

Doença gordurosa não alcoólica do fígado, doença cardiovascular & pioglitazona.

Dr. Carlos Eduardo Barra Couri
CRM-SP 102.310

Doença gordurosa não alcoólica do fígado, doença cardiovascular & pioglitazona

A doença gordurosa não alcoólica do fígado (DGNAF) é uma das comorbidades mais comuns e talvez menos valorizadas em pacientes com diabetes e/ou obesidade.¹ Até mesmo em pleno século XXI ainda se questiona qual seria a especialidade médica responsável por diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com esta doença. Acredita-se, porém, que se trata de um problema endócrino-metabólico, e que endocrinologistas, cardiologistas e clínicos gerais devam ter capacidade de abordagem de pacientes com esta doença.

A prevalência de DGNAF é, em média, de 56,8% na população com diabetes na América Latina enquanto na Europa chega a 60%.²

- Estados Unidos: 51,8% (31,3-71,6).
- América Latina: 56,8% (34,1-77).
- Europa: 68% (62,1-73).
- África: 30,4% (11,6-67,1).
- Ásia Ocidental: 67,3% (60,4-73,6).
- Ásia Oriental: 52% (45,4-58,6).
- Ásia Meridional: 57,9% (52,9-62,7).

Estudos recentes apontam que a DGNAF é uma condição progressiva.³ A esteatose hepática isoladamente é uma doença com baixo potencial de morbidade, sendo um marcador de resistência insulínica.⁴ Estima-se que de 12% a 40% dos pacientes com esteatose hepática evoluam para o estágio à frente chamado esteato-hepatite, um grau mais avançado de inflamação hepática.⁴

Dos pacientes com esteato-hepatite, estima-se que de 15% a 43% evoluam para estágios mais avançados de fibrose hepática (F3 e F4).⁴ E dos pacientes com fibrose avançada estima-se que até 50% evoluam para cirrose hepática. Deve-se alertar que cerca de 8% dos pacientes com esteatose evoluem diretamente para o estágio de cirrose⁴ – *Figura 1*.

Na prática clínica diária é fundamental o aprofundamento diagnóstico da pessoa com DGNAF, ou seja, devemos estabelecer em que estágio da doença o paciente se encontra,⁵ conforme recomendação da Associação Americana de Diabetes (independentemente se a pessoa possui DM2 ou pré-diabetes).⁵ Deve-se esclarecer que níveis normais de TGP não excluem o diagnóstico de DGNAF, possuindo sensibilidade de 72% e especificidade de 51%.⁶

E mais, de 11% a 30% dos pacientes com esteato-hepatite comprovada por biópsia de fígado possuem níveis séricos de TGP normais.⁶

Deve-se a princípio preferir formas não invasivas para avaliação do estágio da DGNAF, deixando a biópsia hepática para casos indeterminados pelos métodos não invasivos.⁶ Entre as formas de fazer uma maior avaliação do estágio da DGNAF destacam-se:⁶

- **Escore NAFLD.**
- **Escore FIB-4.**
- **Elastografia hepática por ultrassom.**
- **Elastografia hepática por ressonância magnética.**
- **Elastografia hepática transitória.**

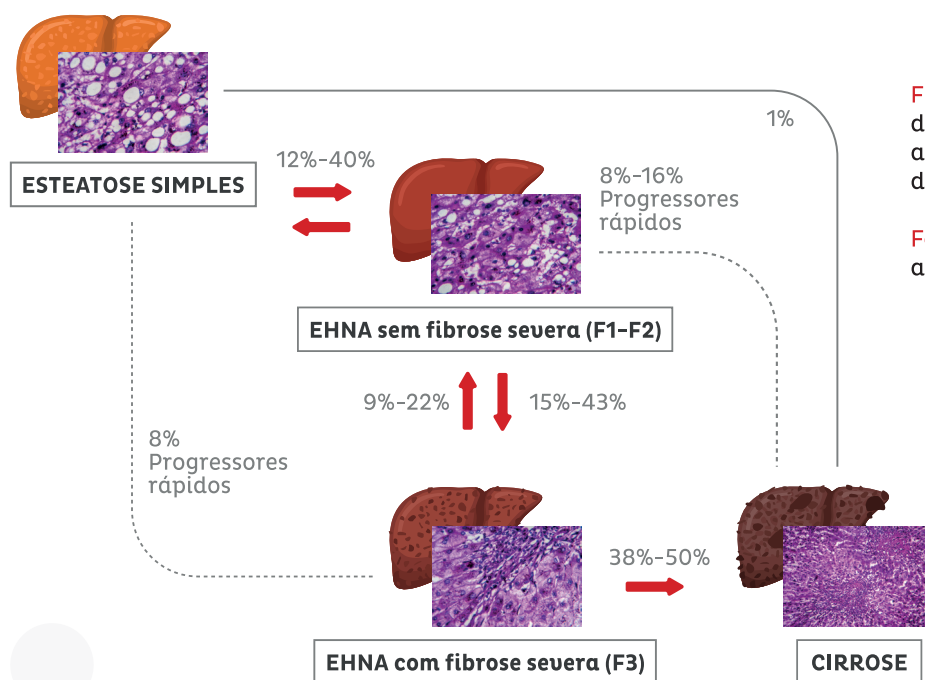
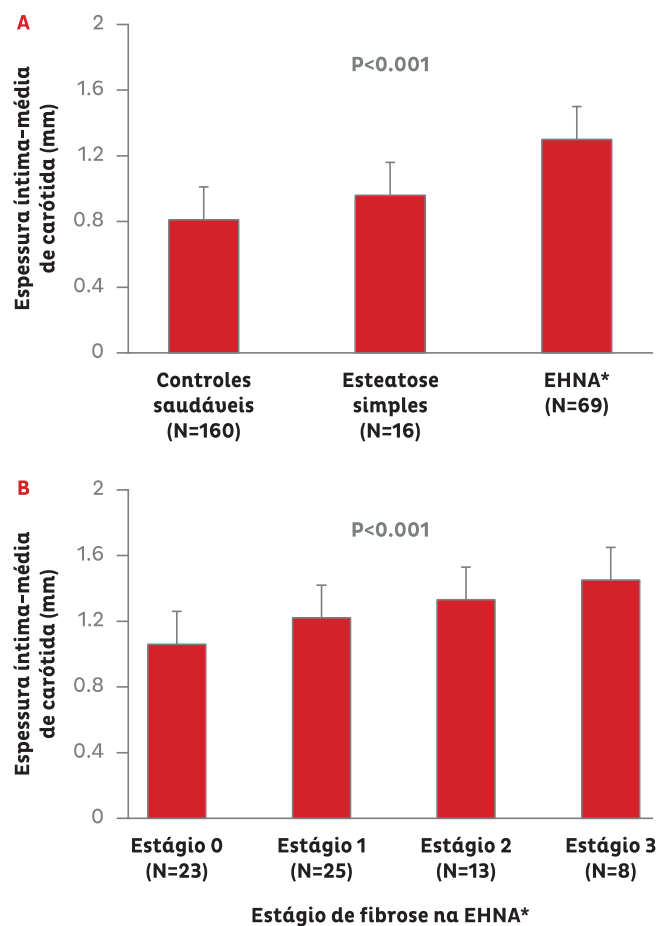


Figura 1: História natural da doença gordurosa não alcoólica do fígado. Adaptado da referência 4.

Fonte: Adaptado de Singh et al., 2015.

O estadiamento da DGNAF é importante não somente para análise de progressão da doença e risco de cirrose. Existe uma estreita relação entre o grau de inflamação, grau de fibrose e risco cardiovascular (*Figura 2*). Daí a DGNAF ser considerada um fator de risco não tradicional de doença cardiovascular.⁷



*Esteato-hepatite não alcoólica.

Figura 2: A) Espessamento da camada íntima-média de carótida de acordo com o tipo de doença gordurosa não alcoólica do fígado; B) Espessamento da camada íntima-média de carótida de acordo com o grau de fibrose.

Fonte: Adaptado de Targher et al., 2010.

Deve-se destacar ainda que, quanto mais componentes da síndrome metabólica o paciente apresenta, maior o risco de DGNAF em suas formas mais avançadas.⁷

Os elos que ligam a DGNAF à doença cardiovascular são mostrados na *Figura 3*. E justamente os elos que ligam a DGNAF à doença cardiovascular são os mesmos que ligam à pioglitazona.^{1,8}

A pioglitazona é o único antidiabético com indicação de uso em pessoas com DGNAF segundo a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado.⁸

A pioglitazona promove melhora histológica em indivíduos com ou sem DM2.⁸ De forma interessante, não há evidências de benefícios com o uso de metformina, ácido ursodesoxicólico, ômega 3.⁸

Segundo a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, apesar de bons resultados iniciais, ainda parece prematuro o uso de agonistas do receptor de GLP-1 ou inibidores de SGLT2 para tratamento da DGNAF.⁸

A perda de peso é uma das opções terapêuticas da DGNAF. Mas, quanto maior o estágio da DGNAF, maior a perda de peso para a reversão do quadro histológico.^{6,8} Os resultados da cirurgia bariátrica neste contexto são positivos na redução do estágio ou reversão do quadro histológico da DGNAF.⁹

Em suma, os mecanismos fisiopatológicos da DGNAF são semelhantes aos mecanismos do DM2 – síndrome metabólica e doença aterosclerótica, sendo a inflamação e a resistência insulínica peças-chave neste contexto. Talvez por atuar justamente nesta fisiopatologia que a pioglitazona se destaca neste cenário.

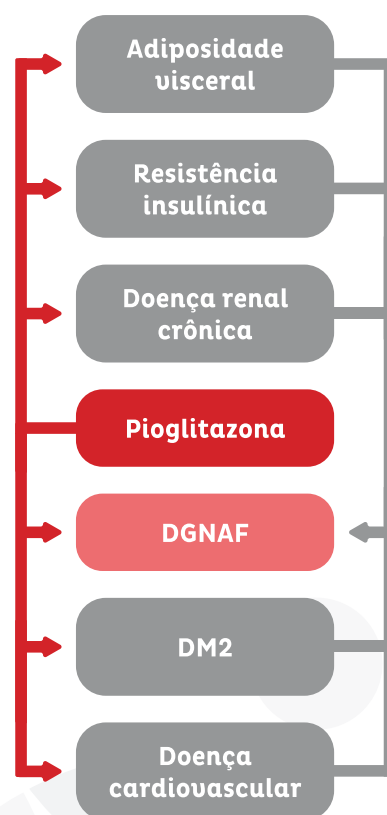


Figura 3: Inter-relação entre DGNAF e complicações endócrino-metabólicas. Note que os mecanismos que promovem a DGNAF são os mesmos que são alvo da pioglitazona.

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association, 2020.



Libbs
Porque se trata da vida

Referências bibliográficas: **1.** Cusi K. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(2):275-279. **2.** Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. **3.** Loomba R, Wong R, Frayssse J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;00:1-11. **4.** Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. **5.** American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1): S1-S212. **6.** Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA.* 2020;323(12):1175-1183. **7.** Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341-50. **8.** Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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. **9.** Mikolasevic I, et al. *World J Gastroenterol* 2018 Apr 14;24(14):1491-1506.

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde autorizados a prescrever/dispensar medicamentos.