

Autores: Amélio F. Godoy-Matos, Cynthia Melissa Valério, Wellington S. Silva Júnior, João Marcello de Araujo-Neto, Luciano Ricardo Giacaglia

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

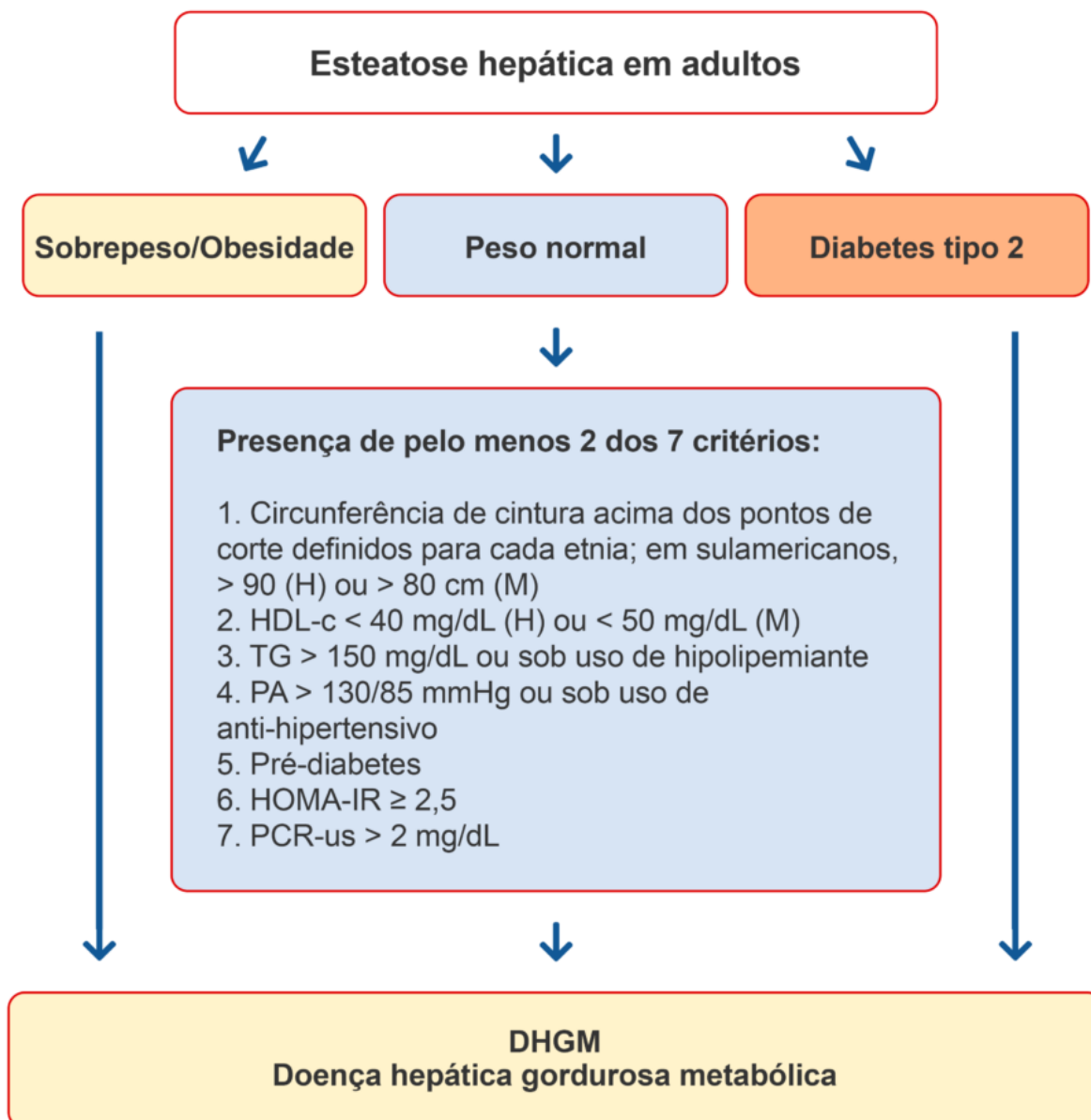
DOI: [10.29327/557753.2022-21](https://doi.org/10.29327/557753.2022-21) | [Cite este Artigo](#)

## Introdução

---

A doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) é a doença hepática mais frequente no mundo, atingindo quase 25% da população.<sup>1,2</sup> Compreende um espectro de manifestações hepáticas associadas a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2 (DM2). A DHGM é reconhecida como a expressão hepática da síndrome metabólica,<sup>3,4</sup> e o conceito atual está demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Conceito atual da doença hepática gordurosa metabólica (DHGM).



Fonte: Adaptado de Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al.<sup>3</sup>

A DHGM caracteriza-se pelo aumento do conteúdo hepático de gordura (quando ultrapassa 5% do parênquima)<sup>4 5</sup> e pode ser classificada como esteatose (quando há apenas excesso de

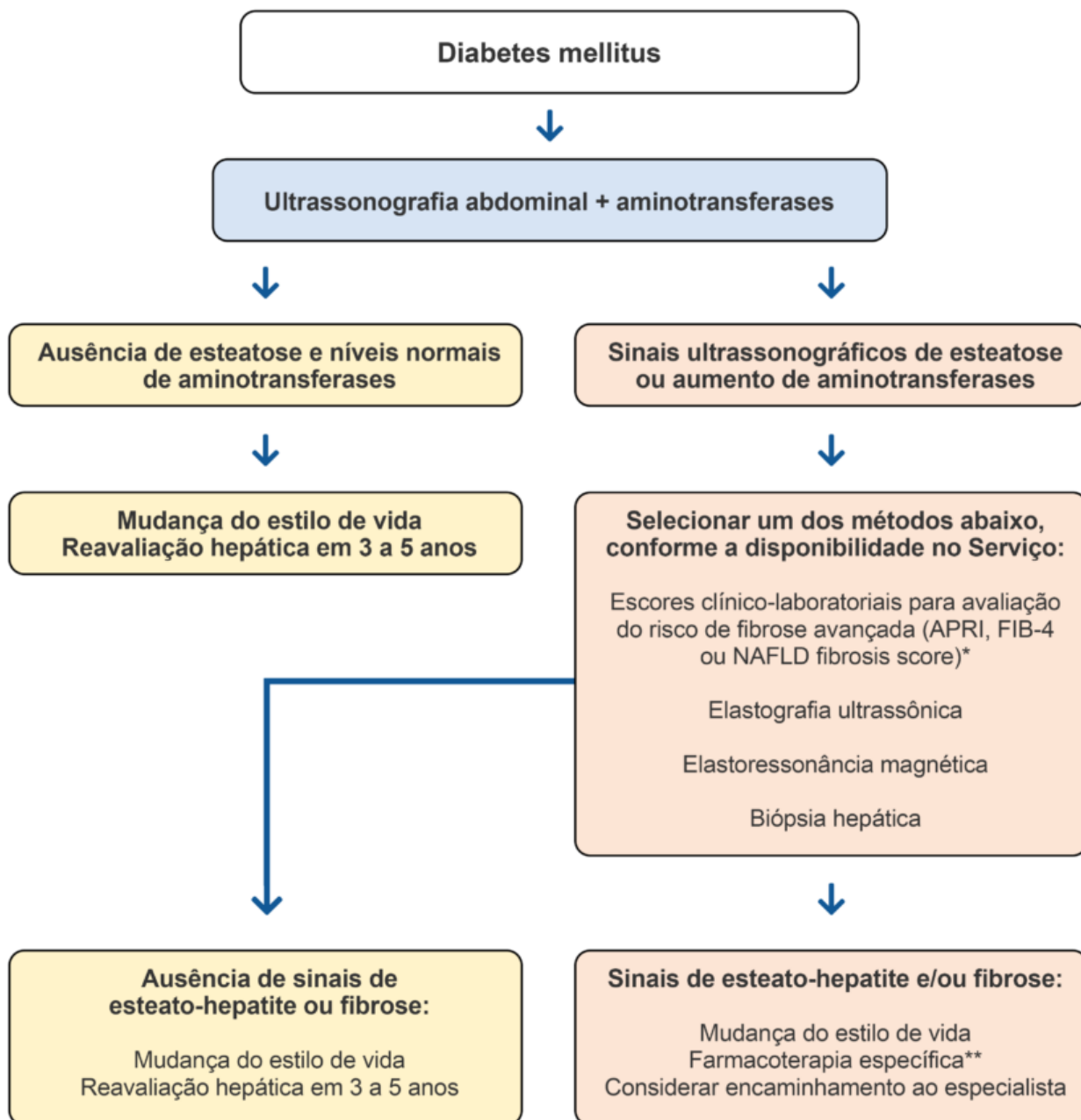
gordura no fígado, com mínima inflamação) ou esteato-hepatite (quando há inflamação lobular e balonização de hepatócitos, com ou sem fibrose).<sup>1</sup>

Pessoas com esteato-hepatite (ESH) podem evoluir com diferentes graus de fibrose, podendo chegar à cirrose (5%) e apresentar complicações como hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular. Entre os que desenvolvem cirrose, o risco de carcinoma hepatocarcinoma é estimado entre 5% e 7%.<sup>6</sup>

A associação de DHGM com doença cardiovascular está bem estabelecida, sendo esta a principal causa de morbimortalidade na população com DHGM. Em uma metanálise de 16 estudos observacionais,<sup>7</sup> com 34.043 indivíduos, nos quais a DHGM foi diagnosticada por biópsia hepática e métodos de imagem, demonstrou-se a associação da DHGM com aumento de risco de 36% para eventos cardiovasculares fatais e não fatais (OR 1,64; 1,26-2,13). O maior risco de eventos cardiovasculares foi diretamente associado à gravidade da DHGM (OR 2,58; 1,78-3,75) e permaneceu significativo após ajustes para outros fatores de risco.

O rastreamento e o tratamento da DHGM em pessoas com diabetes mellitus (DM), recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se detalhados nas recomendações a seguir, em conformidade com a estratégia descrita na Figura 2.

Figura 2. Rastreamento e conduta na DHGM em pessoas com diabetes mellitus.



\*Prosseguir investigação com outro método quando o risco for intermediário ou alto.

\*\*Fármacos para DM2 com ação comprovada na DHGM.

## Recomendações:

R1 - É RECOMENDADO o rastreamento da DHGM em todos os adultos com DM, preferencialmente com ultrassonografia abdominal e dosagem de aminotransferases séricas.

Classe I

Nível B

- Recomenda-se o rastreamento de DHGM em todos os adultos com DM, por ser uma doença altamente prevalente, especialmente em pessoas com DM2. Em uma metanálise com dados de 24 estudos, envolvendo 35.599 indivíduos, demonstrou-se uma prevalência média de DHGM de 60% em pacientes com DM2 e de 80% em indivíduos com obesidade.<sup>8</sup>
- Em outra metanálise de 80 estudos, compreendendo 49.419 indivíduos, evidenciou-se prevalência global de DHGM de 55,5% em pacientes com DM2.<sup>9</sup>
- Para o diagnóstico de DHGM, sugere-se abordagem não invasiva, sendo a ultrassonografia de abdômen e a dosagem de aminotransferases séricas os exames recomendados para rastreamento inicial.<sup>10-11</sup> Ressalta-se que a sensibilidade da ultrassonografia é limitada nas fases iniciais da DHGM, quando há apenas 5% a 20% de acúmulo de gordura hepática.<sup>12</sup>

R2 - Em pessoas com DM e ultrassonografia abdominal sugestiva de DHGM, e/ou aumento de aminotransferases, a utilização de escores clínico-laboratoriais de risco de fibrose avançada e/ou elastografia e/ou biópsia hepática É RECOMENDADA para avaliação da presença de fibrose hepática.

Classe I

Nível B

- Uma vez identificada a DHGM em indivíduos com DM pela ultrassonografia de abdômen e/ou alteração de aminotransferases, sugere-se a investigação para pesquisa de fibrose,

utilizando uma ou mais das seguintes modalidades: escores clínico-laboratoriais como APRI, *NAFLD fibrosis score* ou *Fibrosis-4 index (FIB-4)*, elastografia hepática ultrassônica, elastossessão magnética e/ou biópsia hepática.<sup>13,14</sup>

- Os escores clínico-laboratoriais (FIB-4, APRI ou *NAFLD fibrosis score*) são úteis para estratificação do risco de fibrose avançada (F3/F4 METAVIR).<sup>13</sup> Dentre estes, destaca-se o escore FIB-4, que pode ser obtido acessando o link:  
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>
- O FIB-4 é calculado a partir de dados clínicos e laboratoriais que incluem: idade, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e contagem de plaquetas<sup>13</sup>, e representa um dos testes de melhor acurácia, com valor preditivo negativo > 90% para descartar fibrose avançada<sup>14</sup>. O ponto de corte de 3,25 do FIB-4 apresentou sensibilidade de 31% e especificidade de 96% para detecção de fibrose avançada.<sup>14</sup> Em pacientes classificados como de risco intermediário a alto, deve-se prosseguir a investigação com algum dos outros métodos.
- Além dos escores clínico-laboratoriais, a quantificação de fibrose e de esteatose pode ser realizada por elastografia hepática.<sup>14</sup> A elastografia pode discriminar os seguintes estágios: fibrose ausente ou leve (F0-F1), moderada (F2), avançada (F3) e cirrose (F4).<sup>15</sup> Dentre as elastografias ultrassônicas, a elastografia hepática transitória (Fibroscan) constitui a tecnologia não invasiva mais validada atualmente.<sup>16</sup>
- A elastossessão magnética apresenta boa acurácia para quantificar gordura hepática e avaliar fibrose. O alto custo e a baixa disponibilidade, no entanto, são limitações deste método.<sup>17</sup>
- Na escolha da modalidade de avaliação diagnóstica, deve-se considerar a disponibilidade local de cada método. Métodos não invasivos para pesquisa de ESH ainda não estão disponíveis.

## Nota importante 1: Biópsia hepática

- A biópsia hepática é o método padrão-ouro para avaliação da esteatose, identificação de ESH e quantificação de fibrose. Por ser um método invasivo, com limitações relacionadas ao custo, reprodutibilidade e risco de complicações, deve ser considerada somente em pacientes de alto risco para cirrose, especialmente quando houver dúvidas na etiologia da doença hepática.<sup>18</sup>

R3 – Para o tratamento da DHGM em indivíduos com DM e sobrepeso ou obesidade, RECOMENDAM-SE, como primeira escolha, mudanças do estilo de vida (MEV) que promovam redução do peso corporal de pelo menos 7% a 10%.

Classe I

Nível B

- A perda de peso é a medida mais eficaz na melhora histológica da DHGM. Embora reduções em torno de 3% do peso corporal já resultem em melhora da DHGM, perdas maiores do que 5% são necessárias para reduzir a inflamação e estabilizar a fibrose.<sup>19-20</sup> Há uma relação de dose-resposta entre a perda de peso e a magnitude da melhora histológica. Reduções de peso  $\geq 7\%$ , quando sustentadas, podem resolver a DHGM em até 65% a 90% dos pacientes.<sup>10-11</sup>
- No estudo de Vilar-Gomez et al.,<sup>21</sup> em que se avaliou a histologia hepática a partir da biópsia de 293 indivíduos com DHGM submetidos à MEV, todos os membros do subgrupo que atingiu redução do peso corporal maior que 10% apresentaram redução do *Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score* (NAS). Houve resolução da DHGM em 90% e regressão da fibrose em 45%. Vale destacar que 2/3 desses indivíduos apresentavam alteração no metabolismo da glicose e que 33% apresentavam o diagnóstico de DM2.<sup>21</sup> Assim, a abordagem da DHGM em pessoas com DM2 e excesso de peso deve almejar perda ponderal de pelo menos 7% a 10%.<sup>10-11</sup>
- No estudo Look AHEAD, incluindo pessoas com DM2, a redução média de 8% do peso com

MEV diminuiu significativamente o conteúdo de gordura hepática, avaliada por ressonância magnética (RM), em comparação com o grupo controle.<sup>22</sup>

- Outras séries, em pessoas com DM2, obtiveram resultados semelhantes.<sup>23,24</sup>

## Nota importante 2: Atividade física

- O aumento da atividade física foi associado com redução de mortalidade por todas as causas e de mortalidade cardiovascular em indivíduos com DHGM.<sup>25</sup>

R4 - Nas situações em que as MEV têm sido insuficientes para promover a redução ponderal desejada, É RECOMENDADO o uso de fármacos para a redução de peso em indivíduos com DM2, DHGM e IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.

### Classe I

### Nível B

- Nos indivíduos com DM2, DHGM e IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, quando as MEV não forem suficientes para promover a redução ponderal desejada, a adição de farmacoterapia para obesidade está recomendada.<sup>26</sup>
- Alguns dos medicamentos aprovados para tratamento da obesidade foram investigados em pacientes com DHGM e DM2, incluindo liraglutida na dose de 3,0 mg/dia<sup>27</sup> e orlistate<sup>28</sup>.
- A liraglutida 3,0 mg/dia promoveu redução de peso de 8,0%  $\pm$  6,7%, com 63% dos pacientes atingindo pelo menos 5% de perda ponderal.<sup>27-29</sup> Também reduziu a disfunção metabólica, a resistência à insulina e a lipotoxicidade, sugerindo que alguns dos efeitos na DHGM possam ocorrer independentemente da perda de peso.<sup>30</sup>
- A metformina não está associada a benefícios específicos relacionados à DHGM. Em dez estudos randomizados, apenas dois estudos pequenos incluíram avaliação antes e depois do tratamento. Nos dois estudos, apesar da melhora do controle glicêmico, houve redução



apenas modesta de enzimas hepáticas e da balonização em relação ao placebo, não sendo superior às MEV.<sup>31</sup>

- Na metanálise de Musso et al.,<sup>32</sup> incluindo cinco estudos em pessoas com DM2 e DHGM, a metformina, apesar de reduzir peso e hemoglobina glicada A1c, não levou à melhora nos parâmetros inflamatórios, radiológicos e histológicos relacionados à DHGM.

### Nota importante 3: Fármacos para DM2 na DHGM

- Em pessoas com DM2 e DHGM, com sinais de ESH e/ou fibrose, a utilização de farmacoterapia específica para DM2 com ação na DHGM deve ser considerada, associada às MEV, conforme as evidências descritas a seguir e listadas na Tabela 1.

R5 - A pioglitazona é RECOMENDADA como primeira escolha no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.

Classe I

Nível A

- Embora não haja, entre as terapias farmacológicas para o DM2, estudos comparativos quanto a desfechos relacionados à DHGM, como cirrose e mortalidade por causas hepáticas, a pioglitazona é a mais estudada em comparação ao placebo, evidenciando melhora de inflamação hepática e de alterações histológicas.<sup>33</sup> Além disso, outros fatores também devem ser considerados na escolha de agentes antidiabéticos com efeito na DHGM, como o potencial para perda ou ganho de peso, o risco de fraturas ósseas e de agravamento da insuficiência cardíaca.
- Em uma revisão sistemática e metanálise de seis ensaios clínicos randomizados (ECRs), envolvendo pessoas com DM2 (n = 332), avaliou-se o efeito da pioglitazina e outras tiazolidinedionas (TZDs) vs. placebo ou sulfonilureias na DHGM. As TZDs reduziram a

gordura hepática em 6,6% (12,56%-0,96%;  $p = 0,022$ ,  $I^2 = 0\%$ ) em relação ao placebo.<sup>34</sup>

- Através de um ECR envolvendo 101 pessoas com DM2 ou pré-diabetes e com DHGM comprovada por biópsia, demonstrou-se redução de 58% na gordura hepática ( $p < 0,001$ ), além de melhora da balonização, da inflamação e do escore de fibrose (diferença de tratamento: -0,5; 0,9-0,0;  $p = 0,039$ ) com o uso de pioglitazona 45 mg, em comparação com placebo.<sup>35</sup> O estudo, inicialmente desenhado para 18 meses de seguimento, demonstrou que a melhora histológica e metabólica persistiu após 36 meses de tratamento. Os eventos adversos não foram diferentes entre os grupos, à exceção do ganho de peso (+2,5 kg) no grupo que usou a pioglitazona.
- O resultado de uma metanálise de oito estudos com TZDs, envolvendo indivíduos com e sem DM2, sugere que esses agentes possam reduzir a fibrose avançada (OR 3,15; 1,25-7,93;  $p = 0,01$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e resolver a DHGM (OR 3,22; 2,17-4,79;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A significância deste efeito foi restrita à pioglitazona, e os resultados mantiveram-se similares mesmo após a exclusão dos ECRs em pessoas com DM2.<sup>36</sup>
- Uma metanálise em rede comparou o efeito de diferentes tratamentos para ESH, incluindo 48 ECRs e estudos prospectivos, envolvendo um total de 2.356 adultos estudados. O desfecho primário foi a redução do escore NAS de atividade de doença com o uso de várias drogas com potencial efeito na DHGM. O tratamento mais efetivo, em termos de redução do escore NAS por semestre, foi a pioglitazona (-1,50; -2,08 a -1,00). A pioglitazona foi o melhor tratamento para esteatose e para a redução da inflamação lobular.<sup>37</sup>

Tabela 1: Farmacoterapia específica para DM2 com ação na DHGM

<b>Intervenção (dose diária)</b>	<b>Efeito</b>	<b>Tempo</b>	<b>Ref</b>
<b>PIOGLITAZONA</b>			

<b>45 mg</b>	Redução da GH (58% vs. 17% no grupo PLB); Resolução da ESH em 51%; Melhora do escore de fibrose observado na BxHep	<b>36 m</b>	35
<b>30 a 45 mg</b>	Melhora de fibrose (F3-F4 para F0-F2); Resolução de ESH na BxHep	<b>6-24 m</b>	36
<b>30 a 45 mg</b>	Redução do escore de atividade da doença (NAS) na avaliação por BxHep	<b>-1,5 a cada 6 m</b>	37
<b>AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1</b>			
<b>Liraglutida 1,8 mg</b>	Melhora das enzimas hepáticas	<b>26 sem</b>	38
<b>Liraglutida 1,8 mg</b>	Resolução da ESH sem piora da fibrose na BxHep	<b>48 sem</b>	39
<b>Semaglutida 0,4 mg</b>	Resolução da ESH sem piora da fibrose na BxHep	<b>72 sem</b>	42
<b>INIBIDORES DO SGLT2</b>			
<b>Empaglifozina 10 mg</b>	Redução de GH avaliada por RM (-4,0% vs PLB); Melhora da ALT	<b>20 sem</b>	45
<b>Dapaglifozina 10 mg + ômega 3</b>	Redução de GH avaliada por RM (-21% vs PLB); Melhora de biomarcadores e enzimas hepáticas (grupo dapaglifozina em monoterapia)	<b>12 sem</b>	48
<b>Canaglifozina 100/300 mg</b>	Melhora de ESH vs PLB ou comparador ativo (metanálise com n = 6745); Estudo menor com melhora de inflamação lobular, balonização e fibrose (n = 9)	<b>26 a 52 sem</b>	50

RM: ressonância magnética; NAS: *nonalcoholic fatty liver disease activity score*; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; SGLT2: *sodium-glucose cotransporter-2*; ALT: alanina aminotransferase; BxHep: biópsia hepática; GH: gordura

hepática; EH: enzimas hepáticas; PLB: placebo.

R6 - Os agonistas do receptor de GLP-1 PODEM SER CONSIDERADOS no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.

Classe IIb

Nível B

- Até o presente momento, o papel dos agonistas do receptor de GLP-1 nos desfechos relacionados à DHGM ainda não está totalmente definido. Há redução de marcadores inflamatórios hepáticos e melhora de alterações histológicas em estudos pequenos, mas esses efeitos podem ser secundários à perda de peso.
- Em uma metanálise de estudos de 26 semanas, com dados de mais de 4.000 pessoas com DM2, comparou-se a liraglutida na dose de 1,8 mg/dia com placebo. A liraglutida reduziu as enzimas hepáticas significativamente, de maneira dose-dependente.<sup>38</sup>
- O estudo LEAN foi um ECR de 48 semanas, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, em pessoas com DM2 e DHGM diagnosticada através de biópsia hepática. O desfecho primário foi a resolução da DHGM sem piora da fibrose. Nove (39%) de 23 pessoas com liraglutida e duas (9%) de 22 pessoas com placebo atingiram o desfecho primário (RR 4,3; 1,0-17,7;  $p = 0,019$ ). Dois participantes (9%) do grupo liraglutida vs. oito participantes (36%) do grupo placebo tiveram progressão da fibrose (RR 0,2; 0,1-1,0;  $p = 0,04$ ).<sup>39</sup>
- Em uma revisão sistemática de ECRs, evidenciou-se que os agonistas do receptor de GLP-1 de curta ação reduzem as enzimas hepáticas e melhoram a imagem e/ou histologia da DHGM.<sup>40</sup> Houve redução significativa da ALT e PCR-ultrassensível com a semaglutida injetável vs. placebo, em um estudo de desfecho cardiovascular de 104 semanas incluindo pessoas com DM2.<sup>41</sup>
- Um ECR de fase 2 com a semaglutida vs. placebo, com duração de 72 semanas, incluiu 320 pessoas com DHGM e fibrose (F1-F3) comprovadas por biópsia hepática. O desfecho

primário foi a resolução da ESH, sem piora da fibrose. A análise dos indivíduos com fibrose F2-F3 demonstrou que a semaglutida subcutânea foi significativamente superior e resolveu a ESH em 40%, 36% e 59% dos indivíduos, nas doses diárias de 0,1 mg, 0,2 mg e 0,4 mg, respectivamente, em comparação com 17% no grupo placebo (OR 6,87; 2,60-17,63;  $p < 0,001$  para a dose de 0,4 vs. placebo). Nesse estudo, 222 dos participantes (69%) apresentavam DM2, sendo os resultados nesse subgrupo similares aos do subgrupo de participantes sem DM2.<sup>42</sup>

R7 – Os inibidores do SGLT2 PODEM SER CONSIDERADOS para o manejo da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.

Classe IIb

Nível B

- Estudos de desfechos relacionados à DHGM com inibidores do SGLT2 são escassos. Houve redução de enzimas hepáticas e redução da rigidez hepática por elastografia em estudos pequenos.<sup>43</sup>
- O efeito dos inibidores do SGLT2 sobre as enzimas hepáticas de pessoas com DM2 e DHGM foi avaliado em uma revisão sistemática, com inclusão de dados de quatro ECRs e quatro estudos observacionais com duração de pelo menos 12 semanas.<sup>44</sup> Do total, sete estudos demonstraram diminuição significativa da ALT, e a maioria dos estudos evidenciou reduções nos níveis de AST e gama glutamiltransferase (GGT). Os inibidores do SGLT2 foram associados à redução significativa no conteúdo de gordura hepática e, entre os três estudos que avaliaram os índices de fibrose hepática, melhora significativa foi evidenciada em dois deles.<sup>44</sup>
- No estudo E-LIFT, cinquenta pessoas com DHGM e DM2 foram aleatoriamente designadas para receber a empagliflozina (10 mg/dia) ou manter o tratamento padrão por 20 semanas. A empagliflozina reduziu o conteúdo de gordura do fígado, avaliado por RM, e melhorou os níveis de ALT, mas não os níveis de GGT e AST.<sup>45</sup>
- Os resultados de ECRs em indivíduos com DM2 mostraram redução consistente nas

aminotransferases com a empagliflozina, sendo as reduções na ALT maiores do que na AST, um padrão que é consistente com a redução do conteúdo de gordura hepática, independentemente de mudanças no peso ou na hemoglobina glicada A1c.<sup>46</sup>

- Em um ECR aberto, em pessoas com DM2 e DHGM, avaliou-se o uso de dapagliflozina em comparação com o tratamento padrão por 24 semanas. Houve melhora significativa na ALT, GGT e rigidez hepática avaliada por elastografia no grupo dapagliflozina. A dapagliflozina também reduziu a AST e atenuou a fibrose em um subgrupo de pessoas com fibrose hepática significativa (medida de rigidez hepática  $\geq 8,0$  kPa).<sup>47</sup>
- No estudo EFFECT-II, com duração de 12 semanas, investigou-se os efeitos da dapagliflozina (10 mg/dia), do ômega-3 e da combinação de ambos, em comparação com placebo, sobre o conteúdo de gordura hepática, avaliado por RM, em indivíduos com DM2 e DHGM. Todos os tratamentos ativos reduziram significativamente o conteúdo de gordura hepática em comparação com o basal, mas apenas o combinado reduziu o conteúdo de gordura hepática ( $p = 0,046$ ) e o volume total de gordura hepática ( $p = 0,037$ ) em comparação com placebo. A monoterapia com dapagliflozina, mas não a combinação, reduziu os níveis de alguns biomarcadores de lesão hepatocitária, incluindo ALT, AST e GGT.<sup>48</sup>
- Os efeitos da canagliflozina (100 mg/dia ou 300 mg/dia) sobre as enzimas hepáticas em pessoas com DM2 foram avaliados em uma revisão sistemática e metanálise de ECRs. Onze estudos controlados com placebo ou com controlador ativo foram selecionados ( $n = 6.745$ ). A canagliflozina diminuiu significativamente as concentrações séricas de ALT, AST e GGT após 26 semanas e 52 semanas, sugerindo um efeito benéfico sobre o fígado.<sup>49</sup> Além disso, em um pequeno estudo prospectivo não controlado, nove pessoas com DHGM e DM2 foram submetidas a biópsias hepáticas no início e após 24 semanas de tratamento com canagliflozina (100 mg/dia). Houve melhora histológica em todos os indivíduos. As pontuações de esteatose, inflamação lobular, balonização e estágio de fibrose diminuíram, respectivamente, em 78%, 33%, 22% e 33% na 24ª semana, em comparação com o período basal.<sup>50</sup>

R8 - O tratamento farmacológico combinado com antidiabéticos com ação na DHGM PODE SER CONSIDERADO no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.

Classe IIb

Nível C

- Esta recomendação é baseada em opinião de especialistas. O tratamento combinado do DM2 é recomendado com o intuito de se obter um controle glicêmico satisfatório. Da mesma forma, em pessoas com DM2 e parece razoável associar medicações que possam contribuir de forma aditiva ou sinérgica para a resolução da doença hepática. Assim, os painelistas sugerem que a associação da pioglitazona com agonistas do receptor de GLP-1 e/ou com inibidores do SGLT2 pode ser considerada em pessoas com DM2 e DHGM que apresentem evidências de ESH ou fibrose.

#### Nota importante 4: Vitamina E no paciente com DM2 e DHGM

- Não há evidências suficientes para se recomendar o uso da vitamina E para o tratamento da DHGM em pessoas com DM2. No estudo PIVENS,<sup>51</sup> realizado em pessoas com DHGM e sem DM2, o uso da vitamina E (800 UI/dia) por dois anos promoveu melhora do índice NAS em dois ou mais pontos, sem aumento na fibrose vs. placebo (43% vs. 19%,  $p < 0,001$ ).<sup>51</sup> Embora a suplementação da vitamina E seja considerada para DHGM em pessoas sem DM2, ensaios específicos ainda são necessários naquelas com diabetes.

R9 - Em pessoas com DM2,  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  e DHGM, a cirurgia bariátrica DEVE SER CONSIDERADA na ausência de eficácia da combinação de MEV e farmacoterapia.

Classe IIa

Nível B

- Em pessoas com obesidade grau 3, DM2 mal controlado e resposta insatisfatória às MEV e ao tratamento medicamentoso, a cirurgia bariátrica é uma opção a ser considerada para reduzir o peso e as complicações metabólicas no longo prazo.<sup>52-53</sup> Em um estudo de coorte com duração de 12 meses, envolvendo indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (69% deles com DM2), houve resolução da ESH em 85% e melhora da fibrose em 34% das pessoas.<sup>54</sup>
- Os benefícios da cirurgia bariátrica na DHGM são consistentes em diferentes estudos avaliando técnicas operatórias distintas, incluindo a gastrectomia vertical, a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) e a banda gástrica ajustável.<sup>55-57</sup> Em um estudo com 1.236 indivíduos com obesidade grau 3, dentre os quais 32,6% apresentavam DM2, a DHGM melhorou tanto com a DGYR quanto com a banda gástrica ajustável. No entanto, a DGYR induziu maior perda de peso (26% vs. 21%) e trouxe mais benefícios sobre a DHGM, parâmetros glicêmicos e metabolismo lipídico, apesar do maior IMC de base e da DHGM mais grave.<sup>55</sup>
- Uma coorte retrospectiva<sup>58</sup> avaliou a remissão da DHGM após cirurgia metabólica, incluindo 252 pacientes com obesidade grau I e pelo menos uma comorbidade associada, como DHGM (n = 69) e/ou DM2 (n = 10). Ao longo de três anos de acompanhamento pós-operatório, houve remissão da DHGM em 84,6% dos pacientes. Houve ainda remissão do DM2 em 60% dos indivíduos e melhora do controle em 40% deles.

### Nota importante 5: Risco da cirurgia bariátrica em pacientes com cirrose

- Pessoas com DM2, DHGM e cirrose devem ser avaliadas com cautela na indicação de cirurgia bariátrica, em função de relatos de casos de descompensação da insuficiência hepática.



## Quadro 1 – Resumo das recomendações.

RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
R1 – É RECOMENDADO o rastreamento da DHGM em todos os adultos com DM, preferencialmente com ultrassonografia abdominal e dosagem de aminotransferases séricas.	I	B
R2 – Em pessoas com DM e ultrassonografia abdominal sugestiva de DHGM, e/ou aumento de aminotransferases, a utilização de escores clínico-laboratoriais de risco de fibrose avançada e/ou elastografia e/ou biópsia hepática É RECOMENDADA para avaliação da presença de fibrose hepática.	I	B
R3 – Para o tratamento da DHGM em indivíduos com DM e sobrepeso ou obesidade, RECOMENDAM-SE, como primeira escolha, mudanças do estilo de vida (MEV) que promovam redução do peso corporal de pelo menos 7% a 10%	I	B
R4 – Nas situações em que as mudanças no estilo de vida tenham sido insuficientes para promover a redução ponderal desejada, É RECOMENDADO o uso de fármacos para a redução de peso em indivíduos com DM2, DHGM e IMC $\geq$ 27 kg/m <sup>2</sup> .	I	B
R5 – A pioglitazona é RECOMENDADA como primeira escolha no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.	I	A
R6 – Os agonistas do receptor de GLP-1 PODEM SER CONSIDERADOS no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.	IIb	B
R7 – Os inibidores do SGLT2 PODEM SER CONSIDERADOS para o manejo da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.	IIb	B
R8 – O tratamento farmacológico combinado com antidiabéticos com ação na DHGM PODE SER CONSIDERADO no tratamento da DHGM em pessoas com DM2 que apresentam ESH e/ou fibrose.	IIb	C

R9 – Em pessoas com DM2, IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> e DHGM, a cirurgia bariátrica DEVE SER CONSIDERADA na ausência de eficácia da combinação de MEV e farmacoterapia.

**Ila**

**B**

## Referências

---

1. Leoni S, Tivoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3361-73.
2. Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, et al. Nonalcoholic fatty disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine Rev.* 2020;41:66-117.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
4. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:60.
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038-48.
6. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009 Nov;13(4):511-31. doi: 10.1016/j.cld.2009.07.005. doi: 10.1016/j.cld.2009.07.005.
7. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65:589-600.
8. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine.* 2017;96:e8179.

9. Younossi ZM, Golabi P, 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;71:793-801
10. 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;67:328-57.
11. 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;64:1388-1402.
12. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Liver Forum Case Definitions Working Group. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology.* 2018;67(5):2001-12.
13. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/CCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
14. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-81.
15. Petta S, Wong VW, Camma C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(6):617-27.
16. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:31.
17. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease.

- Gastroenterology. 2017;152:598-607.
18. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751-59.
  19. Hannah Jr WN, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:339-50.
  20. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):561-8.e1.
  21. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5.
  22. Lazo M, Solga SF, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2156-63.
  23. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):603-8.
  24. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3191-6.
  25. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A SO. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1240.
  26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2014;129:S102-38.

27. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
28. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49:80-6.
29. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
30. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016;64:399-408.
31. Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8(1):295.
32. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. 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.
33. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021 Jan;53(1):44-51. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.021. Epub 2020 Sep 8.
34. Tang W, Xu Q, Hong T, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(2):200-16.
35. Cusi K, Orsak B, Bril F, 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.

36. 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):633-40.
37. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:980-90.
38. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):234-42.
39. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, 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.
40. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of antihyperglycemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;S1262-3636(20)30002-1.
41. Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193-203.
42. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2020 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
43. Dokmak A, Almeqdadi M, Trivedi H, Krishnan S. Rise of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2019;11(7):562-73.
44. Raj H, Durgia H, Palui R, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World J Diabetes.* 2019;10(2):114-32.

45. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-8.
46. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155-63.
47. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):285-92.
48. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-34.
49. Li B, Wang Y, Ye Z, et al. Effects of canagliflozin on fatty liver indexes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):222-35.
50. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2019;49(5):531-9.
51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
52. Monteiro Júnior FD, Silva Júnior WS, Salgado Filho N, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on the prevalence of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6):418-56.
53. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3- year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-13.

54. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:377-88.
  55. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg*. 2014;260:893-9.
  56. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, et al. Liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease randomized to Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2017;266:738-45.
  57. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502-11.
  58. Berry MA, Urrutia L, Lamoza P, Molina A, Luna E, Parra F, et al. Sleeve gastrectomy outcomes in patients with BMI between 30 and 35-3 years of follow-up. *Obes Surg*. 2018 Mar;28(3):649-55.
- 

## Cite este artigo

Godoy-Matos A, Valério C, Silva Júnior WS, Araujo-Neto J, Giacaglia L, Bertoluci M. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* (2022). DOI: [10.29327/557753.2022-21](https://doi.org/10.29327/557753.2022-21), ISBN: 978-65-5941-622-6.