



COLEGIADO DO CURSO DE MEDICINA

REBECA ROCHA SANTOS MATOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PARA ESTEATO-HEPATITE NÃO
ALCOÓLICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**ITABUNA – BAHIA
NOV/2023**

REBECA ROCHA SANTOS MATOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PARA ESTEATO-HEPATITE NÃO
ALCOÓLICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
médico/a pela Afya Faculdade de Ciências
Médicas de Itabuna, sob a orientação do(a)
Professor(a) Luciano de Souza Oliveira
Tourinho.

ITABUNA – BAHIA
NOV/2023

M433a Matos, Rebeca Santos

Avaliação da eficácia do tratamento farmacológico para esteato-hepatite não alcoólica em adultos: uma revisão sistemática / Rebeca Rocha Santos Matos. – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna- Ba, 2024.
26f.

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba, sob a orientação do Prof.º Luciano de Oliveira Souza Tourinho.

1.Esteatose Hepática 2.Hepatopatia Gordurosa não alcoólica 3.Esteato-hepatite 4.Tratamento F a r m a c o l ó g i c o I.Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba II. Título

CDU-615

MATOS, Rebeca Rocha Santos. **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de médico/a pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, sob a orientação do(a) Professor(a) Luciano de Souza Oliveira Tourinho. Itabuna: Afya Faculdade de Ciências Médicas Itabuna, 2023.

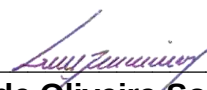
FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

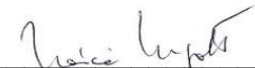
REBECA ROCHA SANTOS MATOS

Aprovado em 18 de dezembro de 2023

BANCA EXAMINADORA



Dr. Luciano de Oliveira Souza Tourinho
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Me. Mércia Margotto
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Dr.ª Sharon Shyrley Weyll Oliveira
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fluxograma PRISMA dos resultados obtidos através da pesquisa de artigos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Resumo dos artigos selecionados para inclusão na revisão de literatura.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica

CHC – carcinoma hepatocelular

EHNA - esteato-hepatite não alcoólica.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA	
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	
4 CONCLUSÃO	
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE A - TCLE	
APÊNDICE B - Termo de autorização de acesso a documento	
ANEXO 1 - Parecer Consubstanciado do CEP	
ANEXO 2 - Análise de Plágio (CopySpider).....	

Avaliação da eficácia do tratamento farmacológico para esteato-hepatite não alcoólica em adultos: uma revisão sistemática

Evaluation of the efficacy of pharmacological treatment for non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review

MATOS, Rebeca Rocha Santos¹
TOURINHO, Luciano de Souza Oliveira²

RESUMO

Introdução. A esteato-hepatite não alcoólica representa um dos estágios da doença hepática gordurosa não alcoólica, uma das afecções do fígado de maior incidência na atualidade, figurando-se entre as principais etiologias de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Para esteatose, primeiro estágio da afecção hepática em questão, as mudanças no estilo de vida se mostram eficazes no tratamento e reversibilidade do quadro. Entretanto, no tratamento de pacientes com EHNA, segundo estágio da doença, além de mudança no estilo de vida, diferentes terapias farmacológicas têm sido utilizadas, sem a existência de diretrizes, consensos e de uma terapêutica padrão-ouro estabelecida. **Objetivos.** Revisar os tratamentos farmacológicos em estudo na atualidade bem como seus resultados, visando contribuir para o entendimento de caminhos terapêuticos mais acertados para o tratamento da EHNA. **Justificativa.** Existe um número alto de casos envolvendo a esteato-hepatite não alcoólica que pode trazer consequências graves aos pacientes. Estudos sobre o tema contribuem de forma significativa no tratamento e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sem metanálise realizada nas bases de dados: Scopus e PubMed com a busca restrita aos títulos dos artigos. Como estratégia de busca serão utilizados os seguintes agrupamentos de termos livres e conectivos: [(“non-alcoholic” AND “steatohepatitis”) OR (“EHNA”)] AND “treatment. **Resultados e discussão:** Foram obtidos 24 artigos acerca do tema, com metodologias diversas, variando no tipo de pesquisa e metodologia. **Conclusão:** Tais resultados demonstram que os tratamentos farmacológicos para a esteato-hepatite não alcoólica são complexos, diversos e não padronizados, enfatizando a necessidade de pesquisas mais padronizadas e robustas.

Palavras-chave: Esteatose hepática. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. Esteato-hepatite. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) represents one of the stages of non-alcoholic fatty liver disease, one of the most prevalent liver conditions today, ranking among the main causes of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. For steatosis, the initial stage of this hepatic condition, lifestyle changes have shown efficacy in treatment and reversibility of the condition. However, in treating patients with NASH, the second stage of

the disease, in addition to lifestyle changes, different pharmacological therapies have been used without the existence of guidelines, consensus, or an established gold standard therapy.

Objectives: To review pharmacological treatments currently under study and their outcomes, aiming to contribute to understanding more accurate therapeutic approaches for NASH treatment.

Justification: There is a high number of cases involving non-alcoholic steatohepatitis that can lead to serious consequences for patients. Studies on the subject significantly contribute to treatment and improvement in the quality of life for patients.

Methodology: This is a systematic literature review without meta-analysis conducted in the databases: Scopus and PubMed with the search restricted to article titles. The search strategy will use the following groupings of free terms and connectors: [(“non-alcoholic” AND “steatohepatitis”) OR (“NASH”)] AND “treatment.”

Results and Discussion: A total of 24 articles on the topic were obtained, with diverse methodologies varying in research type and methodology. **Conclusion:** These results demonstrate that pharmacological treatments for non-alcoholic steatohepatitis are complex, diverse, and not standardized, emphasizing the need for more standardized and robust research.

Keywords: Fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease. Steatohepatitis. Pharmacological treatment."

1 INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão localizado no hipocôndrio direito, logo abaixo do diafragma e apresenta uma estrutura anexa denominada de vesícula biliar, responsável por armazenar e eliminar os ácidos biliares produzidos pelo fígado. Apresenta um complexo sistema de vascularização denominado rede porta, que é constituído pela veia mesentérica superior, veia esplênica e recebe aporte de oxigênio a partir da artéria hepática (Fernandes, 2021).

A funcionalidade hepática pode ser dividida em dois grupos, a primeiro de ação exócrina e o segundo de ação endócrina. No tangente a função exócrina, o fígado é responsável por produzir e eliminar sais biliares em um composto denominado de bile. A bile é constituída em sua maioria por colesterol, bilirrubina e eletrólitos. Por outro lado, a função endócrina do órgão é responsável por liberar no sangue albumina, fatores de coagulação e derivados do metabolismo lipídico, como lipoproteínas de alta, média e baixa densidade (Gomes, 2019).

O acúmulo de gorduras na corrente sanguínea desencadeia um processo de depósito de gordura livre no órgão, acarretando o início da doença hepática gordurosa, que pode ter etiologia alcoólica ou não alcoólica. Em sua maioria, a doença se inicia de forma assintomática, em especial em pacientes com IMC acima de 25 kg/m², porém a doença pode progredir com redução da função hepática e fibrose tecidual, desencadeando quadro de cirrose hepática (Tavares, 2019).

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) representa um dos estágios da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma das afecções do fígado de maior incidência na atualidade, ultrapassando, em muitos estudos, a hepatite C como principal etiologia de cirrose hepática. Sua prevalência vem aumentando e está intimamente associada à síndrome metabólica, maior risco de doenças cardiovasculares, entre outras complicações (Coelho, 2012).

O espectro da DHGNA inclui a esteatose, a gordura no fígado, forma inicial e menos agressiva da doença, e a EHNA, com inflamação lobular e balonização dos hepatócitos e, conseqüentemente, maior potencial de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Leoni, 2018).

O tratamento da DHGNA tem como objetivos principais: controlar os fatores de risco, como obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus, evitar a progressão da doença e prevenir complicações, com enfoque particular na perda ponderal, estratégia eficaz para reversibilidade de casos iniciais de esteatose (Sharma, 2022).

Entretanto, no tratamento de alguns pacientes com EHNA, segundo estágio do comprometimento hepático, além de mudança no estilo de vida, diferentes terapias farmacológicas têm sido utilizadas, algumas com resultados promissores, com o objetivo de reduzir a inflamação, normalizar as enzimas hepáticas e evitar fibrose e evolução para cirrose (Sharma, 2022; Marchesini, 2016)

Uma vez que ainda não há um padrão-ouro para o tratamento da EHNA, o presente trabalho buscará compilar os tratamentos farmacológicos mais utilizados com o objetivo de, através da análise dos seus resultados clínicos, contribuir para o entendimento dos caminhos terapêuticos possíveis, bem como diretrizes e consensos cada vez mais claros para o tratamento da EHNA (Marchesini, 2016; Eslam, 2020; Chalasani, 2018).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura sem metanálise nas bases de dados Scopus e PubMed com a busca restrita aos títulos dos artigos. Como estratégia de busca foram utilizados os seguintes agrupamentos de termos livres e conectivos em língua inglesa: [(“non-alcoholic” AND “steatohepatitis”) OR (“NASH”)] AND “treatment”.

Como critérios de inclusão foram utilizados apenas artigos da área médica, realizados em seres humanos adultos, no período de 2000-2023, sendo incluídos ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados na língua inglesa. Como critérios de exclusão foram utilizados: textos de opiniões de especialistas, consensos sociais, artigos duplicados, revisões sistemáticas e populações pediátricas e/ou gestantes.

Os artigos identificados na estratégia de busca foram analisados em uma segunda triagem pelos autores de maneira manual através da leitura dos títulos e dos resumos observando as seguintes variáveis: idade, perfil do paciente segundo grau de evolução da doença e necessidade de intervenção farmacológica para o tratamento. Após análise inicial, os textos selecionados foram lidos na íntegra por três avaliadores de forma independente, chegando a um consenso sobre a inclusão dos estudos através de maioria simples e mediados pelos orientadores em caso de discordâncias maiores.

Os dados foram tabulados por distribuição de frequência com a construção de tabelas baseadas na estratégia PICO. A população analisada foi de adultos com EHNA, a intervenção abrangerá os tratamentos utilizados, a comparação será em relação à evolução da doença antes do início do tratamento medicamentoso e, como desfecho primário foi avaliada a eficácia na reversibilidade da doença, e, secundário, o não agravamento para cirrose e carcinoma hepatocelular. Para avaliar os desfechos, os parâmetros a serem observados foram: melhora da inflamação hepática e reversão da doença, avaliados através de perfil bioquímico e/ou estudo histológico (Shamseer. 2015; Santos, 2007; Davison, 2021; Sven, 2020).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo o processo de obtenção dos artigos, foram empregados os descritores supracitados e obtivemos trinta e três artigos na base PubMed e cinquenta e quatro artigos na base Scopus, totalizando oitenta e sete artigos no período de 2000 a 2023. Destes, apenas vinte e quatro artigos estavam aptos para serem utilizados na atual revisão bibliográfica (Fig.

1). A tabela 1 resume o resultado da triagem dos artigos apresentando o nome do primeiro autor, ano de publicação, tipo de pesquisa realizada, tratamento empregado e desfecho da EHNA pós-tratamento de cada trabalho lido.

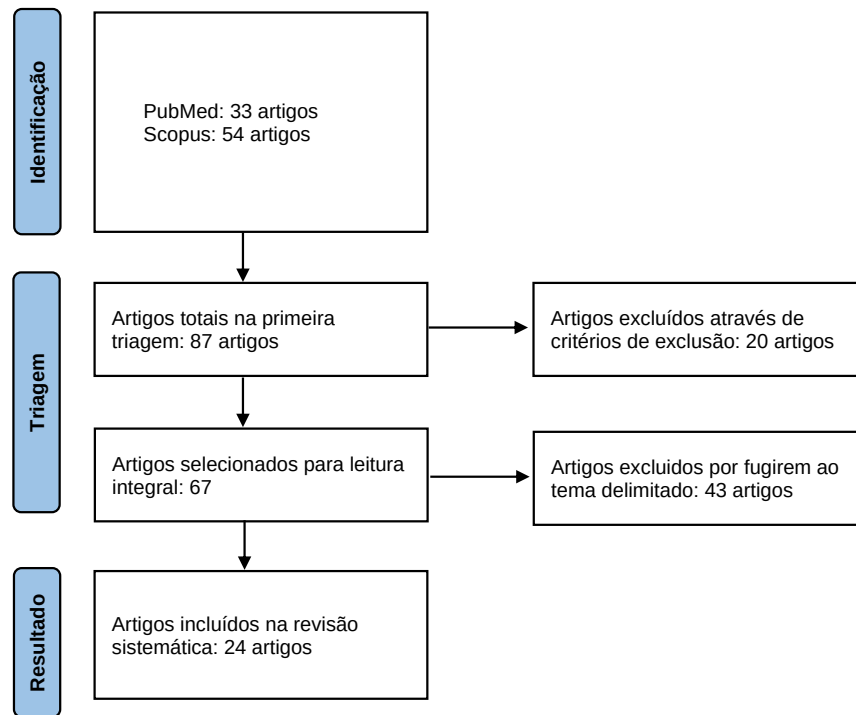


Figura 1: Fluxograma PRISMA dos resultados obtidos através da pesquisa de artigos

Autor/ano	Título	Tipo de pesquisa	Tratamento empregado	Desfecho da EHNA pós-tratamento
Qiang Pei / 2012	Clinical study of Qinggan Huatan Huoxue Recipe on the treatment of non-alcoholic steat	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Qinggan Huatan Huoxue Recipe (QHHR)	Redução significativa do peso corporal, ALT, gama GT, triglicerídeos, colesterol total e integridade hepática ao ultrassom quando comparado ao grupo controle

	ohepatitis			
Xu-dong Liu / 2010	Clinical observation on acupoint catgut embedding for treatment of non-alcoholic steatohepatitis	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Acupoint catgut embedding	Regressão do grau de esteatose
Vincent Wai-Sun Wong / 2012	Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with Phyllanthus urinaria: A randomized trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Phyllanthus niruri, 400 mg por dia, durante 24 semanas	Alteração clínica não relevante, sem apresentar melhora significativa tanto nos níveis de biomarcadores séricos, como ATL, AST e colesterol total, quanto no grau de esteatose hepática
Andreas Geier / 2018	Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	2100 IE vitamina D durante 48 semanas	Melhora dos níveis de ALT sérico, com tendência a redução da esteatose hepática, mas sem diferença significativa
Stephen A Harrison / 2019	Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Resmetirom 80 mg/dia	Melhora significativa nos marcadores de fibrose e inflamação hepática, assim como normalização nos níveis séricos de enzimas hepáticas, colesterol total e regreção do quadro de esteatose hepática histologicamente.
Zobair M Younossi / 2019	Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Ácido obeticólico, 10 ou 25 mg por dia, durante 18 meses	ácido obeticólico na dose de 25 mg demonstrou ser um medicamento seguro e capaz de reduzir o processo de fibrose hepática e normalizar níveis sericos de transaminases.

	phase 3 trial			
Takashi Nakahara / 2012	Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study	Piloto de triagem controle x tratamento	2,5 mg por dia de rosuvastatina durante 24 meses	`Piloto demonstrou regreção do grau de esteatose hepática histologicamente e melhora de biomarcadores, como redução de colesterol total e transaminases, porém são necessários estudos clínicos mais aprofundados.
Shahin Merat / 2003	Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Probucol, 500 mg uma vez ao dia, durante 6 meses	Redução significativa nos níveis séricos de transaminases.
Stephen A Harrison / 2018	NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	3 mg ou 6 mg subcutâneo de NGM282 uma vez por dia durante 12 semanas.	3 ou 6 mg de NGM282 promoveram uma redução rápida e segura dos níveis de gordura hepática, marcadores de fibrose e inflamação hepática.
S Nair / 2004	Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Metformina, 20 mg/kg, uma vez por dia, durante 1 ano	O tratamento com metformina demonstrou uma melhora transitória no grau de esteatose hepática, redução da inflamação sistêmica e regreção do processo de fibrose no fígado. De forma semelhante, não foi observado uma redução sustentada na resistência a insulina
Kotacherry T Shenoy / 2014	Metadoxine Versus Placebo for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Metadoxina 500 mg, duas vezes ao dia,	Redução de 1 ponto no grau de esteatose em USG, sem alterações histológicas ou séricas (AST e ALT)
R Loomba / 2009	Clinical trial: pilot study of metformin for	Triagem clínica randomizada Controle x	Metformina, 2000mg por dia durante 48	Melhora em avaliação histológica e normalização dos níveis de ALT, provavelmente pelo efeito de perda

	the treatment of non-alcoholic steatohepatitis	Tratamento	semanas.	de peso da metformina
A Uygun / 2004	Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Metformina 850 mg, uma vez ao dia, por 6 meses	Normalização dos níveis de AST, ALT e redução dos níveis de insulina e peptídeo C, com melhora do quadro de resistência a insulina. Não foi observada diferença significativa no controle da necroinflamação hepática.
Lisa B. Van Wagner / 2011	Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	1200 mg de Pentoxifilina por 12 meses	Embora o tratamento tenha fornecido redução sérica de AST,ALT e melhora da esteatose hepática a nível histológico de forma isolada, a comparação entre controle e tratamento não apresentou diferenças significativas para estes critérios
Vincent Wai-Sun Wong / 2012	Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with Phyllanthus urinaria: A randomized trial	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Administração de Phyllanthus por 24 semanas	Discreta redução no grau de esteatose hepática, mas sem diferença clínica
Yakaryilmaz F / 2007	Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- α expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study	Piloto	Administração de Vitamina E, 800 mg, uma vez ao dia, durante 24 semanas	Melhora significativa na resistência a insulina, normalização de níveis séricos de AST/ALT e redução do grau de esteatose na histologia
Shimokobe H / 2015	Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis	Piloto	Injeções de extrato de placenta humana (HPE) (Laennec) na dose de 4mL/dia	Normalização dos níveis séricos de AST e ALT a partir da oitava semana de tratamento

	non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study		duas vezes por semana durante 24 semanas.	
Palmer M / 2018	A randomised, double-blind, placebocontrolled phase 1 study of the safety, tolerability and pharmacodynamics of volixibat in overweight and obese but otherwise healthy adults: implications for treatment of non-alcoholic steatohepatitis	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Administração de Volixibat nas doses 20, 40, 80 mg uma vez ao dia, durante 12 dias.	O tratamento foi capaz de reduzir a reabsorção de ácidos graxos livres, aumentando sua excreção nos ácidos biliares. Foi observada também uma redução nos níveis séricos de lipoproteínas em todos os grupos de tratamento
Mak L.-Y / 2023	A phase I/II study of ARO-HSD, an RNA interference therapeutic, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis(Article)	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Aplicação subcutânea do RNA interferente ARO-HSD nas doses 25, 50, 100 e 200 mg uma única vez.	Redução na ação da proteína mutante HSD17 β 13 e dos níveis séricos de aminotransferases, indicando fator protetor contra esteatose espática do RNAi aro-hsd
Chalasani N.P / 2009	Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Administração de pioglitazona (30 mg quatro vezes ao dia) ou vitamina E (800 UI quatro vezes ao dia) ou placebo (quatro vezes ao dia) durante 96 semanas	Sem resultados ainda
Hyogo H / 2011	Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-	Piloto	Administração de pitavastatina, 2 mg por dia durante 12	Não houve melhora nos índices de fibrose hepática

	alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study		meses	
Harrison S.A. / 2004	A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients	Piloto	Administração de orlistat em conjunto com alimentação durante 6 meses	Tratamento com Orlistat em conjunto com dieta adequada melhorou massa corporal, aminotransferases, esteatose hepática e fibrose hepática
Ishitobi T / 2014	Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label pilot study	Piloto	Administração de Probucol, 500 mg, diariamente, durante 48 semanas	Melhora do estágio de fibrose hepática, redução dos escores de gordura livre hepática, normalização de aminotransferases, colesterol total e redução de radicais livres
Harrison AS / 2021	Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH	Triagem clínica randomizada Controle x Tratamento	Administração de rimeridon, 80 ou 100 mg, diariamente, durante 36 semanas	Estudo demonstra redução significativa do estágio de fibrose hepática, com melhora de transaminases, colesterol e lipoproteínas séricos

Tabela 1 – Resumo dos artigos selecionados para inclusão na revisão de literatura

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) emerge como uma parcela significativa da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que, atualmente, supera a hepatite C como principal causa de cirrose hepática em diversos estudos (Coelho, 2012). O espectro da DHGNA, desde a esteatose até a EHNA, evidencia a complexidade da condição, demandando abordagens terapêuticas específicas para cada estágio (Leoni, 2018). Dada a falta de um padrão-ouro para o tratamento da EHNA, esta revisão visa analisar criticamente os

tratamentos farmacológicos, proporcionando insights valiosos para orientar estratégias terapêuticas e consensos futuros (Marchesini, 2016; Eslam, 2020; Chalasani, 2018).

Em uma primeira análise, foi possível observar a presença de estudos os quais demonstraram que o tratamento empregado não foi efetivo na redução de biomarcadores de lesão hepática, as aminotransferases, ou no grau de inflamação e fibrose hepática. Entre estes estudos podemos destacar o uso de *Phyllanthus urinaria* (Vincent, 2012) e pentoxifyline (Lisa, 2011).

Ademais, é possível identificar grande benefício no uso de metformina, como observado por Loomba, 2009 e Uygun, 2004. A ação da metformina no controle da esteatose hepática ocorre através da redução à resistência ao hormônio insulina, reduzindo assim a mobilização de ácidos graxos de tecidos periféricos para o fígado, promovendo redução no depósito de lipídios no tecido hepático, resultando em melhora dos níveis séricos de transaminases, indicando melhora na função hepática e uma redução histológica no grau de inflamação e fibrose tecidual.

Além da eficácia na administração de metformina como tratamento para a EHNA, este trabalho destaca também o uso de fármacos alternativos que podem potencializar os efeitos na normalização dos níveis séricos de transaminases e alterações patológicas a nível histológico provocados pela doença, como metadoxina (Kotacherry, 2014), Vitamina D (Andreas, 2018), Resmetiron (Stephen, 2019) e Rosuvastatina (Takashi, 2012).

A metadozina é um protetor hepático responsável por acelerar a eliminação de acetaldeído, produto de degradação do álcool com alta citotoxicidade (Kotacherry, 2014). A vitamina D por sua vez é responsável por reduzir a resistência a insulina, porém de forma mais branda que a metformina, e possui grande efeito anti-inflamatório no fígado, reduzindo assim efeitos deletérios da cirrose hepática e reduzindo a substituição de tecido funcional em tecido cicatricial (Andreas, 2018). Por último, a rosuvastatina é um potente inibidor da síntese de colesterol hepático, logo, sua função no tratamento da esteatose hepática ocorre pelo bloqueio na síntese de colesterol, impedindo que este se deposite no fígado (Takashi, 2012)

Por fim, destacamos também a importância de intervenções alternativas, com intuito de fornecer ao paciente portador de EHNA opções não medicamentosas para o controle e tratamento de sua comorbidade, permitindo assim um acompanhamento integral do indivíduo, promovendo atenção centrada no paciente, como observado por Xu-dong, 2010, ao demonstrar redução histológica do grau de esteatose hepática de pacientes submetidos a sessões de acupuntura.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, a revisão sistemática dos tratamentos farmacológicos para a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) destaca a complexidade e a diversidade de abordagens diante dessa condição hepática desafiadora. A significativa variabilidade nos resultados dos estudos analisados ressalta a ausência de uma abordagem universalmente eficaz, enfatizando a necessidade premente de pesquisas mais padronizadas e robustas. As limitações presentes nos estudos, como a heterogeneidade da população estudada e a disparidade nos desfechos avaliados, ressaltam a importância de futuras investigações mais criteriosas. A busca por terapias personalizadas, considerando as características individuais dos pacientes, torna-se crucial para avanços substanciais no tratamento da EHNA. Nesse cenário, a compreensão aprofundada da fisiopatologia subjacente e a condução de estudos clínicos bem delineados são imperativas para orientar o desenvolvimento de intervenções mais efetivas e, assim, melhorar o manejo clínico dessa condição hepática em constante evolução.

REFERÊNCIAS

- Liu XD, Wang M, Li YZ. [**Clinical observation on acupoint catgut embedding for treatment of non-alcoholic steatohepatitis**]. Zhongguo Zhen Jiu. vol 30, n 8, p 637-41, 2010.
- Pei Q; Wang XS; Wang XB. **Clinical study of Qinggan Huatan Huoxue Recipe on the treatment of non-alcoholic steatohepatitis**. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, vol 32, n 1 p 29-31, 2012.
- GEIER, A.; EICHINGER, M.; STIRNIMANN, G.; SEMELA, D.; TAY, F.; SEIFERT, B.; TSCHOPP, O.; BANTEL, H.; JAHN, D.; MARQUES MAGGIO, E.; SALEH, L.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; MÜLLHAUPT, B.; DUFOUR, J. F. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 9, p. 1114–1120, 2 set. 2018.
- HARRISON, S. A.; BASHIR, M.; MOUSSA, S. E.; MCCARTY, K.; FRIAS, J. P.; TAUB, R.; ALKHOURI, N. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. **Hepatology Communications**, v. 5, n. 4, p. 2021, 2021.
- HARRISON, S. A.; BASHIR, M. R.; GUY, C. D.; ZHOU, R.; MOYLAN, C. A.; FRIAS, J. P.; ALKHOURI, N.; BANSAL, M. B.; BAUM, S.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.;

TAUB, R.; MOUSSA, S. E. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

The Lancet, v. 394, n. 10213, p. 2012–2024, 30 nov. 2019.

HARRISON, S. A.; FINCKE, C.; HELINSKI, D.; TORGERSON, S.; HAYASHI, P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. **Alimentary**

Pharmacology and Therapeutics, v. 20, n. 6, p. 623–628, 15 set. 2004.

HARRISON, S. A.; RINELLA, M. E.; ABDELMALEK, M. F.; TROTTER, J. F.; PAREDES, A. H.; ARNOLD, H. L.; KUGELMAS, M.; BASHIR, M. R.; JAROS, M. J.; LING, L.;

ROSSI, S. J.; DEPAOLI, A. M.; LOOMBA, R. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

The Lancet, v. 391, n. 10126, p. 1174–1185, 24 mar. 2018.

HYOGO, H.; IKEGAMI, T.; TOKUSHIGE, K.; HASHIMOTO, E.; INUI, K.; MATSUZAKI, Y.; TOKUMO, H.; HINO, F.; TAZUMA, S. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. **Hepatology**

Research, v. 41, n. 11, p. 1057–1065, nov. 2011.

ISHITOBI, T.; HYOGO, H.; TOKUMO, H.; ARIHIRO, K.; CHAYAMA, K. Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label pilot study. **Hepatology Research**, v. 44, n. 4, p. 429–435, 2014.

LOOMBA, R.; LUTCHMAN, G.; KLEINER, D. E.; RICKS, M.; FELD, J. J.; BORG, B. B.; MODI, A.; NAGABHYRU, P.; SUMNER, A. E.; LIANG, T. J.; HOOFNAGLE, J. H.

Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.

Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 29, n. 2, p. 172–182, jan. 2009.

MERAT, S.; MALEKZADEH, R.; REZA SOHRABI, M.; SOTOUDEH, M.; RAKHSHANI, N.; ALI SOHRABPOUR, A.; NASERIMOGHADAM, S. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. **Journal of**

Hepatology, v. 38, p. 414–418, 2003. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/jhep>.

NAIR, S.; DIEHL, A. M.; WISEMAN, M.; FARR, G. H.; PERRILLO, R. P. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. **Alimentary**

Pharmacology and Therapeutics, v. 20, n. 1, p. 23–28, 1 jul. 2004.

NAKAHARA, T.; HYOGO, H.; KIMURA, Y.; ISHITOBI, T.; ARIHIRO, K.; AIKATA, H.; TAKAHASHI, S.; CHAYAMA, K. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-

alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. **Hepatology**

Research, v. 42, n. 11, p. 1065–1072, nov. 2012.

PALMER, M.; JENNINGS, L.; SILBERG, D. G.; BLISS, C.; MARTIN, P. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study of the safety, tolerability and pharmacodynamics of volixibat in overweight and obese but otherwise healthy adults: Implications for treatment of non-alcoholic steatohepatitis. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 19, n. 1, 16 mar. 2018.

SHENOY, K. T.; BALAKUMARAN, L. K.; MATHEW, P.; PRASAD, M.; PRABHAKAR, B.; SOOD, A.; SINGH, S. P.; RAO, N. P.; ZARGAR, S. A.; BIGNAMINI, A. A. Metadoxine versus placebo for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 4, n. 2, p. 94–100, 2014.

UYGUN, A.; KADAYIFCI, A.; ISIK, A. T.; OZGURTAS, T.; DEVECI, S.; TUZUN, A.; YESILOVA, Z.; GULSEN, M.; DAGALP, K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 5, p. 537–544, 1 mar. 2004.

VAN WAGNER, L. B.; KOPPE, S. W. P.; BRUNT, E. M.; GOTTSTEIN, J.; GARDIKIOTES, K.; GREEN, R. M.; RINELLA, M. E. **Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://ustransplant.org>>.

WONG, V. W. S.; WONG, G. L. H.; CHAN, A. W. H.; CHU, W. C. W.; CHOI, P. C. L.; CHIM, A. M. L.; YIU, K. K. L.; YU, J.; CHAN, F. K. L.; CHAN, H. L. Y. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with *Phyllanthus urinaria*: A randomized trial. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 28, n. 1, p. 57–62, 2013.

YAKARYILMAZ, F.; GULITER, S.; SAVAS, B.; ERDEM, O.; ERSOY, R.; ERDEN, E.; AKYOL, G.; BOZKAYA, H.; OZENIRLER, S. Effects of vitamin e treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- α expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. **Internal Medicine Journal**, v. 37, n. 4, p. 229–235, abr. 2007.

YOUNOSSI, Z. M.; RATZIU, V.; LOOMBA, R.; RINELLA, M.; ANSTEE, Q. M.; GOODMAN, Z.; BEDOSSA, P.; GEIER, A.; BECKEBAUM, S.; NEWSOME, P.; SHERIDAN, D.; SHEIKH, M. Y.; TROTTER, J.; KNAPPLE, W.; LAWITZ, E.; ABDELMALEK, M. F.; KOWDLEY, K. V.; MONTANO-LOZA, A. J.; BOURSIER, J.; MATHURIN, P.; BUGIANESI, E.; MAZZELLA, G.; OLVEIRA, A.; CORTEZ-PINTO, H.; GRAUPERA, I.; ORR, D.; GLUUD, L. L.; DUFOUR, J. F.; SHAPIRO, D.; CAMPAGNA, J.; ZARU, L.; MACCONELL, L.; SHRINGARPURE, R.; HARRISON, S.; SANYAL, A. J.; ABRAMS, G.; AGUILAR, H.; AHMED, A.; AIGNER, E.; AITHAL, G.; ALA, A.; ALAZAWI, W.; ALBILLOS, A.; ALLISON, M.; AL-SHAMMA, S.; ANDRADE, R.;

ANDREONE, P.; ANGELICO, M.; ANKOMA-SEY, V.; ANTY, R.; ARAYA, V.; ARENAS
 RUIZ, J. I.; ARKKILA, P.; ARORA, M.; ASSELAH, T.; AU, J.; AYONRINDE, O.;
 BAILEY, R. J.; BALAKRISHNAN, M.; BAMBHA, K.; BANSAL, M.; BARRITT, S.;
 BATE, J.; BEATO, J.; BEHARI, J.; BELLOT, P.; BEN ARI, Z.; BENNETT, M.;
 BERENGUER, M.; BERETTA-PICCOLI, B. T.; BERG, T.; BONACINI, M.; BONET, L.;
 BORG, B.; BOURLIERE, M.; BOWMAN, W.; BRADLEY, D.; BRANKOVIC, M.;
 BRAUN, M.; BRONOWICKI, J. P.; BRUNO, S.; CAI, C.; CALLEJA PANERO, J. L.;
 CAREY, E.; CARMIEL, M.; CARRIÓN, J. A.; CAVE, M.; CHAGAS, C.; CHAMI, T.;
 CHANG, A.; COATES, A.; COBBOLD, J.; COREY, K.; CORLESS, L.; CRESPO, J.; CRUZ
 PEREIRA, O.; DE LEDINGHEN, V.; DELEMOS, A.; DIAGO, M.; DUFOUR, J. F.;
 DUGALIC, P.; DUNN, W.; ELKHASHAB, M.; EPSTEIN, M.; ESCUDERO-GARCIA, M.
 D.; ETZION, O.; EVANS, L.; FALCONE, R.; FERNANDEZ, C.; FERREIRA, J.; FINK, S.;
 FINNEGAN, K.; FIRPI-MORELL, R.; FLOREANI, A.; FONTANGES, T.; FORD, R.;
 FORREST, E.; FOWELL, A.; FRACANZANI, A. L.; FRANQUE, S.; FREILICH, B.;
 FRIAS, J.; FUCHS, M.; FUENTES, J.; GALAMBOS, M.; GALLEGOS, J.; GEERTS, A.;
 GEORGE, J.; GHALI, M.; GHALIB, R.; GHOLAM, P.; GINES, P.; GITLIN, N.; GOESER,
 T.; GOFF, J.; GORDON, S.; GORDON, F.; GORIA, O.; GREER, S.; GRIGORIAN, A.;
 GRONBAEK, H.; GUILLAUME, M.; GUNARATNAM, N.; HALEGOUA-DE MARZIO,
 D.; HAMEED, B.; HAMETNER, S.; HAMILTON, J.; HARTLEB, M.; HASSANEIN, T.;
 HÄUSSINGER, D.; HELLSTERN, P.; HERRING, R.; HEURICH, E.; HEZODE, C.;
 HINRICHSSEN, H.; HOLLAND FISCHER, P.; HORSMANS, Y.; HUANG, J.; JAKICHE,
 A.; JEFFERS, L.; JONES, B.; JORGE, R.; JORQUERA, F.; KAHRAMAN, A.; KAITA, K.;
 KARYOTAKIS, N.; KAYALI, Z.; KECHAGIAS, S.; KEPCZYK, T.; KHALILI, M.;
 KHALLAFI, H.; KLUWE, J.; KOHLI, A.; KORENBLAT, K.; KOWDLEY, K.; KRAG, A.;
 KRAUSE, R.; KREMER, A.; KROK, K.; KRSTIC, M.; KUGELMAS, M.; KUMAR, S.;
 LABARRIERE, D.; LAI, M.; LAMPERTICO, P.; LEE, A.; LEROY, V.; LIDOFISKY, S.;
 LIM, T. H.; LIM, J.; LIPKIS, D.; LITTLE, E.; LONARDO, A.; LONG, M.; LURIE, Y.;
 MACEDO, G.; MAKARA, M.; MALIAKKAL, B.; MANNS, M.; MANOUSOU, P.;
 MANTRY, P.; MARCHESINI, G.; MARINHO, C.; MAROTTA, P.; MARSCHALL, H. U.;
 MAYO, M.; MCCULLEN, M.; MCLAUGHLIN, W.; MERRIMAN, R.; MODI, A.;
 MOLINA, E.; MONTANO-LOZA, A.; MONTEVERDE, C.; MOREEA, S.; MORENO, C.;
 MORISCO, F.; MUBARAK, A.; MUELLHAUPT, B.; MUKHERJEE, S.; MÜLLER, T.;
 NAGORNI, A.; NAIK, J.; NEFF, G.; NEVAH, M.; NGUYEN-KHAC, E.; NOUREDDIN,
 M.; OBEN, J.; ORLENT, H.; ORR, J.; ORTIZ-LASANTA, G.; OZENNE, V.; PANDYA, P.;

PAREDES, A.; PARK, J.; PATEL, J.; PATEL, K.; UTA, M.; PATTON, H.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; PETTA, S.; PIANKO, S.; PIEKARSKA, A.; PIMSTONE, N.; POCKROS, P.; POL, S.; PORAYKO, M.; POULOS, J.; POUND, D.; POUZAR, J.; PRESA RAMOS, J.; PYRSOPOULOS, N.; RAFIQ, N.; MULLER, K.; RAMJI, A.; RAVINUTHALA, R.; REDDY, C.; REDDY K G, G.; REDDY K R, K. R.; REGENSTEIN, F.; REINDOLLAR, R.; RIERA, A.; RIVERA ACOSTA, J.; ROBAEYS, G.; ROBERTS, S.; RODRIGUEZ-PEREZ, F.; ROMERO-GOMEZ, M.; RUBIN, R.; RUMI, M.; RUSHBROOK, S.; RUST, C.; RYAN, M.; SAFADI, R.; SAID, A.; SALMINEN, K.; SAMUEL, D.; SANTORO, J.; SANYAL, A.; SARKAR, S.; SCHAEFFER, C.; SCHATTENBERG, J.; SCHIEFKE, I.; SCHIFF, E.; SCHMIDT, W.; SCHNEIDER, J.; SCHOUTEN, J.; SCHULTZ, M.; SEBASTIANI, G.; SEMELA, D.; SEPE, T.; SHEIKH, A.; SHEIKH, M.; SHERMAN, K.; SHIBOLET, O.; SHIFFMAN, M.; SIDDIQUE, A.; SIEBERHAGEN, C.; SIGAL, S.; SIKORSKA, K.; SIMON, K.; SINCLAIR, M.; SKOIEN, R.; SOLIS, J.; SOOD, S.; SOUDER, B.; SPIVEY, J.; STAL, P.; STINTON, L.; STRASSER, S.; SVORCAN, P.; SZABO, G.; TALAL, A.; TAM, E.; TETRI, B.; THULUVATH, P.; TOBIAS, H.; TOMASIEWICZ, K.; TORRES, D.; TRAUNER, M.; TRAUTWEIN, C.; TSOCHATZIS, E.; UNITT, E.; VARGAS, V.; VARKONYI, I.; VEITSMAN, E.; VESPASIANI GENTILUCCI, U.; VICTOR, D.; VIERLING, J.; VINCENT, C.; VINCZE, A.; VON DER OHE, M.; VON ROENN, N.; VUPPALANCHI, R.; WATERS, M.; WATT, K.; WELTMAN, M.; WIELAND, A.; WIENER, G.; WILLIAMS A, A.; WILLIAMS J, J.; WILSON, J.; YATACO, M.; YOSHIDA, E.; YOUNES, Z.; YUAN, L.; ZIVONY, A.; ZOGG, D.; ZOLLER, H.; ZOULIM, F.; ZUCKERMAN, E.; ZUIN, M. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10215, p. 2184–2196, 14 dez. 2019.

Sérgio Moraes Coelho H, Carvalho Leite N, Reis Álvares-da-silva M, Elia de Marsillac M, Pinchemel Cotrim H, Pinto Marques Souza de Oliveira C, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Sociedade Brasileira de Hepatologia; 2012. p. 19.

Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.

Sharma B, John S. Nonalcoholic Steatohepatitis ({NASH}). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J*

Hepatology. 2016;64(6):1388–402.

Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease [Internet]. Vol. 14, Hepatology International. Springer India; 2020. 889–919 p. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2>

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):328–57.

Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P SL. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol. BMJ Br Med J. 2015;350:g7647.

Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. junho de 2007 [citado 7 de maio de 2023];15(3):508–11. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en

Davison BA, Edwards C, Loomba R, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, et al. Noninvasive measure of treatment response in non-alcoholic steatohepatitis: Insights from EMMINENCE and meta-analysis. JGH Open. 2021;5(7):740–9.

Sven M. F, Pierre BB, Manal F. A, Quentin M. A, Elisabetta B, Vlad R, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study. Contemp Clin Trials [Internet]. 2020;98(June):106170. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106170>