



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática
gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática da
literatura

Luís Augusto Souza de Carvalho

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

	Carvalho, Luís Augusto Souza de
C331	Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática da literatura/ Luís Augusto Souza de Carvalho. (Salvador, Bahia): LAS, de Carvalho, 2014
VIII; 27fls	
	Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)
	Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena
	Palavras chaves: 1. Eficácia. 2. Metformina. 3. Fígado Gorduroso. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Eficácia da Metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática da literatura
	CDU: CDU - 615.252.349.7



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática da literatura

Luís Augusto Souza de Carvalho

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática da literatura, de Luís Augusto Souza de Carvalho

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde.
- **Luciana Rodrigues Silva**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Angela Marisa de Aquino Miranda Scippa**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Vitor Rosa Ramos Mendonça**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

E, sem saber que era impossível, ele foi lá e fez. (Jean Cocteau)

A meus pais e irmão, que me criaram
com amor.

EQUIPE

- Luís Augusto Souza de Carvalho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: luis.scarvalho@hotmail.com
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor Eduardo Pondé de Sena, pela dedicação, presença e compromisso com a realização desta monografia.
- ◆ Ao meu colega, doutorando Vitor Rosa Ramos Mendonça, pelo apoio e disposição a ajudar .
- ◆ Ao Professor José Tavares-Neto, pela incansável dedicação para com os estudantes da Faculdade de Medicina da Bahia e pelo compromisso com o progresso da instituição.
- ◆ Aos Meus Colegas, André Avelino de Souza e Lucas Rocha de Britto, que contribuíram para a realização dessa monografia, me acompanhando durante toda a caminhada.
- ◆ À Andressa, pelo incentivo constante.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. Definição de DHGNA	5
III.2. Tratamento da DHGNA	5
III.3. Uso da metformina no tratamento da DHGNA	6
IV. METODOLOGIA	7
IV.1. Elegibilidade dos estudos para inclusão na revisão sistemática	7
IV.2. Fontes de Informação e Estratégias usadas para a pesquisa da literatura	7
V. RESULTADOS	8
VI. DISCUSSÃO	17
VI.1. Grupo controle foi o mesmo submetido à metformina	19
VI.2. Grupo controle foi submetido a dieta ou dieta e atividade física	20
VI.3. Grupo controle foi submetido a tratamento com glitazonas	21
VI.4. Grupo controle utilizou placebo	22
VI.5. Considerações gerais	23
VII. CONCLUSÕES	24
VIII. SUMMARY	25
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

Índice de FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FIGURA 1. Fluxograma representando método de seleção dos artigos.	9
QUADRO 1. Título, autor/ano e revista de publicação dos artigos incluídos	11
QUADRO 2. Tempo de seguimento, número de pacientes e fator de impacto da revista.	13
TABELA 1. Quantidade de estudos segundo a patologia avaliada, método de análise do desfecho e intervenção no grupo controle.	14
QUADRO 4. Método de análise de desfecho utilizado por cada artigo.	15
QUADRO 5. Intervenções aplicadas aos grupos controle de cada estudo.	16
QUADRO 6. Critérios diagnóstico da síndrome metabólica de acordo com a Organização Mundial de Saúde.	18

I. RESUMO

Eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos: revisão sistemática de literatura

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a maior causa de elevação assintomática de transaminases e corresponde à manifestação no fígado da síndrome metabólica, podendo evoluir para quadros graves. O tratamento dessa condição ainda é pouco específico. Envolve tanto mudanças no estilo de vida quanto uso de medicações inespecíficas e atualmente não há evidência científica suficiente para sugerir qual droga é mais eficaz. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados controlados na base de dados do *PubMed* que avaliem a eficácia da metformina no tratamento da DHGNA por meio de parâmetros objetivos. **Resultados:** Dos 12 artigos incluídos na revisão sistemática, em apenas um o uso da metformina associou-se à melhora da esteatose hepática à Ultrassonografia. Em três deles houve redução estatisticamente significativa dos níveis de transaminases, enquanto em um deles o grupo tratado com Metformina mostrou melhora da esteatose hepática na análise histológica. **Discussão:** Analisados de acordo com o grupo controle, os estudos sugerem que metformina não é superior a placebo, pioglitazona ou dieta e atividade física para tratamento da DHGNA. Quando ocorre efeito benéfico após uso de metformina, este vem associado a perda importante do peso corpóreo. **Conclusão:** Não há atualmente dados suficientes para se concluir sobre a eficácia da metformina no tratamento da DHGNA. Mais trabalhos, com maior poder estatístico, são necessários para elucidação dessa questão.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a eficácia da metformina no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos.

SECUNDÁRIOS:

I- Avaliar se a metformina é superior a outros medicamentos utilizados no tratamento da DHGNA

II- Avaliar se a metformina é superior a mudanças de estilo de vida e hábitos alimentares no tratamento da DHGNA.

III- Em caso de ser eficaz, avaliar qual a dose da metformina associa-se a melhores desfechos.

III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Definição de DHGNA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), é a maior causa assintomática de elevação dos níveis de transaminases (Sofer et. al. 2011). Foi primeiro descrita, em 1980 por Ludwig, em mulheres obesas não diabéticas que não faziam uso de álcool. A DHGNA caracteriza-se pelo acúmulo de gordura no fígado, da mesma forma que ocorre na doença hepática gordurosa alcoólica. Os portadores da DHGNA, entretanto, são indivíduos que não consomem bebidas alcoólicas, ou as consomem em baixa quantidade. A DHGNA engloba tanto estágios mais precoces, como o mero acúmulo de triglicerídeos no fígado, quanto os mais avançados, nos quais esse acúmulo acarreta comprometimento da função hepática e pode evoluir para inflamação do parênquima hepático (esteato-hepatite) e, conseqüentemente, fibrose, cirrose e, em alguns casos, câncer no fígado – (Loomba et. al. 2008). Entre os fatores de risco da DHGNA estão obesidade, diabetes tipo II, sedentarismo e maus hábitos alimentares. Essa doença vem ganhando destaque desde o início deste século por duas razões: (1) por ser a manifestação hepática da síndrome metabólica, e (2) pelo potencial de causar esteato-hepatite e, com isso, evoluir para quadros mais graves, como citado anteriormente.

III.2. Tratamento da DHGNA

Não há ainda um tratamento farmacológico que tenha sido aprovado para pacientes com DHGNA (Nair et. al 2004). Atualmente, o tratamento abrange tanto mudança do estilo de vida, quanto o uso de medicamentos inespecíficos. Quanto ao estilo de vida, é fundamental que o paciente pratique atividade física aeróbica associada à reeducação alimentar, de forma orientada. O tratamento medicamentoso para a DHGNA, no entanto, ainda é controverso. Têm sido realizados estudos do tipo ensaio clínico randomizado para avaliação da eficácia de drogas, tanto a partir da análise de marcadores de função hepática, como transaminases, quanto a partir da análise histológica de lâminas obtidas de biópsias, nas quais é possível caracterizar o tecido hepático. Quanto ao aspecto histológico, há diferença entre o mero acúmulo de triglicerídios nos hepatócitos (DHGNA) da inflamação causada por esse acúmulo (esteato-hepatite). No primeiro, observa-se o acúmulo de lipídios no citoplasma sob a forma de uma única vesícula (esteatose macrovesicular) que desloca o núcleo da célula para a periferia e pode ou não ser

acompanhada de pequenas vesículas de lipídio (esteatose microvesicular). Na esteato-hepatite, a análise histológica revela a balonização dos hepatócitos, que apresentam núcleos hipercromáticos e ocasionalmente, depósitos de Mallory-Denk; além da fibrose do parênquima hepático e presença de infiltrado inflamatório satélite ao redor de hepatócitos balonizados (Haukeland et. al. 2009).

Dado que a DHGNA é uma doença associada à síndrome metabólica, os medicamentos mais usados visam à diminuição da resistência à insulina nos pacientes. Entretanto, não se sabe por meio de que mecanismos a resistência à insulina proporciona o acúmulo de gordura nos hepatócitos. Com isso, os medicamentos utilizados no tratamento da DHGNA são principalmente antidiabéticos orais dos grupos das tiazolidinedionas e das biguanidas. No primeiro grupo se enquadra a pioglitazona e no segundo a metformina, droga que é foco desse estudo. Há ainda estudos que testam a eficácia de drogas antioxidantes como Vitamina E e Silimarina no tratamento da DHGNA.

III.3. Uso da metformina no tratamento da DHGNA

A metformina é uma droga largamente utilizada no tratamento do diabetes tipo II e atua no metabolismo da glicose através dos seguintes mecanismos: (1) reduzindo sua produção hepática (2) reduzindo absorção intestinal (3) aumentando captação e utilização periférica. (Bashkin et. al. 2012). O uso deste medicamento para o tratamento da DHGNA é controverso. Alguns artigos apontam a droga como eficaz na redução das transaminases hepáticas e capaz de melhorar a esteatose hepática, outros, entretanto, afirmam que a droga é incapaz de melhorar tanto os níveis de transaminases, quanto o grau de esteatose que acomete o fígado. Um estudo conduzido por Bugianesi et. al. que buscou comparar a metformina com a vitamina E no tratamento da DHGNA, encontrou associação estatística entre o uso da metformina e a normalização de transaminases, além da redução da esteatose confirmada por biópsia hepática (Bugianesi et. al. 2005). Outro estudo conduzido por Gupta et. al. comparou a metformina com a pioglitazona no tratamento da esteatose hepática, e mostrou que a metformina é capaz de reduzir os níveis de alanina aminotransferase (ALT), mas não de melhorar a deposição de gordura no fígado. Metformina não foi superior a pioglitazona (Gupta et. al. 2010).

Assim, percebe-se que são muitas ainda as dúvidas acerca da eficácia da metformina no tratamento da DHGNA. Devido ao aumento da prevalência da doença nos

últimos anos e do fato de não haver ainda estudos conclusivos que determinem um norte para o seu tratamento, faz-se necessária uma revisão sistemática da literatura que englobe ensaios clínicos randomizados que visaram avaliar a eficácia da metformina no tratamento da DHGNA em adultos.

IV. METODOLOGIA

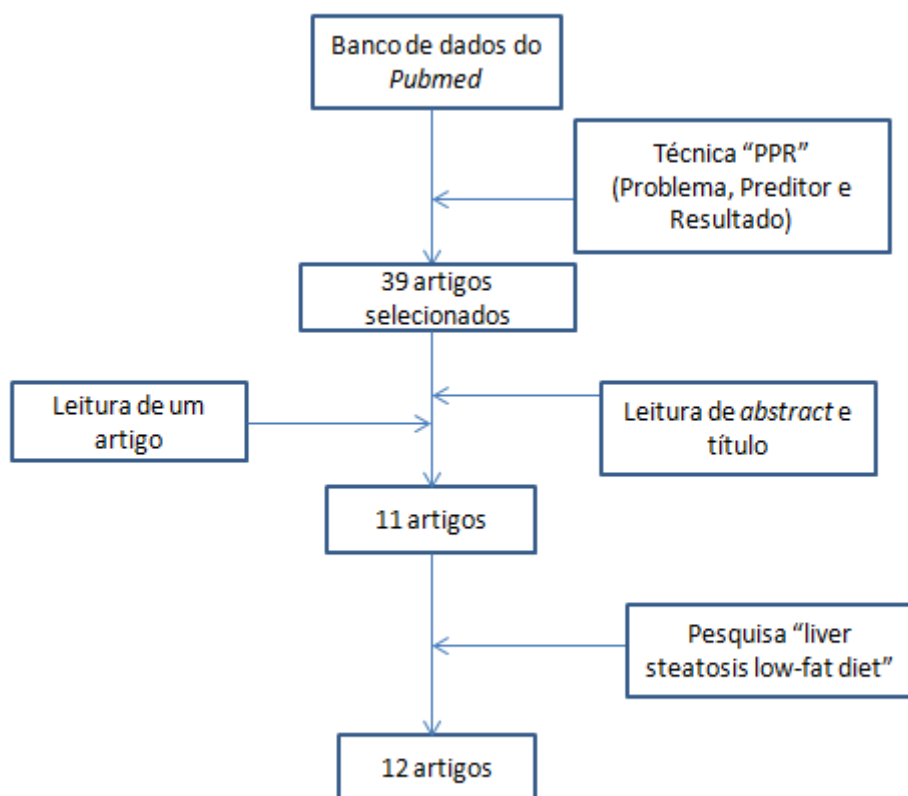
IV.1. Elegibilidade dos estudos para inclusão na revisão sistemática

Foram utilizados artigos do tipo ensaio clínico controlado que apresentaram grupo comparativo com aquele submetido à metformina, e que foram publicados a partir de 2000, sem critérios quanto ao idioma. Os artigos selecionados incluem apenas indivíduos maiores de 18 anos portadores de DHGNA e têm como desfecho principal ou secundário a eficácia da metformina no tratamento da esteatose hepática ou esteato-hepatite, analisada por meio de exames de imagem (Ultrassonografia-US, Tomografia Computadorizada-TC ou Ressonância Magnética-RM), biópsia, ou níveis séricos de transaminases (perfil hepático). Para serem incluídos, os estudos deveriam ter realizado tratamento durante pelo menos 16 semanas.

IV.2. Fontes de Informação e Estratégias usadas para a pesquisa da literatura

Foi utilizado o banco de dados eletrônico do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) para acesso aos artigos relevantes. A estratégia utilizada na pesquisa baseou-se no uso dos termos: (#1) “Adults OR patients”, (#2) NASH OR “Fatty Liver Disease” OR NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) OR Steatohepatitis OR “Liver Steatosis”. Em seguida, (#3) combinaram-se as pesquisas 1 e 2. Depois, foram pesquisados os termos (#4) Metformin AND (Publication Type) Clinical Trial. Por último (#5), combinaram-se as pesquisas (#3) e (#4), totalizando 39 artigos. Destes, 27 foram eliminados após triagem feita por análise de título e abstract e 1 após leitura. O uso da expressão “liver steatosis low-fat diet” permitiu o acesso a mais um artigo. Com isso, ao final da pesquisa e triagem, foram selecionados 12 artigos para revisão sistemática da literatura de caráter qualitativo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma representando método de seleção dos artigos.



V. RESULTADOS

Do total de doze artigos incluídos na revisão sistemática, apenas quatro (33,3%) avaliaram a eficácia da metformina no tratamento da esteato-hepatite não alcoólica. Oito deles (66,6%) se propuseram a investigar se a metformina é eficaz no tratamento da esteatose hepática não alcoólica, estágio mais precoce da DHGNA. Sete estudos (58,3%) analisaram o desfecho principal (eficácia da metformina) baseado em biópsias hepáticas realizadas antes e depois do tratamento. Desses sete, três (42,9%) também utilizaram exames de imagem para análise da eficácia da metformina, sendo que dois (28,6%) realizaram TC e um (14,3%), US. Outros três trabalhos, que não fizeram biópsia nos pacientes, utilizaram exame de imagem para caracterização da esteatose hepática, sendo que um (33,3%) utilizou US, um (33,3%) utilizou TC e o outro Espectroscopia de Prótons por RM (33,3%). Todos os trabalhos valeram-se dos níveis de transaminases para avaliação de perfil hepático antes e depois do tratamento. (Quadros 1; 2,4 e 5 e Tabela 1).

Cinco trabalhos (41,6%) dosaram níveis séricos de adiponectina, um marcador de sensibilidade à insulina, antes e depois do tratamento. Já a proteína C reativa, marcador de inflamação no organismo, foi também dosada em cinco estudos (41,6%), sendo que foram os mesmos que quantificaram adiponectina. O perfil lipídico e o índice de massa corpórea (IMC) foram aferidos em todos os estudos, enquanto o índice de resistência à insulina (HOMA-IR) foi realizado em dez estudos (83,3%).

Quanto aos grupos utilizados como controle para comparação de resultados com o grupo de intervenção (submetido ao tratamento com metformina), 3 estudos (25,0%) introduziram nova dieta ao grupo controle e um deles (8,3%) associou programa de exercícios físicos à dieta no grupo controle. Em quatro estudos (33,3%) a eficácia da metformina foi avaliada por meio da comparação do grupo intervenção com ele próprio. Outros dois estudos (16,6%) utilizaram placebo no grupo controle e dois (15,3%) utilizaram glitazonas (Pioglitazona e Rosiglitazona).

Na análise do desfecho principal (eficácia da metformina no tratamento da DHGNA) em apenas um estudo houve melhora da esteatose hepática avaliada por US; três estudos (25,0%) encontraram redução estatisticamente significativa ($p < 0.05$) dos níveis de ALT e um estudo (8,3%) encontrou redução tanto de ALT quanto de aspartato aminotransferase (AST). Em apenas um estudo (8,3%) houve redução da esteatose hepática avaliada por biópsia.

O número médio de pacientes nos estudo incluídos foi de quarenta e cinco pacientes, sendo que o n máximo foi de setenta e quatro pacientes e o mínimo de quinze pacientes.

Quadro 1. Título, autor/ano e revista de publicação dos artigos incluídos.

Título do Artigo	Autor e Ano de publicação	Revista
The effects of Rosiglitazone, Metformin , and Diet With Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Akiuz et. al 2007	Digestory Disease Science
Metformin superior to low-fat-diet for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis	Baskhkim et. al. 2012	Polskie archiwum medycyny wewnetrzej
Clinical Trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis	Idilman et.al. 2008	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease	Omer et. al. 2010	European Journal of Gastroenterology & Hepatology
Metformin in patients with non -alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial	Haukeland et. al. 2009	Scandinavian Journal of Gastroenterology
Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomizes study	Garinis et. al. 2010	International Journal of Obesity
Effects of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Contents, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 diabetes	Tikkainen et al. 2004	DIABETES

Continuação do Quadro 1.

Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial	Sofer et. al. 2011	Metabolism Clinical and Experimental
Metformin in the treatment of patients with non alcoholic steatohepatitis	Uygun et. al. 2004	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Metformin in the treatment of non alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial	Nair et. al. 2004	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Clinical Trial: pilot study of metformin for the treatment of non alcoholic steatohepatitis	Loomba et. al. 2008	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Pioglitazone, but not metformin, reduces liver fat in Type-2 diabetes mellitus independent of weight changes	Gupta et. al. 2010	Journal of Diabetes Complication

Quadro 2. Tempo de seguimento, número de pacientes e fator de impacto da revista no ano de publicação.

	Tempo de Seguimento	Número de Pacientes	Fator de Impacto da revista
Akiuz et. al	6 meses	47	1.320
Baskhkim et. al	24 semanas	61	1.833
Idilman et.al	48 semanas	74	1.215
Omer et. al.	1 ano	64	1.915
Haukeland et. al	6 meses	48	2.084
Garinis et. al	6 meses	50	4.343
Tikkainen et al	16 semanas	20	8.848
Sofer et. al	4 meses	63	2.264
Uygun et. al	6 meses	36	3.981
Nair et. al.	1 ano	15	3.981
Loomba et. al.	48 semanas	28	1.215
Gupta et. al	16 semanas	51	2.210

Tabela 1. Quantidade de estudos segundo a doença avaliada, método de análise do desfecho e intervenção no grupo controle.

	N (%)
Doença	
- Esteatose hepática	8 (66,6)
- Esteato-hepatite	4 (33,3)
Análise do Desfecho	
- Exames de Imagem	6 (50,0)
- Biópsia	7 (58,3)
- Transaminases	12(100)
Grupo Controle	
-Dieta	3 (25,0)
-Dieta + Atividade física	1 (8,3)
-Próprio Grupo	4 (33,3)
-Placebo	2 (16,6)
-Glitazonas	2 (16,6)

Quadro 4. Método de análise de desfecho utilizado por cada artigo.

	Biópsia	Transaminases	Imagem
Akiuz et. al. 2007	Sim	Sim	Não
Bashkim et. al. 2012	Não	Sim*	Não
Idilman et. al. 2008	Sim	Sim	Não
Omer et. al. 2010	Sim	Sim	Não
Haukeland et. al. 2009	Sim	Sim	Sim(TC)
Garinis et. al. 2010	Não	Sim	Sim (US)
Tikkainen et. al. 2004	Não	Sim	Sim (RNM)
Sofer at. al. 2011	Não	Sim	Não
Uygun et. al. 2004	Sim	Sim*	Sim (US)*
Nair et. al. 2004	Sim	Sim	Não
Loomba et. al. 2008	Sim*	Sim	Sim(RNM/TC)
Gupta et. al. 2010	Não	Sim*	Sim (TC)

* Houve melhora estatisticamente significante após uso de metformina ($p < 0.05$).

Quadro 5. Intervenções aplicadas aos grupos controle de cada estudo.

Estudo	Intervenção no Grupo Controle
Akiuz et. al. 2007	Grupo controle foi o mesmo submetido à Metformina
Bashkim et. al. 2012	Dieta
Idilman et. al. 2008	Dieta e Atividade física
Omer et. al. 2010	Grupo controle foi o mesmo submetido à Metformina
Haukeland et. al. 2009	Placebo
Garinis et. al. 2010	Dieta
Tikkainen et. al. 2004	Rosiglitazona
Sofer et. al. 2011	Placebo
Uygun et. al. 2004	Dieta
Nair et. al. 2004	Grupo controle foi o mesmo submetido à Metformina
Loomba et. al. 2008	Grupo controle foi o mesmo submetido à Metformina
Gupta et. al. 2010	Pioglitazona

VI. DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica é a manifestação hepática da síndrome metabólica, que tem como uma de suas características a resistência à insulina. Com base nesse fato, a metformina é largamente utilizada no tratamento na DHGNA, pois acredita-se que essa droga reduza o acúmulo de lipídios nos hepatócitos e contenha a progressão da doença, uma vez que atua reduzindo a resistência à insulina. Entretanto, embora haja esse racional biológico, ainda não há comprovação científica de que, de fato, a metformina é eficaz para tratar pacientes portadores de DHGNA. O objetivo dessa revisão foi verificar se o uso da metformina efetivamente está associado a uma melhora da DHGNA.

Sabe-se que dislipidemia, obesidade e diabetes tipo II são as principais causas de DHGNA (Akyuz et. al. 2007). Essas alterações estão presentes também na síndrome metabólica, definida como uma constelação de fatores fisiológicos, bioquímicos, clínicos e metabólicos que aumentam o risco de doença aterosclerótica cardiovascular, diabetes mellitus tipo II e mortalidade. A Federação Internacional de Diabetes estima que 25% da população adulta mundial tenha síndrome metabólica. (Kaur et. al. 2014) Os critérios diagnósticos da síndrome metabólica de acordo com a Organização Mundial de Saúde estão no quadro 6. Recentemente, Tarantino et. al. propuseram a inclusão da DHGNA avaliada por US nos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, defendendo que seria um parâmetro mais fidedigno comparado aos critérios laboratoriais.

Quadro 6. Critérios diagnóstico da síndrome metabólica de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1998).

Resistência à insulina	DM II ou Intolerância à glicose associado a 2 dos seguintes:
Peso corpóreo	Relação cintura quadril > 0,90 em homens e > 0,85 em mulheres ou IMC > 30,0 Kg/m ²
Lipídios	Triglicerídeos > 150 e/ou HDL <35mg/dl em homens e <39mg/dl em mulheres
Pressão arterial	>140/90 mm/Hg
Outros	Microalbuminúria: Taxa de excreção urinária > 20mg/min ou razão albumina:creatinina > 30mg/g

A obesidade tem papel preponderante na fisiopatologia da síndrome metabólica. O tecido adiposo não é meramente um estoque de energia que tem como função mobilizar lipídios nos momentos de necessidade. Do contrário, é considerado um órgão endócrino, responsável pela liberação de diversas citocinas, como fator de necros e tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6) e inibidor do fator ativador do plasminogênio 1 (PAI-1); que interagem no organismo e contribuem para o desenvolvimento das alterações presentes na síndrome metabólica, inclusive a resistência insulínica. Devido a esse fato, o objetivo primário do tratamento da síndrome metabólica consiste em perda de peso através de alteração do estilo de vida (dieta e atividade física) e tratamento farmacológico caso não haja melhora com essas medidas. Dentre as drogas utilizada no tratamento da síndrome metabólica está a metformina que, por meio da redução da produção hepática de glicose, contribui para a perda de peso. No entanto, ainda não se sabe a magnitude do efeito da metformina na melhora da DHGNA, que consiste na manifestação hepática da síndrome metabólica e está presente em dois terços dos indivíduos obesos nos EUA (Tarantino et. al. 2013).

Embora a síndrome metabólica já faça parte do vocabulário médico, é importante ressaltar que recentemente essa síndrome vem sendo questionada, por dois motivos principais: (1) são várias as definições e critérios diagnóstico utilizados, e seu valor clínico é questionável e (2) estudos indicam que o risco de eventos cardiovasculares em um portador de síndrome metabólica é o mesmo que aquele obtido com a soma dos componentes da síndrome.

Para melhor comparação entre os estudos, a discussão será realizada de acordo com o tipo de grupo controle dos ensaios clínicos.

VI.1. Grupo controle foi o mesmo submetido à metformina

Esses estudos compararam o grupo tratado com a metformina com o próprio grupo antes do tratamento. Quatro dos trabalhos incluídos nessa revisão se enquadram nessa categoria: Akiuz et. al. 2007; Nair et. al. 2004, Loomba et. al. 2008 e Omer et. al. 2010.

O estudo de Akiuz et. al introduziu 850mg/dia de metformina em 12 pacientes diagnosticados com DHGNA por meio de biópsia ou US. O trabalho teve ainda outros dois grupos: um no qual foi introduzida rosiglitazona 4mg/dia em 11 pacientes, e outro no qual 24 pacientes foram submetidos a dieta e atividade física. Não foi realizada comparação entre os grupos, mas sim em cada grupo individualmente após 6 e 12 meses do início do tratamento. O estudo não recomendou dieta e atividade física aos grupos tratados com medicamentos e, com isso, anulou possíveis efeitos da perda de peso na DHGNA. Como resultado, não houve redução estatisticamente significativa do IMC nem no grupo tratado com metformina nem naquele em que foi introduzida rosiglitazona. Além disso, metformina não melhorou a esteatose avaliada por biópsia em 4 pacientes que a realizaram após tratamento, nem os valores de transaminases. Inversamente, no grupo em que foi introduzida dieta e atividade física, houve redução do IMC e melhora, tanto dos níveis de transaminases quanto da esteatose.

Loomba et. al realizaram estudo piloto em 2008 no qual 26 pacientes portadores de DHGNA utilizaram metformina na dose que variou de 500mg até 2000mg, durante 1 ano. Ao final do estudo, observou-se forte associação entre perda de peso e melhora dos níveis de aminotransferases. O uso de metformina esteve associado a melhora histológica da DHGNA. Além disso, com base nas características histológicas antes e após tratamento, classificou-se os pacientes em dois grupos: respondedores e não respondedores. Observou-se que, dos parâmetros avaliados, os únicos que diferiam entre os dois grupos antes e após o tratamento eram a mudança de peso e IMC, sugerindo portanto, que os efeitos histológicos positivos da metformina no tratamento da DHGNA são mediados pela sua capacidade de reduzir o peso corpóreo.

Nair et. al. também realizaram um estudo piloto em 2004 que introduziu 20mg/kg/dia (máximo de 2g/dia) durante 1 ano para 15 pacientes. Após tratamento houve redução de

peso e IMC, e, até o terceiro mês os níveis de aminotransferases apresentaram redução estatisticamente significativa. Entretanto, ao final do estudo, não houve melhora dos valores de transaminases. Essa variação dos níveis de transaminases ao longo do estudo foi acompanhada por alterações do índice de resistência à insulina (HOMA-IR).

O estudo de Omer et. al. teve a vantagem de ser randomizado em comparação com aqueles descritos acima. Doze meses após uso de 1700mg/dia de metformina, não houve melhora dos níveis de transaminase e grau de esteatose avaliado por biópsia.

Esses estudos apresentaram algumas limitações metodológicas, como o fato de não serem cegos e possuírem reduzido tamanho amostral (n), o que implica em vieses que reduzem seu poder estatístico. Portanto, não podem ser utilizados para afirmar se a metformina é ou não eficaz no tratamento da DHGNA, mas apenas para nortear estudos subsequentes que visem a esclarecer essa questão.

VI.2. Grupo controle foi submetido a dieta ou dieta e atividade física

Quatro dos trabalhos incluídos enquadram-se nesse grupo: Bashkim et. al 2012; Idilman et. al 2008; Garinis et. al 2010 e Uygun et. al 2004.

Bashkim et. al. conduziram estudo em 2012 no qual pacientes foram divididos em dois grupos: um com 35 pacientes em que foram introduzidos 850mg/dia de metformina associada a dieta com pouca gordura, e outro com 26 pacientes submetidos apenas a dieta com pouca gordura. No grupo da metformina, mais pacientes normalizaram ALT em comparação com o grupo controle. Entretanto, no grupo da metformina também se observou redução estatisticamente significativa do HOMA-IR, enquanto que no grupo controle não. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Idilman et. al e Uygun et al. Embora os autores concluam que o uso da metformina durante 6 meses nessa dose seja capaz de normalizar os níveis de ALT, sabe-se que estudo não randomizados, não cegos e com baixo número amostral apresentam baixa capacidade de estabelecer uma relação de causalidade e está sujeito a vieses de confundimento. Por exemplo: pelo fato de estarem tomando metformina, é possível que os pacientes do grupo intervenção nesse estudo tenham se dedicado mais a atividade físicas e dieta e isso tenha contribuído para normalização dos níveis de ALT.

O estudo de Garinis et. al. apresentou metodologia semelhantes aos trabalhos descritos acima: em um grupo foi introduzida metformina 1000mg/dia associada a dieta hipocalórica, enquanto no outro grupo apenas dieta hipocalórica foi recomendada, durante 6 meses. Entretanto, nesse estudo os pacientes foram selecionados e randomizados aleatoriamente nos grupos. Após 6 meses de tratamento em ambos grupos houve redução estatisticamente significativa do IMC, sendo que no grupo da metformina essa redução foi mais pronunciada. Além disso, apenas no grupo da metformina houve melhora da resistência à insulina, avaliada por meio do índice HOMA-IR e glicemia. Não houve redução de transaminases em nenhum dos grupos. À US, no grupo da metformina 25% dos pacientes apresentaram melhora da DHGNA após tratamento, enquanto que no grupo controle essa proporção foi de 24% dos pacientes. Após análise de regressão logística, não houve associação entre melhora do esteatose avaliada por US e variáveis como gênero, idade, circunferência abdominal, IMC, pressão arterial, glicemia e resistência insulínica.

Nesses estudos, embora metformina não tenha sido superior a dieta no tratamento da DHGNA, seu uso acarretou em melhora de parâmetros metabólicos. É possível que a longo prazo esses efeitos benéficos da metformina resultem em melhora mais pronunciada da DHGNA.

VI.3. Grupo controle foi submetido a tratamento com glitazonas

Os estudos de Tikkainen et. al. 2004 e Gupta et. al 2010 serão discutidos nesse tópico. Esses trabalhos assemelham-se aqueles discutidos no tópico VI.I. Entretanto, foram separados daquele para melhor comparação entre os efeitos das glitazonas e metformina no tratamento DHGNA.

As glitazonas são medicamentos agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama, e atuam como sensibilizadores à ação da insulina nos tecidos periféricos (Tikkainen et. al. 2004). Devido a essa ação, são drogas potencialmente benéficas no tratamento da DHGNA.

Tikkainen et. al realizaram estudo duplo-cego que contou com 20 pacientes randomizados e alocados em dois grupos: 11 fizeram uso 1g/dia de metformina e 9 fizeram uso de 4mg/dia de rosiglitazona, durante 16 semanas. Ao final do estudo metformina esteve associada a redução de peso, circunferência abdominal, glicemia e hemoglobina

glicada (HbA_{1c}). Rosiglitazona foi associada a redução glicêmica e de HbA_{1c}. Metformina não esteve associada a redução de ALT nem gordura hepática, enquanto rosiglitazona sim. Esses resultados sugerem que rosiglitazona atua melhorando DHGNA por meio de mecanismos que vão além da perda de peso. Embora o estudo tenha sido duplo-cego e randomizado, apresentou número amostral muito reduzido e baixo tempo de seguimento e isso pode ter gerado resultados que não condizam com a realidade.

O estudo de Gupta et. al. realizado em 2010, durante 16 semanas, apresentou resultados que corroboraram aqueles encontrados por Tikkinen et. al. O uso de metformina esteve associado a melhora dos níveis de ALT e perda de peso, mas não da esteatose avaliada por TC. Já no grupo submetido a pioglitazona, além de haver redução de ALT, houve também melhora da esteatose analisada por TC, mesmo sem perda de peso estatisticamente significativa.

VI.4. Grupo controle utilizou placebo

Nesse grupo estão os trabalhos com maior poder para afirmar se a metformina é ou não eficaz no tratamento da DHGNA. Ao randomizar os pacientes e utilizar o placebo, garante-se que os resultados não sejam atribuídos a diferenças entre os grupos. Dois dos trabalhos satisfazem esse critério: Haukeland et. al. 2009 e Sofer et. al 2011.

Haukeland et. al. realizaram estudo duplo-cego em 4 centros na Noruega durante 6 meses. Tanto o grupo controle como o grupo intervenção tinham 24 pacientes. A dose inicial foi de 500mg/dia e foi elevada até um máximo de 2500mg/dia ou até 3000mg/dia caso o paciente tivesse mais do que 90kg. Ao final do estudo, o uso de metformina esteve associado a melhora dos níveis de aminotransferases, porém essa melhora não foi superior àquela que ocorreu no grupo placebo. A análise histológica também revelou que metformina não foi superior ao placebo, embora em ambos os grupos tenha ocorrido redução da esteatose. A análise por TC ao final do estudo revelou que ambos os grupos obtiveram melhora da esteatose, porém sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Metformina foi superior ao placebo na redução do peso, glicemia, colesterol total e LDL-colesterol mas não na melhora da resistência à insulina. Os resultados encontrados por Haukeland et. al. vão de encontro aqueles de Bashkim et. al., já que eles divergiram quanto ao benefício do uso da metformina na redução de transaminases. É provável que

as conclusões de Haukeland et. al. reflitam melhor a realidade, já que o desenho do estudo favorece a obtenção de resultados mais confiáveis.

Sofer et. al fizeram estudo duplo-cego e randomizado durante 4 meses. Em relação ao estudo de Haukeland et. al, esse estudo foi menos abrangente pois não analisou desfecho por meio de biópsia ou exame de imagem. Ao final do estudo, metformina não esteve associada a redução de transaminases.

VI.5. Considerações Gerais

Analisados conjuntamente os estudos incluídos na revisão sistemática não permitem afirmar definitivamente se metformina é superior a placebo, pioglitazonas e dieta e atividade física no tratamento da DHGNA. Naqueles trabalhos em que houve redução da DHGNA avaliada por níveis de transaminases, exame de imagem ou biópsia, é possível que o efeito tenha decorrido de outras variáveis (principalmente perda de peso), que confundiram o desfecho, tornando difícil o estabelecimento de causalidade entre o uso de metformina e a melhora da DHGNA. O estudo de Haukeland et. al., embora tenha a metodologia mais adequada dentre todos estudos analisados - pois foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e multicêntrico - apresentou baixo tempo de seguimento e baixo número amostral, e isso pode ter afetado sua validade externa, de modo que seus resultados talvez não possam ser aplicados à população portadora de DHGNA.

VII. CONCLUSÕES

Ainda não há estudos com suficiente poder estatístico para afirmar definitivamente se a metformina é ou não eficaz no tratamento da DHGNA. Contudo, os estudos que foram realizados até o momento sugerem que metformina não é superior a placebo, pioglitazona ou programa de dieta e atividade física. Os benefícios atribuídos a metformina parecem ser decorrentes de seu efeito na perda de peso, e podem derivar de variáveis confundidoras. Mais estudos, com maior poder estatístico, são necessários para que essa questão possa ser elucidada completamente.

VIII. SUMMARY

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), the most common cause of asymptomatic elevation of transaminas, is the liver manifestation of the metabolic syndrome, and may progress to more severe disease. The treatment of this condition is still not very specific. Involves both changes in lifestyle as use of nonspecific medications and currently there is not enough scientific evidence to suggest which drug is more effective.

Objective: To evaluate the efficacy of metformin in nonalcoholic fatty liver disease in adults.

Methods: Systematic review of randomized controlled trials in the database PubMed to evaluate the efficacy of metformin in NAFLD through objective parameters.

Results: Of the 12 articles included in the systematic review, in just one use of metformin was associated with improvement of hepatic steatosis on ultrasound. Three showed a statistically significant reduction in transaminase levels, while one in the group treated with metformin showed improvement of hepatic steatosis in histological analysis.

Discussion: Analyzed according to the control group, the studies suggest that metformin is not superior to placebo, pioglitazone or diet and physical activity for the treatment of NAFLD. When beneficial effect occurs after metformin, it is associated with significant loss of body weight.

Conclusion: There is currently no sufficient data to conclude on the effectiveness of metformin in NAFLD. More studies with greater statistical power are needed to elucidate this issue.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Akyuz F, Demir K, Ozdil S, et. al. The effects of Rosglitazone, Metformin, and Diet with Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digest Dis sci.* 2007; 52: 2359-67.

2-Bashkim R, Demiraj V, Babameto A, Sema K, Malaj V. Metformin superior to low – fat diet for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Pol Arc Med.* 2012; 122(1):68-71.

3-Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(5): 1082-90.

4-Garinis G, Fruci B, Mazza A et. al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obesity.* 2010; 34; 1255-64

5-Gupta A, Bray G, Greenway F, et al. Pioglitazone, but not metformin, reduces liver fat in type-2 diabetes mellitus independent of weight changes. *J diabetes complicat.* 2010; 24(5): 289-96.

6-Haukeland J, Konopski Z, Eggesbo H et. al.. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomizes, controlled trial. *Scand J Gastroentero.* 2009; 44:853-60.

7-Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et. al. Clinical Trial: insulin-sensitizing may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 200-8.

8-Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943-62

9-Loomba R, Lutchman G, Kleiner D, et al. Clinical trial: Pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment pharmacol Ther.* 2008; 29: 172-82.

10-Nair S, Diehl A, Wiseman M , et al. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(1): 23-8

11-Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, et. al. Efficacy of insulin-sensitizing in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroen Hepat.* 2010; 22: 16-23.

12-Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z, et. al. Relation Between augmentation index and adiponectin durin one year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11:61.

13-Sofer E, Boaz M, Matas Z, et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease : a randomized placebo controlled trial. *Metabolism.* 2011; 60(9): 1278-84.

14-Tarantino G, Finelli C, et. al. Pathogenesis of hepatic steatosis: The link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroentero.* 2013; 19(40): 6735-43.

15-Tarantino G, Finelli C, et. al. What about noc-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroentero.* 2013; 19(22): 3375-84.

16-Tikkainen M, Hakkinen A, Korsheninnikova E et. al. Effects of Rosiglitazone on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: 2169-76.

17-Uygun A, Kadaifci A, Isik A et. al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 537-44.