

# Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica - Diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura

## *Non-alcoholic Fatty Liver Disease - Diagnosis and treatment: a literature review*

Lorena Fecury Tavares<sup>1</sup>, Mariana Rosa Bernardo<sup>1</sup>, Kalil Orleans Silveira Pinho<sup>1</sup>, Ana Paula Santos Oliveira Brito<sup>2</sup>, Rodrigo Bona Maneschy<sup>2</sup>, Hamilton Cezar Rocha de Garcia<sup>2</sup>

**Resumo Objetivo:** Realizar revisão sistemática da literatura afim de reunir os métodos diagnósticos e terapêuticos da DHGNA. **Método:** Foi realizado levantamento das bases de dados SciElo, LILACS e PubMed, nas línguas Português, Inglês e Espanhol, referente ao período de 2014 a 2018, utilizando os seguintes descritores: "Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica", "Terapêutica" e "Diagnóstico". **Resultados:** A busca totalizou 658 artigos, que após processamento de dados, remanesceram 24 artigos, sendo destes 12 em espanhol, 11 em inglês e 1 em português. **Conclusão:** O diagnóstico da DHGNA é clínico e conta com exames laboratoriais e exames de imagem, sendo o padrão ouro a biópsia hepática. O tratamento consiste primordialmente nas mudanças de estilo de vida, tendo como pilares fundamentais hábitos alimentares e a atividade física. O tratamento farmacológico é realizado quando a mudança dos hábitos de vida é ineficaz. Este inclui diversas opções, sendo as mais estudadas a vitamina E e a pioglitazona, enquanto a maioria dos outros fármacos permanece com baixos níveis de evidência. Conclui-se, portanto, que ainda faltam estudos para aumentar o nível de recomendações terapêuticas da DHGNA.

**Descritores:** Hepatopatia Gordurosa Não Alcoólica; diagnóstico e terapêutica.

**Summary Purpose:** To conduct a systematic review of the literature to gather the diagnostic and therapeutic methods of DHGNA. **Methods:** It was conducted a survey of the databases SciElo, LILACS and PubMed, in the Portuguese, English and Spanish languages, referring to the period from 2014 to 2018, using the following descriptors: "Non-alcoholic fatty liver disease", "therapeutics" and "diagnosis". **Results:** The search totalled 658 articles, which after data processing, remained 24 articles, of which 12 were in Spanish, 11 in English and 1 in Portuguese. **Conclusion:** The diagnosis of NAFLD is clinical and counts with laboratory and imaging exams, and the gold standard is the liver biopsy. Treatment consists primarily of lifestyle changes, mainly eating habits and physical activity. Pharmacological treatment is performed when changing life habits is ineffective. This includes several options, the most studied being vitamin E and Pioglitazone, while most other drugs remain with low levels of evidence. It is concluded, therefore, that there is still a lack of studies to increase the level of therapeutic recommendations of NAFLD.

**Keywords:** Non Alcoholic Fatty Liver Disease; diagnosis and therapeutics.

<sup>1</sup>Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Curso de Medicina, Belém, PA, Brasil

<sup>2</sup>Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Belém, PA, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Abril 26, 2019

Aceito: Maio 30, 2019

Trabalho realizado no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Belém, PA, Brasil.

## Introdução

Aproximadamente, 31% da população americana é acometida pela Esteatose hepática não alcoólica, também chamada de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), e na população obesa o percentual aumenta para 76%, evidenciando a relação entre DHGNA e alterações metabólicas<sup>1</sup>.

A DHGNA é definida como um acúmulo excessivo de gordura no fígado em indivíduos que não consomem álcool ou que consomem em pequenas quantidades<sup>2</sup>.

E a sua prevalência vem crescendo em todo o mundo desde a população infantil até adulta. Existe uma forte associação entre a DHGNA e distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência a insulina, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2<sup>3</sup>. Outros fatores de risco associados são: hipertensão arterial sistêmica, etnia, nível socioeconômico mais baixo, sedentarismo e outros<sup>4</sup>.

Ademais, a manifestação da DHGNA pode variar desde esteatose à esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), podendo progredir à cirrose, fibrose e hepatocarcinoma celular<sup>5</sup>. Para diferenciar estas manifestações é necessário o exame morfológico a partir da biópsia hepática com histopatológico, evidenciando inflamação crônica na EHNA e na esteatose não há alteração nos hepatócitos<sup>6</sup>.

Além disso, para diagnosticar a DHGNA, é necessário eliminar outras causas de infiltração gordurosa, como infecção pelo HCV, uso de glicocorticóides, doença celíaca, entre outras. Os exames diagnósticos diferem em sensibilidade, especificidade e custo, e são utilizados exames laboratoriais de rotina (ALT, AST, GGT, colesterol, triglicérides) e exames de imagem (USG, TC, RM e elastografia), além de outros métodos diagnósticos<sup>2</sup>.

E a terapêutica da DHGNA, baseia-se na perda ponderal, mas na literatura existem diversas opções não-farmacológicas e farmacológicas, como agentes hipoglicemiantes, vitamina E, uso do ácido graxo ômega 3 e outros. Porém, não há evidência da eficácia desses medicamentos<sup>2</sup>.

Logo, diante do exposto, o objetivo desse trabalho é revisar os melhores métodos diagnósticos e terapêuticos, na literatura recente, da DHGNA.

## Metódos

Este é um estudo de revisão sistemática da literatura descritiva desenvolvida com produção científica indexada nas seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO, LILACS e PubMed que enfocam no diagnóstico e tratamento de Esteatose Hepática Não Alcoólica.

Para o levantamento de dados delimitou-se a utilização de artigos dentro do recorte temporal de 2014 a 2018, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, utilizando os descritores "Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica", "Terapêutica" e "Diagnóstico" e empregando o operador booleano AND nas bases de dados SciELO e LILACS, para ampliar o número de periódicos encontrados. Para a busca de artigos na base de dados PUBMED, utilizou-se os descritores "Non Alcoholic Fatty Liver Diseases", "Diagnosis" e "Therapeutics" oriundos do MESH (Medical Subject Headings), empregando o mesmo operador e período delimitado para a coleta.

Para delimitar a revisão de literatura, foram empregadas etapas para a coleta de periódicos científicos sendo a primeira utilizando o descritor da patologia AND "Diagnóstico" e posteriormente utilizando o mesmo operador para artigos que contivessem o descritor da patologia AND "Terapêutica", sendo esta técnica usada em todas as bases de dados do estudo.

Os critérios de inclusão foram artigos que abordavam diretamente a temática, abrangendo artigos que discorriam somente de diagnóstico, somente de tratamento e ambos, dentro do período estabelecido (2014 a 2018), nas bases de dados escolhidas.

Os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam diretamente diagnóstico ou tratamento, os que se repetiam nas bases de dados coletados, os que foram publicados fora do período compreendido da revisão e artigos que necessitavam de compra para obter acesso.

## Resultados

Na busca realizada em todas as bases de dados utilizando os descritores escolhidos foi encontrado um total de 658 artigos, sendo 49 da SciELO (20 na língua inglesa, 29 na espanhola e 0 na portuguesa), 91 do LILACS (34 na língua inglesa, 32 na espanhola e 25 na portuguesa) e 518 do PubMed (470 na língua inglesa, 33 na espanhola e 15 na portuguesa). Do total descrito, após utilizar os critérios de exclusão, restaram 24 artigos (11 na língua inglesa, 12 na espanhola e 1 na portuguesa).

## Discussão

O diagnóstico começa com a história clínica do paciente, sendo fundamental questioná-lo sobre antecedentes de obesidade, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, como também a ingestão de fármacos (como por exemplo a amiodarona, o diltiazem, o tamoxifeno, os esteróides e antirretrovirais). Deve-se investigar os hábitos dietéticos e de atividade física. Sendo estas informações concordantes com a doença, deve-se considerar a possibilidade desse diagnóstico<sup>7,8</sup>. Importante ressaltar que para considerar esteatose não alcoólica, a ingestão de álcool deve ser < 20g/dia em mulheres e < 30 g/dia em homens<sup>8</sup>.

O quadro clínico da DHGNA é assintomático na maioria dos casos<sup>7,9</sup>, por isso pode ser considerada uma doença silenciosa, que normalmente começa a ser suspeitada em consultas de rotina, principalmente quando os testes de função hepática estão alterados em um exame rotineiro, ou quando um ultrassom demonstra presença de mudanças de infiltração de gordura no parênquima hepático<sup>7,10</sup>. A doença geralmente começa se tornar sintomática quando já há complicações graves de fibrose, representando sinal de doença hepática crônica, e o diagnóstico provavelmente será feito através do rastreamento de outras doenças<sup>11</sup>.

Quanto aos exames laboratoriais, não existe um estudo de laboratório que pode estabelecer diagnóstico definitivo<sup>7,9</sup>, já que a DHGNA possui rico espectro de características laboratoriais. Por outro lado, pode-se dizer que a doença é tipicamente caracterizada por dislipidemia aterogênica com lipoproteínas de muito baixa densidade circulantes (VLDLs) circulantes, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDLs) disfuncionais. Lonardo et al relataram que tanto a insulina em jejum (um marcador sensível de resistência a insulina) quanto o ácido úrico foram preditores independentes da DHGNA<sup>10</sup>. As transaminases podem ser normais ou elevadas<sup>7</sup>. A transaminase glutâmico pirúvica (TGP) tem sido utilizada como triagem, e quando está elevada não ultrapassa de 2 a 3 vezes maior que o valor de referência. Se a relação transaminase glutâmico oxalacética (TGO)/TGP > 0,8 suspeitar de estágios mais avançados como a fibrose. A gama glutamil transpeptidase (GGT) pode estar elevada, bem como citocinas pro inflamatórias (TNF-alfa e IL6). É relevante solicitar glicemia de jejum, HbA1c, Prova de Tolerância a Glicose Oral (PTGO), hemograma e triglicerídeos<sup>8</sup>.

Os métodos de imagem são os instrumentos não invasivos mais utilizados para o diagnóstico de esteatose<sup>10</sup>.

A ultrassonografia (USG) é o exame de imagem mais indicado por sua relação custo-efetividade, mas com limitações, pois requer uma importante infiltração de tecido adiposo antes de se observar os sinais de imagem da esteatose<sup>8,11</sup>, sendo baixa a sensibilidade quando menos de 30% dos hepatócitos são esteatóticos<sup>10</sup>. Um estudo cita sensibilidade 93% quando gordura > 33%, e a especificidade entre 84-95%, diferindo entre estudos<sup>8</sup>. Em contraste, um estudo recente demonstrou que a USG é sensível a uma quantidade de esteatose tão baixa quanto 10%, especialmente quando implementada com medições padronizadas e escores semiquantitativos. Como principais limitações deste exame estão a incapacidade em diferenciar a esteatose da fibrose, os problemas com indivíduos obesos mórbidos e sua dependência de operador e maquinaria. Já como vantagens tem-se baixo custo, ampla disponibilidade e a varredura geral dos órgãos abdominais<sup>10</sup>.

A Tomografia Computadorizada sem contraste é bastante exata para diagnosticar esteatose grau 2 e 3, mas não para grau 1. Sua sensibilidade e especificidade também dependem do conteúdo de gordura, sendo a sensibilidade de 82% e especificidade de 100% para diagnosticar esteatose hepática quando o conteúdo de gordura > 30%<sup>8</sup>.

Já a Ressonância Magnética (RM) é o método mais sensível para detectar aumento de gordura intra-hepática. Ao contrário da USG e da TC, consegue detectar a partir de aumento da gordura em 3%, porém o alto custo e baixa disponibilidade limitam seu uso<sup>8</sup>.

Pode-se usar a Elastografia Hepática Transitória – Fibroscan®, que trata-se de um teste mais sofisticado que também pode ser usado para detecção da esteatose<sup>7,8,11</sup>. É mais sensível para detectar graus menores de esteatose em comparação com outros métodos de imagem e tem a vantagem de estimar simultaneamente a fibrose hepática, se forem utilizadas medidas de rigidez hepática. No entanto, como desvantagem, a doença de base, o IMC e o diabetes mellitus tipo 2 podem afetar os achados e, portanto, devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados. Também já existe a elastografia por ressonância magnética, que é capaz de caracterizar completamente o tecido hepático, avaliando ao mesmo tempo esteatose, fibrose e hemossiderose, entretanto alto custo e disponibilidade limitada restringem seu uso para fins de pesquisa<sup>10</sup>.

A biópsia hepática é o padrão ouro para o diagnóstico e estratificação do risco de progressão para cirrose na DHGNA<sup>7,8,10,12-15</sup>. O grau de fibrose é um dos elementos mais relevantes da biópsia, que atualmente é o

melhor marcador de progressão para cirrose em indivíduos com a doença<sup>12</sup>. Como desvantagens pode-se citar a invasividade, o custo e a variabilidade de amostragem que limitam a viabilidade deste procedimento<sup>10</sup>.

Para diferenciar EHNA de esteatose simples, pode-se fazer uso de vários biomarcadores (proteínas de fase aguda, citocinas, marcadores de estresse oxidativo e apoptose) foram investigados, mas a maioria deles não tem validação externa<sup>10</sup>. Ressalta-se a citoqueratina 18 que tem se mostrado biomarcador altamente sensível e específico para EHNA<sup>8</sup>.

Quanto ao tratamento, a primeira medida terapêutica deve ter como objetivo mudar o estilo de vida<sup>11</sup> e a recomendação inicial deve incluir dieta e exercício físico regular<sup>16</sup>.

Em pacientes sedentários com DHGNA, a atividade física mostrou reduzir a esteatose hepática independente do baixo peso<sup>16</sup>. A atividade física é benéfica independentemente da perda de peso<sup>11,17</sup>. Em contrapartida, um estudo mostrou que é preciso perder a partir de 7% da gordura corporal para obter uma melhora significativa da esteatose<sup>17</sup>. As recomendações específicas da atividade física são variadas. Um estudo recomenda atividade física entre 150 e 250 min/semana<sup>11</sup>. Outro recomenda atividade física moderada a intensa (corrida ou caminhada) de pelo menos 30 min, entre 3 a 5 vezes por semana<sup>16</sup>. Exercícios aeróbicos e exercícios de resistência mostram resultados similares. Ambos são benéficos se realizados por 40-45 min, 3 vezes por semana, por 12 semanas<sup>17</sup>.

Quanto aos hábitos alimentares, há a recomendação de não exceder 1.500Kcal/dia<sup>11</sup>. Não há recomendações universalmente aceitas, porém as que são mais sugeridas incluem: restrição de calorias; dieta pobre em gordura (< 30%) ou em carboidratos (< 40%), ajustada de acordo com alteração metabólica; recompensar dieta pobre em carboidratos por ácidos graxos poli-insaturados ou mono-insaturados, e proteínas derivadas de peixes, aves, nozes e legumes; recompensar dieta pobre em gorduras por alimentos com baixo índice glicêmico e proteínas derivadas de peixes, aves, nozes e legumes; reduzir ingestão de ácidos graxos trans (< 1%), ácidos graxos saturados (< 7%), e colesterol (< 200 mg/d), e aumentar ingestão de fibra não solúvel derivada de cereais.

Além disso, o consumo de café em altas doses diminui a probabilidade de fibrose<sup>11</sup> e a dieta mediterrânea é uma opção para estes pacientes, já que diminui o risco de doenças cardiovasculares<sup>17</sup>.

Ao se falar de tratamento farmacológico, nenhuma terapia farmacológica mostrou eficácia no tratamento da DHGNA<sup>9</sup>. O tratamento medicamentoso deve ser indicado para pacientes que não responderam a mudanças no estilo de vida<sup>10</sup>. Os tratamentos até agora recomendados pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) são a vitamina E e pioglitazona<sup>17</sup>.

A *Vitamina E* foi testada em uma pesquisa conduzida por Sanyal et al. que realizaram um estudo com 247 pacientes adultos com DHGNA e sem diabetes para receber pioglitazona 30 mg por dia (80 indivíduos), Vit. E 800 UI por dia (84 indivíduos) ou placebo (83 indivíduos) por 96 semanas. Como resultado, a vitamina E ao ser comparada com o placebo, mostrou alta taxa de melhora da doença em 43% vs. 19%  $p = 0,001$ . Em contrapartida, a taxa de pioglitazona comparada com placebo não foi significativa no nível pré-estabelecido ( $p = 0,001$ ) 34% vs. 19%  $p = 0,04$ <sup>9</sup>. O estudo PIVENS mostrou melhora esteatose, inflamação, balonização e fibrose da DHGNA com uso de vitamina E, porém, este estudo foi realizado apenas com pacientes diabéticos<sup>9,11,17</sup>, e por esta razão, a vitamina E só é recomendada pela AASLD para pacientes não diabéticos<sup>14,17</sup>. Entretanto, já há estudos, como o estudo FLINT, que comprovou seu benefício para pacientes diabéticos<sup>17,18</sup>. Os efeitos adversos dessa vitamina incluem incremento da mortalidade geral, câncer de próstata e enfermidade vascular cerebral de tipo hemorrágico<sup>17</sup>.

Um outro estudo randomizou 55 pacientes com intolerância à glicose ou diabetes tipo 2 e DHGNA, confirmado com biópsia. Os participantes iniciaram dieta hipocalórica e pioglitazona 45 mg/dia ou dieta hipocalórica e placebo. O primeiro grupo obteve melhora da esteatose (54% vs. 0%,  $p < 0,001$ ), necrose e balonismo ( $p = 0,02$ ) e inflamação ( $p = 0,008$ ). Também melhorou o controle glicêmico e a tolerância à glicose ( $p < 0,001$ ), normalizou a AST (40% vs. 21%  $p = 0,04$ ) e diminuiu a ALT (58% vs. 34%  $p = 0,001$ ) e sensibilidade à insulina foi aumentada (48% vs. 14%,  $p = 0,008$ )<sup>9</sup>. Portanto, mostra alguma evidência no controle de esteatose, mas recomenda-se, antes da utilização, de uma biópsia do fígado, que traz risco<sup>11</sup>. Há divergência na literatura quanto a melhorar a fibrose, porém esta melhora foi constatada por 3 metanálises. Infelizmente esse medicamento provoca incremento do peso corporal, diminuição da densidade óssea, aumento do risco de fratura de quadril e câncer de bexiga<sup>17</sup>.

Outra possibilidade é o GLP-1 (Glucagon-like-peptide-1) que é secretado pelo lúmen intestinal. Uma vez que o GLP-1 atinge a circulação tem uma meia vida de 2 minutos e possui várias funções, como aumentar a

secreção da insulina, a massa de células beta e a expressão do gene da insulina e contribuir para controle da saciedade. Algumas metanálises consideram a utilidade do GLP-1 para reduzir a esteatose, inflamação e fibrose<sup>9</sup>.

Ademais, o ácido etil-eicosapentanoico (EPA-E) é um ácido graxo poli-insaturado que reduz a hipetrigliceridemia. Um estudo concluiu que o EPA-E reduz os triglicerídeos, porém não tem efeito sobre a fibrose<sup>9</sup>. Faltam evidências para recomendar seu uso, porém a AASDL enfatiza seu uso para o tratamento de hipertrigliceridemia em pacientes com DHGNA<sup>17</sup>.

Uma metanálise mostrou melhora da esteatose, inflamação e fibrose quando era utilizada a Pentofilaxina, porém as evidências ainda são limitadas para recomendar seu uso<sup>17</sup>.

Quanto ao uso de Probióticos, faltam evidências para recomendar seu uso, mas podem ser uma opção<sup>17,19,20</sup>.

O uso de própolis vermelha, na dose de 12 mL diários de solução hidroalcoólica a 5%, regrediu as alterações histológicas do DHGNA em estágios avançados, além de causar efeito benéfico sobre as lipoproteínas plasmáticas, reduzindo os níveis de LDLc e triglicerídeos e elevando os níveis de HDLc<sup>21</sup>.

Além desses, existem outros fármacos como ácido ursodesoxicólico, orlistat, estatinas, ômega 3, metformina, fibratos<sup>7,11</sup>, telmisartana, transplante de microbiota fecal, ácido obeticólico, elafibranor, aramchol, oltipraz, agonistas do receptor gama ativado pelo fator proliferador de peroxissomas<sup>17,22</sup>, cenociviroc, simtuzumab, inibidores da galctina-3, losartana, cisteamina, emricasan, cenociviroc, liraglutide, análogos fgf21, porém esses ainda em fase de estudos ou com poucas evidências para recomendar seu uso<sup>22</sup>.

Outro meio de tratamento é a Cirurgia bariátrica, embora ela contribua para a perda de peso e diminua risco cardiovascular, ainda não foi estabelecida uma relação direta de utilidade com a DHGNA<sup>9,23</sup>. Indivíduos com um IMC > 40 ou > 35 com comorbidades possuem indicação para esta cirurgia. Estudos mostram melhora na resistência à insulina, esteatose e inflamação em pacientes obesos com DHGNA, porém ainda faltam estudos randomizados para conhecer riscos e benefícios<sup>16</sup>, e também determinar se indivíduos com excesso de peso e magros podem se beneficiar desta intervenção. Mesmo assim, a cirurgia bariátrica pode vir a se tornar tratamento de escolha para indivíduos com DHGNA<sup>23</sup>.

Tendo em vista que a DHGNA se tornou a principal causa de cirrose, transplante hepático é uma opção terapêutica na cirrose avançada<sup>11,24</sup>.

## Conclusão

O diagnóstico da DHGNA é clínico e inclui exames laboratoriais e exames de imagem, sendo o padrão ouro a biópsia hepática. O tratamento consiste primordialmente nas mudanças de estilo de vida, tendo como pilares fundamentais hábitos alimentares e a atividade física. O tratamento farmacológico é realizado quando a mudança dos hábitos de vida é ineficaz. Existem diversas opções, sendo as mais estudadas a vitamina E e a pioglitazona, enquanto a maioria dos outros fármacos permanece com baixos níveis de evidência. Conclui-se, portanto, que ainda faltam estudos para aumentar o nível de recomendações terapêuticas da DHGNA.

## Referências

1. Pinto CG, Marega M, Carvalho JA, Carmona FG, Lopes CE, Ceschini FL, et al. Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. *Einstein*. 2015;13(1):34-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082015AO2878>. PMID:25993066.
2. Kosmalski M, Mokros Ł, Kuna P, Witusik A, Pietras T. Changes in the immune system: the key to diagnostics and therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(2):231-9. <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2018.77395>. PMID:30135638.
3. Fleischman MW, Budoff M, Zeb I, Li D, Foster T. NAFLD prevalence differs among Hispanic subgroups: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4987-93. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4987>. PMID:24803810.
4. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997-1006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.004>. PMID:26454786.
5. Magalhães JB, Camargo RCT, Castoldi RC, Ozaki GAT, Koike TE, Garcia TA, et al. Qual a melhor conduta terapêutica não-medicamentosa para pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica? *Colloq Vitae*. 2014;6(1):24-33. <http://dx.doi.org/10.5747/cv.2014.v06.n1.v088v2>.
6. Dumitrascu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: an update on diagnosis. *Clujul Med*. 2018;91(2):147-50. PMID:29785151.
7. Del Valle Díaz S, Martínez MP, Vega JAS, Fondén JD. Hepatic disease due to fat deposit. *Medisan*. 2015;19(7):886-96.

8. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(1):37-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>.
9. Coronel E, Coronel M. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):58-65. PMID:27131942.
10. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi L. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6571-92. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6571>. PMID:29085206.
11. Ochoa E, Calambás F. Hígado graso no alcohólico en consulta de gastroenterología. *Repert Med Cir.* 2017;26(4):225-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.10.005>.
12. Pérez G, Barrera F. Evaluación no invasiva de fibrosis en pacientes con esteatohepatitis: uso del puntaje de fibrosis en enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). *Gastroenterol Latinoam.* 2018;25(1):45-9.
13. Dyson J, Day C. Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2014;32(5):597-604. <http://dx.doi.org/10.1159/000360511>. PMID:25034293.
14. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(2):118-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032016000200013>. PMID:27305420.
15. Wolff R. Controversias en el diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Latinoam.* 2016;27(1):51-4.
16. Cruz R, Barrera F, Arrese M. Obesidad e hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Latinoam.* 2014;25(1):65-9.
17. Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(2):125-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2017.10.003>. PMID:29655574.
18. Vélez JF, Crespo GA, Restrepo JC. Tratamiento con vitamina E en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(4):397-403.
19. Araneda MG, Poniachik CR, Jiménez HA, Poniachik TJ. Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico. *Gastroenterol. Latinoam.* 2016;27(1):47-50.
20. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2017 set 28;23(36):6549-70. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>. PMID:29085205.
21. Vega DF, Marquetti PEV, Hadad AN, Álvarez CD, Matos JS, Rivera TG. Efecto del tratamiento con extracto de propóleos rojo oral en la esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Cubana Med.* 2014;53(3):282-90.
22. Barrera MF. Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol. Latinoam.* 2016;27(1):55-9.
23. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(3):277-95. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0306311216>. PMID:28562737.
24. 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):3361-73. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>. PMID:30122876.

---

#### Autor correspondente

Kalil Orleans Silveira Pinho  
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Curso de Medicina  
Passagem Alberto Engelhard, 322  
CEP 66040-520, Belém, PA, Brasil  
Tel.: (91) 3229-0692/(91) 98035-0802  
E-mail: Kalil.silveira@gmail.com

#### Informação sobre os autores

LFT, MRB e KOSP são graduandos em Medicina do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.  
APSOB possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (2008); residência médica em Clínica Médica pelo Hospital Ophir Loyola (2013); atuação em gastroenterologia clínica e motilidade digestiva (Phmetria e Manometria esofágicas); mestrado profissional em Cirurgia e Pesquisa Experimental pela Universidade do Estado do Pará (2016).  
RBM é graduado pela Universidade do Estado do Pará (2003); mestrado em Cirurgia e Pesquisa Experimental pela Universidade do Estado do Pará (2017).  
HCRG possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (2003); mestrado em Cirurgia e Pesquisa Experimental pela Universidade do Estado do Pará (2016); residência médica em Cirurgia Geral pelo Hospital Ophir Loyola (2006).

#### Contribuição dos autores

LFT, MRB e KOSP contribuíram na pesquisa de periódicos e produção do artigo; APSOB, RBM e HCRG contribuíram orientando a produção do artigo, bem como na produção do artigo em questão.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.