

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE E PERDA DE PESO

Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with obesity and weight loss

Bruna Berude Pereira¹, Filipe Martinuzo Filetti²

¹Acadêmica de Enfermagem, Faculdade FAVENI, Venda Nova do Imigrante, Espírito Santo, Brasil. e-mail:
bruna.berude@hotmail.com;

²Docente de Enfermagem, Faculdade FAVENI, Venda Nova do Imigrante, Espírito Santo, Brasil, e-mail:
filipe.m.filetti@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O número de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) vêm crescendo ao longo das últimas décadas (OECD, 2018). A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) vem se destacando por ser a DCNT hepática mais prevalente em todo mundo, atingindo cerca de 20% a 30% da população adulta (YIP et al., 2022). No Brasil, de acordo com diagnósticos realizados por ultrassonografia, a prevalência da doença gira em torno de 18% e 29% da população geral (NOBLE, 2021).

A DHGNA é a segunda causa de transplantes hepáticos e está associada ao aumento da incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) (SIMON et al., 2021). Ademais, há fortes indícios que a doença aumenta o risco de cânceres extra-hepáticos, incluindo câncer gastrointestinal, urinário, pulmonar, mamário e ginecológico (MANTOVANI, et al; 2022). A mesma também tem sido correlacionada a doenças extra-hepáticas, como cardiomiopatia, arritmias cardíacas, doença renal crônica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e apneia obstrutiva do sono (VAN WAGNER, et al., 2016).

Epidemiologicamente a DHGNA apresenta uma maior prevalência em indivíduos brancos de origem hispânica (MENDONÇA, et al., 2021), afetando mais pessoas do sexo masculino do que feminino, devido aos fatores protetores que os estrogênios desempenham nas mulheres no período pré-menopausa (MARCHISELLO et al., 2019). Contudo, após a menopausa homens e mulheres apresentam riscos semelhantes para o desenvolvimento da doença (SILVA, et al., 2021).

A DHGNA é caracterizada pelo aumento da concentração de gorduras nos hepatócitos, na ausência de outras hepatopatias e sem a ingestão significativa de álcool (ADIBI et al, 2017). Esta doença se refere a um grupo de alterações que varia desde a estratos simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que pode progredir para fibrose e cirrose e evoluir em carcinoma hepatocelular (HASSAN et al, 2023).

Os estágios iniciais de DHGNA são assintomáticos, até que a doença progrida para cirrose hepática (SILVA, et al., 2021), o que dificulta o diagnóstico precoce, que ainda é desafiador, visto que critérios clínicos e laboratoriais precisam ser bem investigados para eliminar outras etiologias que podem causar hepatomegalia ou aumento da enzima alanina aminotransferase, que são dois sintomas que podem estar presentes na esteatose hepática (LADEIRA et al, 2023). O método padrão-ouro para detecção da doença é a biópsia hepática, que é capaz de identificar anormalidades hepáticas compatíveis com DHGNA e NASH (SILVA et al, 2021). No entanto esse procedimento não é realizado rotineiramente, visto que é um método invasivo e de alto custo (ALTALEBI et al., 2023). Outros métodos menos invasivos de detecção da doença estão sendo desenvolvidos para melhorar a acurácia diagnóstica, entretanto ainda estão em estudos (SILVA et al, 2021). Assim, a dosagem de enzimas hepáticas e a ultrassonografia (USG) abdominal ainda são frequentemente usadas para triagem e avaliação, ainda que tenham suas limitações por não possuírem alta sensibilidade e especificidade (ALTALEBI et al., 2023).

Embora o empenho de pesquisadores, a terapia farmacológica da DHGNA ainda é bastante limitada e até o momento não há nenhum medicamento específico aprovado para o tratamento da doença (TIAN et al., 2023). Atualmente a vitamina E (antioxidante) e a pioglitazona (hipoglicemiante) são fármacos utilizados no tratamento do DHGNA, todavia apresentam elevados riscos de hepatotoxicidade, e por isso seu uso deve ser cauteloso (TIAN, et al., 2023). Mudanças no estilo de vida, incluindo a redução do consumo de gorduras, açúcares, sódio e outros produtos industrializados, assim como a prática regular de atividade física são consideradas melhores estratégias de tratamento da DHGNA (DUARTE, et al., 2019). Assim, o objetivo deste estudo foi reunir evidências na literatura que mostrem a relação entre a doença hepática gordurosa não alcoólica e a obesidade, assim como identificar se a redução do peso corporal auxilia na melhora da DHGNA.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, ou seja, é a síntese dos resultados dos estudos já existentes sobre o assunto do trabalho (SOUZA et al., 2010). A presente revisão tem como objetivo responder à seguinte pergunta: “Quais evidências na literatura mostram a relação entre a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e a obesidade? E entre a redução do peso corporal e melhora da DHGNA?”. Para responder a esse questionamento a revisão bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: LILACS e MEDLINE, via BVS.

Para as buscas de dados utilizou-se os seguintes descritores: Doença hepática gordurosa não alcoólica; Obesidade; Esteatose hepática; Redução do peso, conectados pelo operador booleano *AND*. A busca foi feita entre março e setembro de 2023.

Em seguida, os estudos passaram pelos critérios de inclusão e de exclusão. Como critérios de inclusão utilizamos artigos publicados em português ou inglês, nos últimos cinco anos e com o texto completo disponível na íntegra. Os critérios de exclusão foram monografias, teses, dissertações, artigos de revisão da literatura e manuais.

Por fim, foi feita a leitura dos resumos, seguidos pela leitura do texto completo e foram selecionados aqueles que respondiam à pergunta norteadora, restando 11 artigos para o nosso estudo. Após seleção dos artigos, foi realizada a tabulação dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico encontrou 878 resultados e mediante os critérios de elegibilidade e inelegibilidade previamente definidos, 867 foram excluídos após a leitura prévia dos títulos, resumo e/ou artigos na íntegra. Os 11 artigos restantes compuseram o corpus de análise da presente revisão. Os anos de 2021 e 2022, o idioma inglês e a revista *Nutrients*, foram prevalentes dentre as publicações. Os artigos selecionados caracterizaram-se como estudos de intervenção e em todos foi feita uma avaliação se a perda de peso reduz a DHGNA.

Na presente revisão integrativa foram analisados 11 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos e, a seguir, constam compiladas as principais informações dos estudos avaliados. Os artigos avaliados foram desenvolvidos em clínicas gerais, centros médicos e instituto de atendimento terciário. Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa evidenciou-se, na amostra: um estudo retrospectivo, dois ensaios clínicos, controlado e randomizado, um estudo prognóstico, um estudo observacional de coorte transversal, três estudos prospectivo observacional, um estudo de etiologia e um estudo piloto prospectivo randomizado.

Nesta análise, os estudos demonstraram associação entre a perda de peso e a DHGNA, em sua maioria mostrando que mudanças nos hábitos de vida, como a adesão a uma reeducação alimentar e prática de atividade física foram bastante eficazes na melhoria da doença, uma pesquisa investigou o uso de fármacos que auxiliam na perda de peso e consequentemente também ajudaram na melhora da doença.

A relação entre a perda de peso e o tratamento da DHGNA foi analisada durante 5 anos (DIBATTISTA et al., 2023). Aqueles que reduziram o peso corporal apresentaram a enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) dentro de limite considerados normais, enquanto os indivíduos que tiveram ganho de peso apresentaram uma concentração duas vezes maior que o normal para esta mesma enzima, sugerindo que a perda de peso gera uma melhora na esteatose hepática (DHGNA). Foi observado também que o acompanhamento regular com uma equipe de saúde multidisciplinar formada por médico, enfermeiro, nutricionista e educador físico, tem maior probabilidade de sucesso na perda de peso sustentada a longo prazo.

Corroborando, Elorz et al. (2022) conduziram um estudo clínico randomizado com 98 participantes que tinham obesidade ou sobrepeso, e esteatose hepática, ao longo de 24 meses. Durante o estudo, a relação entre a circunferência do pescoço (CP) e a esteatose hepática foram investigadas. Para fazer isso, eles coletaram medidas antropométricas dos participantes e também implementaram uma dieta que reduzia em 30% as necessidades energéticas totais dos pacientes. Com a implementação da dieta, os pacientes experimentaram melhorias em sua saúde hepática. As enzimas ALT e GTT (gama glutamiltransferase) diminuíram significativamente, e houve uma redução notável na gordura e no volume do fígado. No

entanto, o achado mais importante destacado pelos autores foi a descoberta de que variáveis antropométricas e bioquímicas, como a circunferência do pescoço, altura e peso, estavam relacionadas a uma menor resistência insulínica hepática. Isso resultou em um painel combinado que tinha a capacidade de prever o conteúdo de gordura hepática e o grau de esteatose.

A associação entre perda de peso em indivíduos obesos e sua relação com doenças crônicas, como a diabetes mellitus tipo 2, a DHGNA e a hipertensão foi avaliada longitudinalmente por Misra-Hebert et al. (2021). A redução de 1% a 4,9% do peso corporal foi suficiente para reduzir o risco de esteatose hepática, e o risco reduziu ainda mais com perda de peso adicional ao longo do tempo. O acompanhamento da variação de peso ao longo dos anos juntamente com outros dados clínicos mostrou que é possível reduzir o risco de desenvolver a DHGNA.

A prática do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) também demonstrou ter efeito benéfico na DHGNA (RELJIC et al., 2021). Os índices de gordura hepática, o risco cardiometabólico, a aptidão cardiorrespiratória e a composição corporal foram melhorados pela prática do HIIT. Também foi evidenciado que cerca de 30 minutos semanais desse tipo de atividade são suficientes para as melhorias nos parâmetros citados anteriormente. O uso do HIIT também se mostrou viável considerando que parte da população alega não possuir disponibilidade para a prática tradicionalmente recomendada de 150 minutos de atividade física moderada por semana.

Os efeitos da dieta cetogênica como estratégia de perda de peso e tratamento da DHGNA foi avaliada em uma população obesa composta por homens e mulheres portadores de esteatose hepática. A dieta cetogênica auxilia na quebra dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, em especial do tecido adiposo visceral que está associado a doença hepática. Os resultados mostram a adoção desta dieta reduziu o peso e a gordura hepática de forma acentuada nos homens, e mais discretamente nas mulheres (D'ABBONDANZA et al., 2020). Assim, a adoção da dieta cetogênica se mostrou uma alternativa terapêutica a ser utilizada de modo individual ou complementar no tratamento da DHGNA. Ademais, foi identificado que o jejum intermitente combinado com uma dieta com baixo teor de carboidratos e prática regular de atividade física auxilia na redução do fator de crescimento de fibroblastos (FGF21), que é uma proteína expressa e secretada principalmente pelo fígado e está relacionada a DHGNA e também a obesidade (WATANABE et al., 2020).

A avaliação da melhora da DHGNA através da perda de peso obtida pelo uso do agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA), Semaglutida, foi avaliada por Silva et al. (2022). Aqueles tratados com Semaglutida apresentaram uma perda de peso gradual e redução da ingestão alimentar, também foi identificado que em obesos com esteatose hepática, a gordura desapareceu completamente. Isso é possível porque o GLP-1RA modifica as regiões cerebrais que regulam o apetite, reduzindo a inflamação e a fome

O uso de liraglutida (agonista do GLP-1) como medicação para perda de peso também foi investigado e se mostrou tão eficaz quanto mudanças no estilo para perda de peso e melhora da DHGNA. Todavia, com o fim do uso do medicamento observou-se que os indivíduos recuperaram parte do peso enquanto aqueles que realizaram adequações do estilo

de vida para o tratamento da DHGNA mantiveram o controle da sua saúde a longo prazo, ou seja, embora a medicação seja eficaz na perda de peso e melhora da gordura hepática, é essencial que o tratamento da DHGNA inclua mudanças de hábitos como a prática de atividade física e a nutrição adequada (KHOO et al., 2019). De fato, as mudanças no estilo de vida de mostraram capazes inclusive de reduzir a esteatose hepática em indivíduos com obesidade mórbida (HOHENESTER et al., 2018).

Entretanto, Arora et al. (2022) mostrou que seis meses de perda de peso em obesos com DHGNA resultaram redução significativa na enzima hepática ALT na população indiana, porém não sem melhoras nos parâmetros metabólicos, ultrassonográficos e antropométricos, assim, especula-se que fatores ambientais e socioeconômicos também possam influenciar no desenvolvimento e tratamento da DHGNA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão da literatura evidenciou que existe correlação entre a perda de peso e a melhora da DHGNA, sendo identificado esta melhora pode ser obtida através do uso de medicamentos associados a prática de atividade física e melhora da alimentação. Assim, políticas públicas que incentivem a mudança de hábitos de vida em portadores de DHGNA se fazem necessárias.

REFERÊNCIAS

ADIBI, J. J. et al. An Investigation of the Single and Combined Phthalate Metabolite Effects on Human Chorionic Gonadotropin Expression in Placental Cells. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 10, p. 107010, 31 out. 2017.

ALTALEBI, R. R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: relation to juvenile obesity, lipid profile, and hepatic enzymes. **Journal of Medicine and Life**, v. 16, n. 1, p. 42–47, 1 jan. 2023.

ARORA, C. et al. Effect of intensive weight-loss intervention on metabolic, ultrasound and anthropometric parameters among patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease: an RCT. **European Journal of Clinical Nutrition**, 20 abr. 2022.

D'ABBONDANZA, M. et al. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2748, 9 set. 2020.

DEJAN RELJIC et al. Very low-volume interval training improves nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score and cardiometabolic health in adults with obesity and metabolic syndrome. **PubMed**, v. 72, n. 6, 1 dez. 2021.

DIBATTISTA, J. V.; LOK, A. S.; CHEN, V. L. Long-term weight changes are associated with initial weight changes after nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. **Hepatology Communications**, v. 7, n. 3, p. e0044–e0044, 9 fev. 2023.

Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática | Revista Eletrônica Acervo Saúde. **acervomais.com.br**, 11 maio de 2021.

DUARTE, S. M. B. et al. Impact of current diet at the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, p. 431–439, 7 nov. 2019.

ELORZ, M. et al. Neck Circumference for NAFLD Assessment during a 2-Year Nutritional Intervention: The FLiO Study. **Nutrients**, v. 14, n. 23, p. 5160, 4 dez. 2022.

HASSAN, A. M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with decreased bone mineral density in upper Egyptian patients. **Scientific Reports**, v. 13, p. 4353, 16 mar. 2023.

HOHENESTER, S. et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 315, n. 3, p. G329–G338, 1 set. 2018.

KHOO, J. et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 39, n. 5, p. 941–949, 24 fev. 2019.

LADEIRA, S. et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.30, 2023.

TIAN, H. et al. Fibroblast Growth Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Opportunities and Challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4583, 26 fev. 2023.

RIBEIRO, C. et al. Efficacy of silymarin in patients with non-alcoholic fatty liver disease — the Siliver trial: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. **Trials**, v. 24, n. 1, 10 mar. 2023.

MANTOVANI, A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. **Gut**, v. 72, n. 2, p. 372–380, 25 jul. 2022.

MARCHISELLO, S. et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1948, 20 abr. 2019.

MENDONÇA, L. M. et al. Associação entre aumento de peso e fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 50, n. 1, p. 36–44, 13 abr. 2021.

NOBLE, Justino. Esteatose hepática não alcoólica. **Sacad Artmed**, 2021.
<https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/esteatose-hepatica-nao-alcoolica>>. Acesso em: 24 março. 2023.

NULL AUTHOR_ID. **Estudo da OCDE da Atenção Primária à Saúde no Brasil**. [s.l: s.n.].

SILVA, M. B. DE B. E et al. Obesidade e esteatose grave: a importância da avaliação bioquímica e escores. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 34, 31 jan. 2022.

SIMON, T. G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality. **Journal of hepatology**, v. 75, n. 5, p. 1034–1041, 1 nov. 2021.

KIM, H. C. Severity of ultrasonographic liver steatosis and metabolic syndrome in Korean men and women. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 34, p. 5314, 2005.

MARIAM, A. et al. Associations of weight loss with obesity-related comorbidities in a large integrated health system. v. 23, n. 12, p. 2804–2813, 28 set. 2021.

PENG, C. et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of Its Mechanism, Models and Medical Treatments. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 3 dez. 2020.

PONTES-DA-SILVA, R. M. et al. Obese mice weight loss role on nonalcoholic fatty liver disease and endoplasmic reticulum stress treated by a GLP-1 receptor agonist. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 1, p. 21–29, 31 ago. 2021.

SLOWIK, V. et al. Readiness to Change and Prospective Effects of Weight Management Programs in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Clinical and Translational Science**, v. 14, n. 2, p. 582–588, 1 mar. 2021.

VANWAGNER, L. B. et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. **American Journal of**

Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, v. 16, n. 9, p. 2684–2694, 1 set. 2016.

WATANABE, M. et al. Baseline HOMA IR and Circulating FGF21 Levels Predict NAFLD Improvement in Patients Undergoing a Low Carbohydrate Dietary Intervention for Weight Loss: A Prospective Observational Pilot Study. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2141, 18 jul. 2020.

YIP, T. C. et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. **Hepatology**, 11 out. 2022.