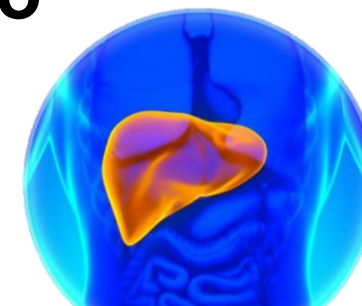




Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: desafio emergente



Gabrielle Andrade Mota

João Pessoa – PB
2020

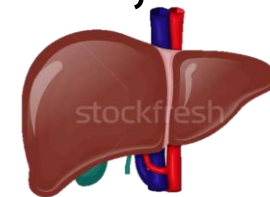
PET

Introdução

- Doença do fígado mais comum nos países ocidentais industrializados
- Exclusão de fatores → consumo excessivo de álcool, medicamentos, distúrbios hereditários
- Infiltração gordurosa (esteatose hepática)
 1. 5% dos hepatócitos em avaliação histológica
 2. 5,6% dos hepatócitos em ressonância nuclear magnética
- Fatores associados: obesidade e resistência à insulina → dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2
- Esteato-hepatite (EHNA) → fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular



<https://www.pngwing.com>



Histórico

Século XIX



❑ Revolução Industrial → aumento da prevalência de doenças crônicas

↑ **Cirrose hepática em necrópsias de obesos**

➤ **Diagnóstico de hepatite alcoólica**



<https://pt.dreamstime.com>

1980 Ludwig, Viggiano e McGill

❑ Grupo de pacientes obesos e diabéticos

❑ Achados histológicos semelhantes aos de doença hepática alcóolica (DHA)

❑ Proposição do termo esteato-hepatite não alcóolica (EHNA)



<https://br.freepik.com>

Epidemiologia



2019: prevalência média de 20% a 33%

- Oriente Médio: 31,8%
- América do Sul: 30,4%
- Ásia: 27,4%
- Europa: 23,7%
- América do Norte: 24,1%
- África: 13,5%



2016: prevalência de 18,1% a 41,5% → região

2015: prevalência de 42% (n=244)

2016: prevalência de 29% (n=800)

20 a 86 acometidos a cada 1000 habitantes

Obesidade: 92%

Diabetes *mellitus* tipo 2: 75%

Hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL: 50%

Etiologia

❖ Doença multifatorial

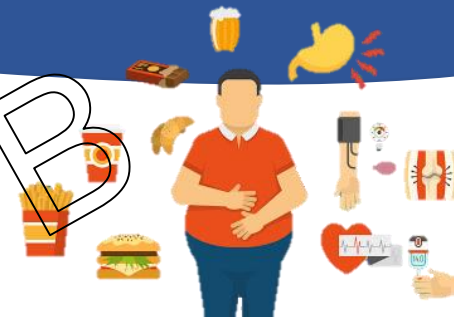
• Estilo de vida não saudável

- **Nutrição exacerbada e sedentarismo → obesidade → esteatose hepática**
- **Consumo aumentado de glicose, frutose e gordura saturada → via de novo lipogênese, resistência à insulina e inflamação dos tecidos adiposo e hepático**

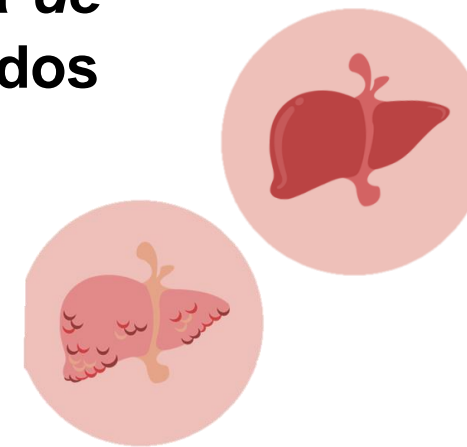
• **Diabetes *mellitus* tipo 2 → fibrose e carcinoma hepatocelular (CHC)**

• **Dislipidemia → ↑ Doenças cardiovasculares**

• **Hipertensão arterial sistêmica**



<http://jornalcefeiro.com.br>



<https://tudosobrefigado.com.br>



<https://www.braziliantimes.com>

Etiologia

- **Genética**

- **PNPLA3** → mobilização de triacilgliceróis

- **TM6SF2** → secreção de VLDL

- **MBOAT7** → remodelação da cadeia hepática de fosfatidilinositol

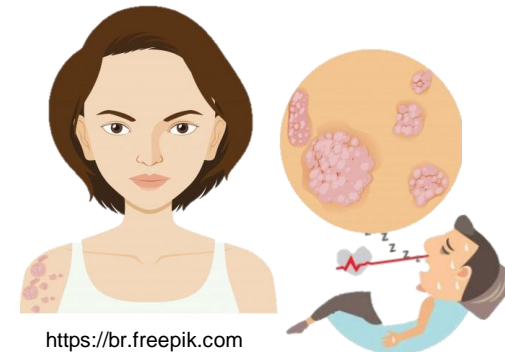
- **GCKR** → *de novo* lipogênese

- **HSD17B13** → ativa a sinalização lipídica e de estradiol

- **Condições emergentes:** apneia obstrutiva do sono, psoríase, hipotireoidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo e ressecção pancreático-duodenal



<https://pt.pngtree.com>



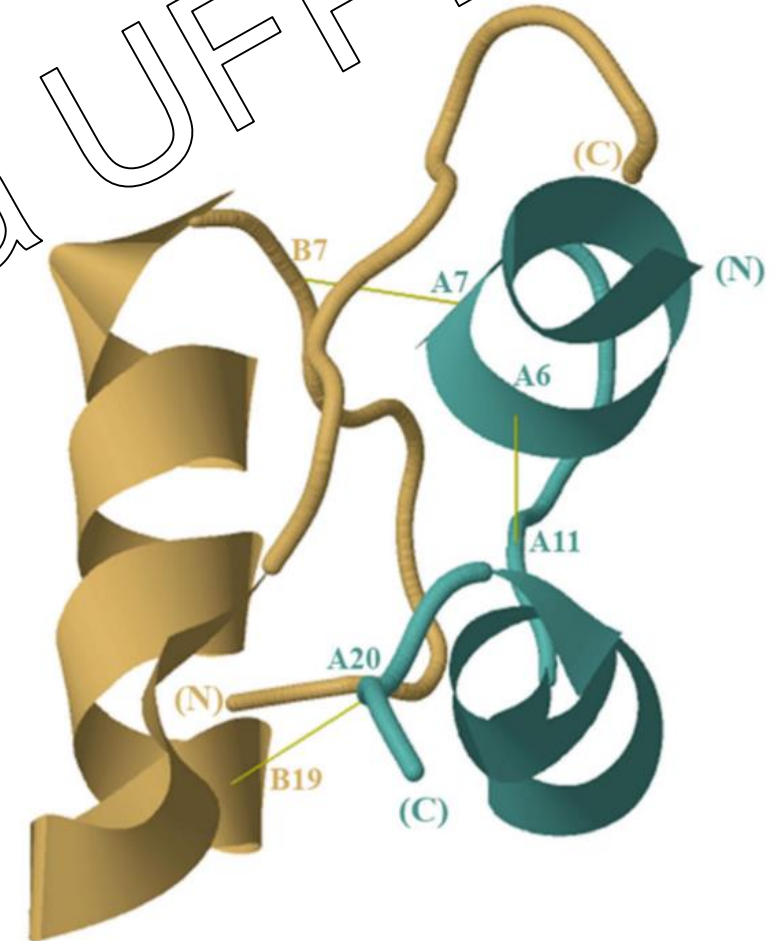
<https://br.freepik.com>

<https://www.segs.com.br>

Fisiologia

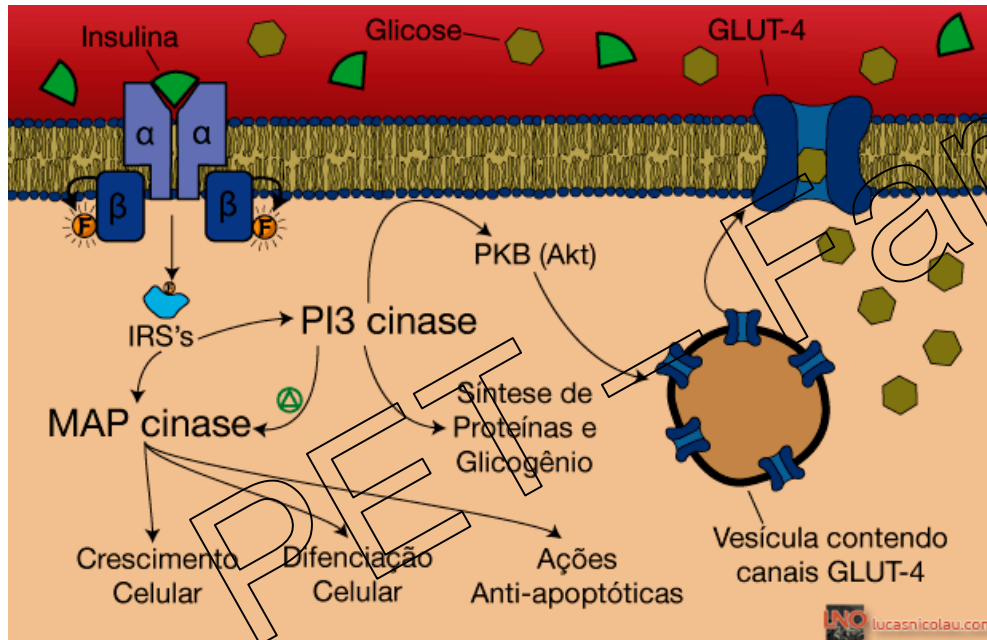
- **Insulina**
 - **Hormônio secretado pelas células beta-pancreáticas**
 - **Glicose → glicogênio (fígado e músculos) e triacilgliceróis (tecido adiposo)**
 - **Insulina x Glucagon**
 - **Homeostase energética**

Estrutura 3D da insulina

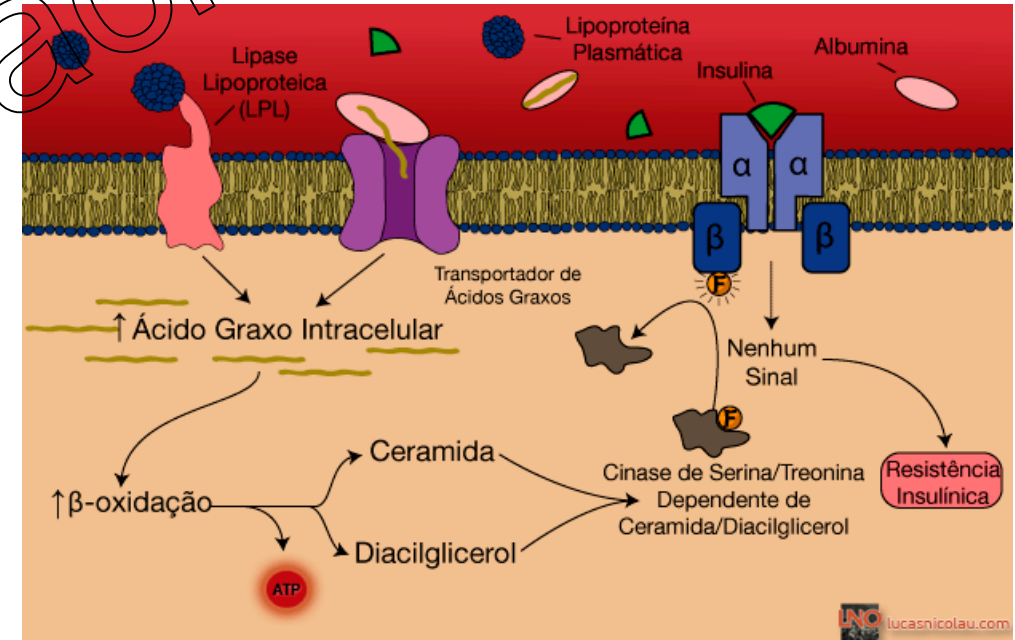


Ação e resistência à insulina

Sinais intracelulares e ações da insulina



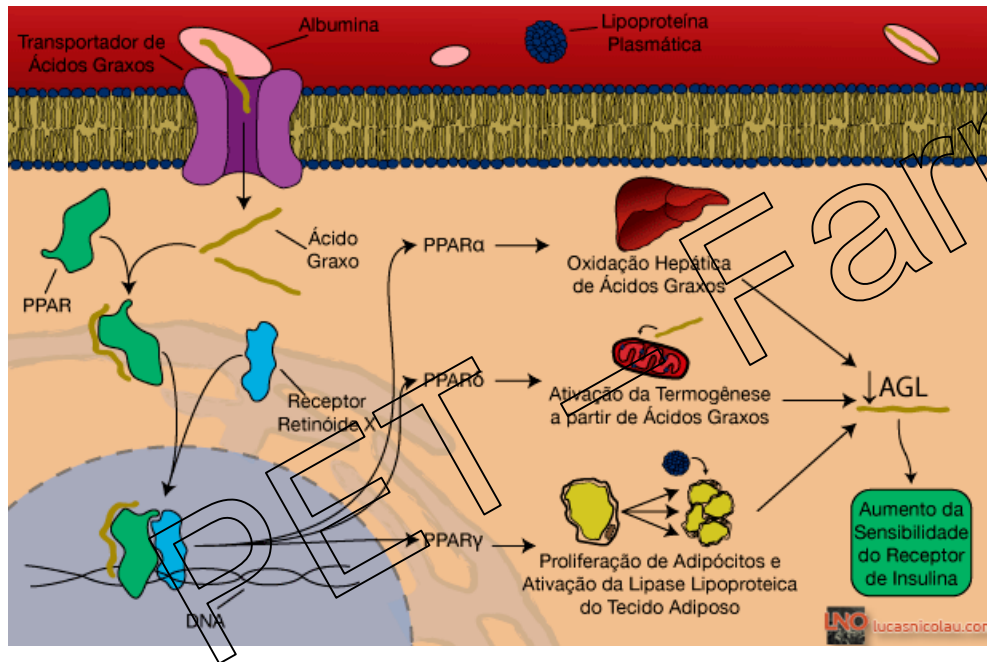
Excesso de ácidos graxos livres



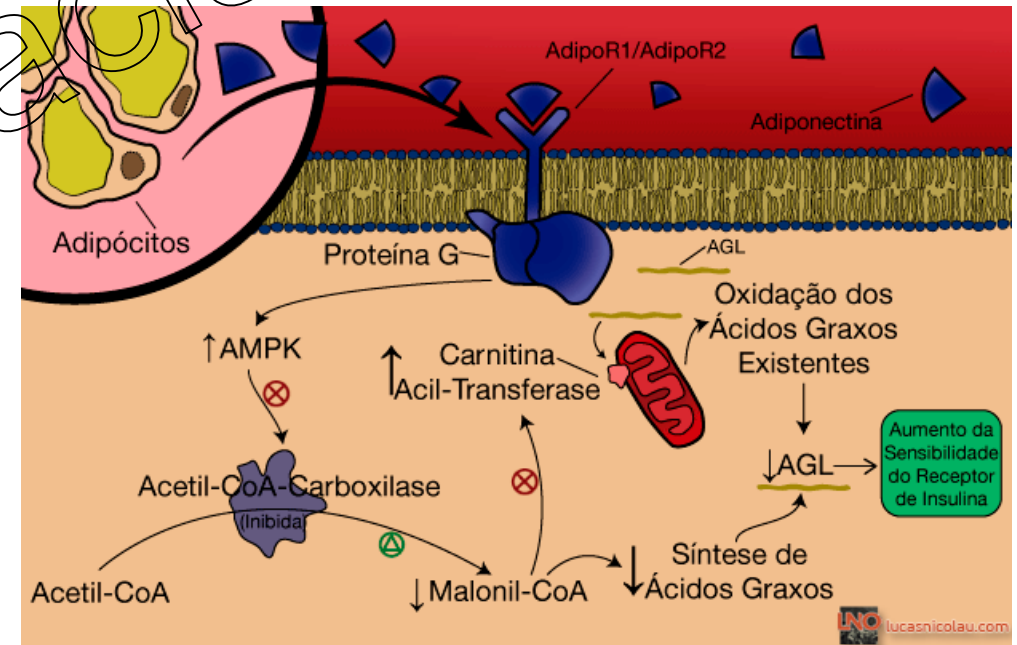
Fisiologia

Aumento da sensibilidade à insulina

Receptor ativado por proliferador de peroxissomos

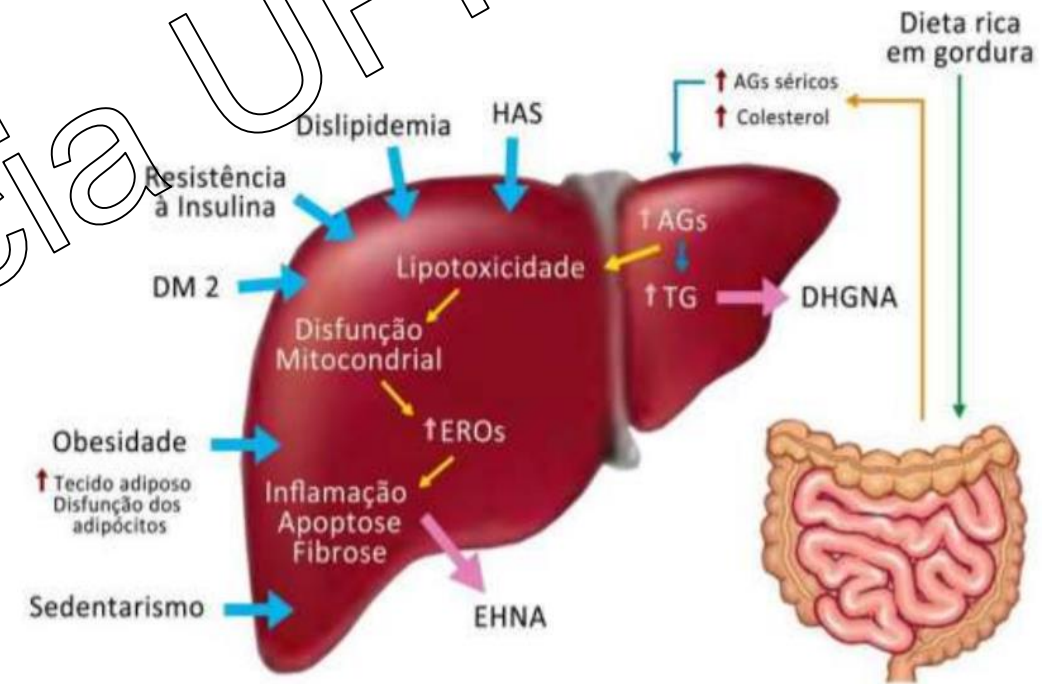


Influência da adiponectina

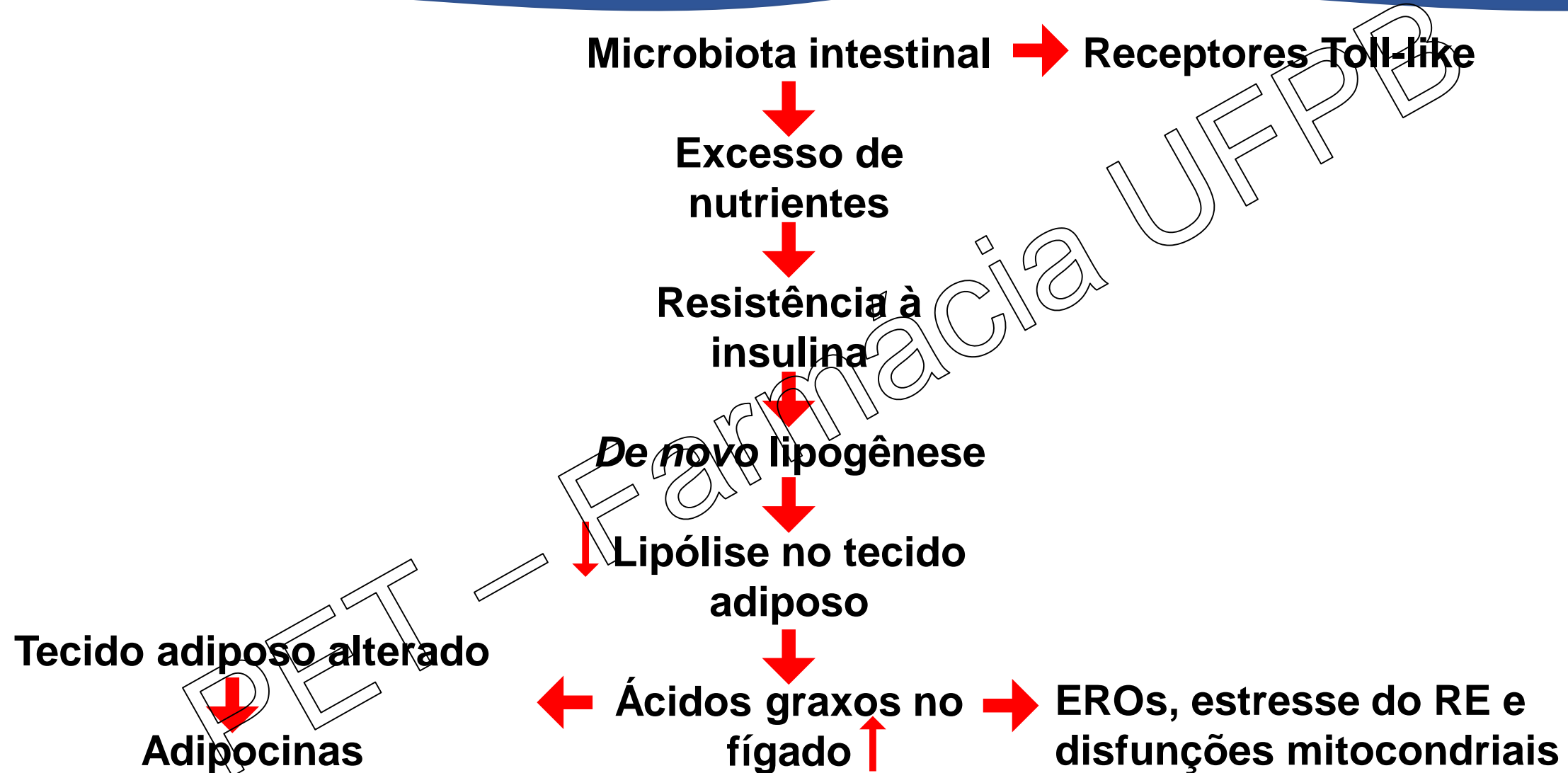


Fisiopatologia

- Não elucidada completamente
- Resistência à insulina
- Teoria das duas partes (two-hit theory)
 - Acúmulo de triacilgliceróis nos hepatócitos
 - Estresse oxidativo → processo inflamatório
- Teoria das múltiplas partes (multiple-hits theory)
 - Mediadores pró-inflamatórios (adipocinas)
 - Endotoxinas da microbiota intestinal
 - Receptores específicos (Toll-like receptors)



Fisiopatologia



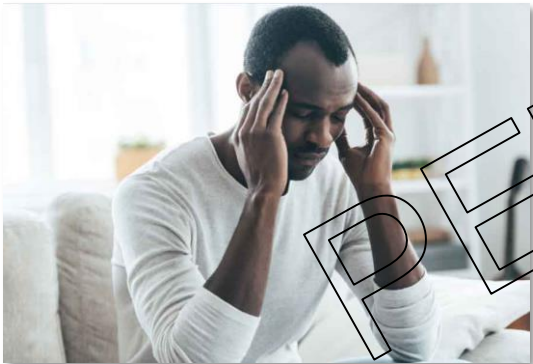
Manifestações clínicas

- Assintomática → doença silenciosa
- Obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertrigliceridemia → sugerem alto risco
- Sintomas inespecíficos



<https://br.freepik.com>

Mal-estar e fadiga



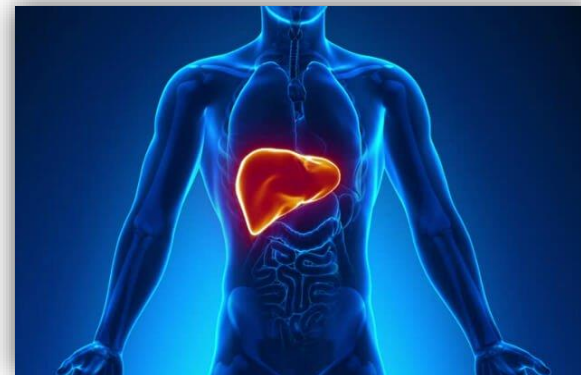
<https://umbandaeurto.com>

Desconforto



<https://www.bonde.com.br>

Hepatomagalia



<https://minutosaudavel.com.br>

**Acanthosis
nigricans**



<https://www.pediatriconcall.com>

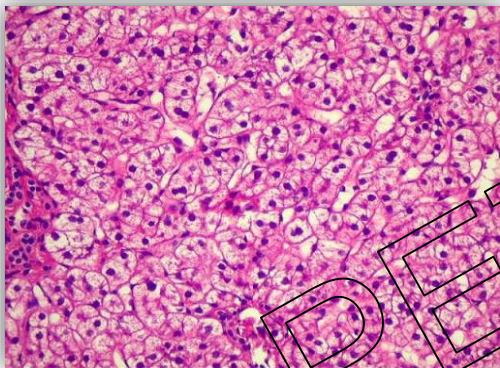
Diagnóstico

Presença de esteatose em exame de imagem (US, TC ou RM) ou histopatológico

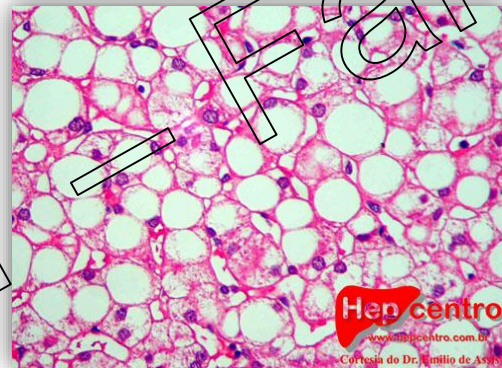
Ausência de consumo significativo de bebidas alcoólicas

Ausência de outra causa de esteatose hepática

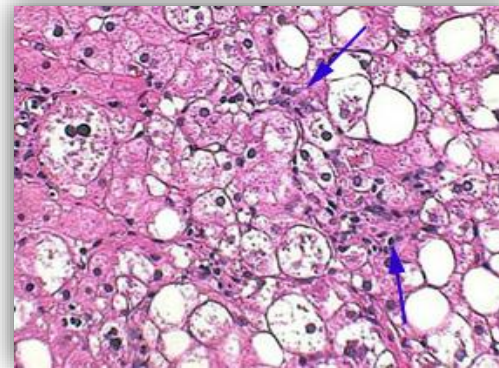
Ausência de outras causas associadas de doença hepática crônica



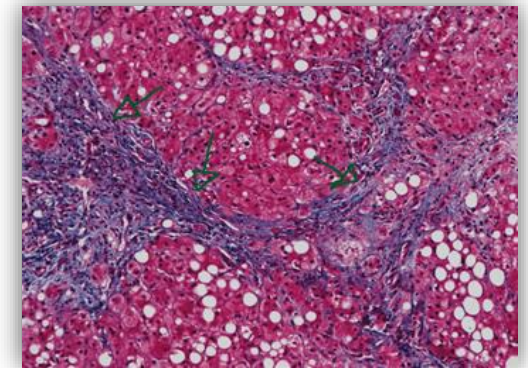
<http://anatpat.unicamp.br>



<http://www.hepcentro.com.br>



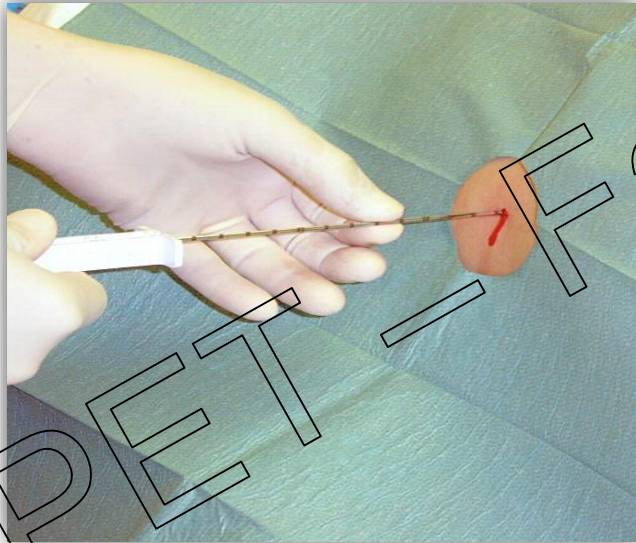
<http://www.hepcentro.com.br>



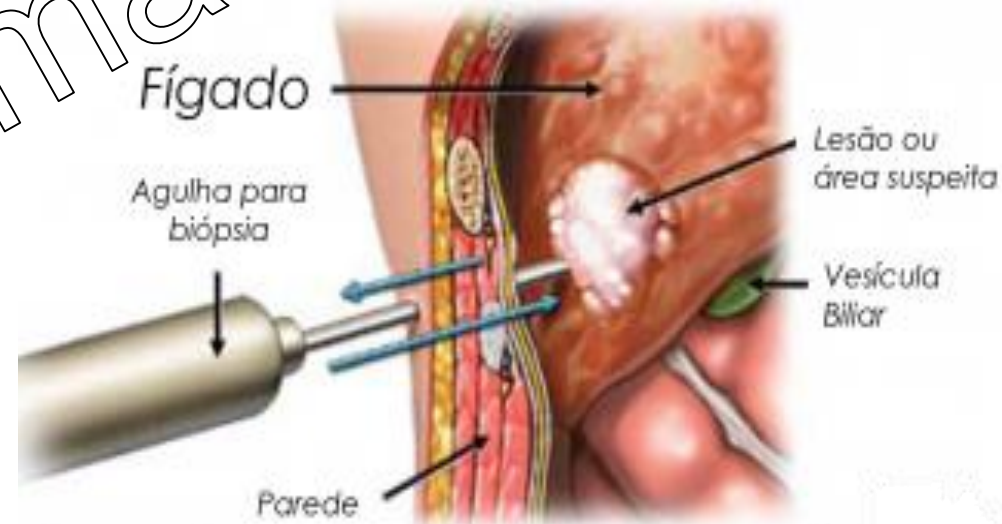
<http://www.icfigado.org.br>

Diagnóstico

- **Biópsia hepática → padrão ouro**
 - **Diferenciação entre esteatose e EHNA**
 - **Presença de inflamação, balonização de hepatócitos e fibrose inicial**
 - **Custos, erros de amostragem e possibilidade de complicações**



<https://drisaacwalker.site.med.br>



<https://br.pinterest.com>

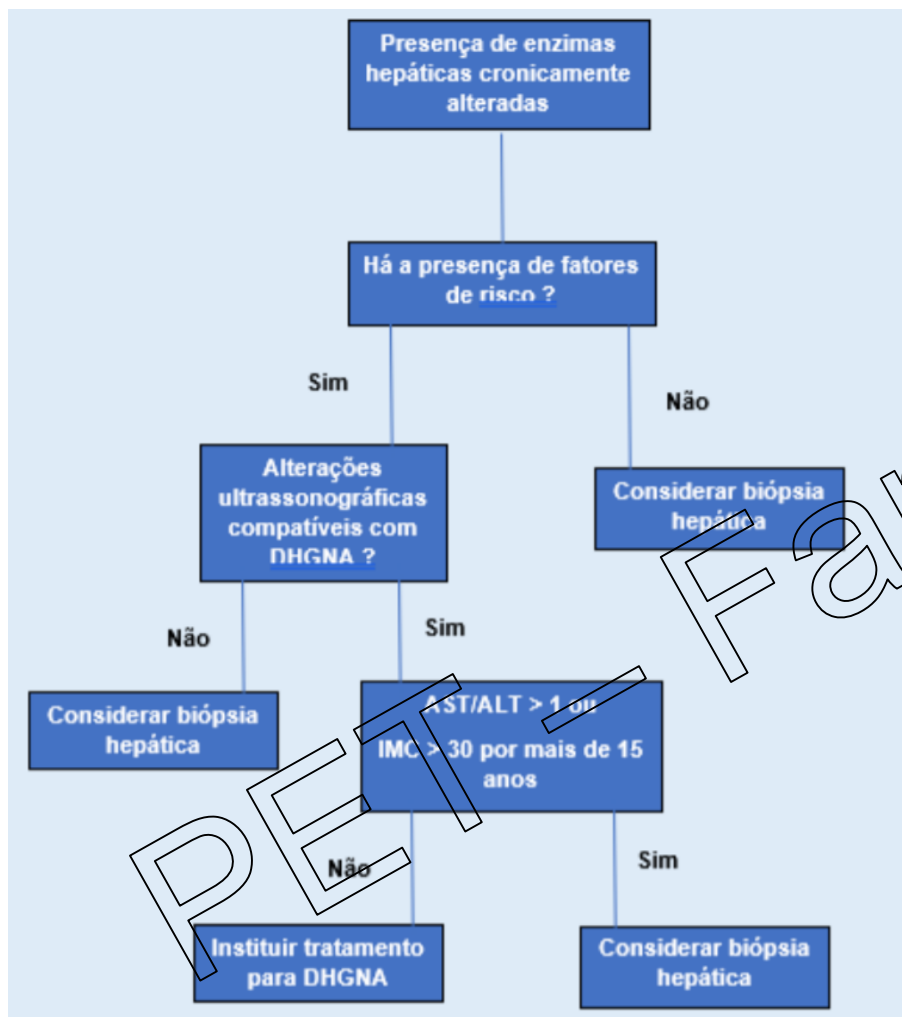
Diagnóstico

- Exames de imagem: não revelam achados histológicos
- Achados laboratoriais
 - ALT e AST ↑
 - EHNA → Níveis de ferritina ↑
 - Perfil lipídico e glicêmico → descompensados

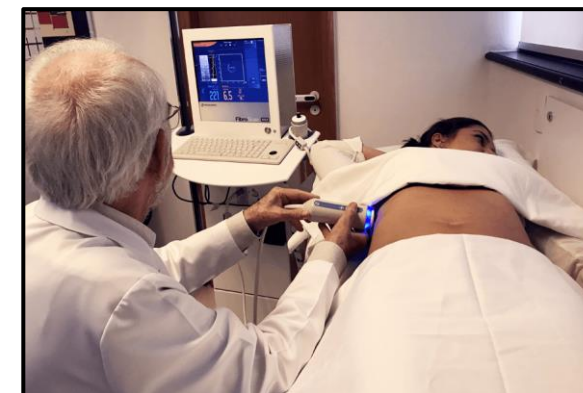
Método	Vantagem	Desvantagem	Aplicação clínica
Ultrassonografia	Amplamente disponível, fácil de realizar, baixo custo	Operador dependente, precisão limitada no diagnóstico de esteatose leve	Triagem populacional. Exame inicial para pacientes com suspeita de DHGNA
Tomografia computadorizada	Amplamente disponível, fácil de realizar, baixo custo	Uso de radiação ionizante. Precisão limitada no diagnóstico de esteatose leve	Deteção de esteatose hepática moderada a grave em candidatos a doadores para transplante hepático
Ressonância magnética	Altamente preciso e reprodutível para mensurar a gordura hepática	Alto custo. Longo tempo de exame	Acompanhamento da resposta após a terapia na prática ou ensaios clínicos
Ressonância magnética com espectroscopia	Altamente preciso e reprodutível para mensurar a gordura hepática	Alto custo, longo tempo de exame, avaliação de pequena porção do fígado, necessidade de profissional experiente para aquisição e análise das imagens	Acompanhamento da resposta após a terapia na prática ou ensaios clínicos

Diagnóstico

Algoritmo de diagnóstico para a suspeita de DHGNA



- Necessidade de desenvolver métodos não invasivos
 - Elastografia → Fibroscan → fibrose
 - ultrassonografia e ressonância magnética → avaliação da rigidez hepática

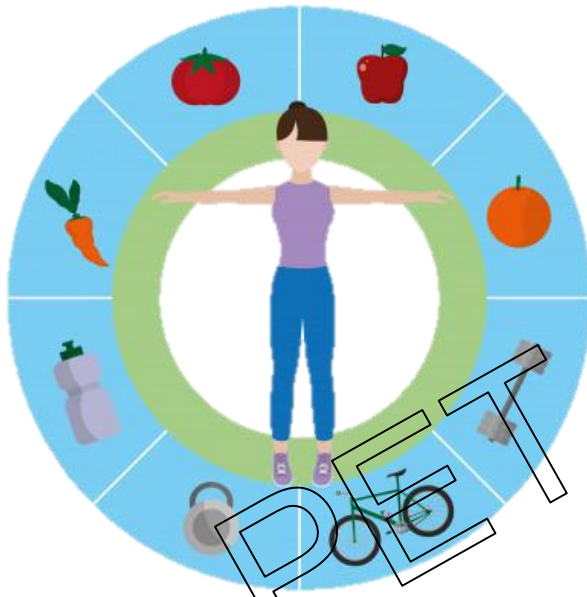


<https://pro-figado.com.br>

Tratamento

- Controle da obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperlipidemia

Não farmacológico



<https://br.freepik.com>

Cirúrgico



<http://blog.vivalevefitness.com.br>

Farmacológico



<https://br.freepik.com>

Tratamento

Não farmacológico

- **Melhora dos hábitos alimentares**
 - ↓ **Carboidratos e gorduras**
- **Prática de exercícios físicos → atividades aeróbias**
 - **Melhora resistência à insulina**
 - **Redução de gordura**
 - **Prevenção**



<https://wsports.com.br>

Cirúrgico

- **Cirurgia bariátrica**
- **Transplante hepático**



<https://br.freepik.com>

Tratamento

Farmacológico



EHNA progressiva → fibrose e cirrose

Alto risco de fibrose

EHNA ativa

- **Ausência de medicamentos específicos**

Vitamina E

**Análogos do
GLP-1
↳ Liraglutida**

**Tiazolidinedionas
↳ Pioglitazona**



<https://br.freepik.com>



<http://andrelyra.especialista.med.br>

Tratamento

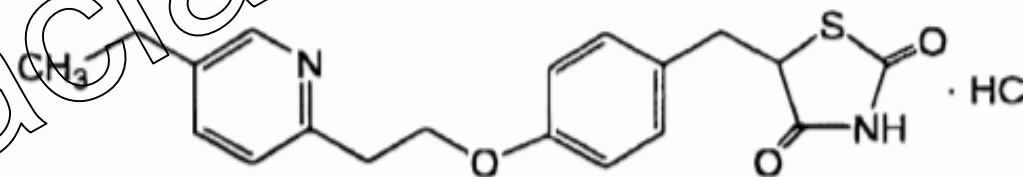
Pioglitazona



<https://www.brasileiraspelomundo.com>

- **Aprovação pela FDA: 1999**
- **Data de registro pela ANVISA: 2011**

- ❖ **Nome comercial: Actos®**
- ❖ **Classe: tiazolidinedionas (agonista potente e seletivo para os receptores “gama” ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR gama))**
- ❖ **Forma farmacêutica: comprimidos**



<https://pt.pngtree.com>

Tratamento

Pioglitazona

- **Indicações**

- ↳ **Diabetes *mellitus* tipo 2**
- ↳ **Esteato-hepatite → melhora na inflamação lobular → ausência de evidências em relação à fibrose**

- **Farmacocinética**

- ↳ **Administração oral → com ou sem alimento → pico de concentração 2h**
- ↳ **Dose inicial para adultos: 15 a 30 mg uma vez ao dia**
- ↳ **Ligação à albumina**
- ↳ **Excretado na bile e eliminado nas fezes**
- ↳ **Meia-vida: 3 a 7 horas**



Tratamento

Pioglitazona

- **Contraindicações**

- ↳ **Indivíduos com hipersensibilidade ao cloridrato de pioglitazona**

- ↳ **Cetoacidose diabética e diabetes *mellitus* tipo 1**

- ↳ **Hipoglicemia**

- ↳ **Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca Classes III ou IV (New York Heart Association)**



<https://pt.vecteezy.com>



<https://pt.pngrid.com>



<https://www.istockphoto.com>

Tratamento

Pioglitazona

- Efeitos adversos

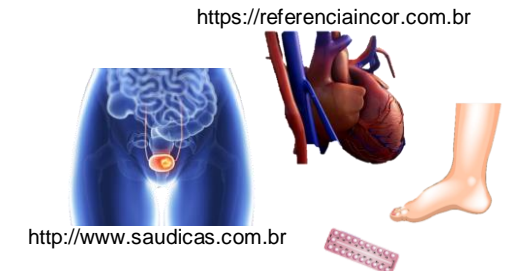
- ↳ Edema
- ↳ Ganho de peso
- ↳ Edema macular
- ↳ Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)
- ↳ Hipoglicemia → associado a outros antidiabéticos
- ↳ Interação com contraceptivos orais
- ↑ Câncer de bexiga

Dose máxima

Adultos e idosos:

45 mg

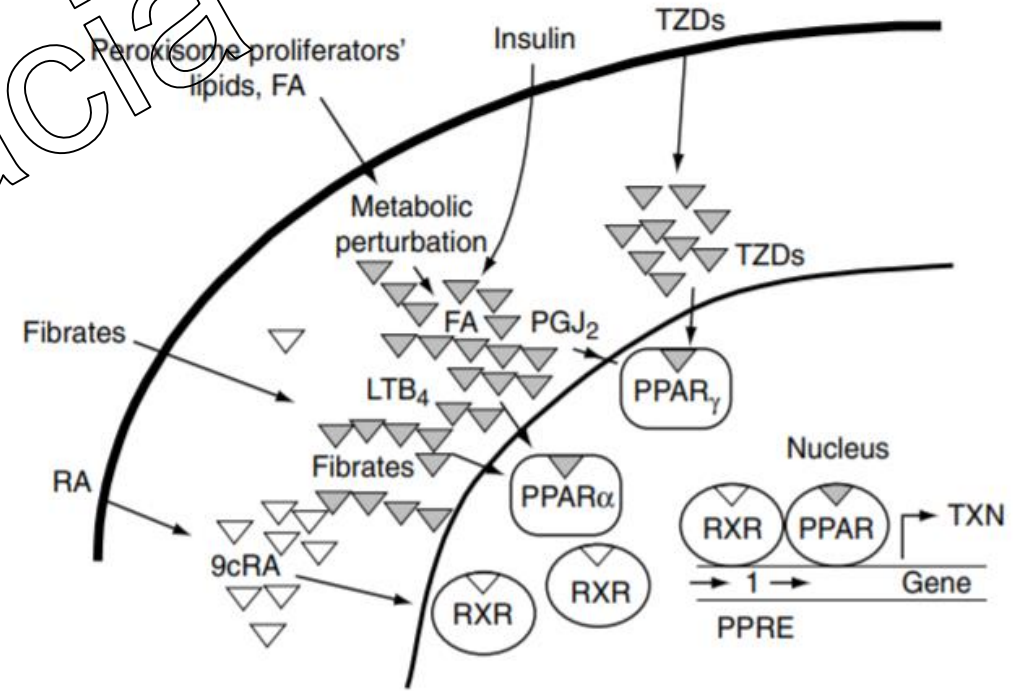
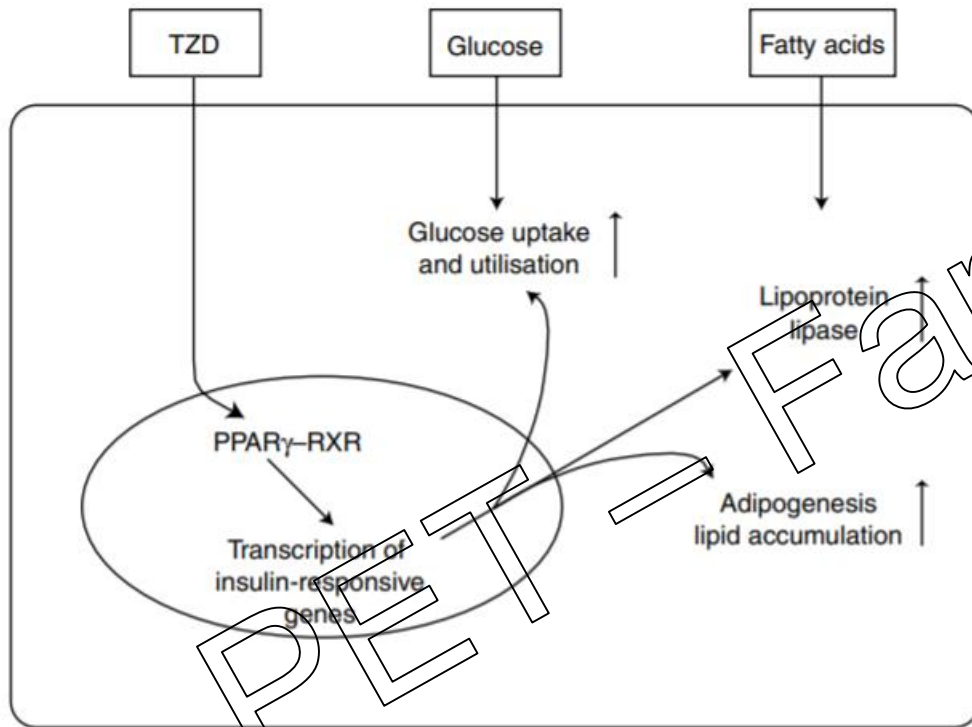
Crianças: ausência de estudos



Tratamento

Pioglitazona

- Mecanismo de ação



Tratamento

Pioglitazona



- **Nível de evidência**

➤ **Estudo NCT00994682:** randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

- ✓ n= 101 pacientes pré-diabéticos com EHNA
- ✓ 45 mg/d por 18 meses
- ✓ 58% → atingiu o resultado primário
- ✓ 51% → resolução da EHNA

- ✓ Melhora do quadro de fibrose
- ✓ Redução da quantidade de triglicerídeos no fígado
- ✓ Melhor sensibilidade à insulina nos tecidos adiposo, hepático e muscular
- ✓ Principal efeito adverso: ganho de peso (2,5 kg em 18 meses)



Tratamento

Pioglitazona

- Impacto orçamentário

PRINCÍPIO ATIVO	GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,50%		ICMS 18%		ICMS 20%	
				PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG
cloridrato de pioglitazona	500200301111317	ACTOS (ABBOTT)	15 MG COM CT FR PLAS OPC X 15	53,36	42,60	60,67	48,41	64,29	51,33	64,68	51,64	65,07	51,95	66,70	53,25
cloridrato de pioglitazona	500200302118315	ACTOS (ABBOTT)	30 MG COM CT FR PLAS OPC X 15	56,46	45,08	64,16	51,23	68,02	54,31	68,43	54,63	68,85	54,97	70,57	56,34
cloridrato de pioglitazona	500200303114313	ACTOS (ABBOTT)	45 MG COM CT FR PLAS OPC X 15	110,24	88,02	125,27	100,02	132,82	106,04	133,63	106,69	134,44	107,34	137,80	110,02

Cuidado farmacêutico



- **Educação em saúde → estilo de vida**
- **Estudo específico de caso → melhor escolha terapêutica**
- **Acompanhamento e instrução do paciente**
- **Evitar reações adversas de medicamentos (RAM's) e problemas relacionados a medicamentos (PRM's)**
 - **Otimização da adesão de fármacos**
 - **Melhoramento da qualidade de vida**
- **Atuação no diagnóstico histopatológico**
- **Desenvolvimento de novos fármacos**



Considerações finais

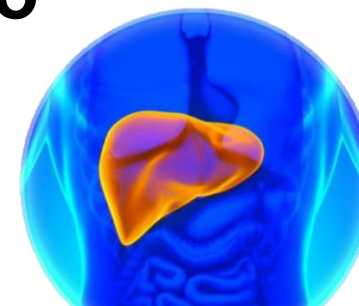
- **Doença em ascensão**
- **Relação com hábitos de vida e determinados genes**
- **Pode progredir para esteato-hepatite, fibrose e cirrose**
- **Sintomas inespecíficos**
- **Biópsia hepática → padrão ouro no diagnóstico**
- **Tratamento farmacológico e não farmacológico**
- **Importância da atenção farmacêutica**



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



**Doença Hepática Gordurosa Não
Alcoólica: desafio emergente**



gabrielleandrdefarm@gmail.com

João Pessoa – PB
2020

PET