

ATUALIZAÇÃO NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

UPDATE ON THE THERAPEUTIC APPROACH OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Karine Vieira da Rocha¹
João Victor de Moraes Bueno²
Pedro Henrique Gonçalves Neves³
Pedro Paulo Augusto Carvalho de Almeida⁴
Ana Carolina de Moraes Bueno⁵
Milena Dias Cabral⁶
Gabriel Marini Gomes⁷
Karen Cristina de Paula Batista Vogas⁸

RESUMO: Esta revisão sistemática tem como objetivo discutir e comparar, a atualização terapêutica medicamentosa da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e avaliar seus benefícios quando comparada às diretrizes de tratamento vigentes. A parte metodológica é formada pela Library Cochrane, a National Library of Medicine, a Biblioteca Virtual de Saúde e o Directory of Open Access Journals que foram as bases de dados usadas para formar o compilado bibliográfico dessa revisão de literatura. Os descritores utilizados foram “steatohepatitis”, “nonalcoholic fatty liver disease” e “drug therapy”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. Dos 13 artigos abordados, três artigos abordaram a Empagliflozina, 2 artigos abordaram a Semaglutida e a Tofogliflozina, sendo ela associada a Glimepirida e a Pioglitazona. Já 1 artigo relata a Liraglutida, Canagliflozina, Sitagliptina, Pema fibrato e as associações de Dapagliflozina+Saxagliptina e Ezetimiba+Rosuvastatina. Desta forma, os três medicamentos que são a empagliflozina, semaglutida e tofogliflozina, juntamente com os medicamentos glimepirida e pioglitazona, são listados como os principais tratamentos para DHGNA, com a idade média dos participantes do estudo sendo de 45 anos.

164

Palavra-chave: Esteato-Hepatite. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Terapia Medicamentosa.

¹ Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

² Médico Residente em Clínica Médica no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

³ Médico Residente em Clínica Médica no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁴ Médico Residente em Clínica Médica no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁵ Médica Residente em Terapia Intensiva no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁶ Médica especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁷ Médico generalista graduado pela Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁸ Médica especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia. Preceptora da Residência de Clínica Médica no Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

ABSTRACT: This systematic review aims to discuss and compare the drug therapeutic update of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and evaluate its benefits when compared to current treatment guidelines. The methodological part is formed by the Cochrane Library, the National Library of Medicine, the Virtual Health Library and the Directory of Open Access Journals, which were the databases used to form the bibliographic compilation of this literature review. The descriptors used were “steatohepatitis”, “nonalcoholic fatty liver disease” and “drug therapy”. Inclusion criteria were articles from clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and in the period from 2017 to 2022. Of the 13 articles addressed, three articles addressed Empagliflozin, 2 articles addressed Semaglutide and Tofogliflozin, which is associated with Glimepiride and Pioglitazone. 1 article reports Liraglutide, Canagliflozin, Sitagliptin, Pemaifibrate and the associations of Dapagliflozin+Saxagliptin and Ezetimibe+Rosuvastatin. Thus, the three drugs that are empagliflozin, semaglutide and tofogliflozin, along with the drugs glimepiride and pioglitazone, are listed as the main treatments for NAFLD, with the average age of study participants being 45 years.

Keywords: Steatohepatitis. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

Com a pandemia da obesidade observada nos últimos anos, nota-se o aumento de novas síndromes, incluindo a Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH). A NASH é um distúrbio metabólico com características clínicas que variam de cirrose leve a cirrose completa ou carcinoma hepatocelular. Faz parte do espectro da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), que representa a condição de acúmulo de depósitos de gordura no fígado, levando neste caso a um quadro inflamatório que não pode ser justificado pelo consumo excessivo de álcool¹. Tanto a DHGNA quanto a NASH já possuem propostas de alteração na nomenclatura visando maior enfoque na fisiopatologia da doença e posteriormente melhor classificação em subtipos. Evidente em 2023 no encontro anual das Sociedades Europeias de Gastroenterologia pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) e finalizado por Sociedades como a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e a European Association for the Study of Liver (EASL), pode-se observar que já existe nova proposta de nomenclatura, atribuindo adequadamente um abase metabólica para esta doença hepática, já reconhecida previamente como a manifestação hepática da síndrome metabólica (SM). Dentro dessa nova perspectiva, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) será denominada Doença hepática

esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e propõe-se também a mudança do termo esteato hepatite não alcoólica (NASH) para esteato hepatite associada à disfunção metabólica (MASH).²

A DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática no mundo ocidental e a ocorrência de NASH está associada a alta mortalidade, estando a maioria relacionada a fenômenos cardiovasculares. Além disso, a DHGNA (incluindo a NASH) é uma patologia com incidência e prevalência crescentes em todo o mundo e, embora a prevalência global não tenha sido determinada, estima-se que existam aproximadamente um bilhão de pessoas com a doença em todo o mundo. Isto posto, pode-se perceber a importância e necessidade do estudo e da atualização sobre a doença, diagnóstico correto e seu tratamento^{1,3}.

Ressaltando a fisiopatologia, inicialmente, pode-se considerar que há excesso de energia disponível associado a resistência à insulina, que é a principal condição para o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, o que é considerado o início do processo. Isso contribui para fenômenos como a lipogênese, inibição da lipólise e aumento da massa lipídica no órgão, levando à esteatose macrocítica. Essa grande quantidade de gordura no fígado deve-se ao aumento do suprimento de ácidos graxos do tecido adiposo, com elevação da síntese de ácidos graxos e maior consumo de gordura na dieta, associada a redução da beta-oxidação ou a presença diminuída de Lipoproteínas de Baixa Densidade (VLDL)⁴.

166

Na doença hepática, o processo de formação da DHGNA, pode resultar em um influxo aumentado de ácidos graxos livres no fígado ou de uma diminuição na disponibilidade de lipídios. Existem três fontes principais de ácidos graxos livres no fígado: ácidos graxos não esterificados plasmáticos, que são derivados principalmente da lipólise do tecido adiposo; lipogênese, principalmente a partir de carboidratos e glicose; e ácidos graxos livres da dieta na forma de quilomícrons. Ainda no fígado, tais ácidos são oxidados por beta-oxidação mitocondrial ou usados para formar triglicerídeos. Estes últimos são exportados para a corrente sanguínea como VLDL ou se acumulam em concentrados lipídicos nos hepatócitos, levando à esteatose^{4,5}.

Quanto à abordagem diagnóstica, existem basicamente duas maneiras de diagnosticar a DHGNA: por meio de exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética e por biópsia hepática. Alguns autores baseiam suas análises nos níveis de enzimas hepáticas, como as aminotransferases, das quais observaram que a DHGNA foi

prevalente em 2,8 % a 5,4 % da população norte-americana^{1,5}.

No entanto, esses dados são tendenciosos porque a doença geralmente progride com valores enzimáticos normais e, quando estes estão alterados, seu aumento costuma ser pouco significativo, o que mostra que essas medidas tendem a subestimar tais dados. É pertinente relatar que alguns estudos sugerem que o rastreamento populacional não é recomendado, mesmo em grupos de alto risco, como diabéticos ou quando há histórico familiar, pois o tratamento precoce não é custo-efetivo nem tem bons resultados a longo prazo⁴. Porém, esses dados ainda são controversos, principalmente nestes grupos de alto risco, atualmente havendo novas atualizações, a citar a recomendação com nível de evidencia classe IB publicada na Diretriz da SBD, que traz como recomendado o rastreamento de DHGM em todos os adultos com DM, devido sua alta prevalência nessa parte da população. E conforme publicado, esse rastreamento é feito preferencialmente com ultrassonografia adominal e com a dosagem das aminotransferases séricas.⁶

Define-se a DHGNA pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, de acordo com análise histológica, ou maior do que 5,6% no exame de espectroscopia por ressonância magnética (RM) ou por imagem seletiva quantitativa de gordura/água por RM. O termo NASH, por sua vez, encontra-se dentro do espectro da DHGNA, mas implica a existência de balonização de hepatócitos e/ou infiltrado inflamatório e abrange, ainda, todo o contínuo de gravidade da doença hepática, com fibrose ou cirrose. Até o momento, para o diagnóstico de NASH, é necessária avaliação histopatológica por biópsia hepática que é indiferenciável da esteato-hepatite alcoólica^{1,6}.

De gênese multifatorial e fatores reversíveis, a abordagem terapêutica vai desde o tratamento não farmacológico até a terapêutica farmacológica e cirúrgica. A terapia não farmacológica, que corresponde às Mudanças de Estilo de Vida (MEV), é a primeira linha de tratamento da DHGNA, recomendada para todos os portadores da doença, pois é capaz de reduzir a progressão da doença⁷.

Juntamente com o MEV, é importante ressaltar o tratamento dos componentes da síndrome metabólica associados a essa condição. O principal objetivo da terapia farmacológica é reduzir a inflamação e a esteatose hepática, diminuindo os níveis de aminotransferases,

melhorando o perfil lipídico do paciente e contribuindo para a redução da inflamação dos hepatócitos.³

No último ano, tendo em vista a importância epidemiológica da patologia, várias sociedades médicas têm atualizado suas recomendações. Em 2022, a American Heart Association (AHA) e a Sociedade Brasileira de diabetes (SBD) publicaram atualizações nas diretrizes terapêuticas acerca da DHGNA, ou Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM). Como recém publicada pela SBD, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica (AAEC) também publicou orientações sobre o diagnóstico e manejo da DHGNA destinadas a endocrinologistas⁸.

O objetivo desse guia publicado pela AAEC foi chamar a atenção para essa doença, que é tratada principalmente na atenção primária à saúde, na clínica médica e na endocrinologia, afinal, existem associações importantes entre DHGNA e resistência à insulina, obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Por exemplo, estima-se que aproximadamente 70 % dos pacientes com DM2 tenham DHGNA. Esse número aumenta para 90 % quando o Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes com DM2 ultrapassa 35 kg/m².⁹

A evolução para fibrose hepática avançada ocorre em cerca de 20% dos pacientes com DHGNA, razão essencial para a triagem, o diagnóstico e o tratamento adequados dessa condição serem essenciais. Como o tratamento envolve MEV, com controle de peso e componentes metabólicos associados, a abordagem terapêutica nos mostra que equipe multidisciplinar torna-se parte fundamental e necessária para atingir as metas almejadas³.

Em conclusão, as novas diretrizes fornecem ao médico clínico bases atualizadas, consistentes e reforçadas por evidências para ajudar a individualizar o tratamento tanto de DM2, quanto de obesidade e da própria DHGNA. Assim, comparar a literatura anterior e seus méritos bem como as atualizações existentes no decorrer do tempo com novos conceitos de tratamento torna-se imprescindível e necessário para correta e eficaz abordagem e condução terapêutica da DHGNA¹⁰.

Dessa forma, o objetivo do presente artigo é discutir e comparar, por meio de uma revisão de literatura, a atualização terapêutica medicamentosa da DHGNA e avaliar seus benefícios quando comparada às diretrizes de tratamento vigentes nos últimos cinco anos, visto a prevalência mundial, a possibilidade de evolução clínica complicada e desfavorável e sua

associação com outras síndromes clínicas, tornando a doença de grande importância na prática clínica.

MÉTODOS

A metodologia de pesquisa para este estudo propõe a compilação de uma bibliografia de pesquisa qualitativa por meio de ampla revisão bibliográfica. A Library Cochrane, a National Library of Medicine (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o Directory of Open Access Journals (DOAJ) serão utilizadas como fontes de dados.

A busca dos artigos será feita utilizando os termos “steatohepatitis”, “nonalcoholic fatty liver disease” e “drug therapy” além do operador booleano “and”. Os descritores citados são usados apenas em inglês e foram encontrados no Descritores de Ciências Médicas (DeCS).

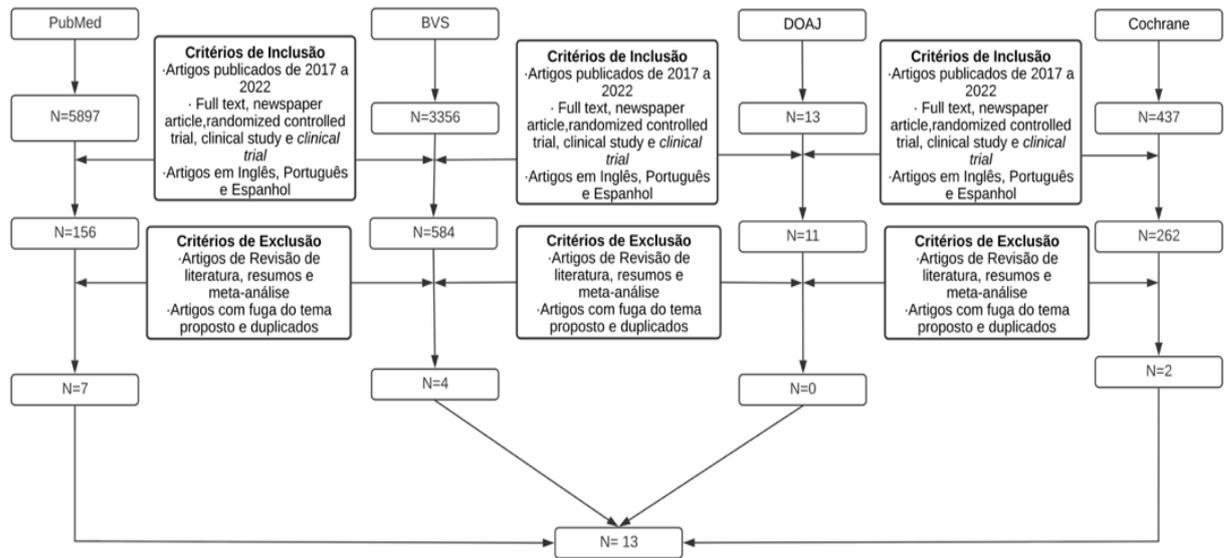
Durante a revisão bibliográfica, serão realizadas as seguintes etapas: definição do tema, dos critérios de elegibilidade, de inclusão e exclusão, verificação das publicações nas bases de dados, exame das informações coletadas, análise dos estudos descobertos e relato dos resultados obtidos. De acordo com esse sistema, os critérios de inclusão e exclusão serão determinados após a busca dos artigos nas bases de dados.

Dentre os filtros de pesquisa, serão aplicados artigos de acesso aberto e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de caso-controle e estudos correlacionais serão classificados. Além disso, a janela de lançamento de 2017 a 2022 será um pré-requisito para inclusão. Os critérios de exclusão incluem revisões de literatura, resumos e meta-análises. Todos os artigos duplicados selecionados com base nos critérios de inclusão serão removidos. Outros itens não estão incluídos porque não se encaixam no contexto pretendido.

RESULTADOS

Foram encontrados 5897 artigos na base de dados PubMed, 3356 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde, 437 artigos na Library Cochrane e 13 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios foram selecionados sete artigos na base de dados PubMed, zero artigos no DOAJ, dois artigos na Library Cochrane e quatro artigos na BVS, totalizando para análise completa 13 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Library Cochrane e Doaj.



Fonte: Rocha KV, et al., 2023.

Os 13 artigos selecionados foram avaliados os resultados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, tratamento escolhido e os benefícios avaliados de acordo com cada faixa etária conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, o tratamento escolhido, os benefícios e faixa etária.

AUTOR E ANO	N	TRATAMENTO	BENEFÍCIOS	IDADE
FLINT A, et al., 2021.	266	Semaglutida	Reduz a esteatose hepática	18 e 75 anos
NAKAJIMA A, et al., 2021.	118	Pemafibrato	Reduz a rigidez hepática	>18 anos
YONEDA M, et al., 2022.	32	Tofogliflozina+Pioglitazona	Reduz o ganho de peso e induz o efeito cardioprotetor	10 a 58 anos
CHO Y, et al., 2022.	70	Ezetimiba+Rosuvastatina	Reduz a esteatose hepática e fibrose hepática	19 a 80 anos
TAKESHITA Y, et al., 2022.	40	Tofogliflozina+Glimepirida	melhora histológica e metabólica do fígado	≥20 anos
JOHANSSON L, et al., 2020.	823	Dapagliflozina+Saxagliptina	Reduz a esteatose hepática e o volume do tecido adiposo	≥18 anos
WANG X, et al., 2022.	68	Sitagliptina	Reduz a esteatose hepática	≥18 anos
SATTAR N, et al., 2018.	7020	Empagliflozina	Reduz a esteatose hepática e as aminotransferases hepáticas	≥18 anos

INOUE M, et al., 2019.	20	Canagliflozina	Reduz a esteatose hepática e enzimas hepáticas	≥18 anos
KAHL S, et al., 2020.	65	Empagliflozina	Reduz a esteatose hepática	18 a 75 anos
GABORIT B, et al., 2021.	56	Empagliflozina	Reduz a esteatose hepática	≥18 anos
NEWSOME PN, et al., 2021.	320	Semaglutida	Reduz a fibrose hepática	18 a 75 anos
ALAM S, et al., 2022.	42	Liraglutida	Reduz a esteatose hepática e alteração dos hepatócitos	≥18 anos

Fonte: Rocha KV, et al., 2023.

Dos 13 artigos abordados, três artigos abordaram a Empagliflozina como principal tratamento de DHGNA. Além disso, dois artigos abordaram a Semaglutida e a Tofogliflozina, sendo ela associada a Glimepirida e a Pioglitazona. Já foi citado apenas uma vez como terapêutica eficaz a Liraglutida, Canagliflozina, Sitagliptina, Pema fibrato e as associações de Dapagliflozina + Saxagliptina e Ezetimiba + Rosuvastatina. Dentre os medicamentos mais prevalentes, a Empagliflozina reduz a esteatose hepática e as aminotransferases hepáticas, a Semaglutida reduz a esteatose e a fibrose hepática, já a Tofogliflozina associada a Glimepirida promove a melhora histológica e metabólica do fígado, porém quando associada a Pioglitazona reduz o ganho de peso e induz o efeito cardioprotetor.

171

Dos 13 artigos abordados, oito artigos mencionam como benefícios a redução da esteatose hepática, dois referem sobre a redução da fibrose hepática e um artigo relata a respeito da redução da rigidez hepática, da redução de peso, da indução do efeito cardioprotetor, da melhora histológica e metabólica do fígado, da redução das aminotransferases hepáticas e da redução das alterações a nível celular dos hepatócitos. De acordo com a faixa etária abordada nessa pesquisa, foi observado de 10 a 80 anos, sendo a idade média de 45 anos. O número de indivíduos abordados nessa revisão bibliográfica foi de 8940 pessoas.

DISCUSSÃO

A tríade que consiste na mudança do estilo de vida com foco na redução da adiposidade, na melhora da sensibilidade à insulina e da diminuição dos fatores de risco cardiovascular associados à síndrome metabólica é a pedra angular do tratamento para DHGNA e NASH, o que determina que a chave na intervenção dessa condição clínica é o MEV, que inclui exercícios físicos regulares e hábitos alimentares saudáveis. Para resultados perceptíveis, os pacientes com DHGNA devem ter uma perda compreendida entre 5% e 10% de seu peso corporal, mas, para muitos pacientes, isso pode ser uma meta de difícil alcance^{4,8}.

Além do benefício atribuível à perda de peso que está associada a uma melhora significativa na NASH, várias recomendações dietéticas específicas podem ter efeitos independentes da perda de peso na redução da NASH. Apesar de seus primeiros efeitos serem mais rápidos e perceptíveis mesmo em um ambiente isocalórico, as dietas hipocalóricas reduzem a quantidade de lipoproteína encontrada no interior dos hepatócitos, sejam eles de baixo teor de carboidratos ou de baixo teor de gordura. Foi demonstrado que limitar a ingestão de xarope de milho com alto teor de açúcar da fruta a 20 g/d melhora a NASH mesmo na ausência de perda de peso. Para muitas pessoas, as bebidas de frutas são uma fonte significativa de ingestão de açúcar¹¹.

A dieta mediterrânea tornou-se recomendada pelas diretrizes de prática clínica da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes e Associação Europeia para o Estudo da Obesidade para o tratamento de DHGNA e NASH. Dessa forma, a formulação de recomendações dietéticas para NASH pode se beneficiar mais do consumo de uma dieta mediterrânea com um padrão de consumo dietético restrito a 8 a 12 horas por dia e ingestão alimentar limitada antes de dormir. Sem relação com atividade física ou perda de peso, as práticas dietéticas mediterrâneas demonstraram reduzir a gordura hepática e melhorar a sensibilidade à insulina⁵.

172

Deve-se considerar a minimização do consumo de frutas, porque promove ganho de peso, aumenta os níveis de triglicerídeos intra-hepáticos e tem sido associado ao agravamento da fibrose e à progressão da NASH em pacientes com DHGNA. Limitar a ingestão de gordura na dieta pode diminuir os níveis sanguíneos de triglicerídeos, especialmente quando esses níveis são perigosamente altos (acima de 800 a 1.000 mg / dL), mas aumentar a ingestão de carboidratos pode fazer o oposto em certas pessoas que têm triglicerídeos no intervalo de 500 a 1.000 mg/dL. Uma consulta com um nutricionista pode ser inestimável para educar os pacientes e facilitar a otimização dos hábitos alimentares^{7,12}.

Embora muitos medicamentos tenham se mostrado promissores no tratamento de NASH, a Food and Drug Administration (FDA) ainda não aprovou nenhum deles. Um grande número de ensaios clínicos randomizados prospectivos está em andamento para avaliar a segurança e a eficácia dessas drogas no tratamento da esteatose, na prevenção da fibrose e na progressão da cirrose hepática. Qualquer medicamento prescrito hoje para o tratamento deve ser

considerado off -label. Além disso, sabe-se que a MEV, que inclui dieta e atividade física, demonstrou diminuir o risco de desenvolver DHGNA e melhorar a condição que já existe ^{9,13}.

Dentro dessa perspectiva, observa-se que atualmente há quantidade limitada de orientações disponíveis, que não abordam totalmente as variabilidades nos fenótipos clínicos com base nos fatores do hospedeiro e da presença de hepatite, além de não abordar recomendações para indivíduos com obesidade e sobrepeso. De acordo com as diretrizes de 2017 da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática, seja isolando uma dieta hipocalórica ou combinando-a com o aumento da atividade física. Uma redução de peso ao longo de um período médio de acompanhamento de três anos foi associada, de forma dependente da dose, à resolução de DHGNA em um grande estudo longitudinal envolvendo mais de 2.000 adultos com sobrepeso com a doença ¹⁴.

Os efeitos da intervenção de estilo de vida em 12 meses, com o benefício na redução do peso e teor de gordura da gordura hepática por espectroscopia em pacientes que não eram obesos e não obesos, foram examinados em um estudo controlado e randomizado da Ásia. Conforme observado, um maior número de pacientes no grupo de intervenção experimentou melhorias em sua gordura hepática, independentemente do seu nível de obesidade. Curiosamente, mais da metade dos indivíduos não obesos obteve remissão da DHGNA com perda de peso de 3% a 5%, mas o mesmo resultado foi obtido por indivíduos obesos com perda de peso de 7% a 10%. Os pacientes do grupo intervencionista de estilo de vida que não eram obesos eram mais propensos do que os do grupo controle a manter a perda de peso e a normalização da alanina aminotransferase após até 6 anos de acompanhamento. ⁷

A DHGNA precisa ser adequadamente rastreada, diagnosticada e tratada, uma vez que mais de 20% dos pacientes acabarão evoluindo para um quadro com fibrose hepática significativa. Dessa forma, o médico torna-se um elemento fundamental da equipa multidisciplinar necessária quando o tratamento envolve uma mudança de estilo de vida que inclui o controlo do peso e dos componentes metabólicos associados¹⁴.

A diretriz da AACE citada inclui 34 recomendações baseadas em 385 estudos publicados entre 2010 e 2021. A primeira dessas recomendações sugere rastrear a presença de hepatite em todos os pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, pré-diabetes ou diabetes tipo 2, através de exames de imagem e de níveis persistentemente elevados de aminotransferases; por

mais de 6 meses². Vale ressaltar também que uma vez identificada a DHGM no rastreamento de pacientes com DM, sugere-se a pesquisa de fibrose, a partir de ferramentas que incluem: escores clínicos-laboratoriais, como por exemplo o Fibrosis-4 index (FIB-4), o NAFLD fibrosis score ou o índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI); elastografia hepática ultrassônica; elastossonância magnética e/ou biópsia hepática.⁹ A DHGNA é considerada o componente hepático da SM, portanto, estratégias de tratamento para componentes específicos como obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial devem ser utilizadas com o objetivo de tratar tanto a doença hepática quanto quaisquer possíveis distúrbios metabólicos, enfatizando o controle da glicemia, pressão arterial, triglicerídeos e LDL¹⁵.

Os autores da recomendação preferem semaglutida na dose de 2,4 mg/semana ou liraglutida na dose de 3 mg/dia para aqueles indivíduos com IMC acima de 27 Kg /m² e DHGNA que necessitem de terapia medicamentosa para perda de peso. Agonistas do Receptor Peptídico 1 Semelhante ao Glucagon (agonistas do receptor GLP-1) e Inibidores da Proteína Transportadora de Glicose 2 (SGLT₂) são tratamentos promissores para NASH com esse intuito^{6,13,16}.

Estudos envolvendo o uso de agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com NASH são enriquecidos com pacientes com sobrepeso e obesidade. Embora seja prematuro usar agonistas dos receptores GLP-1 ou SGLT₂ para tratar NASH, eles podem ser levados em consideração para o manejo de condições metabólicas coexistentes, como o DM₂¹⁷.

Aconselha-se adicionar tratamento medicamentoso para obesidade em indivíduos com DM₂, DHGM e IMC 27 kg /m² quando as MEV forem insuficientes para promover a redução ponderal desejada. A eficácia de alguns medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade em pacientes com DHGM e DM₂ tem sido estudada e incluem orlistate e liraglutida em doses de 3,0 mg ao dia. As novas diretrizes, no entanto, recomendam o uso de pioglitazona e/ou um análogo de GLP-1 em pacientes com DM₂ e DHGM, especialmente se isso for confirmado por uma biópsia. Embora não sejam especificamente recomendados, devido à falta de evidências, outros medicamentos como metformina, inibidores de Dipeptidil peptidase 4 e insulina podem ser continuados para controlar a hiperglicemia¹⁸.

A liraglutida, um agonista do receptor GLP-1 muito eficaz, também tem benefícios cardiovasculares comprovados no tratamento do diabetes. 52 pacientes com clínica de dor e

NASH confirmados por biópsia foram randomizados para receber tratamento com liraglutida 1,8 mg Subcutânea (SC) diariamente ou um placebo por 48 semanas no estudo Security and Efficient Liraglutida in Patients with Non-Alcoholic Esteatohepatitis (LEAN). A liraglutida reduziu significativamente a progressão da fibrose (9% versus 36%; $P = 0,04$) e resolveu significativamente a NASH em cerca de um quarto dos pacientes (39% contra 9%; $P = 0,019$) em comparação com o placebo. Para determinar se um ponto de melhora na NASH pode ser atribuído a outros mecanismos além da perda de peso, no entanto, estudos confirmatórios são necessários ⁵.

Em contraste, associada ao tratamento com um SGLT₂, outros tratamentos para diabetes não exibiram efeitos favoráveis sobre a NASH ou ainda não foram bem avaliados quando descritos a perda de peso ^{4,16}.

Já Liraglutida 3,0 mg/dia levou à perda de peso entre 8,0 % e 6,7%, com pelo menos 5% de perda ponderal alcançada em 63% dos pacientes. Além disso, diminuiu a resistência à insulina, disfunção metabólica e lipotoxicidade, sugerindo que alguns efeitos sobre o DHGM podem ocorrer independentemente da perda de peso (NAKAJIMA A, et al.,2021).

Com relação aos desfechos relacionados ao DHGM, o papel dos agonistas do receptor GLP-1 ainda não é totalmente compreendido neste momento. Em pequenos estudos, há redução dos marcadores inflamatórios hepáticos e melhora das alterações histopatológicas, mas esses efeitos podem ser secundários à perda de peso. A liraglutida na dose de 1,8 mg/dia foi comparada a um placebo em uma meta-análise de estudos que durou 26 semanas e incluiu dados de mais de 4.000 pessoas com DM₂. De forma significativa e dependente da dose, as enzimas hepáticas foram reduzidas pela liraglutida ^{11,17}.

O estudo LEAN envolveu pessoas com DM₂ e DHGM diagnosticadas por biópsia hepática sendo um ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) de 48 semanas, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo em que a DHGM foi resolvida sem que a fibrose piorasse. Foi observado também que a deficiência primária foi atingida por onze (39%) dos 23 indivíduos que receberam liraglutida e dois (9%) dos 22 indivíduos que receberam um placebo. Oito membros do grupo placebo e dois membros do grupo liraglutida apresentaram progressão da fibrose ¹⁸.

Uma revisão sistemática de ECRs revelou que os agonistas do receptor GLP-1 com agonistas de ação curta reduzem as enzimas hepáticas e melhoram a aparência e/ou histologia do DHGM. Em um estudo cardiovascular de 104 semanas com participantes com DM2, houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de ALT e PCR ultrasensíveis quando a injeção de semaglutida foi usada em vez de um placebo ¹⁹.

Das 320 pessoas com DHGM com fibrose (F1-F3) confirmada por fibrose hepática foram incluídas em uma extensão da fase 2 que comparou a semaglutida a um placebo ao longo de 72 semanas. A questão primordial foi a resolução sem agravamento da fibrose. Quando comparado a 17% no grupo placebo, a análise dos indivíduos com fibrose F2-F3 mostrou que a semaglutida subcutânea foi significativamente superior e resolveu em 40%, 36% e 59% dos indivíduos nas doses diárias de 0,1 mg, 0,2 mg e 0,4 mg, respectivamente (OR6,87; 2,60-17,63; p 0,001 para dose de 0,4 vs. placebo). Os resultados dos 222 participantes deste estudo (69 %) que tinham DM2 foram comparáveis aos dos participantes que não tinham DM2 ¹³.

Não há muitos estudos de desfechos relacionados a DHGM envolvendo agonista do receptor de GLP-1. Houve uma diminuição nas enzimas hepáticas e uma redução na rigidez hepática em pequenos estudos. Este foi testado em um estudo controlado randomizado de 320 176
pacientes com NASH confirmado por biópsia com fibrose hepática nos estágios 1 a 3 durante um período de 72 semanas. Embora a semaglutida seja comumente usada para tratar diabetes em doses de 0,25, 0,5 ou 1 mg SC uma vez por semana, foi administrada diariamente neste estudo em doses de 0,1; 0,2 ou 0,4 mg SC ou um placebo. Assim, aplicam-se doses semanais totais de 0, 7, 1, 4 ou 2 mg ¹⁸.

Em 40% dos pacientes tratados com 0,1 mg/dia, 36% com 0,2 mg/dia, 59% com 0,4 mg/dia e 17% com placebo, a NASH foi resolvida sem piora da fibrose, no entanto, não houve diferenças nas taxas de melhora do estágio de fibrose. No grupo que recebeu semaglutida 0,4 mg por dia, a perda de peso causada pelo placebo foi de 12 %. É significativo que os resultados de outro estudo tenham mostrado 12,4% de perda de peso corrigida por placebo em 1.961 pacientes adultos não diabéticos com IMC ≥ 30 kg /m² ou IMC > 27 kg/m² com comorbidades que receberam semaglutida 2,4 mg SC uma vez por semana durante 68 semana ^{12,20}.

Uma revisão sistemática que incluiu dados de quatro ECRs e quatro estudos observacionais com duração mínima de 12 semanas foi realizada para avaliar o impacto dos

inibidores de SGLT₂ nas enzimas hepáticas de pessoas com DM₂ e DHGM. Seis estudos mostraram uma diminuição significativa na alanina aminotransferase (ALT), enquanto a maioria dos estudos mostrou diminuição nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT). Os inibidores do SGLT₂ foram associados a uma redução significativa no conteúdo de gordura hepática e, entre os três estudos que avaliaram os índices de fibrose hepática, uma melhora significativa foi evidenciada em dois deles ^{6,21}.

Quinhentas pessoas com DHGM e DM₂ foram aleatoriamente designadas para receber empagliflozina (10 mg/d) ou continuar recebendo tratamento padrão por 20 semanas em um estudo. Os níveis de ALT e GGT e AST não melhoraram com o uso da empagliflozina, que reduziu o teor de gordura do fígado. Os resultados das ECRs em pessoas com DM₂ mostraram reduções consistentes nas aminotransferases com o uso de empagliflozina, sendo as reduções da ALT maiores que as da AST, padrão que é consistente com a diminuição do conteúdo de gordura hepática independentemente das alterações no peso ou Hemoglobina Glicada (HbA_{1c}) (NAKAJIMA A, et al.,2021).

Uma comparação do uso de dapagliflozina com o tratamento padrão de 24 semanas foi feita em um ECRs aberto em indivíduos com DM₂ e DHGM. No grupo dapagliflozina, houve uma melhora significativa na ALT, GGT e rigidez hepática. Em um subgrupo de pessoas com fibrose hepática significativa, a dapagliflozina também diminuiu a AST e atenuou a fibrose. Um estudo de 12 semanas foi conduzido para examinar os efeitos da dapagliflozina (10 mg/d), ácidos graxos ômega-3 e sua combinação na quantidade de gordura hepática, medida em indivíduos com DM₂ e DHGM^{22,23}.

Apenas o tratamento combinado reduziu a quantidade de gordura hepática (p = 0,046) quando comparado ao placebo (p = 0,037), mas em comparação com o início da doença todos os tratamentos relatados reduziram o teor de gordura hepática. Além disso, certos biomarcadores de lesão hepatocelular, incluindo ALT, AST e GGT, foram reduzidos pela monoterapia com dapagliflozina, mas não pela combinação^{24,25}.

Em uma revisão sistêmica e metanálise de ECRs, foram avaliados os efeitos da canagliflozina (100 mg ao dia ou 300 mg ao dia) nas enzimas hepáticas em pessoas com DM₂. Estudos com controles ativos ou placebo foram escolhidos (n = 6,745). Com 26 e 52 semanas, respectivamente, a canagliflozina diminuiu significativamente as concentrações graves de ALT,

AST e GGT, sugerindo um efeito benéfico no trato gastrointestinal. Além disso, nove indivíduos com DHGM e DM₂ foram submetidos a biópsias hepáticas no início e no final de um curso de 24 semanas de canagliflozina (100 mg/d) ^{12,26}.

Todos os indivíduos experimentaram uma melhora histológica. Comparando as últimas 24 semanas com o período basal, as porcentagens de esteatose, inflamação lobular, balonização de hepatócito, ou seja, degeneração hidrópica, e o estágio de fibrose diminuíram 78%, 33%, 22% e 33%, respectivamente. Para obter um controle glicêmico satisfatório, o tratamento combinado para DM₂ é indicado. Por isso, os especialistas orientam que em pessoas com DM₂ e DHGM que apresentem sintomas de fibrose, a associação da pioglitazona com agonistas do receptor GLP-1 e/ou inibidores do SGLT₂ pode ser considerada ^{1,27}.

Não há benefícios específicos associados à metformina relacionados ao DHGM. Apenas dois pequenos estudos de doze que foram designados aleatoriamente incluíram avaliações pré e pós-tratamento. Mesmo quando o controle da glicose melhorou nos dois estudos, houve apenas uma pequena diminuição nas enzimas hepáticas e balonização em comparação com o placebo, não o suficiente para superar o MEV. Para pacientes com diabetes, a metformina é uma terapia de primeira linha. Tem um leve efeito de sensibilidade à insulina que pode estar relacionado à supressão da gliconeogênese hepática e à leve perda de peso que acompanha seu uso. Foi comprovado que a metformina causa uma pequena melhora na bioquímica em pacientes com DHGNA que não reagem a intervenções no estilo de vida ⁸.

Em cerca de um quarto dos pacientes com NASH, a histologia do fígado e os níveis de ALT também melhoram, provavelmente devido em parte à perda de peso. Em um estudo não publicado, a combinação de rosiglitazona e metformina mostrou mais benefício em pacientes com NASH do que a rosiglitazona sozinha. Apesar das descobertas desses estudos, o uso de metformina no tratamento de NASH não é atualmente recomendado devido à baixa qualidade das evidências que o suportam. Embora os níveis de peso e hemoglobina glicada tenham sido reduzidos na meta-análise, que incluiu cinco estudos em pessoas com DM₂ e DHGM, a metformina não resultou em melhorias nos parâmetros inflamatórios, radiológicos ou histológicos relacionados ao DHGM ⁴.

Embora não existam estudos comparativos quanto aos efeitos dos diversos tratamentos farmacêuticos para DM₂ sobre os efeitos adversos relacionados à DHGM, como cirrose e

mortalidade por causas hepáticas, a pioglitazona é a mais estudada em comparação ao placebo, apresentando melhora na inflamação e alterações histopatológicas. Além disso, outros fatores, como o potencial de perda ou ganho de peso, o risco de fraturas ósseas e o agravamento da insuficiência cardíaca, também devem ser levados em consideração na escolha de medicamentos antidiabéticos com efeito sobre a DHGM ^{26,28}.

A pioglitazona melhorou a função hepática, reduziu a gordura hepática e diminuiu a NASH, apesar do aumento do peso corporal, de acordo com uma revisão sistemática dos medicamentos redutores de glicose usados para tratar a NASH. Há menos evidências para outras tiazolidinedionas. A pioglitazona tem um efeito benéfico na NASH em pessoas com e sem diabetes, apesar do que parece ser um efeito mais forte em pessoas com diabetes ²⁷.

Estudos que avaliaram tratamentos de NASH de alta potência como estatinas, ezetimiba, fibras e ácidos graxos ômega-3 foram geralmente negativos ou produziram resultados semelhantes. Várias terapias com benefícios comprovados para doenças cardiovasculares requerem dados sobre NASH. O papel das estatinas na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica cardiovascular é crítico²⁸.

Embora o uso de estatinas para tratamento esteja associado a um baixo risco de 179 transaminases hepáticas elevadas, está bem estabelecido que esses medicamentos podem ser usados com segurança e não são contraindicados em pacientes com DHGNA com função hepática normal. Resultados de análises post-hoc de dados de estudos usando estatinas sugeriram que os distúrbios cardiovasculares podem melhorar mais em pacientes com níveis de aminotransferase baixos a moderadamente elevados (possivelmente devido a DHGNA) em comparação com indivíduos com testes hepáticos normais, com níveis de aminotransferase melhorados na maioria dos pacientes ^{15,29,30}

Os benefícios da cirurgia bariátrica no DHGM são apoiados por numerosos estudos que avaliam várias técnicas cirúrgicas, como gastrectomias verticais, Y-de-ROUX gástrico derivado (DGYR) e bandas gástricas ajustáveis. Em um estudo com 1.235 pessoas com obesidade grau 3, das quais 32,6% com DM2, a DHGM melhorou tanto com o DGYR quanto com a banda gástrica ajustável. No entanto, apesar do maior IMC de base e do DHGM mais grave, o DGYR produziu uma maior perda de peso (26% vs. 21%) e proporcionou mais benefícios em relação ao DHGM, parâmetros glicêmicos e metabolismo de lipoproteínas^{18,30}.

Usando 252 pacientes com obesidade grau I e pelo menos uma condição associada, como DHGM (n= 69) ou DM2 (n = 10), um estudo de coorte retrospectivo avaliou a persistência de DHGM após cirurgia metabólica. Ao longo de três anos de seguimento pós-operatório, a falha do DHGM ocorreu em 84,6 % dos pacientes. Houve também redução do DM2 em 60% dos indivíduos e melhora do controle em 40% deles^{12,31}.

Em contrapartida, as novas diretrizes afirmam que pacientes com DHGNA e IMC acima de 35 kg/m² devem considerar a cirurgia bariátrica, principalmente se o DM2 estiver associado a eles. Se já houver cirrose hepática, a indicação cirúrgica deve ser cuidadosamente adaptada às circunstâncias únicas do paciente. A cirurgia é contra-indicada caso haja fibrose. 85% da NASH foi resolvida e 34% dos pacientes com fibrose melhoraram em um estudo de coorte de 12 meses que incluiu pessoas que haviam se submetido à cirurgia bariátrica sendo que 69% deles tinham DM2³².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SM e a obesidade visceral são entidades clínicas muito comuns na prática médica e estão fortemente ligadas à doença hepática multifatorial conhecida como DHGNA, patologia que implica em uma série de complicações e riscos ao paciente que a possui. Dessa forma, é imprescindível a atualização constante acerca das novas diretrizes e recomendações terapêuticas visto ser tão comum nos últimos anos e ter implicância severa aos pacientes. Quanto a isso, os três medicamentos a seguir: empagliflozina, semaglutida e tofogliflozina, juntamente com os medicamentos glimepirida e pioglitazona, são listados como os principais tratamentos para DHGNA, com a idade média dos participantes do estudo sendo de 45 anos. Além disso, é crucial para quem foi diagnosticado com a doença, ter orientações de seu médico assistente quanto a mudança do estilo de vida, incluindo atividade física e dieta, conforme demonstrado em evidências científicas, visto ser uma condição altamente complexa que, se não tratada, pode se agravar e, eventualmente, causar a perda da função hepática. Portanto, deve-se considerar cuidadosamente o uso e seleção de medicamentos, de acordo com a avaliação individual e clínica do paciente e a atenção profissional aos mais recentes avanços na área.

REFERÊNCIAS

1. ALAM S, et al. Abordagem holística para tratar a esteato-hepatite não alcoólica (NASH) com liraglutida por 24 semanas: um estudo observacional. *Hepatology*, 2022;16(1):1-503.
2. BINET Q, et al. Triagem não invasiva, estadiamento e manejo da doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: o que sabemos até agora ? *Acta Gastroenterol Belg*, 2022;85(2):346-357.
3. CHAN W e WONG VWS. Meaning of non-overlapping patients between the MAFLD and NAFLD definitions. *Liver International*, 2022;42(2):271-273.
4. CHO Y, et al. Terapia de combinação de ezetimiba com estatina para doença hepática gordurosa não alcoólica: um ensaio clínico randomizado controlado aberto (estudo ESSENCIAL). *BMC Med*, 2022;20:93.
5. CUSI K, et al. Diretrizes de Prática Clínica da Associação Americana de Endocrinologia Clínica para o Diagnóstico e Manejo da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica na Atenção Primária e Contextos Clínicos de Endocrinologia. *Endocrine Practice*, 2022;28(5):528-562.
6. CYPESS AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med*, 2022;386(8):768-779.
7. DIEHL AM e DAY C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2017;377(21):2063-2072.
8. DUELL PB, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e risco cardiovascular: uma declaração científica da American Heart Association. *Arteriosclerose, Trombose e Biologia Vascular*, 2022a;42(6):e168-e185.
9. DUELL PB, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *ATVB*, 2022b;42(6).
10. ELSAID MI, et al. Metabolic Syndrome Severity Predicts Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastro Hep Advances*, 2022;1(3):445-456.
11. ESLAM M, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2020;158(7):1999-2014.e1.
12. FLINT A, et al. Ensaio clínico randomizado: semaglutida versus placebo reduziu a esteatose hepática, mas não a rigidez hepática em indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica avaliada por ressonância magnética. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021;54(9):1150-1161.

13. FOUAD Y, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*,2020;40(6):1254-1261.
14. GABORIT B, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol*,2021;57-57.
15. GODOY-MATOS AF, et al. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022. Disponível em:<https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-gordurosa-metabolica-dhgm/>. Acessado em: 09 de novembro de 2022.
16. INOUE M, et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*,2019;10(4):1004-1011
17. JOHANSSON L, et al. Dapagliflozina mais saxagliptina adicionada à metformina reduz a gordura hepática e o volume do tecido adiposo em pacientes com diabetes tipo 2. *Diabetes Obes Metab*, 2020;22(7):1094-1101.
18. KAHL S, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2020;43(2):298-305.
19. LONG MT, et al. Atualização da prática clínica da AGA: diagnóstico e tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos magros: revisão de especialistas. *Gastroenterologia*, 2022;163(3):764-774.
20. MUSSO G, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, 2012;55(4):885-904.
21. NAKAJIMA A, et al. Ensaio clínico randomizado: Pemafibrato, um novo modulador seletivo do receptor α ativado por proliferador de peroxissoma (SPPARM α), versus placebo em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021;54(10):1263-1277.
22. NEWSOME PN, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2021;384(12):1113-1124.
23. PONTE IM, et al. Esteato-hepato não alcoolizado: uma síndrome em prova. 2020;Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/51830>. Acessado em: 09 de novembro de 2022.
24. RINELLA ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*,2023;S016882782300418X.

25. SAMUEL VT, SHULMAN GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Ceramides. *N Engl J Med*, 2019;381(19):1866–1869
26. SANYAL AJ, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*, 2021;385(17):1559–1569.
27. SATTAR N, et al. A empagliflozina está associada a melhorias nas enzimas hepáticas potencialmente consistentes com reduções na gordura hepática: resultados de estudos randomizados, incluindo o estudo EMPA-REG OUTCOME. *Diabetologia*, 2018;61(10):2155–2163.
28. SINN DH, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 2019;181(2):185–192.
29. TAKESHITA Y, et al. Comparação dos efeitos da tofogliflozina e da glimepirida na doença hepática gordurosa não alcoólica em participantes com diabetes tipo 2: um estudo randomizado, de 48 semanas, aberto e controlado por ativos. *Diabetes Care*, 2022;45(9):2064–2075.
30. TOKUSHIGE KM, et al. Diretrizes de prática clínica baseadas em evidências para doença hepática gordurosa não alcoólica/esteato-hepatite não alcoólica 2020. *J Gastroenterol*, 2021;56(11):951–963.
31. WANG X, et al. Efeitos da sitagliptina no conteúdo lipídico intra-hepático em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022;13:866189.
32. YONEDA M, et al. Combinação de tofogliflozina e pioglitazona para DHGNA: extensão do estudo controlado randomizado ToPiND. *Hepatol Commun*, 2022;6(9):2273–2285.