

# Tratamento da esteato-hepatite não alcoólica – o que dizem os *guidelines*?

**Dr. Edison Roberto Parise – CRM-SP 27.606**  
Professor associado da Disciplina de Gastroenterologia e  
Hepatologia da Universidade Federal de São Paulo.

# Tratamento da esteato-hepatite não alcoólica – o que dizem os *guidelines*?



**Dr. Edison Roberto Parise – CRM-SP 27.606**

Professor associado da Disciplina de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de São Paulo.

## Caso Clínico

Paciente, sexo feminino, 51 anos, dona de casa, natural e procedente de São Paulo (SP). Vem em consulta após *check-up*, onde foi encontrada esteatose moderada no ultrassom e elevação das enzimas hepáticas. Refere já ter feito outros exames de imagem, que sempre mostravam gordura no fígado.

Faz seguimento médico para controle da pressão arterial e do colesterol, em uso de enalapril e atorvastatina. Aumento gradual do peso corporal, tendo ganho cerca de 12 kg nos últimos dez anos. Sedentária, com horários alimentares irregulares, ingerindo excesso de carboidratos e gordura saturada.

AP e familiares: nega etilismo e tabagismo. Mãe com diabetes e hipertensão arterial, uma irmã pré-diabética e hipertensa.

**Exame físico:** IMC 30,17 Kg/m<sup>2</sup>; circunferência de cintura = 101 cm; PA 140 mmHg x 90 mmHg. Bom estado geral, pulmões limpos, precórdio com ritmo duplo regular e hiperfonesia de A2. Abdômen globoso, fígado rombo a 3 cm do RCD, baço não percutível. Extremidades sem edemas.

**Exames realizados:** hemoglobina: 13,3 g/dL; hematócrito: 35%; leucócitos: 8.600/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 165.000/mm<sup>3</sup>; bilirrubinas totais: 0,9 g; AST 39U (33U); ALT 44U (32U); FA 67U (120U); GGT 97U (40U); glicemia: 106 mg/dL; insulina: 28 mU/mL; hemoglobina glicada:

6,1; HDL-c: 39 mg/dL; LDL: 128 mg/dL; triglicérides: 175 mg/dL; ácido úrico: 6,1 mg/dL; ferritina: 750 ug/L; saturação transferrina: 35%; albumina: 4,1g.

Marcadores virais para hepatites B e C não reagentes, marcadores de doenças hepatobiliares, autoimunes e doenças hepáticas hereditárias negativos.

US – Esteatose hepática moderada (Grau 2).

**Marcadores de fibrose:** FIB 4 = 2,12; NAFLD *fibrosis score* = 1,911; elastografia hepática (pelo Fibroscan®); elasticidade = 9,1 kPa; IQR med 22%.

**Biópsia Hepática:** 11 espaços porta com moderado infiltrado inflamatório linfomononuclear. No parênquima, há esteatose macrogoticular em 50% das células hepáticas (grau 2), com vários hepatócitos balonizados, raros deles contendo esboço de hialino de Mallory. Observam-se, também, focos de necrose lobular, acompanhados por infiltrado linfomononuclear. Fibrose perissinusoidal em zona 3 e fibrose portal. Ausência de siderose ou colestase.

Diagnóstico: esteato-hepatite com estadiamento grau 2 e Escore de Atividade (NAS) = 7.

## Conduta

A esteatose hepática representa hoje um dos principais motivos de consulta médica, não apenas entre

gastroenterologistas e hepatologistas, mas em praticamente todas as especialidades médicas.<sup>1,2</sup>

Frequentemente, o termo **esteatose** é utilizado como definidor de uma doença hepática específica, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), esquecendo-se de que esteatose é apenas a manifestação hepática de **várias** doenças do fígado e doenças sistêmicas que precisam ser investigadas dentro do esclarecimento etiológico dessa manifestação hepática.<sup>3</sup>

O ultrassom de abdômen é o exame mais utilizado para esse diagnóstico, com sensibilidade de 82%-89% e especificidade de 93%. A ressonância magnética é considerada o padrão-ouro para sua detecção, mas não distingue as formas de apresentação da DHGNA.<sup>4</sup> Para o diagnóstico diferencial das etiologias da esteatose, dividimos, didaticamente as causas em três grandes grupos: (a) causas secundárias – uso de medicamentos (especialmente anabolizantes, corticosteroides, tetraciclinas, tamoxifeno, etc), hipotireoidismo, doença de Cushing, exposição a produtos químicos, ressecções intestinais amplas, entre outras; (b) doenças hepáticas não DHGNA – a esteatose é encontrada em várias hepatopatias, como hepatites virais B e C, doença hepática alcoólica, doenças metabólicas, biliares e autoimunes (a resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes e síndrome metabólica são frequentes em várias dessas hepatopatias); e (c) a DHGNA – representa a maioria dos casos de esteatose, estando associada a alteração do metabolismo glicídico, dislipidemia e obesidade e, em consequência, à síndrome metabólica.<sup>3</sup> Não há marcador etiológico disponível e seu diagnóstico depende da exclusão de outras causas. Representa hoje a principal doença hepática crônica em todo mundo, acometendo 20% a 30% da população mundial, inclusive no Brasil.<sup>1,5</sup>

Uma vez diagnosticada a DHGNA, o próximo passo seria qual a apresentação da doença, se na forma de uma esteatose não alcoólica (a forma mais frequente e que tem evolução mais benigna, com menor tendência à evolução para fibrose) ou a Esteato-Hepatite

Não Alcoólica (EHNA), que acomete de 20% a 30% dos portadores de DHGNA e pode levar a cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>1,2,5,6</sup> A EHNA (ou NASH, na língua inglesa) é mais prevalente entre pacientes diabéticos e obesos mórbidos e sua frequência aumenta quanto mais fatores de síndrome metabólica o paciente apresentar.<sup>7-9</sup>

## Diagnóstico e estadiamento

A histologia representa a principal forma de graduar a fibrose (estadiamento) e avaliar a atividade da doença.<sup>10</sup> A fibrose é classificada de 1 a 4 (1- fibrose perissinusoidal; 2- perissinusoidal + fibrose portal; 3- fibrose septal; e 4- cirrose). Fibrose avançada refere-se aos graus 3 e 4 e, quando se associa o grau 2, considera-se a fibrose significativa. A atividade da doença pode ser quantificada através do escore NAS (*Nonalcoholic Activity Score*), obtido pela soma dos escores de esteatose, balonização e atividade inflamatória lobular. Um escore de 5 ou mais indica atividade importante e sugere a presença de EHNA.<sup>10</sup>

Levando em conta a alta prevalência da DHGNA na população e os riscos da biópsia hepática,<sup>1</sup> vários métodos não invasivos foram desenvolvidos para identificar os pacientes com formas progressivas da doença.

As enzimas hepáticas costumam estar mais elevadas na EHNA, mas, infelizmente, muitos casos de DHGNA, mesmo com NASH e/ou fibrose, cursam com enzimas dentro dos limites da normalidade. Calcula-se que em torno de 30% dos pacientes com NASH ou fibrose tenham enzimas dentro dos limites da normalidade e que essa taxa seja cada vez maior à medida que o IMC aumenta.<sup>11</sup> Os marcadores não invasivos mais confiáveis, a despeito das limitações que apresentam, são os voltados à identificação da fibrose. Dentre os métodos bioquímicos (biomarcadores) não comerciais, temos o FIB-4, que, para seu cálculo, necessita apenas dos valores de AST e ALT (TGO e TGP), idade do paciente e contagem de plaquetas, enquanto que o *NAFLD fibrosis score* requer, além desses

parâmetros, a concentração da albumina sérica, o Índice de Massa Corpórea (IMC) e a informação se o paciente é diabético ou intolerante à glicose.<sup>12</sup> De posse desses dados, vários *sites* na internet possibilitam a realização do cálculo final (*FIB-4* ou *NAFLD fibrosis score calculator*) desses marcadores.<sup>12</sup> A elastografia, seja pelo Fibroscan® acoplado ao ultrassom ou à ressonância magnética, representa o método mecânico mais sensível na identificação da fibrose em comparação com os biomarcadores.<sup>12,13</sup>

No caso apresentado, esses marcadores não invasivos sugeriam a presença de fibrose, reforçando a indicação da biópsia, que comprovou o diagnóstico de EHNA com fibrose significativa.

### Tratamento da DHGNA e os consensos médicos

Para esta avaliação, utilizamos o Consenso Brasileiro publicado em 2016,<sup>14</sup> que reuniu dados de 11 *guidelines* internacionais publicados até à época do consenso, além daqueles das Associações Europeia e Americana para estudo do fígado,<sup>15,16</sup> que são os mais atuais e utilizados pela comunidade científica.

Todos os consensos recomendam a mudança do estilo de vida, com dieta e atividade física, como a principal medida terapêutica a ser adotada nesses pacientes, independentemente de terem ou não EHNA. Essas determinações derivam da constatação nos consensos de que a grande maioria dos pacientes com DHGNA é sedentária ou exerce atividade física considerada mínima e que, Associada à dietoterapia, a prática de atividade física tem seus benefícios bem estabelecidos na melhora da saúde cardiovascular, causa predominante de mortalidade entre esses pacientes.<sup>14-17</sup> Além disso, estudos demonstram que a atividade física pode melhorar a resistência hepática e periférica à insulina independentemente da perda de peso.<sup>18-20</sup> Atividade física regular durando pelo menos 50 minutos, três vezes por semana, é o mínimo necessário, sendo que tanto a atividade aeróbica quanto de resistência ou a combinação de ambas podem ser utilizadas.<sup>18-20</sup> O desenvolvimento e a adesão a um programa de atividade física também são difíceis, mas, além de auxiliarem na perda e manutenção

do peso, ainda teriam a seu favor o aumento da capacidade aeróbica desses pacientes. O acompanhamento dos pacientes com NASH ao longo de mais de dez anos comprova que a principal causa de óbito encontrada é a doença cardiovascular, principalmente a cardiopatia isquêmica, seguida das neoplasias (especialmente aquelas relacionadas à síndrome metabólica, como mama, pâncreas, colorretais) e, em terceiro lugar, as hepatopatias e suas complicações.<sup>21</sup> Tal risco está diretamente relacionado ao grau de fibrose, que é especialmente importante quando a fibrose atinge o grau 2 ou mais.<sup>21</sup>

Sendo a obesidade um dos fatores importantes para o desenvolvimento dessa doença e suas complicações, a redução de peso nos pacientes com sobrepeso/obesidade tem sido um objetivo a ser alcançado nesses pacientes.<sup>14-16,18-20</sup> Estudos mostram a efetividade da perda de peso na normalização de enzimas hepáticas, reversão do quadro de resistência insulínica e melhora da esteatose hepática com uma dieta com baixo teor de calorias, com restrição em carboidratos simples e gordura saturada, rica em fibras, antioxidantes e ácidos graxos insaturados, sendo a dieta do Mediterrâneo aquela que mais se aproxima da dieta ideal para esses pacientes. Perda ponderal superior a 5% do peso inicial já é capaz de modificar parâmetros metabólicos (como glicemia, resistência à insulina, IMC, obesidade visceral) e hepáticos (enzimas e grau de esteatose).<sup>14-16,18-20</sup> Estudos sequenciais em portadores de EHNA que aderem à atividade física regular e à dieta hipocalórica indicam que perda de 7% do peso corporal já é acompanhada de regressão da esteato-hepatite não alcoólica e 10% ou mais pode resultar em redução do grau de fibrose hepática em significativo número de casos. Além disso, criam uma meta de perda de peso mais exequível para os pacientes obesos. Obviamente, a dificuldade está na manutenção desse peso corporal, uma vez que menos de 10% dos pacientes que atingiram essa meta conseguiram manter o peso um ano depois.<sup>15,16,18,20</sup>

### Tratamento farmacológico

Todos os consensos sobre o tratamento da DHGNA e da EHNA aqui analisados trazem uma recomendação em

comum: a terapêutica farmacológica deve ser reservada a pacientes com comprovação diagnóstica de esteato-hepatite não alcoólica, especialmente àqueles com fibrose.<sup>14-16</sup> A necessidade da comprovação histológica é realçada em pelo menos dois desses consensos.<sup>19,20</sup>

Para as associações europeias de hepatologia, diabetes e obesidade,<sup>15</sup> o paciente com especial indicação do tratamento farmacológico é aquele com diagnóstico de NASH com fibrose significativa (grau 2 ou mais de fibrose), ou pacientes com NASH e menor grau de fibrose, mas com maior risco de progressão da doença, como portadores de diabetes, síndrome metabólica, ou enzimas hepáticas persistentemente elevadas com alto grau de atividade de doença histológica.

Também fica implícito que pacientes com esteatose simples, sem EHNA, não são candidatos a essa terapêutica.<sup>15</sup>

Os dois medicamentos que, embora não contenham alto nível de recomendação, são indicados como benéficos para o tratamento da EHNA (nível B de recomendação) são a pioglitazona e a vitamina E.<sup>14-16</sup> A vitamina E, através de seus efeitos antioxidantes, antiapoptóticos e anti-inflamatórios em estudos controlados, demonstrou ser capaz de regredir a EHNA, reduzir esteatose, a inflamação hepática e a balonização, mas não a fibrose do fígado em adultos e crianças.<sup>22,23</sup>

Durante tratamento prolongado, deve haver vigilância para o baixo risco de câncer de próstata em homens, e pacientes com risco de AVC hemorrágico não devem ser incluídos nessa terapêutica prolongada. Além disso, sua utilização tem sido questionada em pacientes com diabetes *mellitus*.<sup>15,16</sup> Pela falta de estudos, seu emprego em pacientes cirróticos não tem sido recomendado, mas um estudo retrospectivo recentemente publicado sugere que o uso prolongado de vitamina E possa melhorar a sobrevida e reduzir as complicações e/ou a indicação de transplante hepático em pacientes com EHNA, fibrose avançada e cirrose.<sup>24</sup> Outro estudo recente em portadores de diabetes *mellitus* com EHNA não conseguiu atingir o objetivo primário (redução em

2 pontos do escore NAS sem piora da fibrose), apesar de ter sido estatisticamente superior ao placebo na redução da esteatose e na regressão da EHNA, sem efeitos colaterais apreciáveis durante o tempo de estudo.<sup>25</sup>

A pioglitazona, derivada da tiazolidinediona, agonista do Receptor Ativado por Proliferador do Peroxissomo  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), melhora a resistência à insulina e o metabolismo de glicose e dos lípidos no diabetes tipo 2. Além de sua ação no controle do diabetes, a ativação do PPAR $\gamma$  reduz o acúmulo excessivo de Ácidos Graxos Livres (AGL) no fígado, com redução de citocinas inflamatórias (como TNF- $\alpha$  e IL-6) e elevação dos níveis circulantes de adiponectina.<sup>26</sup>

Dois estudos controlados e randomizados, o primeiro em pacientes não diabéticos<sup>23</sup> e o outro em pacientes com intolerância à glicose ou com diabetes *mellitus* tipo 2,<sup>27</sup> apresentaram **resultados muito semelhantes, com redução significativa de esteatose, inflamação e balonização dos hepatócitos, e com melhora da resistência à insulina e das enzimas hepáticas em comparação ao grupo placebo. Além disso, cerca de metade dos pacientes tratados com pioglitazona apresentou resolução completa da EHNA.**<sup>23,27</sup> Redução na fibrose pôde ser observada apenas quando os pacientes diabéticos foram analisados separadamente.<sup>27</sup> Embora essa subanálise tenha como fator importante a redução do poder da amostragem, ela estaria ao lado de algumas metanálises que sugerem que a pioglitazona poderia ser capaz de reduzir a fibrose hepática, mesmo em casos mais avançados.<sup>28</sup>

Por outro lado, em estudos prospectivos, a pioglitazona foi capaz de reduzir de maneira significativa a mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>29</sup> Um estudo retrospectivo, também em diabéticos, sugeriu que o uso desse sensibilizador de insulina seja capaz de reduzir a incidência de carcinoma hepatocelular e de câncer colorretal, sendo essa proteção proporcional ao tempo de uso da medicação.<sup>30</sup>

Um trabalho anteriormente citado estudou prospectivamente e de forma randomizada os efeitos da associação de vitamina E + pioglitazona em comparação à

vitamina E isoladamente. A associação foi superior ao uso isolado da medicação, com maior número de pacientes apresentando regressão de esteatose, balonização e EHNA, sem piora da fibrose.<sup>25</sup> Entretanto, o autor lembra que os resultados obtidos são muito semelhantes aos observados nos estudos de pioglitazona, o que poderia indicar que os melhores resultados obtidos pela associação seriam atribuídos, na verdade, à utilização desse medicamento.<sup>25</sup>

Deve ser lembrado que a pioglitazona tem sido associada a maior retenção hídrica, insuficiência cardíaca e a alguns tipos de fratura, que não são osteoporóticas e costumam ser distais, e ocorrem em mulheres na pós-menopausa, ou seja, o risco absoluto é baixo e tem baixa morbimortalidade. Isso faz com que o uso prolongado da medicação seja avaliado com cuidado em alguns perfis de pacientes.<sup>26,29</sup>

Alguns outros tratamentos são citados nos consensos e vale a pena destacar alguns deles. O consenso americano, por exemplo, ressalta que o ácido ursodesoxicólico não deve ser utilizado no tratamento por não ter demonstrado qualquer ação benéfica sobre a doença, enquanto a administração de ômega-3, apesar de ser ineficaz para a DHGNA, poderia ser utilizada nos pacientes com hipertrigliceridemia.<sup>16</sup> Essas recomendações são partilhadas pela associação europeia, que, juntamente com a brasileira, lembra que não há contraindicação para o emprego das estatinas na prevenção da doença cardiovascular.<sup>14,15</sup>

A utilização de agonistas de GLP-1 foi testada em estudo de fase 2 com liraglutida administrada durante 48 semanas em 52 pacientes randomizados para placebo ou fármaco ativo, sendo observada regressão da EHNA significativamente maior no grupo tratado, que foi acompanhada de redução significativa do peso corporal, dos índices glicêmicos e das enzimas hepáticas.<sup>29</sup> Entretanto, a falta de outros estudos com esse medicamento ou outros dessa classe torna precoce a indicação desses medicamentos no tratamento da EHNA, podendo, no entanto, ser indicados na redução da obesidade e no controle do diabetes.

Outros antioxidantes, como a N-acetilcisteína e a pentoxifilina, têm sido estudados,<sup>31,32</sup> mas ainda sem estudos conclusivos.

Para pacientes com obesidade mórbida e comorbidades associadas, a cirurgia bariátrica pode evitar a progressão da doença hepática, tendo sido demonstrada regressão da EHNA na maioria dos pacientes e até a regressão da fibrose em cerca de 30% dos casos.<sup>33</sup> Entretanto, para a Associação Americana e a Sociedade Brasileira de Hepatologia, a EHNA ainda não pode ser considerada uma indicação de cirurgia bariátrica de *per si*.<sup>14,16</sup> Já a Associação Europeia<sup>15</sup> considera que a cirurgia bariátrica pode ser uma opção para os pacientes onde medidas não cirúrgicas tenham falhado no controle das comorbidades e exista doença progressiva.

## Tratamentos Futuros

Inúmeros medicamentos vêm sendo testados para o tratamento dos portadores de EHNA e três desses medicamentos estão em fase 3 de desenvolvimento. Os resultados dos estudos preliminares da utilização do ácido obeticólico são animadores. Após 18 meses de tratamento, os pacientes em uso do fármaco reduziram a atividade necroinflamatória do fígado, com redução significativa da fibrose hepática. Esse medicamento, um agonista dos Receptores Farnesoides (FXR), atua através da regulação da resposta inflamatória (inibição da resposta medida pelo Fator Nuclear - NF-κB) e do metabolismo da glicose e de lípidos intra-hepáticos, além de reduzir a ativação dos miofibroblastos.<sup>32,34</sup>

Outros dois medicamentos incluem um antagonista de receptores de quimiocinas tipos 2 e 5, que determina a redução do número e da ativação de monócitos e macrófagos no tecido, com redução da fibrose hepática, e um agonista PPAR duplo, alfa e delta, que promove regulação metabólica e hepática com melhora dos parâmetros de risco cardiovascular.<sup>35</sup>



## Referências bibliográficas

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):774.
3. Parise ER. Esteatose e esteato-hepatite não alcoólica. In: Castro LP, Coelho LGV, editores. *Gastroenterologia*. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Medsi Editora Médica e Científica; 2004. v. 2., p. 1777-1790.
4. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(4):290-301.
5. Singh S, Allen AM, Wanq Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.
6. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HS, Alvares-da-Silva MR, Nabuco L, Parise ER, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(5):281-4.
7. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33-7.
8. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8377-92.
9. Ooi GJ, Burton PR, Bayliss J, Raajendiran A, Earnest A, Laurie C, et al. Effect of Body Mass Index, Metabolic Health and Adipose Tissue Inflammation on the Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Bariatric Surgical Patients: a Prospective Study. *Obes Surg*. 2019;29(1):99-108.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
11. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8.
12. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(4):196-205.
13. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
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.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
17. Parise ER. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), more than a liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2019; 56(3):243-245.
18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.
19. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50(4):1105-12.
20. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1094-9.
21. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
22. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.
23. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
24. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495-509.
25. Bril F, Bernardi DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Hepatogastriitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-1488.
26. Consoli A, Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):967-77.
27. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15.
28. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-640.
29. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-31.
30. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2012;55(5):1462-72.
31. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
32. Oliveira CP, Cotrim HP, Stefano JT, Siqueira ACG, Salgado ALA, Parise ER. N-acetylcysteine and/or ursodeoxycholic acid associated with metformin in non-alcoholic steatohepatitis: an open-label multicenter randomized controlled trial. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):184-190.
33. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeure M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88.
34. Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in adults: present and future. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:732870.
35. Younossi ZM, Ratzin V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-2196.

**Tratamento da esteato-hepatite não alcoólica - o que dizem os guidelines?** é uma publicação periódica da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por Libbs. O conteúdo é de responsabilidade do autor e não expressa necessariamente a opinião do laboratório. Jornalista responsável: José Antonio Mariano (MTB: 22.273-SP). Tiragem: 6.000 exemplares. Endereço: Rua Dom João V, 344 – CEP 05075-060 – Lapa – São Paulo – SP. Tel.: (11) 3645-2171 – Home page: [www.editoraphoenix.com.br](http://www.editoraphoenix.com.br) – E-mail: [phoenix@editoraphoenix.com.br](mailto:phoenix@editoraphoenix.com.br). Todos os direitos reservados. Este material não pode ser publicado, transmitido, divulgado, reescrito ou redistribuído sem prévia autorização da editora. Material destinado exclusivamente à classe médica.



  
0800-0135044  
libbs@libbs.com.br

**Libbs**  
Porque se trata da vida

Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

Código 507923 – Novembro/2020