

**TEXTO DE SUPORTE DAS ATIVIDADES AMBULATORIAS, EM ENFERMARIA E DISCUSSÃO DE CASOS  
SOBRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E ALCOÓLICA**

Dra. Roberta Chaves Araújo

*Trata-se de texto básico para embasar as discussões dos casos clínicos durante as atividades da disciplina RCG 0432 no módulo de Gastroenterologia. Adicionalmente, recomenda-se fortemente a leitura em livro texto de Clínica Médica e dos textos complementares disponíveis na plataforma Moodle.*

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

**1. Introdução:**

A DHGNA vem se tornando uma das mais importantes causas de doença hepática no mundo, com prevalência global estimada de 25%(1). Compreende um espectro de alterações hepáticas que pode variar desde esteatose simples (depósito de triglicérides em mais de 5% dos hepatócitos, sem inflamação ou fibrose) até esteato-hepatite (EHNA), podendo evoluir para cirrose hepática e suas complicações como carcinoma hepatocelular (CHC) (2). A EHNA foi definida na década de 1980, por Ludwig e colaboradores (3), como uma condição caracterizada pela presença de esteatose hepática, inflamação lobular e degeneração baloniforme dos hepatócitos, que sinaliza que há sofrimento celular com possível evolução para apoptose. Essas alterações também ocorrem na doença hepática alcoólica, sendo que o que auxilia na sua diferenciação é que na DHGNA não há ingestão de bebida alcoólica maior que 20g/dia (mulher) e maior que 30g/dia (homem) (4).

**2. Fisiopatologia:**

Uma das teorias que explica a fisiopatologia dessa doença considera a resistência à insulina como a condição inicial que leva à maior lipólise e consequente acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, caracterizando a esteatose. Estímulos subsequentes como estresse oxidativo, ativação de citocinas inflamatórias e estresse do retículo endotelial contribuem para ativação de células inflamatórias e posterior ativação de célula estrelada levando ao desenvolvimento de inflamação e de fibrose hepática.

Essa é considerada a teoria dos múltiplos *hits* (2). Fatores genéticos (mutações do gene *PNLA3*, por exemplo) e ambientais, como dieta altamente calórica, excesso de gordura saturada, de carboidrato refinado e alta ingestão de alimentos ricos em frutose contribuem para maior lipotoxicidade e para evolução dessa doença.

### 3. História natural/Manifestações clínicas:

A DHGNA, em geral, é uma doença lentamente progressiva e apenas a minoria dos pacientes, cerca de 10-30%, evolui para EHNA e destes, 10-15% progridem para cirrose hepática. A EHNA está associada a maior risco de progressão da doença, além de apresentar maior mortalidade comparada com a população geral (5,1). A principal causa de óbito desses pacientes é por complicação cardiovascular, seguida de neoplasia. Complicações relacionadas à doença hepática contribuem como a terceira causa de óbito.

A grande maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática. Normalmente a descoberta da doença é acidental, através do achado de alteração de exames laboratoriais (alanina aminotransferase elevada) ou de esteatose hepática na ultrassonografia de abdome (2). O perfil mais comum do paciente é caracterizado por um indivíduo que comparece à consulta devido aos achados acima descritos e que apresenta alguns dos componentes da síndrome metabólica como obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia. É comum o paciente apresentar complicações relacionadas à obesidade como degenerações articulares ou apneia obstrutiva do sono. Todas essas condições devem ser investigadas e tratadas durante o seguimento desses pacientes.

### 4. Diagnóstico

O diagnóstico é feito a partir da evidência de esteatose hepática através da biópsia hepática ou por exame de imagem. Uma vez identificada a esteatose, outras condições ou doenças hepáticas que levam à esteatose devem ser excluídas (tabela 1) (6). A partir da confirmação diagnóstica, o próximo passo deve ser o estadiamento da doença no que diz respeito ao grau de fibrose hepática, pois este é o principal fator prognóstico da DHGNA. Essa avaliação pode ser feita através da biópsia hepática (padrão-ouro) ou através de métodos não invasivos como escores, que consideram variáveis clínicas e laboratoriais (*NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4*), além de métodos de imagem como elastografia.

Tabela 1: Causas de esteatose hepática:

Macrovesicular	Microvesicular
Doença hepática alcoólica	Esteatose hepática aguda associada à gestação
Hepatite C	Síndrome HELLP
Medicações:	Medicações:
Amiodarona	Antiretrovirais
Corticosteróides	Ácido valpróico
Tamoxifeno	Desordens metabólicas
Doença de Wilson	Deficiência atividade lipase ácida lisossomal
Hemocromatose	
Desnutrição	
Nutrição parenteral	
Lipodistrofia	

## 5. Tratamento

A base do tratamento dos pacientes com DHGNA é perda de peso através de hábitos alimentares saudáveis e prática de atividade física. A alimentação balanceada, com redução da ingestão calórica, redução de consumo de alimentos ricos em gordura saturada e frutose, além de prática de no mínimo 150 minutos de atividade física por semana contribuem para melhora da inflamação e também da fibrose hepática. Medicações estão sendo pesquisadas, porém, até o momento, não há nenhuma droga aprovada para tratamento dessa doença.

## DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA (DHA)

### 1. Introdução:

A DHA é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo e está associada a elevada mortalidade. Há uma relação linear entre a taxa de mortalidade associada à doença hepática e o consumo total de álcool. Entretanto, nem todo indivíduo que faz uso excessivo de bebida alcoólica desenvolve doença hepática. Fatores genéticos e presença de outras comorbidades, como obesidade, influenciam na evolução dessa doença (7).

O transtorno associado ao uso de álcool (*alcohol use disorder*) é definido a partir da ingestão de mais de 2 doses/dia se mulher e mais de 3 doses/dia se homem ou consumo de mais de 5 doses (homem) ou 4 doses (mulher) em 2 horas (*binge drinking*) (7).

### 2. Patogênese/História natural

A DHA compreende um espectro de doenças que varia desde DHA inicial, quadro assintomático, definido pela presença de esteatose hepática, até esteato-hepatite e DHA avançada, que inclui a hepatite alcoólica, a cirrose hepática e suas complicações como hemorragia digestiva alta, encefalopatia hepática, ascite e carcinoma hepatocelular (7).

A esteatose hepática é a lesão inicial que ocorre diante do consumo agudo e excessivo de álcool. Sua patogênese está relacionada aos processos bioquímicos da metabolização do álcool. Há diminuição na degradação das gorduras, aumento de sua síntese e uma resposta lipoproteica inadequada no transporte da gordura para fora do fígado. A esteatose é predominantemente macrovesicular e distribui-se principalmente na zona 3 do lóbulo hepático. Nessa fase, a fibrose está ausente ou é mínima (8). A esteatose se desenvolve em 90% dos indivíduos que fazem consumo excessivo de bebida alcoólica por mais de 2 semanas, sendo considerada lesão reversível a partir da abstinência alcoólica (7).

Já a hepatite alcoólica ocorre em condições de etilismo crônico. Sua patogênese envolve presença de anóxia, produção de radicais livres durante a oxidação do etanol e do acetaldeído, assim como a formação de agregados proteicos insolúveis que geram lesões da membrana hepatocelular, além do envolvimento de endotoxinas e várias citocinas inflamatórias. Essa condição é bem caracterizada

histologicamente, a partir da presença necrose e/ou degeneração baloniforme dos hepatócitos com reação inflamatória, na qual predominam caracteristicamente os neutrófilos polimorfonucleares e a fibrose entre as células hepáticas (8). Na hepatite alcoólica normalmente há história de consumo de bebida alcoólica maior que o habitual previamente ao início dos sintomas, associado a icterícia, desconforto abdominal e/ou febre. Os achados laboratoriais sugestivos são bilirrubina maior que 3mg/dL, transaminases elevadas, porém menores que 400 UI, com relação AST/ALT (aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase) maior que 1,5.

Cerca de 10 a 20% dos indivíduos que consomem excessivamente e cronicamente bebida alcoólica evoluem para cirrose hepática. Quanto maior a quantidade de etanol ingerido, maior o risco de progressão para doença avançada, porém fatores genéticos e presença de outras comorbidades contribuem para essa evolução (7). A progressão da fibrose com formação de nódulos de regeneração e a desorganização da arquitetura lobular e vascular hepática caracterizam a cirrose. Essa evolução costuma ser lenta e silenciosa (8). Na fase compensada da doença o paciente pode ser totalmente assintomático. A presença de complicações como ascite, encefalopatia hepática e presença de varizes esofágicas caracteriza a descompensação da doença, com sobrevida média de 2 anos (9).

### 3. Diagnóstico/Tratamento

O diagnóstico da DHA é feito a partir de história clínica sugestiva de consumo excessivo de álcool. O exame físico dos pacientes pode ser normal ou apresentar sinais de doença hepática avançada (telangiectasias em tronco, eritema palmar e/ou circulação colateral visível) e os achados laboratoriais são inespecíficos, podendo haver alteração de transaminases, de gama glutamil transferase, aumento do volume corpuscular médio no hemograma e, em casos de cirrose hepática, alteração de função hepática (hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e/ou alargamento de INR). A ultrassonografia de abdome pode evidenciar hepatomegalia e esteatose hepática, até sinais de hepatopatia crônica com hipertensão portal.

A história do uso excessivo de álcool nem sempre é fácil de ser obtida, a abordagem dos pacientes deve ser de forma natural, questionando inicialmente sobre as bebidas preferidas, oferecendo opções para o paciente ficar à vontade na resposta, e só depois tentar obter a quantidade de álcool ingerida e o tempo de uso (8). Uma vez identificado um possível consumo excessivo de álcool, pode-se utilizar questionários como o AUDIT (*Alcohol Users Disorders Identification Test*) composto por 20 perguntas que avaliam o

impacto da bebida na vida do indivíduo. Pontuação maior que 8 pontos caracteriza o transtorno associado ao uso álcool e maior que 20, a dependência ao álcool (7,10).

O tratamento da DHA envolve o manejo do hábito de etilismo e da doença hepática propriamente dita. Uma das medidas mais importantes no tratamento da DHA é a abstinência alcoólica. Para tanto, o paciente deve receber suporte psicológico, social, ser encaminhado para grupos que forneçam estrutura adequada para se conseguir a interrupção e a manutenção da abstinência. O paciente pode evoluir com síndrome de abstinência alcoólica, hepatite alcoólica ou descompensação da cirrose hepática. Para cada uma dessas condições o paciente deve ser avaliado quanto à indicação de tratamento ambulatorial ou hospitalar e receber suporte clínico para manejo das complicações envolvidas nessas situações.

#### Referências bibliográficas

1. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;11(4):92-4
2. Oliveira, C. Stefano, JT. Esteatose e esteato-hepatite não alcoólica. *Tratado de Gastroenterologia*. 2ª ed. Editora Atheneu, 2016. cap 96.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55(7):434-8.
4. Hardy, T. P. Day, C. Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13ª ed. John Wiley & Sons Ltd, 2018. cap 28.
5. (EASL) EAftSotL, (EASD) EAftSoD, (EASO) EAftSoO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
6. Cleveland, Erin, Andrew Bandy, and Lisa B. VanWagner. "Diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis." *Clinical liver disease* 11.4 (2018): 98-104.
7. Singal, Ashwani K., et al. "ACG clinical guideline: alcoholic liver disease." *The American journal of gastroenterology* 113.2 (2018): 175
8. Strauss, E. Fígado e álcool. *Tratado de Gastroenterologia*. 2ª ed. Editora Atheneu, 2016. cap 104.
9. European Association for the Study of the Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis." *Journal of hepatology* 69.2 (2018): 406-460.
10. Stewart, S. Forrest, E. Alcohol and the Liver. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13ª ed. John Wiley & Sons Ltd, 2018. cap 25.