

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Abordagem Terapêutica no Fígado Gordo Não Alcoólico

Carla Patrícia Nóbrega Rodrigues

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagem Terapêutica no Fígado Gordo Não Alcoólico

Carla Patrícia Nóbrega Rodrigues

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Cecília Rodrigues, Professora Catedrática

2019

Resumo

A doença do fígado gordo não alcoólico tem como definição a acumulação excessiva de gordura no tecido hepático e abrange a esteatose simples e a esteato-hepatite não alcoólica. Por sua vez, esta última está associada a pior prognóstico e inclui dano e morte celular, inflamação e fibrose hepática. Esta patologia está fortemente associada à síndrome metabólica, e a prevalência de ambas tem sido cada vez maior, prevendo-se que seja a principal causa de transplante hepático.

Após confirmação do diagnóstico, a primeira abordagem terapêutica consiste na alteração do estilo de vida, com adoção de uma dieta mais saudável e equilibrada, aumento da prática de atividade física e uma perda de peso gradual. No entanto, esta prática acaba muitas vezes por não surtir efeito, já que não há uma boa adesão por parte dos doentes. Desta forma, a opção terapêutica mais adequada consiste na conjugação de medidas não farmacológicas com farmacológicas. Estas últimas têm como objetivo principal tratar os componentes da síndrome metabólica que podem estar presentes, e atuar sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença, como stress oxidativo, morte celular, inflamação e fibrose.

Muita tem sido a investigação acerca desta doença e do seu tratamento, porém ainda nenhum fármaco demonstrou eficácia suficiente para ser aprovado como terapêutica específica. Assim sendo, ainda são necessários mais estudos, nomeadamente no que respeita aos fatores de risco associados às diferenças nos prognósticos e à fisiopatologia, para que sejam descobertos novos alvos terapêuticos e implementado um tratamento eficaz e individualizado.

Palavras-chave: doença de fígado gordo não alcoólico; esteato-hepatite não alcoólica; tratamento da doença de fígado gordo não alcoólico.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is defined as an excessive accumulation of fat in liver tissue, and covers simple steatosis and non alcoholic steatohepatitis. On its turn, the last is associated with a worse prognosis, which includes damage and cell death, inflammation and liver fibrosis. This condition is strongly associated with the metabolic syndrome, and the prevalence of both of these conditions has been increasing, being expected to become the main cause for liver transplantation.

After the diagnosis is confirmed, the first therapeutic approach is to change the lifestyle, adopting a healthier and more balanced diet, increase physical activity and gradual weight loss. However, these measures often have no effect, as there is no proper compliance from the patient. Thus, a more adequate therapeutic option is the combination of non-pharmacological measures with drugs. The main aim is to treat the components of the metabolic syndrome that may be present, and to act on the pathophysiological factors of the condition, such as oxidative stress, cell death, inflammation and fibrosis.

There has been a lot of research into this disease and its treatment, but no treatment has yet shown sufficient efficacy to be approved as specific therapy. Therefore, much research is still needed on the risk factors associated with differences in prognosis and pathophysiology to find new therapeutic targets and implement an efficacious and individualized treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Agradecimentos

Com a execução desta monografia concluo o meu percurso como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Foi uma caminhada longa, intensa e desafiante, porém extremamente gratificante.

Primeiramente, quero agradecer à Professora Doutora Cecília Rodrigues pela sua disponibilidade, conhecimentos e conselhos prestados, bem como pela simpatia na orientação desta dissertação.

Um agradecimento muito especial aos meus pais, Martinho e Benvinda, ao meu irmão Victor, esposa e restante família, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram incondicionalmente durante todas as etapas da minha vida. A eles devo toda a força e determinação. Foram o pilar que me ajudou a enfrentar vários obstáculos e a cumprir os objetivos a que me propus. Mesmo estando longe, fizeram de tudo para que eu vos sentisse sempre por perto.

Quero também agradecer aos meus amigos mais próximos. Leonardo, Gerardo, Sara, Joana, Filipa, Marta, Carolina, Luís, Bernardo e Catarina, obrigada pelo auxílio constante, amizade, carinho e lealdade. Foram o meu apoio e sem dúvida que são a família que tenho deste lado.

E, por fim, quero agradecer aos meus amigos e colegas da Faculdade de Farmácia, por todos os momentos que me proporcionaram ao longo do meu percurso académico, pelo companheirismo e compreensão.

Abreviaturas

AG – Ácidos gordos

AGLs – Ácidos gordos livres

AGPI – Ácidos gordos polinsaturados

AG- ω 3 – Ácidos gordos ómega-3

AG- ω 6 – Ácidos gordos ómega-6

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

ASK1 – *Apoptosis signal-regulating kinase 1*

AST – Aspartato aminotransferase

BH – Biópsia hepática

BHC – *Ballooning* hepatocelular

CAP – *Controlled attenuation parameter*

CB – Cirurgia bariátrica

CCR2/CCR5 – *C-C chemokine receptor types 2 and 5*

CEH – Células estreladas hepáticas

CHC – Carcinoma hepatocelular

CK – Células de *Kupffer*

CK18 – Citoqueratina 18

CREBP – *Carbohydrate response element-binding protein*

DFGNA – Doença de fígado gordo não alcoólico

DHA – Ácido docosa-hexanoico

DHC – Doenças hepáticas crónicas

DMT2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EC – Ensaios clínicos

EHNA – Esteato-hepatite não alcoólica

EPA – Ácido eicosapentanoico

ERM – Elastografia por ressonância magnética

ERO – Espécies reativas de oxigênio

ES – Esteatose simples

ET – Elastografia transitória

EV – Estilo de vida

FGF19 – Fator de crescimento 19 dos fibroblastos

FGF21 – Fator de crescimento 21 dos fibroblastos

FXR – *Farnesoid-X Receptor*

FH – Fibrose hepática

GCKR – *Glucokinase regulator*

GGT – Gama-glutamil transferase

GLP-1 – *Glucagon-like peptide 1*

HDL – Lipoproteína alta intensidade

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

HTA – Hipertensão arterial

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa intensidade

LDN – Lipogénese *de novo*

MBOAT7 – *Membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7*

miRNA – microRNA

OAG – Oxidação de ácidos gordos

PDFF – *Proton density fat fraction*

PNPLA-3 – *Palatin-like phospholipase domain-containing protein-3*

PPAR – *Peroxisome proliferator-activated receptor*

pSWE – Elastografia de ondas de cisalhamento pontual

RE – Retículo endoplasmático

RI – Resistência à insulina

RMN – Ressonância magnética nuclear

RNA – Ácido ribonucleico

SCD1 – *Stearoyl coenzyme A desaturase I*

SI – Sensibilidade à insulina

SM – Síndrome metabólica

SO – Stress oxidativo

SREBP-1c – *Sterol-regulatory element binding protein-1c*

SRM – Espetroscopia por ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

TGF- β – *Transforming growth factor beta*

TGs – Triglicéridos

TH – Transplante hepático

TM6SF2 – *Transmembrane 6 superfamily member 2*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TZD – Tiazolidinedionas

UDCA – Ácido ursodesoxicólico

US – Ultrassonografia

VIT E – Vitamina E

VLDL – *Very low density lipoproteins*

2D-SWE – Elastografia de onda de cisalhamento 2D

β -OX – Beta-oxidação

Índice

1	Introdução	11
2	Materiais e Métodos.....	14
3	Doença de Fígado Gordo Não Alcoólico	15
3.1	Epidemiologia.....	15
3.2	Causas/Fatores de Risco	16
3.3	Fisiopatologia	19
3.4	Sinais e Sintomas Clínicos	23
3.5	Diagnóstico	23
3.6	Tratamento.....	25
3.6.1	Medidas não farmacológicas	26
3.6.1.1	Dieta.....	26
3.6.1.2	Atividade física	27
3.6.1.3	Cirurgia bariátrica.....	28
3.6.1.4	Transplante hepático.....	28
3.6.2	Medidas farmacológicas	29
3.6.2.1	Metformina.....	30
3.6.2.2	Tiazolidinedionas	31
3.6.2.3	Agonistas do <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>	32
3.6.2.4	Agonistas do <i>Farnesoid-X Receptor</i>	33
3.6.2.5	Análogos dos fatores de crescimento 19 e 21 dos fibroblastos.....	33
3.6.2.6	Ácido ursodesoxicólico.....	34
3.6.2.7	Análogos do <i>Glucagon-like Peptide 1</i>	34
3.6.2.8	Estatinas	35
3.6.2.9	Inibidores da <i>Stearoyl Coenzyme A Desaturase 1</i>	35
3.6.2.10	Ácidos gordos polinsaturados	36
3.6.2.11	Vitamina E	36
3.6.2.12	Inibidores das caspases	37
3.6.2.13	Inibidores da <i>Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1</i>	37
3.6.2.14	Antagonistas dos <i>C-C Chemokine Receptor Types 2 and 5</i>	37
4	Discussão e Conclusões	41
5	Referências Bibliográficas	43

Índice de Figuras:

Figura 1 - Progressão da Doença de Fígado Gordão Não Alcoólico	12
Figura 2 – Fatores que influenciam o aparecimento de DFGNA (adaptado de (28))	21
Figura 3 – Fatores que influenciam o progresso da esteatose para EHNA (adaptado de (28))	22
Figura 4 – Atuais alvos terapêuticos para EHNA (adaptado de (10)).....	30

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Principais variantes genéticas associadas a DFGNA (adaptado de (24,25)).....	18
Tabela 2 – Ensaios clínicos de fase III para o tratamento de EHNA (adaptado de (14)).....	39
Tabela 3 – Ensaios clínicos de fase II para o tratamento de EHNA (adaptado de (14)).....	40

1 Introdução

A doença de fígado gordo não alcoólico (DFGNA) é definida pela acumulação excessiva de gordura no fígado, e inclui um espectro de disfunção metabólica hepática desde esteatose simples (ES) a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA).(1–3) De forma a melhor definir esta patologia, devem ser excluídas possíveis causas secundárias da acumulação lipídica, tais como o consumo excessivo de álcool (superior a 10 g/dia na mulher e a 20 g/dia no homem), o uso a longo prazo de fármacos esteatogénicos, a ocorrência de hepatite C, doenças hereditárias ou outras.(2,4)

A DFGNA é histologicamente definida pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, sendo que em cerca de 20 a 25% dos doentes a esteatose agrava-se para EHNA.(4–6) Esta caracteriza-se, normalmente, pela presença de esteatose, inflamação e *ballooning* hepatocelular (BHC). No entanto, podem estar presentes *Mallory-Denk bodies*, bem como fibrose hepática (FH). Contrariamente a DFGNA, a ES é relativamente benigna, pode ser reversível e engloba esteatose com ou sem presença de BHC e inflamação.(1,5,7)

Estando a tornar-se numa das principais causas de doenças hepáticas pelo mundo, a DFGNA tem sido cada vez mais prevalente como consequência da epidemia global da diabetes *mellitus* (DM) e da obesidade.(2,8) Este crescimento fez com que a EHNA, associada à fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), se tenha tornado a segunda causa mais comum de cancro do fígado a necessitar de transplante hepático (TH).(9,10) É, também, de relevância salientar que cerca de 20% dos casos de EHNA apresenta risco de progredir para cirrose.(11) Assim, na DFGNA, pode haver uma evolução de EHNA para FH, cirrose e CHC (**Figura 1**). (2,12)

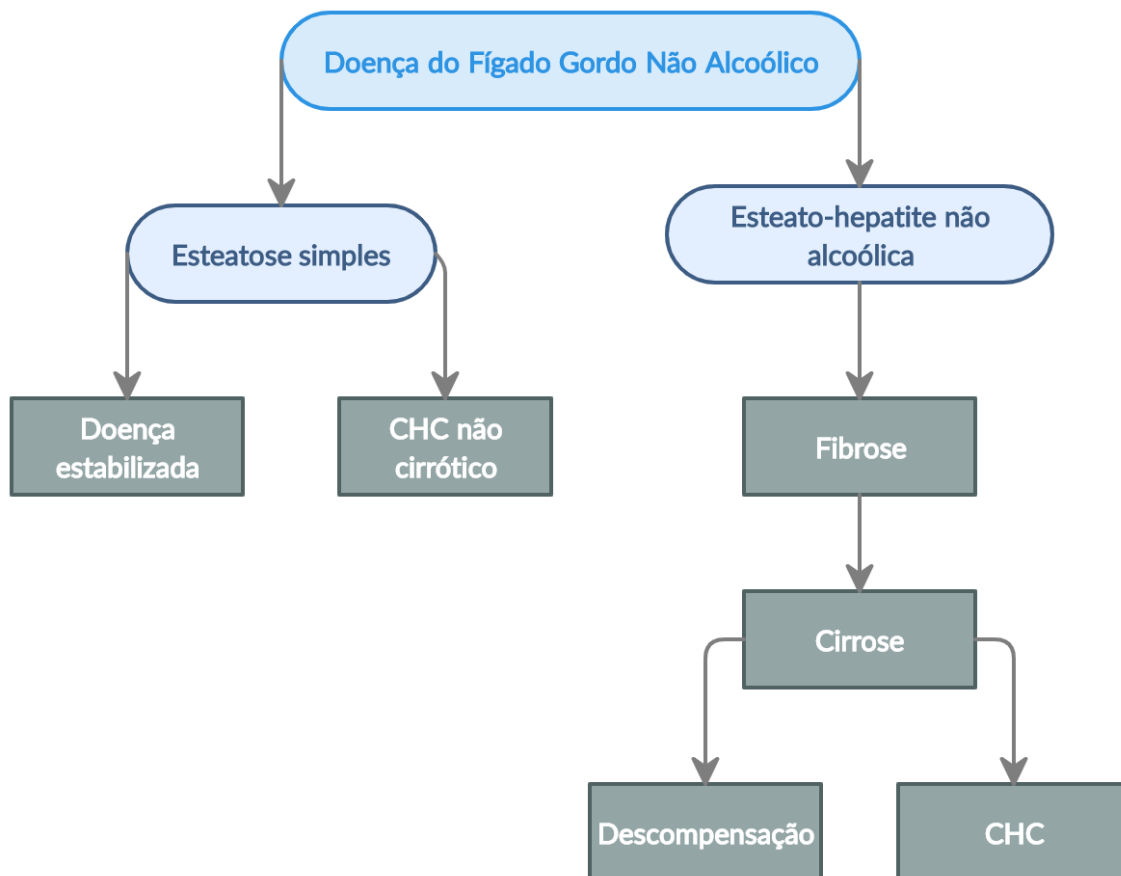


Figura 1 - Progressão da Doença de Fígado Gordo Não Alcoólico

A DFGNA está fortemente associada à síndrome metabólica (SM), representando esta o maior fator de risco para DFGNA, assim como para EHNA. Esta síndrome é definida como a combinação da existência de resistência à insulina (RI), obesidade, dislipidemia, hiperglicémia e hipertensão arterial (HTA).(8,13,14)

O diagnóstico é normalmente realizado a partir dos níveis séricos de transaminases hepáticas e de exames imagiológicos, tais como tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (US) e ressonância magnética nuclear (RMN).(4,15) No entanto, estes métodos não refletem da melhor forma a histologia hepática destes doentes, sendo a biópsia hepática (BH) o procedimento mais confiável na deteção e diferenciação de ES de EHNA.(4,5,9) Como impedimento para a realização recorrente de BH, refere-se a sua natureza invasiva, mas também a baixa aceitação por parte do doente, devido ao risco associado e ao elevado custo.(9,16) Desta forma, é possível afirmar que há uma necessidade crescente em desenvolver novos métodos de diagnóstico não invasivos (MDNI), de forma a

melhor identificar o risco e o prognóstico, avaliar a progressão da doença, e prever a resposta às intervenções terapêuticas.(4,5,16)

O tratamento de DFGNA consiste, como terapêutica de primeira linha, numa opção não farmacológica, que se baseia em alterações da dieta e do estilo de vida (EV). Há uma associação direta entre esta patologia e um EV pouco saudável, por isso é recomendada a adoção de uma dieta equilibrada, a prática de atividade física, e a perda de peso.(4,9,17) No entanto, não há uma boa adesão a longo prazo por parte dos doentes, o que faz com que seja necessário reconsiderar uma possível abordagem farmacológica complementar, mesmo não existindo terapêutica específica aprovada.(5,17) Como parte do tratamento desta patologia, é também recomendada a monitorização e gestão das patologias associadas a DFGNA.(9,17)

Atualmente, vários fármacos encontram-se em fases finais de ensaios clínicos (EC), por isso prevê-se que nos próximos anos, com o aumento estimado da prevalência de DFGNA, haja um desenvolvimento de MDNI, bem como de terapêutica dirigida. (10,12)

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica de conceitos inerentes à DFGNA, bem como à sua terapêutica farmacológica e não farmacológica. Este trabalho pretende, então, dar ênfase não só às abordagens farmacológicas não dirigidas existentes, mas também aos fármacos experimentais que se encontram atualmente em fase III de ensaios clínicos. Assim, é também pretendida a exposição das adversidades atuais da terapêutica dirigida, bem como de MDNI promissores.

2 Materiais e Métodos

Ao longo da identificação de estudos que abordassem a temática da presente monografia, realizou-se uma revisão da literatura através da consulta das bases de dados eletrónicas *Pubmed* e Biblioteca do conhecimento *online (B-on)*. Esta recolha de informação foi realizada num período compreendido entre março de 2019 e agosto de 2019. Decorrente dessa pesquisa, foram seleccionados um total de 62 artigos para a elaboração da monografia.

Sempre que possível foram incluídos artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, todos redigidos em língua inglesa, e foi dada preferência a revisões sistemáticas de literatura.

3 Doença de Fígado Gordo Não Alcoólico

3.1 Epidemiologia

Os resultados obtidos nos estudos de prevalência da DFGNA indicam que há uma grande variação da mesma pelo mundo, com uma taxa global estimada de cerca de 24%. No entanto, esta prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos (aumento de 10% de 2005 a 2010), ocorrendo de forma paralela com o aumento da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2).(8,12) O mesmo tem ocorrido com EHNA, apresentando atualmente uma prevalência global estimada de 3 a 5%, dos quais cerca de 10 a 15% evoluiu para cirrose hepática.(8)

A taxa de prevalência mais alta encontra-se presente na América do Sul (31%) e Médio Oriente (32%), sendo no continente africano a taxa mais baixa (14%).(8) Foi comprovada que esta oscilação varia de acordo com a etnia da população em questão, já que a DFGNA prevalece na população hispânica, seguida dos caucasianos e, por fim, nos afroamericanos. Estes dados sugerem, então, um papel fundamental da matriz genética e epigenética no país de origem.(8,18)

A DFGNA está fortemente associada à SM, o que faz com que os doentes tenham comorbilidades metabólicas com grande frequência. Na população de doentes com DFGNA, 42% apresenta esta síndrome, 69% tem dislipidemia, 23% tem DMT2, 51% é obeso e 39% tem HTA.(12) Em crianças, a taxa de obesidade aumentou cerca de 12% de 1960 para 2010, e com esse crescimento há também um aumento do risco de adquirir doenças hepáticas, como a DFGNA. Estudos indicam que por uma unidade de índice de massa corporal (IMC) adquirida acima do limite do normal, há um aumento de 5% deste mesmo risco.(8)

As complicações hepáticas são muito comuns nos doentes com DFGNA, e a mortalidade relacionada com o fígado encontra-se entre as três principais causas de morte. A presença de apenas um componente da SM aumenta o risco de mortalidade para o dobro, porém a doença cardiovascular é a causa de morte mais comuns nos doentes com DFGNA e EHNA (5 a 10%).(12,18)

Estima-se que nos próximos anos haja um aumento dos casos de doença hepática e de mortalidade relacionada com o fígado. Está previsto um aumento da prevalência de EHNA de 15 a 56%, com um maior número de casos aos 55 – 59 anos.(12) A prevalência da DFGNA é avaliada através dos diversos métodos de diagnóstico existentes, porém quando tem por base

biomarcadores séricos pode haver uma desvalorização da verdadeira prevalência, contrariamente às pesquisas que utilizam US ou RMN.(8)

3.2 Causas/Fatores de Risco

Devido à sua ampla associação bidirecional, a DFGNA tem como principais fatores de risco os componentes da SM, dos quais se destaca a DMT2, dislipidemia, HTA, RI e a obesidade, predominantemente abdominal.(14,19) Apesar de esta ser a característica mais importante, também surgem casos de DFGNA em doentes não obesos (10 a 20% dos americanos e europeus). Os maiores grupos de risco para desenvolvimento desta patologia são os indivíduos com DMT2 e obesidade, já que aproximadamente dois terços destes apresenta esteatose hepática.(8,19)

Mesmo sendo considerada a expressão hepática da SM, existem outros fatores que condicionam a presença de DFGNA, tais como fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Estes últimos compreendem principalmente a atividade física, os hábitos alimentares, o possível consumo de álcool e os fatores socioeconómicos, havendo também uma interação com a predisposição genética.(8,19) Outros fatores que podem estar presentes são as disfunções endócrinas (hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos), as doenças autoimunes, as infeções virais crónicas (hepatite C), o uso de alguns fármacos e a idade (a partir dos 50 anos).(12,20–22) Importa salientar que a presença de fatores de risco faz com que exista um aumento da gravidade de DFGNA, bem como da probabilidade de ocorrer evolução para fibrose, cirrose e CHC.(23)

Tal como foi referido, a ampla interação entre os fatores ambientais e genéticos pode alterar a suscetibilidade à DFGNA, o progresso da mesma, e até mesmo a eficácia do tratamento.(24,25) O grau de parentesco representa um elemento importante no possível risco de aparecimento desta patologia, conferindo um risco mais acentuado, bem como indivíduos que sejam homozigóticos para determinados alelos.(23–25) São 4 os principais genes que apresentam variações genéticas associadas ao desenvolvimento da DFGNA (**Tabela 1**), dos quais se destaca os referidos de seguida.(24–26)

O gene *palatin-like phospholipase domain-containing protein-3* (PNPLA-3), principal determinante genético associado à patologia, codifica a proteína adiponutrina.(23–25) Esta é uma lipase que permite a hidrólise dos triglicéridos (TGs), encontrando-se expressa no tecido hepático e adiposo.(25) A variante mais comum do gene PNPLA-3 é o polimorfismo *single*

nucleotide rs738409 C>G, que provoca a substituição de isoleucina por metionina na posição 148 do gene (variante I148M).(24,25) Esta substituição está consideravelmente associada a um aumento da esteatose hepática, já que induz a acumulação de TGs no fígado por efeito da perda da atividade enzimática e suspensão da sua normal hidrólise.(23–25) A variante proporciona, também, níveis mais baixos de adiponectina circulante, proteína que teria efeito anti-inflamatório, o que assim confere maior suscetibilidade a DFGNA.(23,26) Estudos indicam que a deleção de PNPLA-3 não causa alteração do fenótipo, porém *overexpression* e *knock-in* das mutações gera um aumento do teor de gordura hepática.(23,24) A partir deste ponto, há a suposição de que a *downregulation* da mutação I148M pode vir a ser um alvo terapêutico para a DFGNA.(23,24)

O gene *transmembrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2) codifica uma proteína de função desconhecida, e possui grande expressão no tecido hepático e intestinal.(26) Está envolvido no metabolismo lipídico, bem como na secreção de *very low density lipoproteins* (VLDL).(23–25) A variante mais comum é o polimorfismo rs58542926 C>T, que causa a substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 167 (variante E167K).(24,26) Esta variante está associada à perda da função normal, resultando no aumento de TGs hepáticos e no decréscimo de lipoproteínas em circulação.(23–25) Estudos demonstraram que esta mutação está mais prevalente em doentes com excesso de peso, e que os portadores de E167K têm associado um risco cardiovascular, porém inferior ao risco de adquirir DFGNA.(23,24,27)

O gene *glucokinase regulator* (GCKR) codifica uma proteína que controla a lipogénese *de novo* (LDN) e os níveis de glucose nos hepatócitos.(23–25) A sua variante é o polimorfismo rs1260326 (P446L), que regula negativamente a glucocinase na passagem de glucose a frutose-6-fosfato.(23–25) Isto resulta numa diminuição do nível sérico de glucose e insulina, associada, porém, a um acréscimo da produção de malonil-CoA, que vai proporcionar a acumulação de gordura hepática, sendo utilizado como substrato para a lipogénese hepática e como bloqueio da beta-oxidação (β -OX) dos ácidos gordos (AG).(23–25) Por fim, estudos afirmam que o impacto desta mutação é maior em doentes não obesos, do que na população obesa.(25)

O gene *membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7* (MBOAT7) codifica uma proteína envolvida no metabolismo fosfolipídico e tem como variante o polimorfismo rs641738 C>T.(24,25) Esta variante está associada ao aumento de gordura hepática, bem como ao conseqüente aumento do risco de DFGNA.(24,25)

Tabela 1 – Principais variantes genéticas associadas a DFGNA (adaptado de (24,25))

Gene	Função	Variante genética	Fenótipo
PNPLA-3	Modificar as gotículas lipídicas	rs738409	↑ DFGNA, EHNA, fibrose, CHC
TM6SF2	Secreção de VLDL	rs58542926	↑ DFGNA, EHNA, fibrose
GCKR	Regulação da LDN	rs1260326	↑ DFGNA, EHNA, fibrose
MBOAT7	Metabolismo fosfolipídico	rs641738	↑ DFGNA, fibrose, CHC

Os fatores epigenéticos, alterações reversíveis, abrangem as metilações no ácido desoxirribonucleico (DNA), modificações nas histonas e expressão anormal de microRNA (miRNA).(24,25,28) Estes fatores epigenéticos de risco associam-se aos restantes, de forma a conferir ao indivíduo maior suscetibilidade a DFGNA, podendo resultar como novos indicadores moleculares.(24,25,28) As metilações no DNA ocorrem com a introdução de um grupo metilo à citosina que, quando anormal, promove uma expressão génica incomum e aumento da probabilidade de ocorrência de CHC associado a DFGNA.(25,28) Já as modificações nas histonas, tais como as acetilações e desacetilações, podem proporcionar o desenvolvimento de RI e de DMT2, ambos fatores associados a DFGNA.(25,28) Por fim, o último fator epigenético a salientar é a expressão de miRNA, que faz parte da regulação da expressão genética, e que interfere em inúmeros processos da atividade celular, como a tradução de proteínas, proliferação celular, apoptose, inflamação, stress oxidativo (SO) e metabolismo.(25,29) O miRNA-122 é o mais comumente descrito como estando envolvido na DFGNA, e apresenta um papel muito importante no metabolismo glucídico e lipídico, o que influencia o possível aparecimento de EHNA e a consequente progressão da patologia.(24,29,30) Estudos indicam que a expressão de miRNA representa um potencial biomarcador para a DFGNA, já que poderia auxiliar no diagnóstico precoce e na monitorização da progressão da doença.(25,28,30)

3.3 Fisiopatologia

É conhecido que a DFGNA está fortemente associada à RI, que por sua vez está correlacionada com a obesidade e o aumento da massa gorda.(31) Este acréscimo de gordura deve-se à acumulação de TGs nos hepatócitos, resultante de um desequilíbrio entre a taxa de síntese/captação e a de saída/oxidação de ácidos gordos livres (AGLs) do fígado.(31,32) Simultaneamente com a lipólise desregulada do tecido adiposo, com mobilização dos AGLs para o tecido hepático, verifica-se também um aumento da lipogénese e LDN, com uma reduzida oxidação dos AGLs.(31,32)

A teoria de *two-hit* de 1998 foi a primeira a descrever como se sucede este processo, sugerindo que inicialmente ocorre acumulação de lípidos (TGs) nos hepatócitos (*first hit*), seguida de um *second hit*, que se verifica graças à vulnerabilidade hepática já existente.(33,34) Este é caracterizado pela presença de SO, que permitirá o início da peroxidação lipídica; pela ativação de vias inflamatórias; apoptose desregulada de hepatócitos; polimorfismos genéticos e fatores epigenéticos que conferem maior suscetibilidade; e ativação de células estreladas hepáticas (CEH).(32,34) O fígado tornar-se-ia, então, suscetível à ocorrência de inflamação, dano e morte celular e também FH.(32–34)

Anos mais tarde surge outra teoria, a de *multiple parallel hit*.(35) Esta tem por base a interação simultânea de fatores associados ao intestino e ao tecido adiposo, que resultam em processos inflamatórios hepáticos e, conseqüentemente, em fibrose e CHC.(35) É sugerido, também, que esta inflamação pode ser a causa da esteatose, ou até mesmo a consequência desta, apresentando, em qualquer dos casos, um papel central.(32,35)

O normal armazenamento de energia sob a forma de TGs no tecido adiposo é prejudicado pela obesidade, já que em consequência desta ocorre a disfunção do tecido referido.(14,31,32) Numa situação de excesso de peso/obesidade, dá-se o aumento dos níveis hepáticos de AGLs, pela circulação portal, que conduz ao incremento da síntese lipídica e gluconeogénese, podendo também levar a uma RI periférica.(31) Dá-se, então, um aumento da libertação de AG por parte do tecido adiposo.(31) Este aumento faz com que haja um desequilíbrio da produção de adipocinas, que incluem, a adiponectina, a leptina, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). (11,31) A adiponectina, que regula a oxidação dos ácidos gordos (OAG) e a sensibilidade à insulina (SI) hepática e reduz a acumulação de lípidos no tecido hepático e adiposo, encontra-se com a sua expressão anti-inflamatória diminuída nestas situações.(11,31) Já a leptina, com o papel de regular o apetite e de aumentar

o gasto energético, encontra-se com a sua expressão aumentada, fazendo com que haja a estimulação da fibrogênese nas CEH.(11,31)

A insulina estimula o metabolismo da glucose e dos lípidos no tecido hepático, promovendo a lipogênese e a glucogênese, enquanto reduz a ocorrência de gluconeogênese hepática.(31) Com a resistência à insulina dá-se a alteração do metabolismo dos hidratos de carbono, com nula modificação no metabolismo dos lípidos.(31) De forma a compensar este efeito, a hiperinsulinémia presente faz com que exista um aumento da LDN, que colabora cerca de 5 vezes mais para o aumento de TGs, do que em condições normais.(31) Nesta situação ocorre a ativação de um fator de transcrição por SI e que controla genes lipogénicos envolvidos na LDN, a *sterol-regulatory element binding protein-1c* (SREBP-1c).(31,36) Já o aumento da glicémia origina a ativação de *carbohydrate response element-binding protein* (CREBP), que estimula a expressão de enzimas envolvidas na LDN, sucedendo-se, então, a síntese de AG.(31,36)

A depuração hepática de TGs pode ser feita pela OAG, através da β -OX na mitocôndria dos hepatócitos, ou pela síntese de TGs na forma de VLDL no retículo endoplasmático (RE) rugoso hepático.(31) Este último processo é influenciado positivamente pela insulina, pelo incremento da obtenção de AGLs e pelo aumento da LDN, o que poderá originar esteatose no tecido hepático.(31) As células de *Kupffer* (CK), macrófagos hepáticos, apresentam um papel importante nestes procedimentos que afetam a estabilidade dos TGs, já que consegue modular ambos.(31) Estas células podem ter dois subtipos: o pró-inflamatório, M1 e o anti-inflamatório, M2.(31) O primeiro subtipo pode levar não só à síntese de TGs e consequente aumento da esteatose hepática, mas também à inibição da OAG pela inibição do *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) α , um recetor nuclear que se encontra expresso nos tecidos onde ocorra essa oxidação (**Figura 2**).(28,31)

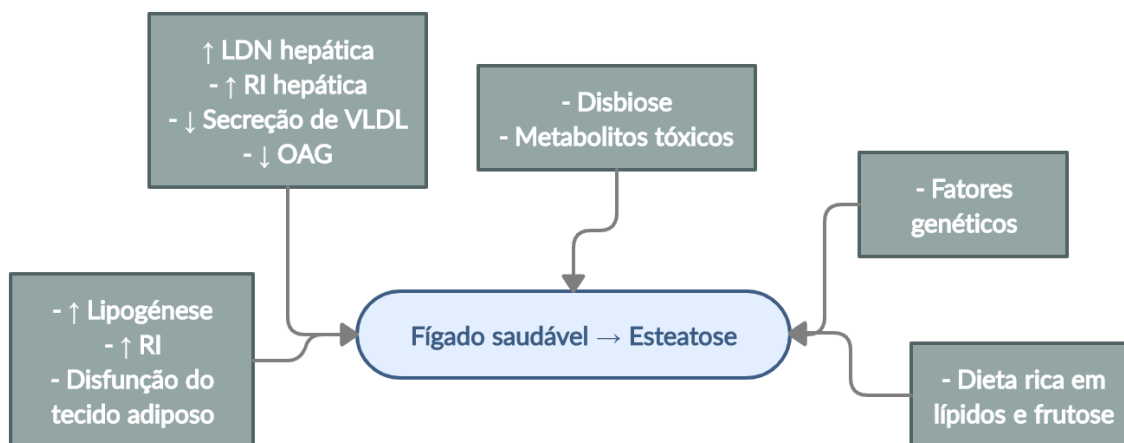


Figura 2 – Fatores que influenciam o aparecimento de DFGNA (adaptado de (28))

Relativamente à EHNA, é conhecido que são necessários vários fatores e acontecimentos para que ocorra o seu desenvolvimento, bem como dano celular hepático, inflamação e até mesmo fibrose, apesar de ainda não estar totalmente esclarecida a contribuição dos mesmos.(11,14) Esses fatores podem ser a lipotoxicidade e SO, o stress no RE, a inflamação, a desregulação de citocinas e adipocinas, a disfunção mitocondrial, a acumulação de ferro e as modificações do eixo intestino-fígado. (11,14)

O metabolismo dos AGLs ocorre através da sua oxidação, porém este processo pode conduzir por si só à produção de espécies reativas de oxigénio (ERO). Normalmente estas espécies seriam eliminadas; no entanto, a grande acumulação de AGLs faz com que o processo antioxidante tenha mais dificuldade em atuar.(31) Este desequilíbrio e lipotoxicidade permitem a presença de SO, que através de vários processos como peroxidação lipídica, pode originar morte celular e outros eventos hepatocelulares.(11,31)

As mitocôndrias, encarregues da β -OX, acabam também por ser uma fonte de ERO, já que no desenvolvimento de EHNA ocorre disfunção mitocondrial.(11,31) Esta modificação no processo faz com que a OAG se realize noutros locais, como nos peroxissomas, à medida que vão sendo produzidas citocinas pró-inflamatórias correlacionadas também com lesões celulares que ocorrem.(11,31) A acumulação de produtos lipotóxicos não só influencia estes aspetos, como também intervém no stress do RE, que para além da produção de ERO ainda causa ativação de vias inflamatórias.(11,31) Por outro lado, a ativação do subtipo M1 das CK origina a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que consequentemente ativa as CEH, que se diferenciam em miofibroblastos e promove o processo de fibrogênese.(11,31) Esta é

influenciada por diversos fatores, dos quais se destacam as CEH, como principal fonte de fibras de colagénio, os fatores genéticos com efeito direto, e a sinalização mediada por *transforming growth factor beta* (TGF- β), que leva à deposição da matriz de colagénio e consequente FH e hipertensão portal.(10,14)

Apesar de a acumulação de ferro não estar presente na maioria dos casos, sabe-se que, quando presente, contribui para o SO, induzindo necrose de hepatócitos, inflamação, fibrose e por conseguinte, a progressão da doença (**Figura 3**). (10,11,28,31)

A microbiota intestinal é normalmente constituída por bactérias que contribuem para o bom funcionamento deste órgão, bem como por uma barreira intestinal íntegra que impede a apropriação por parte de bactérias e substâncias nocivas.(11,37) No entanto, quando a função desta barreira é colocada em causa e se dá um aumento da sua permeabilidade e disbiose, é facilitada a passagem de bactérias intestinais para o fígado através da circulação portal, ocorrendo um desequilíbrio do eixo intestino – fígado e, consequente, inflamação hepática.(11,37,38) Esta desregulação reflete-se em alterações metabólicas como a obesidade, a DMT2, DFGNA e EHNA, .(37) A colina também é um importante fator que, em caso de défice promove o desenvolvimento de DFGNA, já que em situações normais impede a acumulação de gordura hepática.(37,38) Desta forma, uma dieta rica em lípidos facilita o processo de conversão de colina em metilamina, que irá contribuir para o progresso da doença hepática.(37,38) Ainda assim, é necessário mais conhecimento acerca desta vertente, relacionada com a microbiota intestinal e do seu potencial terapêutico.(37,38)

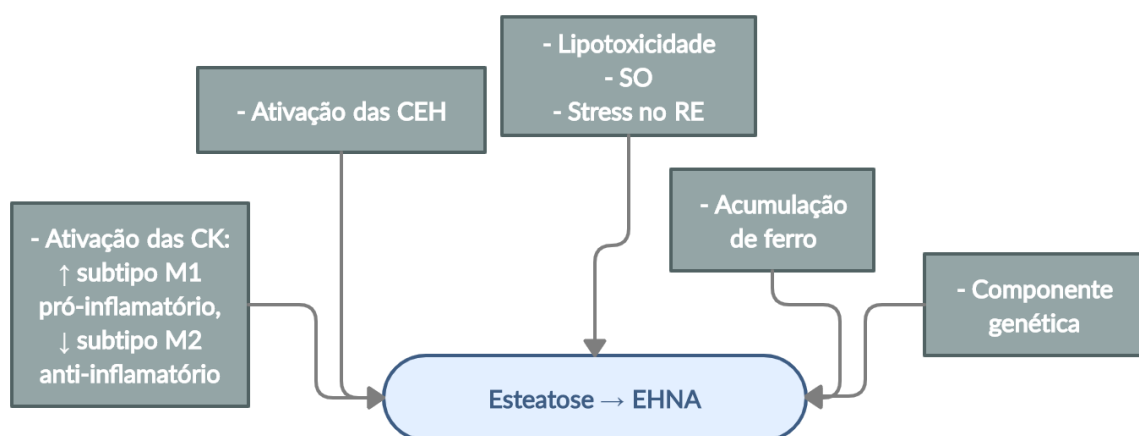


Figura 3 – Fatores que influenciam o progresso da esteatose para EHNA (adaptado de (28))

3.4 Sinais e Sintomas Clínicos

A DFGNA é normalmente descoberta de forma acidental, aquando da realização de exames de rotina ou até mesmo em consultas destinadas a doentes com DMT2, obesidade e HTA.(39) Essa deteção é feita através dos níveis elevados das transaminases hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), porém esta patologia também pode estar presente em indivíduos com níveis enzimáticos normais.(9,39–41) Outras enzimas que também podem estar aumentadas são a fosfatase alcalina (ALP) e a gama-glutamil transferase (GGT).(9,40,41)

Geralmente a DFGNA encontra-se presente na forma assintomática, contudo quando presentes, os sintomas não costumam ser específicos.(9,39,41) Mal-estar, fadiga, dispepsia e desconforto no quadrante superior direito são os sintomas mais frequentes nestes indivíduos, sendo que em casos mais raros também podem apresentar náuseas, anorexia e prurido.(9,39–41) No exame físico percebe-se que a maioria dos doentes se encontra com excesso de peso e HTA, podendo também evidenciar hepatomegalia.(9,39–41) Uma característica que pode ser identificada em doentes com DFGNA e que representa um marcador clínico de RI e de DMT2 é a *acanthosis nigricans*, a hiperpigmentação da pele em placas escuras, que está presente em maior número em crianças e jovens adultos.(39,40)

Uma vez instalada a cirrose, podem ainda estar presentes outras características tais como esplenomegalia, eritema palmar, *spider angioma*, ascites, hiperbilirrubinémia e hipoalbuminémia.(9,40,41) A esplenomegalia pode surgir em cerca de 25% dos casos, porém a hipertensão portal e a insuficiência hepática surgem menos frequentemente do que noutras doenças hepáticas crónicas (DHC).(39)

3.5 Diagnóstico

Tal como referido anteriormente, a DFGNA é habitualmente revelada de forma inesperada, surgindo o alerta quando há a presença de esteatose significativa (superior a 5% nos hepatócitos), bem como aumento das transaminases hepáticas.(4,15) A hipótese desta patologia se encontrar instalada também pode surgir através da realização de exames de US, realizados para avaliar sintomas abdominais ou mais característicos do quadrante superior direito.(4,15) No entanto, estes parâmetros não são específicos desta patologia, já que podem encontrar-se alterados noutras situações.(4) Como a DFGNA se encontra relacionada com

outras patologias tais como a DMT2 e a obesidade, parâmetros como a glicémia, colesterol e TGs também podem estar aumentados.(4) Assim, é necessária a exclusão de outras etiologias, bem como recorrer a evidências imagiológicas, como a US e o aumento da ecogenicidade presente na mesma e, se necessário, a BH, de forma a comprovar a DFGNA.(4,15)

A quantificação da esteatose hepática é geralmente realizada de forma não invasiva através de RMN, como espectroscopia por ressonância magnética (SRM) ou *proton density fat fraction* (PDFF).(4,15,16) Já relativamente à deteção em si, a presença de SM é, por si só, um grande indicador de provável existência de esteatose, e até mesmo DFGNA, podendo nestas situações o doente ser encaminhado para confirmação através de BH.(4)

Apesar da limitação do seu custo e do facto de ser um procedimento invasivo, a BH é apontada como *gold standard* no diagnóstico de DFGNA e das suas alterações nos tecidos.(4,15) Apenas é aconselhada a sua realização em situações de elevada suspeita desta patologia, de forma a determinar a verdadeira causa da doença hepática e onde o doente irá beneficiar mais com o diagnóstico do que das desvantagens da própria técnica.(4,15) Para além das desvantagens já referidas, algumas são, por exemplo, risco de complicações, a variabilidade das amostras de tecido obtidas, possível má interpretação dos resultados e, conseqüentemente, diagnóstico incorreto.(4,15,16)

Dentro dos métodos imagiológicos, o mais habitualmente utilizado para detetar a esteatose hepática é a US abdominal, que classifica o grau de esteatose presente no tecido.(16) Apesar da sua grande disponibilidade como teste de *screening* e do seu baixo custo relativamente a outros existentes, não apresenta sensibilidade muito elevada, principalmente quando se trata de um tecido com esteatose e com fibrose em estado avançado.(4,16)

Da mesma forma que foi referido previamente, o RMN é utilizado como SRM ou como PDFF para determinar o teor de gordura hepática.(4,15,16) Apesar de ambas as técnicas serem de elevada precisão, a SRM é apenas utilizada no contexto da investigação, enquanto que a PDFF poderá ser utilizada em ensaios clínicos, bem como na prática clínica.(4,15,16) Contudo, esta aplicação não será muito praticável, já que se encontra limitada a nível de custo e disponibilidade. (4,15,16)

A elastografia transitória (ET) ou *Fibroscan* mede a velocidade a que uma onda se propaga através do tecido hepático, que é diretamente proporcional à rigidez do mesmo e ao conseqüente grau de fibrose.(15,16,42) Este método pode ter incorporado o *controlled attenuation parameter* (CAP), método para classificar a esteatose que se baseia no processo

de ET.(15,16) Já a elastografia por ressonância magnética (ERM) tem capacidade de detectar estados de FH com precisão mais elevada que o *Fibroscan*, porém este método acarreta custos muito elevados.(4,16)

Outros dois métodos que utilizam a elastografia são a elastografia de ondas de cisalhamento pontual (pSWE) e a elastografia de onda de cisalhamento 2D (2D-SWE).(15,16) Estes podem ser utilizados na prática e têm precisão moderada a alta a diagnosticar FH ou cirrose avançada, porém são necessários mais estudos.(15,16)

Comparativamente aos MDNI imagiológicos, os biomarcadores serológicos ainda se encontram sob investigação, não havendo estudos com conclusão efetiva acerca dos mesmos.(16,42) O parâmetro mais utilizado é o nível sérico de transaminases, porém nem sempre há aumento das mesmas em caso de doença hepática.(15,16) Também é utilizada a razão AST:ALT e o *AST:platelet ratio index*, métodos bioquímicos de baixa precisão.(4,16) Outro biomarcador utilizado é a citoqueratina 18 (CK18), proteína que é libertada em situações de morte de hepatócitos na EHNA, servindo de marcador para a mesma.(15,16,42) No entanto, apesar de amplamente investigado, este biomarcador não tem precisão suficiente a ponto de ser utilizado na prática.(15,16,42) Alguns parâmetros característicos de estados inflamatórios, de SO e de produtos envolvidos no metabolismo poderiam ser utilizados como biomarcadores, porém a maioria acaba por não ser específica da doença hepática.(16)

A última categoria de marcadores aqui apresentados são os baseados em scores de combinação de diferentes variáveis.(4,5,16) Dentro dos existentes destacam-se: o *Fatty Liver Index*, o *Hepatic Steatosis Index*, o *NAFLD Liver Fat Score* e o *SteatoTest* (para diagnóstico de esteatose); o *NASH Test* e o *NASH Diagnostics Panel* (que diagnosticam EHNA); o *Fibrosis-4 Index*, o *NAFLD Fibrosis Score*, o *BARD Score*, o *Enhanced Liver Fibrosis*, o *FibroTest*, o *FibroMeter* e o *HepaScore* (parâmetros que auxiliam no diagnóstico de fibrose e cirrose).(4,5,16)

3.6 Tratamento

O tratamento de DFGNA tem como objetivo principal a melhoria da qualidade de vida do doente, sempre que possível, em conjunto com o aumento da taxa de sobrevivência, onde há foco na melhoria das comorbidades associadas à patologia, e na prevenção da evolução da mesma.(7,14) Neste processo importa salientar a relevância do seguimento de doentes que se encontrem com risco mais elevado de progressão da doença, sendo que como a velocidade de

progressão desta varia, é necessário encontrar indicadores que permitam detetar indivíduos mais suscetíveis de evolução mais célere.(7)

A terapêutica instituída nem sempre apresenta a mesma eficácia e tolerabilidade nos indivíduos com DFGNA, já que se trata de uma patologia complexa e com várias complicações associadas, tornando-se importante estratificar bem o doente, realizar uma seleção cuidadosa da terapêutica e, se necessário, recorrer a uma combinação de diferentes atuações.(7,14,43) Esta possibilidade de combinações como opção terapêutica está cada vez mais presente, na medida em que é fundamental atuar sob diferentes alvos, e não apenas sobre um.(14)

Na formulação das mais distintas opções terapêuticas é necessário selecionar uma população adequada para determinado ensaio clínico; para esse efeito, cada vez mais, tem sido dada a prioridade a doentes com perfis de fibrose mais avançados, já que em situações de EHNA pouco desenvolvida é mais complicada a obtenção de resultados a curto prazo.(14) Esta melhoria na FH foi assinalada como um *endpoint* cada vez mais importante nos EC, já que se trata de uma alteração histológica presente em situações de EHNA.(43)

3.6.1 Medidas não farmacológicas

Sendo a DFGNA uma patologia frequentemente associada a componentes da SM, a primeira abordagem terapêutica passa pela alteração do EV com perda ponderal e adoção de uma alimentação mais saudável.(4,5,17)

Estudos indicam que é requerida a perda de, pelo menos, 3-5% do peso corporal, para que haja melhoria no grau de esteatose, sendo que com uma perda de 7-10% já se observaria uma recuperação com mais evidência.(4,5) Para além de alterações relativamente à dislipidemia e RI, ocorreria melhoria de enzimas hepáticas, de marcadores inflamatórios e de determinadas características histológicas, como a FH.(4,5,17)

3.6.1.1 Dieta

A população que sofre desta patologia tem padrões alimentares inapropriados, privilegiando um consumo energético elevado associado a ingestão excessiva de gordura total, gordura saturada, ácidos gordos ómega-6 (AG- ω 6) e frutose.(17,39,44) Caracteriza-se, também, pela ingestão diminuída de ácidos gordos polinsaturados (AGPI), de ácidos gordos ómega-3 (AG- ω 3) e de vitaminas.(17,39,44)

A perda de peso é o indicador-chave para melhorar a condição da patologia, sendo o seu efeito potenciado com o aumento da atividade física.(4) No entanto, estudos demonstram que apenas 50% dos indivíduos alcança uma perda de peso razoável, e a maioria acaba por não sustentar essa perda ponderal ao longo do tempo.(4) Assim, o primeiro passo será passar para uma dieta com restrição calórica, não se atribuindo muita importância à composição dos macronutrientes para a redução do peso em si.(4)

A DFGNA, frequentemente associada a excesso de peso e obesidade, caracteriza-se pelo consumo elevado de gorduras e de açúcares.(17,44) A frutose adicionada aos alimentos e refrigerantes é um grande determinante na acumulação de gordura no tecido hepático, e encontra-se fortemente relacionada com o aumento da LDN, com a diminuição da SI e, claramente, a DFGNA.(17,44) Este padrão alimentar em muito se assemelha à dieta ocidental, reconhecida pelo consumo elevado de gordura saturada e de AG- ω 6, e baixa ingestão de alimentos ricos em AG- ω 3, como alguns peixes gordos e hortícolas de cor escura.(17,44) A ingestão de AG- ω 3 está associada à redução lipídica, bem como à diminuição da absorção de gordura no fígado.(5,39) Deste modo, deve então ser dada preferência a uma dieta equilibrada, onde exista a restrição de frutose, dando preferência ao consumo de AG mono e polinsaturados.(4,44) A dieta mediterrânea é um bom exemplo desse padrão alimentar pretendido, ajudando não só na perda de peso, como também na redução do grau de esteatose e da RI.(4,17,39,44)

Apesar de estas serem medidas que todos os indivíduos devem adotar, especialmente os que têm esta patologia, há uma grande dificuldade por parte dos doentes em perder o peso necessário, e também manter o mesmo padrão alimentar com o passar do tempo.(4) Estes factos fazem, então, com que esta medida não consiga ter a eficácia requerida, como se encontra comprovado em vários estudos.(4)

3.6.1.2 Atividade física

Apesar de a prática de atividade física ser profundamente recomendada em conjunto com a dieta alimentar adequada, grande parte dos indivíduos com DFGNA possui uma atividade quase nula, considerando-se praticamente inativos.(4,17,45) No entanto, está mais que comprovado que se deve evitar o sedentarismo em toda a população, e que a prática de atividade física traz melhorias na esteatose hepática, no auxílio da perda de peso, e no aumento da SI.(4,17,45) Para além disto, ainda aumenta a atividade antioxidante, facilitando a redução do SO.(17)

Não existem dados conclusivos na sua totalidade em relação ao tipo, duração e intensidade do exercício pretendido, porém sabe-se que o exercício aeróbio é o que mais traz vantagens.(4,17,45) É também de conhecimento que o mais adequado será a prática de pelo menos 150 minutos semanais, com intensidade moderada a elevada.(4,45) Quanto mais intenso e prolongado for o exercício físico, mais benéfico este será.(4,17)

Ainda que exista escassez de dados acerca da eficácia a longo prazo, estudos indicam que a perda de peso acaba por não ser duradoura e efetiva e que a supervisão na prática de atividade física é um fator que contribui para a sua eficácia.(45)

3.6.1.3 Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) é outra opção não farmacológica que facilita a perda ponderal estável a longo prazo, principalmente em indivíduos com obesidade ou com excesso de peso associado a DM2, HTA ou apneia obstrutiva do sono.(5,45) Trata-se de um processo que traz melhorias em todas as lesões histológicas, tais como a esteatose, o BHC, a inflamação e a FH.(4,5) Assim, esta é uma técnica que permite melhorar a EHNA e a doença hepática, com resolução de comorbidades e aumento da sobrevivência a longo prazo.(4,45)

Apesar de se tratar de um bom recurso para a perda de peso, não é recomendada a sua utilização como tratamento de primeira linha.(4) No entanto, esta metodologia é muito aconselhada em indivíduos obesos com EHNA, ainda que o mesmo não aconteça quando este fator não está presente, havendo maior benefício apenas em situações de estados fibróticos avançados.(4,45) Para além disto, desaconselha-se a sua utilização em doentes cirróticos, principalmente quando se encontram em estados descompensados.(4) Isto acontece graças ao facto de a sua eficácia e segurança não estarem comprovadas, havendo maior risco de mortalidade em casos de cirrose mais avançada.

3.6.1.4 Transplante hepático

O TH é a opção de tratamento, não só para cirrose associada a DFGNA, mas também para doença hepática, já em fase avançada.(5,46) O procedimento, por si só, tem os seus riscos associados, porém a presença de obesidade mais pronunciada e de diabetes *mellitus* fazem com que estes aumentem de forma exponencial.(4,5) A presença cada vez mais constante da SM fará com que a EHNA e a cirrose associada se tornem as indicações mais comuns para TH.(4,46) É, também, verificado que a taxa de sobrevivência pós-transplante devido a EHNA se equipara à dos indivíduos transplantados com outra patologia.(4)

Os resultados pós-TH geralmente são aceitáveis, porém é verificada recorrência de EHNA com bastante frequência nos transplantados.(4,46) Num seguimento de 5 anos consegue-se perceber que após este tempo o risco de recorrência é cerca de 100%, sendo que 10-30% evolui para EHNA e 5-10% evolui para fibrose em estado avançado.(4,46) Estas recidivas podem advir de diversos fatores, tais como: imunossupressão utilizada; presença de obesidade no indivíduo, bem como DM, HTA e dislipidemia; doença hepática alcoólica; e grau de esteatose do fígado transplantado.(47)

A imunossupressão utilizada neste processo é feita com inibidores da calcineurina, como a ciclosporina e o tacrólimus, e com corticosteroides.(4,46,48) No entanto, a sua utilização promove a obesidade, a HTA, a dislipidemia, o decréscimo na produção de insulina, o aumento da sua resistência e, conseqüentemente, a DM.(4,46-48)

Importa salientar que após o TH é necessária vigilância da dieta instituída e do peso corporal, de modo a evitar o seu habitual aumento e decorrente SM.(4,46) É, também, conhecido que são raros os casos de progressão da doença para estados avançados de fibrose e cirrose após TH, porém são necessários mais estudos que avaliem este encadeamento e que confirmem estes mesmos dados.(47,48)

3.6.2 Medidas farmacológicas

No tratamento de DFGNA, a primeira etapa passa pelas alterações no EV, nomeadamente pela adoção de uma dieta saudável e equilibrada e pela implementação da prática de exercício físico.(4,45) No entanto, grande parte dos indivíduos não consegue manter estes hábitos a longo prazo, o que faz com que seja necessário recorrer a terapêutica farmacológica.(45)

O pretendido com esta terapêutica é abrandar o ritmo da evolução da patologia hepática, o que obrigatoriamente passa por tratar as comorbilidades metabólicas associadas, tais como a RI, a dislipidemia, a DMT2 e a obesidade.(4) Para além destes aspetos, também é fundamental a aplicação de fármacos dirigidos para os diferentes mecanismos fisiopatológicos de DFGNA (**Figura 4**). (10)

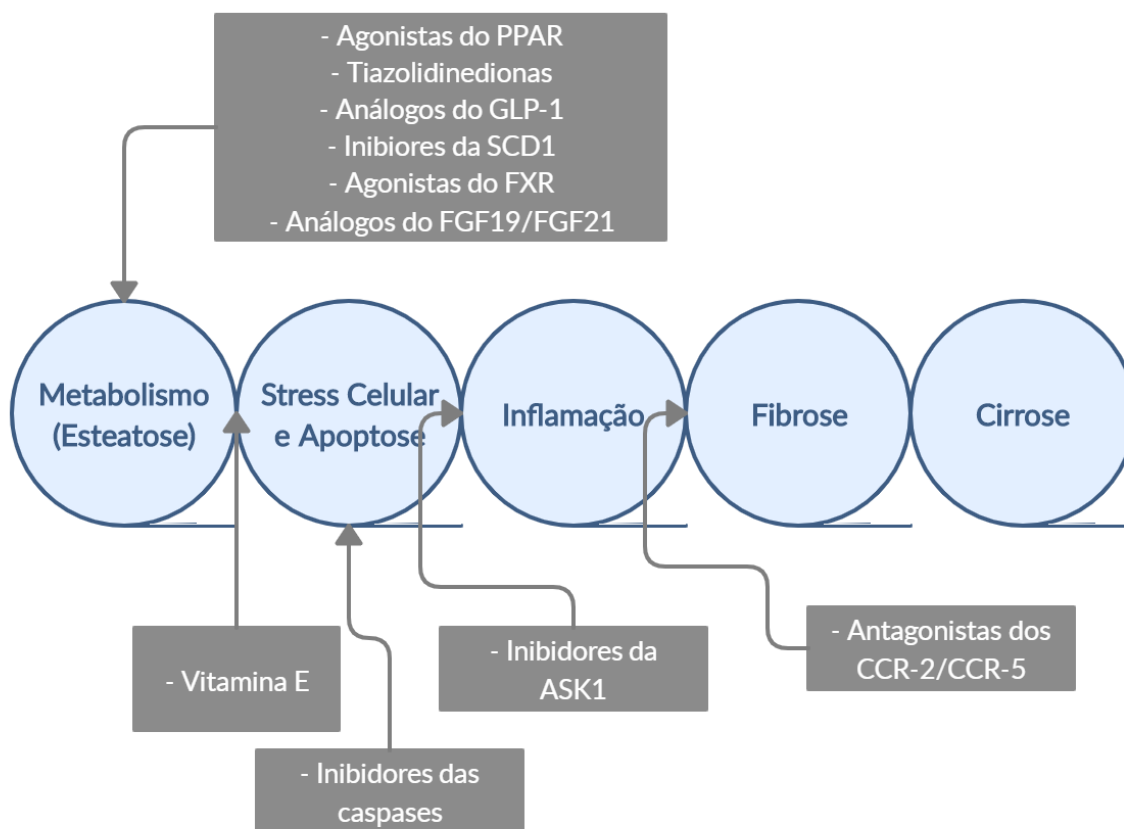


Figura 4 – Atuais alvos terapêuticos para EHNA (adaptado de (10))

3.6.2.1 Metformina

A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é o fármaco preferencial para a terapêutica da DMT2, tendo sido já demonstrada a sua segurança em indivíduos com DFGNA, coexistente com a DM.(41,49) Com o aumento da atividade da *AMP-activated protein kinase*, à medida que reduz a produção hepática de glucose por meio da inibição da gluconeogénese, este fármaco sensibilizador da insulina faz com que haja o aumento da captação periférica de glucose, com a sua absorção intestinal mais diminuída.(13,41,49) Paralelamente ocorre aumento da utilização periférica de AG, à medida que ocorre inibição da lipogénese.(41)

Através dos vários EC realizados percebe-se que a utilização de metformina está relacionada com a perda de peso, porém não origina melhorias significativas na histologia hepática.(4,5,41,45) Adicionalmente, sabe-se que apesar de restabelecer levemente as transaminases, não se trata de uma alteração considerável a ponto deste fármaco ser aconselhado.(4,41,45) Apesar deste aspeto, existem ainda estudos, um pouco limitados por

serem retrospectivos, que apontam o seu possível efeito na diminuição do risco de CHC, todavia são necessários estudos mais conclusivos.(5,41,45,49) Assim, a metformina não é recomendada para o tratamento específico de DFGNA.(4,13,40)

3.6.2.2 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZD) ou glitazonas, de seus exemplos a pioglitazona e a rosiglitazona, são uma classe de agonistas do PPAR- γ aprovadas no controlo da glicémia na DMT2, que controla a transcrição de genes que regulam a homeostase metabólica da glucose e dos lípidos, aumentando a SI.(5,13,40) Estes agonistas, mais abundantes no tecido adiposo, são dos mais importantes reguladores da função e desenvolvimento do tecido adiposo; promovem a diferenciação de adipócitos e atenuam a RI; aumentam os níveis de adiponectina, que consequentemente promove a OAG e a SI, com redução da acumulação de lípidos.(7,50)

Enquanto que a rosiglitazona já não é mais utilizada graças ao decorrente aumento de eventos cardiovasculares, a pioglitazona provou ser eficaz em indivíduos com EHNA, havendo ou não a presença de DMT2.(4,40)

O maior ensaio clínico realizado com esta classe de fármacos foi o *Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis* (PIVENS).(51) Este estudo de fase III comparou, durante 96 semanas, os efeitos da administração de pioglitazona (30 mg/dia), com a administração de Vitamina E (VIT E) (800 UI/dia) e de placebo, num total de 247 indivíduos não diabéticos com EHNA.(51) O que se constatou com este ensaio foi que a administração de pioglitazona, comparativamente à do placebo, permitiu uma melhoria das características histológicas, melhorando a esteatose, a inflamação lobular e os níveis de transaminases, não obtendo, no entanto, efeito na fibrose.(13,45,51)

Mais recentemente foi realizado outro estudo que pretendeu perceber o efeito da pioglitazona a longo prazo, através da comparação do efeito da sua administração numa dose superior (45 mg/dia), com a administração de placebo, ambas associadas a uma dieta hipocalórica, em indivíduos com pré-diabetes ou DMT2 com EHNA comprovada por BH.(52) Como resultados deste ensaio, concluiu-se que, em relação ao placebo, a utilização de pioglitazona possibilitou melhorias histológicas, inclusive no estado de FH dos doentes.(4,13,52)

Apesar destes aspetos positivos, as TZD estão também associadas a alguns aspetos negativos que acabam por limitar um pouco a sua utilização, como os seus efeitos

colaterais.(4,45) Destes destacam-se o ganho de peso, o aparecimento de fraturas ósseas em mulheres, o risco aumentado de eventos cardiovasculares referente à rosiglitazona, e o risco acrescido de cancro da bexiga relativo à pioglitazona.(4,45)

Desta forma, a pioglitazona pode ser recomendada como tratamento de DFGNA, sendo adequada em indivíduos com ou sem DMT2 e permitindo o maior controlo glicémico nos indivíduos diabéticos, não esquecendo a importância da avaliação prévia da relação benefício-risco da utilização da mesma.(4,5)

3.6.2.3 Agonistas do *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*

Os PPAR são recetores nucleares expressos em diferentes tecidos, e que atuam como fatores de transcrição para regulação da homeostase metabólica e dos seus processos, tais como controlo do fluxo de lípidos, β -OX, lipogénese e gluconeogénese.(13,53,54)

Existem 3 subtipos diferentes de PPAR que apresentam distribuição tecidual e funções diferente: α , β/δ e γ .(13,53,55) A ativação de PPAR- α , expressa maioritariamente no fígado, controla a gluconeogénese, a oxidação e o transporte de AG, conduz à inibição de genes inflamatórios e melhora o perfil lipídico, através da redução dos níveis de TGs hepáticos e do aumento da lipoproteína de alta intensidade (HDL).(13,53–55) A ativação de PPAR- β/δ , expressa em vários tecidos, induz a diminuição da produção hepática de glucose, promove a β -OX de AG, melhora a SI e suprime a inflamação mediada por macrófagos e CK.(13,53–55) Já a ativação de PPAR- γ , referida anteriormente, é predominantemente expressa no tecido adiposo, e proporciona a regulação da lipogénese e do metabolismo da glucose, bem como a diferenciação do tecido adiposo e do aumento da SI.(13,53)

O fármaco elafibranor (GTF-505) é um agonista duplo do PPAR- α/δ que através de vários estudos provou a sua eficácia ao melhorar a esteatose, a inflamação lobular e a RI, ao reduzir os níveis de ALT, e ao contribuir para a regulação da homeostase da glucose em indivíduos com diabetes.(14,53,54) De momento encontra-se a decorrer um ensaio de fase III (RESOLVE-IT) que pretende avaliar a eficácia e segurança deste fármaco, comparando-a com o placebo, em doentes com EHNA, com estimativa de finalização em dezembro de 2021
(Tabela 2).(13,14)
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403?term=elafibranor&cond=nafld+nash&draw=2&rank=3>)

O saroglitazar é um agonista duplo do PPAR- α/γ que foi desenvolvido para atuar como tratamento da dislipidemia, com efeito benéfico na glicémia de indivíduos com DMT2, e que

proporciona a redução dos níveis de transaminases e de esteatose em situações de DFGNA.(13,53) Atualmente estão a decorrer ensaios de fase II (EVIDENCES IV e VI) que pretendem avaliar o efeito deste fármaco em doentes com DFGNA ou EHNA (**Tabela 3**). (13)

3.6.2.4 Agonistas do *Farnesoid-X Receptor*

Os ácidos biliares regulam vias metabólicas através da ativação do seu recetor intracelular, o *farnesoid-X receptor* (FXR), recetor com funções importantes no metabolismo de glucose e lípidos.(53,56) Este favorece a SI, diminui a gluconeogénese e lipogénese, beneficia o processo de glicogénese, diminui os níveis de colesterol, induz efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos e ainda induz uma perda de peso.(13,53,56)

O ácido obeticólico é um agonista semi-sintético de um ácido biliar ativador do FXR, que através de estudos realizados mostrou que melhora a esteatose, a inflamação e a fibrose, reduzindo a RI.(54,56) Para além destes aspetos, ainda desregula a SREBP-1c, proteína que coordena o metabolismo da glucose e a produção de lípidos e AG, para além de reduzir a produção de ácidos biliares através do bloqueio da sua conversão a partir do colesterol.(54) No entanto, com a comparação do placebo, foram detetados efeitos adversos relevantes nestes estudos, como prurido e alterações negativas no perfil lipídico, nomeadamente aumento do colesterol total e da lipoproteína de baixa intensidade (LDL) e diminuição da HDL.(13,54,56) Este fármaco encontra-se de momento a ser analisado em dois EC de fase III, sendo que um deles pretende avaliar a sua eficácia e segurança a longo prazo numa população com EHNA e fibrose (REGENERATE)

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351?term=regenerate&cond=nafld+nash&draw=2&rank=1>), e o outro em indivíduos com cirrose compensada devido a EHNA (REVERSE) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439254?term=NCT03439254&draw=2&rank=1>) (**Tabela 2**). (13,54,56)

3.6.2.5 Análogos dos fatores de crescimento 19 e 21 dos fibroblastos

O fator de crescimento 19 dos fibroblastos (FGF19) é uma hormona libertada pelo intestino que colabora na regulação da síntese de ácidos biliares e no metabolismo de glucose e lípidos, através da sua estimulação aquando da prévia ligação dos ácidos biliares ao recetor FXR.(13,14,54) A sua expressão excessiva em modelos animais está associada a crescimento do tecido hepático e a efeitos tumorigénicos.(13,14)

O NGM-282, análogo do FGF19, é uma variante modificada de forma a manter as funções metabólicas positivas, eliminando a atividade associada ao desenvolvimento de

possíveis tumores.(13) Através de estudos já realizados constatou-se que com a utilização desta molécula ocorre uma redução da esteatose, das transaminases hepáticas e também do peso corporal, porém encontra-se atualmente em fase II de EC, de forma a avaliar o seu perfil de eficácia e tolerabilidade (**Tabela 3**).(13,14,54)

O fator de crescimento 21 dos fibroblastos (FGF21) é produzido principalmente no fígado e expresso no tecido adiposo e pâncreas, sendo a sua expressão regulada pelo PPAR- α .(13) Essa expressão demonstrou ter propriedades antifibróticas e sensibilizantes à insulina, melhorando a dislipidemia existente e a contribuindo para a perda de peso.(13,14) Desta forma, é conhecido que o FGF21 é importante na resposta protetora ao consumo de frutose, ocorrendo esteatose significativa, agravamento da fibrose, inflamação e apoptose em situações de deficiência deste fator.(13)

O BMS-986036 é um análogo do FGF21 que graças aos seus efeitos benéficos, como expressão aumentada da adiponectina, diminuição da esteatose e melhoria da SI, está de momento a ser analisado em EC de fase II de modo a averiguar a sua eficácia.(13,54) No presente estão a decorrer estudos que pretendem avaliar esta mesma eficácia em indivíduos com EHNA, e também com comorbilidades associadas, como FH e cirrose (**Tabela 3**).(13,54)

3.6.2.6 Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um ácido biliar natural presente em pequenas quantidades no intestino delgado, e produzido como subproduto metabólico por bactérias intestinais.(57) Este fármaco exibe efeitos citoprotetores e antioxidantes, sendo também capaz de alterar as propriedades lipídicas.(57,58)

Estudos realizados indicam que o UDCA, apesar de reduzir os níveis de transaminases, não apresenta benefício histológico e melhoria destas características, o que leva à sua não recomendação como tratamento de DFGNA.(4,5,45)

3.6.2.7 Análogos do *Glucagon-like Peptide 1*

O *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) é uma hormona derivada do intestino, pertencente à classe das incretinas, que sofre degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), e que promove a estimulação das células β do pâncreas, induzindo a secreção da insulina e a redução da produção de glucagon, o que por si só promove o controlo da glicémia.(13,14) Para além destes aspetos, ainda ocorre um aumento da SI, uma indução da perda de peso, um atraso do esvaziamento gástrico e um aumento da saciedade.(13,45)

Dentro dos análogos do GLP-1 encontram-se o liraglutido, o exenatido, o dulaglutido e o semaglutido, todos utilizados no tratamento da DMT2.(45,59) O último fármaco encontra-se de momento em EC de fase II, cujo objetivo é avaliar a sua eficácia e segurança em três doses diferentes, numa população com EHNA.(13,59) Ainda assim, estudos demonstram que esta classe de fármacos, ainda que tenha as alterações gastrointestinais como efeitos adversos mais comuns, é benéfica, na medida em que induz a perda de peso e melhora o grau de esteatose e fibrose, com ligeiro efeito no BHC e sem impacto na inflamação lobular (**Tabela 3**). (45,56,59)

3.6.2.8 Estatinas

As estatinas, fármacos utilizados na terapêutica das dislipidemias, são inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que atuam na prevenção de doenças cardiovasculares.(40,60) Já que a DFGNA está profundamente relacionada com a presença de SM, é muito comum que nesta patologia hepática esteja presente uma alteração dos níveis lipídicos.(60,61)

A utilização das estatinas na maioria dos casos melhora os níveis de transaminases que se encontram aumentados, tratando-se de um fármaco que também ajuda a reduzir o risco de EHNA, bem como a presença de esteatose e fibrose.(4,45,61) Estudos indicam que com o uso de estatinas, os indivíduos com DFGNA não se encontram em maior risco de hepatotoxicidade, sendo segura a sua utilização em doentes hepáticos crónicos, contudo são necessários mais EC prospetivos que comprovem o seu exato efeito.(40,45,61) Desta forma, mesmo não sendo empregue no tratamento específico de DFGNA, não deve ser evitada a utilização de estatinas nesta patologia quando realmente for necessário.(40,45,60,61)

3.6.2.9 Inibidores da *Stearoyl Coenzyme A Desaturase I*

A *stearoyl coenzyme A desaturase I* (SCD1) é uma enzima essencial na síntese de de AG monoinsaturados ocorrida no fígado, chegando mesmo a ser limitante neste processo.(33,54) Estudos indicam que a inibição desta enzima conduz a melhorias na lesão hepática e na acumulação de TGs, influenciando a regulação do metabolismo dos AG através da diminuição da sua síntese.(33)

Um exemplo de um fármaco pertencente à classe de inibidores da SCD1 é o aramchol, uma molécula sintética caracterizada pela conjugação de um ácido biliar com um ácido gordo.(54,56) Com o aramchol já foi realizado um estudo de fase IIb, através do qual se

conseguiu perceber que este conduzia a melhorias da esteatose de forma dependente da dose, na fibrose, nos níveis de transaminases e na SI, com ajuda no controlo da glicémia.(33,56,62)

Já a partir deste ensaio e dos bons resultados do mesmo se pôde perceber o seu potencial terapêutico, o que fez com que recentemente fosse instituído um novo estudo, desta vez de fase III/IV, onde se pretende avaliar a sua eficácia e segurança em indivíduos com EHNA e fibrose (ARMOR). Este ensaio está a ser desenvolvido pela Galmed Pharmaceuticals, com a orientação da FDA, e com estimativa de finalização em dezembro de 2024 (**Tabela 2**). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04104321?term=NCT04104321&draw=2&rank=1>)

3.6.2.10 Ácidos gordos polinsaturados

É de conhecimento que a dieta normalmente realizada pelos indivíduos com DFGNA é composta por um índice elevado de gordura, e um desequilíbrio na ingestão de AGPI, sendo maior a de AG- ω 6, comparativamente à de AG- ω 3.(45) Estes AGPI, para além de reduzirem a esteatose, ainda melhoram a SI e a inflamação, e têm características antioxidantes.(45,56)

Os AG- ω 3 de interesse são o ácido linolénico, o ácido docosahexanoico (DHA) e o ácido eicosapentanoico (EPA), e foi com este último que foi realizado um estudo, durante um ano, que afinal acabou por não mostrar ser vantajoso a nível histológico, em comparação com o placebo, em doentes com EHNA.(4,45) Desta forma, tendo em conta estes dados discordantes, pode-se afirmar que apesar da sua utilização vantajosa em casos de TGs elevados, a suplementação com AG- ω 3 não é ainda considerada como recomendação no tratamento específico de DFGNA.(4,45)

3.6.2.11 Vitamina E

A VIT E é um antioxidante que apresenta atividade contra ERO, prevenindo a lesão hepatocelular provocada e a progressão da fibrose associada.(4,40) Tendo também sido avaliada no ensaio PIVENS referido anteriormente, a VIT E demonstrou melhoria na esteatose, na inflamação e no BHC, com diminuição dos níveis de transaminases e alguma resolução de EHNA, embora não tenha sofrido alteração no grau de FH.(4,5,33,51)

Atualmente a VIT E é considerada uma recomendação para indivíduos não diabéticos com EHNA comprovada por BH.(4,40) Ainda assim, ao instituí-la também é necessário ter em conta os riscos associados à sua utilização a longo prazo, dos quais se salienta o aumento da mortalidade, da ocorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico, e cancro da próstata em idades superiores a 50 anos.(4,5,40,45)

3.6.2.12 Inibidores das caspases

As caspases são endoproteases de cisteína envolvidas no controlo e regulação da apoptose e da inflamação hepática, sendo que as caspases 3 e 7 são as responsáveis pela execução do processo da apoptose.(33,55) A inibição destas enzimas induz a supressão da apoptose dos hepatócitos, havendo também uma diminuição da inflamação e da fibrose associada a EHNA.(33,55)

O emricasan (IDN-6556) é um inibidor das caspases irreversível que demonstrou efeitos positivos, como a redução da inflamação hepática e da FH, com atenuação da ativação das CEH.(33,54) Foram realizados alguns EC de fase II que permitiam avaliar a eficácia desta molécula, em situações de EHNA com cirrose descompensada (ENCORE-LF), com fibrose (ENCORE-NF), e com cirrose e hipertensão portal (ENCORE-PH) (**Tabela 3**).(33,54,55)

3.6.2.13 Inibidores da *Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1*

A *apoptosis signal-regulating kinase 1* (ASK1) é uma proteína cinase que está fortemente relacionada com a apoptose, inflamação e fibrose associadas ao SO, sendo que quando sofre ativação, a ASK1 ativa outras proteínas cinase que ajudam a regular este processo de morte celular.(14,54,56)

O selonsertib (GS-4997) é um inibidor da ASK1, que mostrou ter capacidade de reduzir a esteatose e a FH, todavia de momento encontra-se em EC de fase III, que pretendem avaliar a sua segurança e eficácia em EHNA, num dos estudos associada a fibrose em ponte (STELLAR 3) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053050?term=STELLAR+3&draw=2&rank=1>), e no outro associada a cirrose compensada (STELLAR 4) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053063?term=STELLAR+3&draw=2&rank=4>) (**Tabela 2**).(14,54,56)

3.6.2.14 Antagonistas dos *C-C Chemokine Receptor Types 2 and 5*

As quimiocinas, citocinas com poder mediador e regulador da inflamação, recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos no caso de ocorrer inflamação.(33) São concebidas por hepatócitos, CEH, células endoteliais e por CK, ligando-se posteriormente aos *C-C chemokine receptor types 2 and 5* (CCR2 e CCR5) de forma a ser desencadeada uma cascata inflamatória.(33,54) Este processo da inflamação envolve a formação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, influencia a produção de colagénio e o aparecimento de fibrose.(14,33,54)

O cenicriviroc é um antagonista duplo dos CCR2 e CCR5 que demonstrou o seu papel importante na diminuição da inflamação e, de forma mais marcada, da fibrose.(33,54) De momento está a decorrer o recrutamento para um ensaio de fase III que pretende avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo deste fármaco, em adultos com EHNA e FH (AURORA)

(Tabela 2).(33,56)

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740?term=cenicriviroc+aurora&draw=2&rank=>

1)

Tabela 2 – Ensaios clínicos de fase III para o tratamento de EHNA (adaptado de (14))

Fármaco	Mecanismo de ação	Nome/identificação do ensaio	População em estudo
Fase III			
Elafibranor (GTF-505)	Agonista PPAR- α/δ	RESOLVE-IT (NCT02704403)	EHNA e fibrose
Ácido Obeticólico	Agonista do FXR	REGENERATE (NCT02548351) / REVERSE (NCT03439254)	EHNA e fibrose / Cirrose compensada devido a EHNA
Aramchol	Inibidor da SCD1	ARMOR (NCT02279524)	EHNA e fibrose
Selonsertib	Inibidor da ASK1	STELLAR 3 (NCT03053050) / STELLAR 4 (NCT03053063)	EHNA e fibrose em ponte / EHNA e cirrose compensada
Cenicriviroc	Antagonista dos CCR2/CCR5	AURORA (NCT03028740)	EHNA e fibrose

Tabela 3 – Ensaios clínicos de fase II para o tratamento de EHNA (adaptado de (14))

Fármaco	Mecanismo de ação	Nome/identificação do ensaio	População em estudo
Fase II			
Saroglitazar	Agonista PPAR- α/γ	EVIDENCES IV (NCT03061721) / VI (NCT03863574)	EHNA
NGM-282	Análogo do FGF19	(NCT02443116)/ (NCT03912532)	EHNA/ EHNA e fibrose
BMS-986036	Análogo do FGF21	(NCT02413372) / FALCON 1 (NCT03486899) / FALCON 2 (NCT03486912)	EHNA/ EHNA e fibrose em fase avançada/ EHNA, fibrose e cirrose hepática
Emricasan	Inibidor das caspases	ENCORE-LF (NCT03205345) / ENCORE-NF (NCT02686762) / ENCORE-PH (NCT02960204)	EHNA e cirrose descompensada/ EHNA e fibrose/ EHNA e hipertensão portal
Semaglutido	Análogo do GLP-1	(NCT02970942)	EHNA e distúrbios hepatobiliares

4 Discussão e Conclusões

A DFGNA é definida pela acumulação excessiva de gordura no tecido hepático, na forma de TGs, sendo que a existência de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos já é indicadora de presença desta patologia. Importa salientar que para que o diagnóstico seja feito da forma mais correta, devem ser excluídas outras etiologias possíveis.

Esta patologia tem se tornado cada vez mais prevalente ao longo dos anos, com uma atual taxa global estimada de 24%. Isto deve-se em grande parte ao EV cada vez mais sedentário, dietas desequilibradas e hipercalóricas e também, por consequência, ao aumento da prevalência da SM. Esta é definida pela combinação da existência de comorbidades grandemente associadas à patologia em estudo, tais como a RI, dislipidemia, obesidade, DMT2 e HTA.

É muito frequente a evolução da ES para EHNA, sendo que esta caracteriza-se essencialmente pela presença de esteatose, juntamente com formas mais avançadas, como a inflamação, o BHC e o dano e morte celular, podendo a fibrose estar presente ou não. Após a progressão para EHNA, pode haver um desenvolvimento para FH, cirrose, CHC e falência hepática.

Com a elaboração desta monografia pretendia-se realizar uma revisão bibliográfica que sintetizasse a abordagem terapêutica na DFGNA. Constatou-se que a abordagem mais correta passa pela combinação de medidas não farmacológicas, com farmacológicas. A primeira abordagem baseia-se em alterações no EV dos indivíduos com esta patologia, associando a adoção de uma dieta mais saudável e equilibrada, prática regular de exercício físico e perda de peso. No entanto, na maior parte das vezes estas medidas não têm sucesso por si só, devido à grande dificuldade por parte dos doentes em manter este regime a longo prazo, sendo necessária uma abordagem farmacológica complementar. Esta terapêutica farmacológica tem como principais funções não só tratar as comorbidades associadas a DFGNA, mas também interagir com os diferentes mecanismos fisiopatológicos existentes. As restantes opções não farmacológicas são a CB, aconselhada em indivíduos obesos com EHNA e o TH, como último recurso, em fases mais avançadas da doença hepática.

Ao longo dos anos tem existido um aumento crescente dos estudos e EC realizados, havendo de momento vários fármacos que se encontram em fases mais avançadas de ensaios e com mecanismos promissores. Mesmo assim, ainda nenhum fármaco demonstrou benefício suficientemente significativo ao ponto de ser considerado na terapêutica específica, o que faz

com que se trate de uma situação incompleta e carente a nível de opções farmacológicas dirigidas.

Adicionalmente, a prevalência de DFGNA está a aumentar de tal forma, que é necessário desenvolver MDNI mais vantajosos e abrangentes, de forma a identificar melhor o risco, o prognóstico, a progressão da doença e prever as respostas às terapêuticas instituídas. Também é importante intensificar o estudo acerca da fisiopatologia desta doença, paralelamente ao desenvolvimento de novas moléculas e consequentes ensaios, de modo a facilitar a adequação de cada fármaco a um doente específico, dirigindo a terapêutica de forma mais eficaz. Relativamente a este aspeto, está cada vez mais presente a possibilidade de efetuar combinações sinérgicas de diferentes terapêuticas, a fim de conseguir atuar sob alvos distintos, já que a patologia em si envolve diversos fatores causadores de doença.

Assim, é fundamental que a investigação em torno de DFGNA continue, de forma a garantir um futuro com abordagens terapêuticas dirigidas e mais completas.

5 Referências Bibliográficas

1. Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2018;37(September):83–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.009>
2. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22–7.
3. Cai J, Zhang XJ, Li H. Progress and challenges in the prevention and control of nonalcoholic fatty liver disease. *Med Res Rev*. 2019;39(1):328–48.
4. 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.
5. Marchesini G, Roden M, Vettor R. Response to: Comment to “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.” *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(2):466–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
6. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33.
7. Tanaka N, Kimura T, Fujimori N, Nagaya T, Komatsu M, Tanaka E. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J Gastroenterol*. 2019;25(2):163–77.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
9. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: Current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1103–15.

10. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0144-8>
11. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism* [Internet]. 2017;72:94–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.011>
12. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(3):531–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
13. Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;(May). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.04.007>
14. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* [Internet]. 2018;24(7):908–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
15. Gunn NT, Shiffman ML. The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When to Biopsy and in Whom. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(1):109–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.006>
16. Wong VWS, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(8):461–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0014-9>
17. Ahmed IA, Mikail MA, Mustafa MR, Ibrahim M, Othman R. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.12.016>
18. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;11(4):92–4.
19. Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional relationships and disconnects between NAFLD and features of the metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3).
20. Petta S, Valenti L, Bugianesi E, Targher G, Bellentani S, Bonino F, et al. A “systems medicine” approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*.

- 2016;48(3):333–42.
21. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(October 2016):81–4.
 22. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11053–76.
 23. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* [Internet]. 2018;11(2):97–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0841-9>
 24. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(2):268–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
 25. Del Campo JA, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L. Genetic and epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):5–10.
 26. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6742–56.
 27. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* [Internet]. 2018;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.008>
 28. Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2017;54:78–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2016.11.008>
 29. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology.* 2008;48(6):1810–20.
 30. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fargion S, Fracanzani AL. MiRNA signature in NAFLD: A turning point for a non-invasive diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
 31. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(1):23–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>

32. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(1):99–128. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
33. Alukal JJ, Thuluvath PJ. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. *Hepatol Int* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09970-3>
34. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “Hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4 I):842–5.
35. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–46.
36. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression from NAFLD to NASH. Vol. 103, *Transplantation*. 2019. 1–13 p.
37. Cui Y, Wang Q, Chang R, Zhou X, Xu C. Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2019;67(10):2754–62.
38. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(8):1541–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
39. Oliveira CP, De Lima Sanches P, De Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
40. Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):57–69.
41. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015;90(9):1233–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.013>
42. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–24.

43. Povsic M, Oliver L, Jiandani NR, Perry R, Bottomley J. A structured literature review of interventions used in the management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(3).
44. Chiu S, Mulligan K, Schwarz JM. Dietary carbohydrates and fatty liver disease: De novo lipogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):277–82.
45. Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for Management and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation*. 2019;103(1):28–38.
46. Younossi ZM, Loomba R, Rinella M, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and Future Therapeutic Regimens for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology*. 2017;77(5):1–30.
47. Vinaixa C, Selzner N, Berenguer M. Fat and liver transplantation: clinical implications. *Transpl Int*. 2018;31(8):828–37.
48. Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2018;22(1):213–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.015>
49. Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hormones*. 2018;17(2):219–29.
50. Wang N, Kong R, Luo H, Xu X, Lu J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PPAR Res*. 2017;2017.
51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–85.
52. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–15.
53. Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):134–41.
54. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and

- emerging. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(2):362–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015>
55. Ogawa Y, Yoneda M, Kobayashi T, Honda Y, Kessoku T, Imajo K, et al. Present and emerging pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019;20(1):69–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543403>
 56. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: An overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
 57. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. 2015;7(11):1450–9. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i11/1450.htm>
 58. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015;239(1):192–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001>
 59. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: Will GLP-1 agonists end the struggle? *World J Hepatol*. 2018;10(11):790–4.
 60. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017;37(October 2016):97–103.
 61. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66(1):180–90.
 62. V. R, L. L-D-G, R. S. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a stearyl CoA desaturase inhibitor, in patients with nash. *Hepatology* [Internet]. 2018;68(1 Supplement 1):1448A-1449A. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=625461552>