

# Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão de literatura

## Evolution of non-alcoholic fatty liver disease: literature review

Juliana Teixeira Miquelito<sup>1\*</sup>, Emílio Conceição Siqueira<sup>2</sup>

**Como citar esse artigo.** Miquelito, J.T.; Siqueira, E.C. Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão de literatura. Revista de Saúde 2022 Dez/Mar.; 13 (1): 34-40.

### Resumo

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das mais frequentes causas de doença hepática, acometendo todas as faixas etárias e ambos os sexos. É considerada a hepatopatia crônica mais comum nos países ocidentais e é definida como o acúmulo excessivo de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos, excedendo 5% do peso do órgão. Ademais, é uma condição patológica de amplo espectro e com elevada capacidade evolutiva, que inclui a esteatose hepática e a esteato hepatite, a qual pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Contudo, essa evolução não segue um padrão, visto que há uma elevação no desenvolvimento de CHC em pacientes com esteato hepatite que não avançaram para cirrose. O presente trabalho objetivou correlacionar dados epidemiológicos e informações sobre a evolução da esteato hepatite, visto que a DHGNA pode ser prevenida ou minimizada, desde que seja diagnosticada precocemente e esteja associada a mudanças no estilo de vida. A metodologia fundamentou-se na pesquisa de artigos científicos nacionais e internacionais usando como base o Pubmed. Foram incluídos artigos originais indexados entre os anos de 2010 e 2020. Os dados analisados comprovam que dos pacientes com esteato hepatite acompanhados por até 9 anos, 27% progrediram para fibrose e 19% para cirrose, enquanto isso a maioria dos pacientes apenas com esteatose permaneceram sem lesão hepática mesmo com acompanhamento de até 20 anos. Portanto, conclui-se que o presente estudo se faz de grande destaque, visto que trata de um tema com expressiva prevalência e associa-se a diversas comorbidades.

**Palavras-chave:** Esteatose hepática; Esteato hepatite; Cirrose; Carcinoma hepatocelular.

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most frequent causes liver disease, affecting all age groups and both sexes. It is considered the most common chronic liver disease in western countries and is defined as the accumulation excessive lipids in the hepatocyte cytoplasm, exceeding 5% of the organ's weight. Furthermore, it is a pathological condition with a wide spectrum and high-capacity evolutionary disease, which includes hepatic steatosis and hepatitis steate, which can cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). However, this evolution does not follow a standard, as there is an increase in the development of HCC in patients with hepatitis steate that did not progress to cirrhosis. The present work aims to correlate epidemiological data and information on the evolution of steate hepatitis, since NAFLD can be prevented or minimized, provided it is diagnosed early and is associated with lifestyle changes. The methodology is based on research of national and international scientific articles based on Pubmed. Original articles indexed between the years 2010 and 2020. The data analyzed show that of patients with hepatitis steate followed for up to 9 years, 27% progressed to fibrosis and 19% to cirrhosis, meanwhile most patients with steatosis alone remained without liver injury even with a follow-up of up to 20 years. Therefore, it is concluded that the present study is of great prominence, since it deals with a theme with significant prevalence, and is associated with several comorbidities.

**Keywords:** Hepatic steatosis; Hepatitis steate; Cirrhosis; Hepatocellular carcinoma.

## Introdução

Até a década de 1980, acreditava-se que todo fígado com acúmulo de gordura e sinais de inflamação era causado pelo consumo de álcool, porém, nessa mesma época foi descoberto por Ludwig indivíduos obesos e diabéticos que negavam o uso de álcool e também apresentavam alterações no fígado muito semelhantes à da hepatite alcoólica. Tais alterações foram representadas como Esteato Hepatite Não Alcoólica (EHNA), sendo

caracterizada como uma Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)<sup>1,2</sup>.

Atualmente, a DHGNA é uma das mais frequentes causas de doença hepática, acometendo todas as faixas etárias e ambos os sexos. É considerada a hepatopatia crônica mais comum nos países ocidentais e é definida como o acúmulo excessivo de lipídeos no citoplasma dos hepatócitos, sobretudo triglicérides, excedendo 5% do peso do órgão<sup>3</sup>.

Ademais, é uma condição clínica patológica de

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4429-8083>.

<sup>2</sup>Orientador – Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8489-6531>.

\* Email de correspondência: [julianatm15@hotmail.com](mailto:julianatm15@hotmail.com)

Recebido em: 13/07/2021. Aceito em: 20/11/2021.

amplo espectro e com expressiva capacidade evolutiva, que inclui a esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado) e a esteato hepatite (acúmulo de gordura que provoca sinais de inflamação no fígado), a qual pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Estima-se que da população geral, 10-40% apresentam esteatose e 1,2-4,8% evoluem para esteato hepatite. Essa incidência é maior em pacientes com fatores de risco e chega a ser de quase 100% em indivíduos em pré-cirurgia bariátrica<sup>1,4</sup>.

Essa evolução se dá através do desencadeamento da inflamação contra os hepatócitos com acúmulo de gordura, que são gradativamente danificados, em alguns casos, ocorre o contrário, uma agressão à mitocôndria ou ao hepatócito levando ao acúmulo de gordura por impedir o seu metabolismo. De acordo com a intensidade desta destruição, isso pode levar à formação de tecido fibrótico que vai se acumulando e progredindo até a formação de nódulos, o que configura a cirrose<sup>1</sup>.

O acúmulo de gordura no fígado pode ser explicado pela resistência insulínica que induz o aumento da lipólise periférica, da captação hepática de lipídeos e da biossíntese de triglicerídeos. No tecido adiposo, essa resistência leva a um nível elevado de ácidos graxos na circulação sanguínea e a esteatose hepática se forma quando os mecanismos de degradação não conseguem compensar a captação e síntese desses ácidos. Quando a esteatose atinge um nível crítico, há maior produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como consequência da resistência insulínica. O TNF- $\alpha$  em altos níveis no fígado leva à disfunção da mitocôndria, que em vez de oxidar os ácidos graxos começa a fazer peroxidação. Os ácidos graxos peroxidados promovem o estresse oxidativo, responsável pelo desenvolvimento da esteato hepatite<sup>5,6</sup>.

Além do padrão evolutivo, outra grande preocupação é que se trata de uma entidade silenciosa, em que a maioria dos pacientes não apresentam sinais e sintomas ou só apresentam quando já está na fase cirrótica. Logo, geralmente, o diagnóstico da esteatose é incidental, através de uma ultrassonografia de abdome, realizada sem o intuito de diagnosticar a doença. É válido mencionar que a ultrassonografia não está indicada para a população geral, apenas para portadores de fatores de risco, que inclui, principalmente, indivíduos obesos e diabéticos<sup>7,8</sup>. Pacientes com esteato hepatite ou fibrose devem ser acompanhados anualmente, enquanto aqueles que já desenvolveram cirrose devem ser rastreados a cada seis meses, a fim de permitir um diagnóstico precoce de CHC<sup>9</sup>.

A base terapêutica da DHGNA é a eliminação dos fatores desencadeantes e a adoção de mudanças no estilo de vida, em especial a perda de peso. Perdas de 3-5% do peso corporal já são capazes de normalizar o hepatograma em indivíduos com esteatose, porém em quadros de esteato hepatite pode ser necessário

perder até 10% do peso inicial. Devido à importância da resistência insulínica na patogênese da doença, medidas farmacológicas podem ser implantadas afim de aumentar a sensibilidade à insulina, sendo as mais indicadas as glitazonas, no entanto, esse medicamento pode promover ganho de peso. Outrossim, antioxidantes e hipolipemiantes também são utilizados no tratamento dessa entidade, mas ainda não há estudos que comprovam a necessidade dessas drogas em todos os pacientes<sup>1,10,11,12</sup>.

O presente trabalho objetivou correlacionar dados epidemiológicos e informações acerca da DHGNA e da evolução da esteato hepatite, bem como as suas possíveis complicações, visto que a DHGNA pode ser prevenida ou minimizada, desde que seja diagnosticada precocemente e esteja associada a hábitos alimentares saudáveis e uso regular de atividade física. Além disso, o tema referido possui grande relevância, uma vez que tal condição clínica se dá de forma muito prevalente, em geral de forma assintomática, contudo com elevado avanço para malignidade.

## Material e métodos

A metodologia fundamentou-se na pesquisa de artigos científicos nacionais e internacionais usando como base o Pubmed. Para construção da revisão de literatura sistemática foram incluídos artigos originais com delineamento experimental ou observacional, utilizando os seguintes descritores: “non alcoholic fatty liver disease”; “hepatic steatosis”; “hepatitis steate”; “cirrhosis”; “hepatocellular carcinoma”, usando os operadores “and” e “or”. A partir desses descritores foram criadas as seguintes frases de pesquisa para auxiliar na busca de dados: (“Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “Nonalcoholic Fatty Liver”) AND (Steatohepatitis OR “Steatosis, Visceral” OR “Steatosis of Liver”); (“Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “Nonalcoholic Fatty Liver”) AND (“Hepatic Cirrhosis” OR “Liver Fibrosis”); (“Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “Nonalcoholic Fatty Liver”) AND (“Carcinomas, Hepatocellular” OR “Cancer, Adult Liver” OR “Liver Cell Carcinomas” OR Hepatoma).

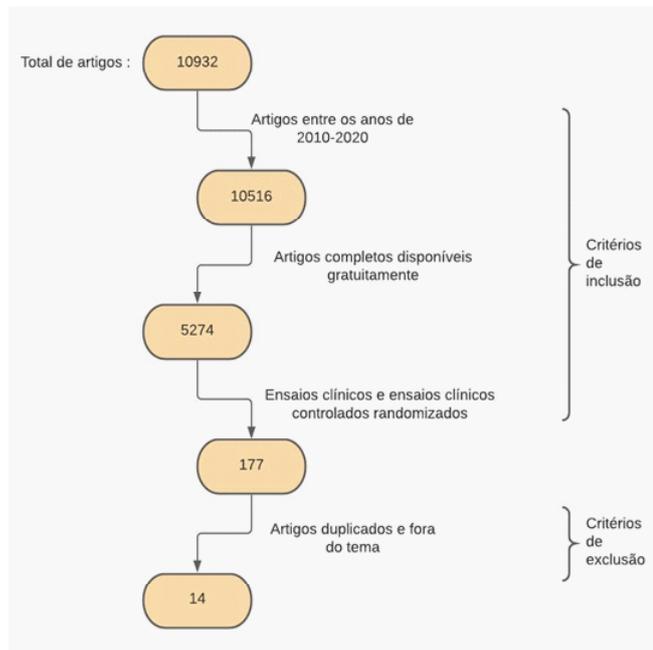
Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados entre 2010 e 2020; artigos completos disponíveis gratuitamente; artigos em inglês; ensaios clínicos e ensaios clínicos controlados randomizados. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; artigos fora do tema abordado.

## Resultados

Conforme descrito na metodologia foram criadas três frases, das quais foram encontrados 6061 artigos com

a primeira, 1952 com a segunda e 2919 com a terceira, totalizando 10932 artigos. Após a colocação de todos os filtros restaram 121, 31 e 25 artigos, respectivamente, somando 177 artigos.

Foram encontrados 10932 artigos na base pesquisada, dos quais 14 foram selecionados para a extração dos dados, com a sintetização e interpretação dos mesmos (Figura 1). As informações extraídas foram separadas nos seguintes tópicos: autor; ano; objetivo; conclusão (Quadro 1).



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos artigos para análise.

A partir dos dados analisados é possível perceber que a DHGNA é uma enfermidade muito frequente, sendo encontrada em grande parte de indivíduos obesos e diabéticos. De acordo com os artigos, dos pacientes diagnosticados apenas com esteatose, a maioria permanece sem um maior comprometimento hepático por um longo período. Por outro lado, nos pacientes que já apresentam esteato hepatite, a progressão para fibrose é muito grande, sendo assim, o risco de desenvolver cirrose ou CHC também aumenta.

## Discussão

Após criteriosa análise dos dados pode-se correlacionar como se dá a evolução do quadro de esteatose hepática não alcoólica para esteato hepatite, cirrose e CHC, bem como a sua prevalência na população em geral, suas implicações clínicas, sinais e sintomas mais comuns, achados em exames de imagem

e associações com outras entidades clínicas.

A DHGNA vem sendo fortemente associada à síndrome metabólica, uma vez que obesidade e diabetes mellitus são os principais fatores de risco e estão presentes na maior parte dos pacientes com a doença hepática. Além disso, evidências apontam para formas mais graves de acometimento hepático e para maior incidência e pior prognóstico de CHC nos pacientes diabéticos<sup>13,27</sup>. Outra prevalência observada foi na população hispânica, devido ao estilo de vida e predisposição genética. Um polimorfismo genético encontrado no gene PNPLA3, foi associado à esteatose e lesão de hepatócitos, sendo mais comum nos hispânicos<sup>13</sup>.

Nota-se que a DHGNA apresenta um vasto padrão evolutivo. A presença apenas de esteatose hepática indica um melhor prognóstico, porém, quando evolui para esteato hepatite, a progressão para formas mais graves como cirrose e CHC é mais frequente<sup>4</sup>. A formação de tecido fibrótico é crucial para o desenvolvimento da gravidade, visto que a fibrose é o preditor mais forte para complicações relacionadas ao fígado. Em consequência da expressiva prevalência da doença hepática e suas implicações a necessidade de transplante de fígado em indivíduos com DHGNA vem aumentando nas últimas décadas<sup>15,16,17,18</sup>.

A maioria dos pacientes é assintomática e não têm sinais da doença, enquanto uma pequena parcela, especialmente crianças, apresenta desconforto epigástrico ou em hipocôndrio direito, fadiga e hepatomegalia<sup>6</sup>. Com isso, o diagnóstico é feito de maneira acidental pelo aumento nas enzimas hepáticas e ao realizar-se uma ultrassonografia de abdome. Mais do que demonstrar um acúmulo de gordura no fígado, os exames de imagem podem informar se há sinais de desenvolvimento de cirrose ou de hipertensão portal<sup>14</sup>. Porém, apesar de ser um dos principais exames para o diagnóstico, a ultrassonografia pode não ser tão fidedigna, uma vez que algumas doenças como hemocromatose e glicogenoses podem apresentar alterações semelhantes à esteatose. Logo, o padrão ouro para diagnóstico da esteatose é a biópsia hepática<sup>1</sup>.

À biópsia podem-se observar características clássicas da DHGNA, como infiltrado celular inflamatório, balonização de hepatócitos e fibrose pericelular e perissinusoidal, com ou sem corpúsculos de Mallory<sup>28</sup>. A balonização hepatocelular, característica comum na esteato hepatite pode estar ligada aos níveis séricos de haptoglobina fucosilada. Desse modo, a dosagem de haptoglobina poderia ser uma maneira menos invasiva de diferenciar os pacientes com esteato hepatite daqueles com apenas esteatose<sup>19</sup>.

Além disso, foi observada uma associação entre os níveis de ferritina sérica e a gravidade da agressão hepatocelular nesses pacientes. O aumento da ferritina foi correlacionado ao maior risco de fibrose hepática<sup>29</sup>. Contudo, há controvérsias quanto a necessidade de

**Quadro 1.** Sumário dos artigos incluídos.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Conclusões</b>
Williams CD, <i>et al</i> <sup>13</sup> .	2011	Apresentar a prevalência da doença hepática e mostrar sua relação com a síndrome metabólica.	Em um estudo realizado nos Estados Unidos observou que a prevalência de DHGNA foi de 46% e a de esteato hepatite de 12,2%. Dos pacientes diabéticos, a prevalência de DHGNA e esteato hepatite foi de 74% e 22,2%, respectivamente. Percebeu-se que todos diabéticos com esteato hepatite eram, também, obesos e hipertensos, o que indica uma forte associação da síndrome metabólica a uma progressão da doença hepática. Além disso, a incidência da entidade clínica variou de acordo com a etnia, sendo maior entre os hispânicos.
Kleiner DE, <i>et al</i> <sup>14</sup> .	2019	Informar dados acerca das transaminases hepáticas na DHGNA.	Os exames laboratoriais também são cruciais para confirmação da DHGNA, evidenciando elevações de até 5 vezes da AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) e a relação AST/ALT é menor que um em 65-90% dos casos. Quando se torna maior que um, indica progressão da doença.
Gorden DL, <i>et al</i> <sup>15</sup> .	2015	Demonstrar o padrão evolutivo da DHGNA para esteato hepatite, cirrose e CHC.	Cerca de 30–50% dos pacientes com DHGNA apresentam esteato hepatite no momento do diagnóstico, e mais de 80% quando os pacientes apresentam ainda certas lipodistrofias (alteração da distribuição normal de gordura). Desses indivíduos com esteato hepatite, 10-29% progredem para cirrose em dez anos e um subconjunto menor desenvolve CHC.
Koutoukidis DA, <i>et al</i> <sup>16</sup> .	2020	Apresentar informações acerca do desenvolvimento da fibrose hepática.	A presença de fibrose nesses pacientes representa uma mortalidade aumentada em oito anos em comparação com aqueles sem a doença. Estudos indicam que a fibrose avançada está associada a um risco 14 vezes maior de eventos hepáticos e a um risco três vezes maior de mortalidade e ainda evolui a uma taxa de aproximadamente um estágio por década o que aponta que os pacientes com fibrose grau “2” irão progredir para cirrose em 20 anos.
Mundi MS, <i>et al</i> <sup>17</sup> .	2020	Mostrar a diferença na progressão da doença quando apresenta apenas esteatose e quando já evoluiu para esteato hepatite.	Dos pacientes com esteato hepatite acompanhados por até nove anos, 27% progrediram para fibrose e 19% para cirrose, enquanto isso a maior parte dos pacientes apenas com esteatose permaneceram sem lesão hepática mesmo com acompanhamento de até 20 anos.
Wallace MC, <i>et al</i> <sup>18</sup> .	2015	Demonstrar a expressiva incidência de CHC, visto que é o último estágio do padrão evolutivo da DHGNA.	A incidência de CHC aumentou em mais de três vezes nos últimos 30 anos – de 1,5 para 4,9 por 100.000 – sendo o quinto câncer mais comum no mundo, responsável por cerca de 5% de todos os tumores malignos em humanos e terceira principal causa de morte relacionada ao câncer. Com isso, a necessidade de transplante de fígado aumentou duas vezes nas últimas décadas.
Kamada Y, <i>et al</i> <sup>19</sup> .	2013	Indicar a haptoglobina fucosilada como biomarcador para esteato hepatite.	O estudo demonstrou que os níveis de haptoglobina foram significativamente maiores em pacientes com esteato hepatite em comparação com aqueles com DHGNA, mas sem esteato hepatite. Com isso, a haptoglobina fucosilada poderia ser utilizada para o diagnóstico da doença por ser menos invasiva que a biópsia.

**Quadro 1 (cont.).** Fluxograma da seleção dos artigos para análise.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Conclusões</b>
Valenti L, <i>et al</i> <sup>20</sup> .	2014	Correlacionar os níveis de ferritina sérica e a gravidade da agressão hepatocelular nesses pacientes.	A hiperferritinemia é observada em 20-30% dos pacientes com DHGNA e foi correlacionada com maior risco de fibrose hepática. Constataram que a ferritina está fortemente associada à inflamação portal e lobular, com sensibilidade de 91% e especificidade de 70% para detectar a presença de inflamação ou fibrose nesses indivíduos.
Silva MRA, <i>et al</i> <sup>21</sup> .	2012	Correlacionar a DHGNA à doença cardiovascular (DCV), um importante indicador de mortalidade.	Um estudo americano realizado em um período médio de dez anos apontou que dentre os 337 pacientes acompanhados, 116 eram portadores de DHGNA e a DCV foi causa de óbito em 19% dos indivíduos.
Fotbolcu H, <i>et al</i> <sup>22</sup> .	2016	Demonstrara associação entre DHGNA e aterosclerose, baseado nos níveis de adiponectina.	É comprovada uma relação entre a adiponectina e aterosclerose, visto que essa proteína apresenta propriedades antiaterogênicas. Nos portadores de esteato hepatite foram notados níveis mais baixos de adiponectina, o que representa uma maior tendência ao desenvolvimento de aterosclerose nesses pacientes.
Zein CO, <i>et al</i> <sup>23</sup> .	2011	Correlacionar a DHGNA ao tabagismo através do avanço de fibrose.	Um estudo realizado em indivíduos tabagistas com a doença constatou que a fibrose avançada (estágios 3-4) estava presente em 31,3% e a esteato hepatite em 56,9%. Ademais, fumar $\geq 10$ anos-maço está relacionado a um risco aumentado de mortalidade em mulheres com DHGNA, porém, esse mesmo perfil não foi encontrado em homens.
Dasarathy J, <i>et al</i> <sup>24</sup> .	2017	Associar baixos níveis de vitamina D a uma maior gravidade da DHGNA.	Estudos relataram que níveis baixos de vitamina D estão associados a uma evolução da gravidade da DHGNA. Também foi notado que a suplementação por 6 meses com a dose de reposição padrão não é suficiente para normalizar as concentrações plasmáticas de vitamina D na maioria dos pacientes com a doença hepática e hipovitaminose.
Moeini A, <i>et al</i> <sup>25</sup> .	2017	Relacionar a incidência de DHGNA ao câncer endometrial e apresentar uma ligação entre a doença hepática e tromboembolismo venoso (TVP).	A perda de estrogênio decorrente da histerectomia e salpingo-ooforectomia como tratamento para câncer de endométrio está sendo associada a um maior desenvolvimento de DHGNA, uma vez a ausência de estrogênio relaciona-se à síndrome metabólica. Além disso, o TVP é outra complicação comum nessas pacientes com câncer de endométrio e foi notado que as mulheres com DHGNA eram menos propensas a desenvolver TVP.
Florentino GSA., <i>et al</i> <sup>26</sup> .	2013	Apresentar uma relação entre a DHGNA e a menopausa e comparar a incidência em mulheres com uso de reposição hormonal ou não.	Um estudo realizado com 251 mulheres pós menopausa evidenciou uma prevalência da doença em 37,1%, sendo 26,4% no grupo com terapia de reposição hormonal (TRH) e 39,9% sem a terapia. Uma possível hipótese para esses resultados poderia ser a contribuição da TRH para a redução da adiposidade visceral abdominal.

flebotomia para eliminar o excesso de ferro, mas acredita-se que a depleção de ferro está provavelmente associada a uma maior taxa de melhora do dano hepático em relação à manutenção das mudanças no estilo de vida<sup>20</sup>.

Ademais, a DHGNA é considerada uma doença metabólica, intimamente ligada à obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e DCV. A gordura visceral é de extrema importância para o desenvolvimento dessa patologia, uma vez que é uma fonte de triglicerídeos<sup>11,12</sup>. A incidência de DCV em portadores de DHGNA ocorre independente de outros fatores e tem sido demonstrada que é uma fundamental causa de óbito nesses pacientes. Assim, uma avaliação cardiológica e um controle dos elementos que compõe a síndrome metabólica é crucial para impedir a progressão da doença<sup>21,30</sup>.

É comprovada uma relação entre a adiponectina, uma proteína específica dos adipócitos com propriedades antiaterogênicas, antidiabéticas e anti-inflamatórias, e a aterosclerose. Verifica-se níveis mais baixos de adiponectina em pacientes com esteato hepatite, conseqüentemente há uma maior tendência ao desenvolvimento de aterosclerose nesses indivíduos. Outrossim, a hipoadiponectinemia se correlaciona com alterações necroinflamatórias do fígado, sugerindo um pior prognóstico da doença<sup>22</sup>.

O tabagismo demonstrou estar associado a um estágio avançado de fibrose hepática em pacientes com DHGNA por meio de seu efeito na resistência à insulina. Sabe-se que o tabagismo tem efeitos pró-inflamatórios, como induzir o TNF- $\alpha$  e promove estresse oxidativo, responsável pelo desencadeamento da esteato hepatite. Evidências ainda indicam que as citocinas pró-inflamatórias tendem a ser maiores entre mulheres fumantes quando comparado com homens fumantes<sup>23</sup>.

Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D têm sido percebidas em pacientes com obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus e doença cardiovascular, todos associados a DHGNA. Acredita-se que o armazenamento de tecido adiposo seja o resultado da hipovitaminose D nesses indivíduos. Entretanto, apenas a suplementação com colecalciferol por 6 meses não é capaz de normalizar os níveis de vitamina D nos portadores da doença hepática. A resposta foi associada à melhora das transaminases hepáticas e da sensibilidade à insulina, mas não alterou as anormalidades lipídicas na DHGNA<sup>24</sup>.

Ademais, há um aumento da ocorrência de DHGNA em mulheres após a menopausa, pois essa condição está associada à síndrome metabólica. Isso porque a ausência de estrogênio leva à presença de adiposidade visceral, resistência à insulina e metabolismo da glicose prejudicado. Foi percebida uma maior incidência nas mulheres que não fazem uso de reposição hormonal, o que foi explicado pelo fato de que a terapia de reposição hormonal reduziria a gordura visceral<sup>26</sup>. Apesar disso, a

doença hepática está sendo correlacionada a uma menor taxa de desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP), complicação frequente em mulheres com câncer de endométrio. A trombopoietina produzida nos hepatócitos é encarregada de aumentar a produção de plaquetas pela medula óssea. Assim, a DHGNA pode interromper a cascata de trombocitose, responsável por desencadear a TVP<sup>25</sup>.

## Considerações Finais

Portanto, conclui-se que a DHGNA é uma doença sistêmica e heterogênea muito frequente, em geral, assintomática, mas de amplo espectro evolutivo que inclui esteatose e esteato hepatite com potencial aumentado para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia hepática, porém, apenas uma ultrassonografia já é capaz de identificar a entidade na maioria dos casos. Além disso, fatores como obesidade, diabetes mellitus, doença cardiovascular e dislipidemia podem impactar o curso da doença de forma independente. Não existe terapêutica específica definitiva, sendo medidas de mudanças no estilo de vida o fator determinante para controlar a doença. Sendo assim, ações para o diagnóstico precoce e contenção dos fatores de risco são essenciais, bem como, a inserção de pacientes com esteato hepatite e fibrose ou cirrose em protocolos para diagnóstico precoce de CHC. Diante disso, o presente estudo se faz de grande destaque, visto que trata de um tema com expressiva prevalência e associa-se a diversas comorbidades. Dessa forma, busca-se com o mesmo a atualização de profissionais e estudantes da área e da bibliografia vigente.

## Referências

1. Hepcentro. Esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Disponível em: URL: <http://www.hepcentro.com.br/esteatose.htm>. Acesso em 15 de novembro de 2020.
2. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (16):5888
3. Carvalho MAS. Esteatose hepática e fatores associados: um estudo em pacientes atendidos ambulatorialmente em um hospital universitário. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2010.
4. Cotrim HP. Doença gordurosa não alcoólica do fígado. *Rev Mon SBH.* 2012.
5. Coelho HSM. Doença hepática gordurosa não alcoólica. *Rev Mon.* 2012.
6. Devesa N, Carrola P, Silva JM, Alexandrino MB, Moura JJA. Non-alcoholic steatohepatitis – a clinical case report. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2002.
7. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Esteatose hepática. Available from: URL: <https://sbhepatologia.org.br/imprensa/esteatose-hepatica/>. Acesso em 17 de novembro de 2020.

8. Ott-Fontes PR, Neto JAD, Goldoni MB. Comparison of the severity of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic obese patients. *Rev Col Bras Cir* 2020; 47:e20202485
9. 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.
10. Tolman KG, Dalpiaz A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3 (6): 1153–1163.
11. Benchimol A, *et al*. Esteatoepatite Não Alcoólica Induzida por Rápida Perda de Peso em Uso de Balão Intra-gástrico – Um Relato de Caso. *Arq Bras Endocrinol e Metabol*. 2007; 51 (4): 631-634.
12. Lisboa QC, Costa SMF, Couto CA. Current management of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2016; 62 (9):872-878.
13. Williams CD, *et al*. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *J Gastroenterol*. 2011; 140 (1): 124-131.
14. Kleiner DE, *et al*. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (10): :e1912565.
15. Gorden DL, *et al*. Biomarkers of NAFLD progression: a lipidomics approach to an epidemic. *J Lipid Res* 2015; 56 (3): 722–736.
16. Koutoukidis DA, *et al*. The Effect of Moderate Weight Loss on a Non-Invasive Biomarker of Liver Fibrosis: A Randomised Controlled Trial. *Obes Facts*. 2020; 13 (2): 144–151.
17. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Dayyeh BKA, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35 (1): 72- 84.
18. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9 (6): 765-779.
19. Kamada Y, *et al*. Serum Fucosylated Haptoglobin as a Novel Diagnostic Biomarker for Predicting Hepatocyte Ballooning and Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66328.
20. Valenti L, *et al*. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (11): 3002-3010.
21. Silva MRA. Risco cardiovascular na doença hepática gordurosa não alcoólica: temos mais um motivo para preocupação. *Rev Monotemático da SBH*. 2012.
22. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (16): 4079–4090.
23. Zein CO, *et al*. Smoking and Severity of Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol*. 2011; 54 (4): 753-759.
24. Dasarathy J, *et al*. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Low Response Rate to Vitamin D Supplementation. *J Nutr*. 2017; 147 (10): 1938-1946.
25. Moeini A, *et al*. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Venous Thromboembolism in Women With Endometrial Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23 (8): 1018-1027
26. Florentino GSA, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq. Gastroenterol*. 2013; 50 (3):180-185
27. Cotrim HP. Doença gordurosa não alcoólica do fígado. *Rev Monotemático da SBH*. 2012.
28. Parise ER. Esteatose hepática. *Atheros* 2002; 13 (2): 52-55.
29. Barros RK, Cotrim HP, Daltro CH, Oliveira YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63 (3): 180-185.
30. Fierbinteanu C, Negreanu L, Tarantino G. Is fatty liver always benign and should not consequently be treated? *J Phys Pharm*. 2013; 64 (1): 3-9.