. B. & Razak, H (2021). Non-Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and bariatric/metabolic surgery as its treatment option: a review. *J. Clin. Med.* 10(5721), 1-14. <https://doi.org/10.3390/jcm10245721>.
- Góis, L. R. C. A., Trindade, L. M. D. F. & Lima, M. A. C. (2022). Efeitos do uso da suplementação de probióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica. *Brazilian Journal of Health Review*. 5(6), 23437-56. [10.34119/bjhrv5n6-128](https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-128).
- Gomes, A. P. P. (2017). *A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença*. 50 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Lisboa.
- Green, C. J., Pramfalk, C., Charlton, C. A. et al. (2020). Hepatic de novo lipogenesis is suppressed and fat oxidation is increased by omega-3 fatty acids at the expense of glucose metabolism. *BMJ Open Diab Res Care*. 8(e000871), 1-13. [10.1136/bmjdc-2019-000871](https://doi.org/10.1136/bmjdc-2019-000871).
- Henriques, M. S. M., Araújo, M. S. T. & Sousa, A. W. P. (2016). *Doença hepática gordurosa não alcoólica*. João Pessoa: Ideia.
- Hrcir, T., Hrcirova, L., Kverka, M. et al. (2021). Gut microbiota and NAFLD: pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. *Microorganisms*. 9(957), 1-18. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050957>.

- Ikwaki, N., Levy, G. A., Kurosawa, G., Iwasaki, M., Dedeepiya, V. D., Vaddi, S., Senthilkumar, R., Preethy, S. & Abraham, S. J. K. (2022). Hepatoprotective effects of aureobasidium pullulans derived  $\beta$  1,3-1,6 glucans in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 12(6), 1428-37.
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *The American Journal of Gastroenterol.* 112, 18-35. 10.1038/ajg.2016.517.
- Lavallee, C. M., Bruno, A., Ma, C., & Raman, M. (2022). The role of intermittent fasting in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Nutrients.* 14, 4655. <https://doi.org/10.3390/nu14214655>.
- Lee, K. C., Wu, P. S. & Lin, H. C. (2023). Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology.* 29(1), 77-98. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237>.
- Lonardo, A., Leoni, S., Alswat, K. A., & Fouad, Y. (2020). History of nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21(5888), 1-38. 10.3390/ijms21165888.
- Martinou, E., Pericleous, M., Stefanova, I., Kaur, V. & Angelidi, A. M. (2022). Diagnostic modalities of non-alcoholic fatty liver disease: from biochemical biomarkers to multi-omics non-invasive approaches. *Diagnosics.* 12(407), 1-45. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020407>.
- Milagres, E. A. N., Meguerian, B. A., Carvalho, V. S., Lobato, V., Arruda, L. S. & Fiut, M. A. (2020). Eficácia das plantas medicinais *Cynara scolymus* L. e *Silybum marianum* (L.) Gaertn em relação ao dano hepático: um estudo de revisão. *Vitalle - Revista de Ciências da Saúde.* 32(3), 187-201.
- Mofidi, F., Poustchi, H., Yari, Z., Nourinayyer, B., Merat, S., Sharafkhan, M., Malekzadeh, R. & Hekmatdoost, A. (2017). Symbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *British Journal of Nutrition.* (117), 662-68. 10.1017/S0007114517000204.
- Neuberger, J., Patel, J. et al. (2020). Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Journal online Gut.* 69, 1382-1403. 10.1136/gutjnl-2020-321299.
- Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M. et al. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut,* 67, 6-19. 10.1136/gutjnl-2017-314924.
- Nieto, J. & Robalino, E. (2022). Biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico. *Revista Científica Ciencia y Avance Periodicidad.* Semestral, 2, 1-9.
- O'brien, K. F., Long, S. et al. (1990). Patologia hepática em obesos mórbidos com e sem diabetes. *O Jornal Americano de Gastroenterologia.* 85(10), 1349-1355. PMID: 2220728.
- Oliveira, A. C., Viana, K. K. G., Lima, A. T. A., Martinho, S. I. S. & Oliveira, D. R. (2020). Os efeitos dos nutracêuticos no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development,* 9(8), e598985866. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5866>.
- Oriá, R. B. & Brito, G. A. C. (org.) (2016). *Sistema digestório: integração básico-clínica.* Blucher.
- Pereira, A. N. G. S., Araujo, B. P., Rodrigues, K. L., Silveiras, R. R., Martins, C. S. M., Flores, E. E. L., Fernandes-Santos, C. & Daliry, A. (2022). A sinvastatina melhora a função microcirculatória na doença hepática gordurosa não alcoólica e diminui o estresse oxidativo e ALE-RAGE. *Nutrientes.* 14(3), 716. 10.3390/nu14030716.
- Perumpail, B. J., Li, A. A., John, N., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D. & Ahmed, A. (2018). The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases.* 6(86), 1-11. 10.3390/diseases6040086.
- Pimenta, R. F. P., Costa, L. R. L. & Pires, C. R. (2021). Fitoquímicos no tratamento da esteatose hepática não alcoólica. *Rev. Terra & Cult.* Londrina, 37(72), 51-66. ISSN 0104-8112.
- Powell, E. E., Wong, V. W. S & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *Seminar.* 397(10290), 2212-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
- Raza, S., Rajak, S., Upadhyay, A., Tewari, A. & Sinha, R. A. (2021). Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed),* 26, 206-37.
- Ribeiro, G. S., Calandrino, L. & Furtado, C. C. (2020). Efeitos da suplementação de probióticos na esteatose hepática. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa – RUEP,* 17(48), 245-55.
- Rodrigues Neto, A. M. S. (2019). *Comparação entre os métodos não invasivos e biópsia hepática na avaliação do grau de fibrose e esteatose em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.* 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Brasília, Brasília, DF.
- Semmler, G., Datz, C. & Trauner, M. (2023). Eating, diet, and nutrition for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology.* 29(Supplement), S244-S260. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0364>.
- Shi, A., Li, T., Zheng, Y., Song, Y., Wang, H., Wang, N., Dong, L. & Shi, H. (2021). Chlorogenic acid improves NAFLD by regulating gut microbiota and GLP-1. *Front. Pharmacol.* 12(693048), 1-9. 10.3389/fphar.2021.693048.
- Silva, D. G. (2022). *Doença hepática gordurosa não alcoólica: implicações fisiopatológicas da senescência celular e desafios diagnósticos e terapêuticos.* 187 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília.
- Silva, R. S. (2023). *Avaliação dos prebióticos (fruto-oligosacarídeos e galacto-oligosacarídeos) sobre a doença do fígado gorduroso não-alcoólico (NAFLD) em modelo animal de obesidade induzida por dieta.* 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco.

Silva, L. C. C. & Carvalho, L. M. F. (2020). Efeitos da suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão sistemática. *Revista Contexto & Saúde*. Unijuí, 20(41), 68-79. <http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2020.41.68-79>.

Soares, L. S., Rodrigues, I. D. C. V., Martins, L. N., Silveira, F. D. R., & Figueiredo, M. L. F. (2013). Revisão de literatura: particularidades de cada tipo de estudo. *Revista de Enfermagem da UFPI*, 2, 14-8.

Vasconcelos, R. B. (2022). *Função hepática: marcadores bioquímicos da função hepática*. UNICEPLAC.

Yin, C., Li, Z. H., Xiang, Y. L., Peng, H. B., Yang, P., Yuan, S. J., Zhang, X. Y., Wu, Y., Huang, M. & Li, J. (2021). Effect of intermittent fasting on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 8(709683), 1-14. [10.3389/fnut.2021.709683](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.709683).

Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: a global public health perspective. *Journal of Hepatology*. 70(3), 531-44.