

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Abordagem Terapêutica do Fígado Gordo
Não Alcoólico**

Rafaela Carreira Francisco

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagem Terapêutica do Fígado Gordo Não Alcoólico

Rafaela Carreira Francisco

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

**Orientadora: Professora Catedrática, Doutora Cecília Maria
Pereira Rodrigues**

2020

Resumo

A Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico (DFGNA) caracteriza-se por uma excessiva acumulação de gordura a nível hepático, associada a um aumento da resistência à insulina, na ausência de outras causas de doença hepática. É atualmente uma das principais doenças hepáticas crônicas, com uma taxa de prevalência de aproximadamente 25% a nível mundial, sendo cada vez mais prevalente também na população pediátrica.

Na DFGNA distinguem-se duas situações clínicas: a esteatose hepática simples, caracterizada pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos; e a esteato-hepatite não alcoólica, cujo diagnóstico requer a realização de uma biópsia hepática, com sinais de inflamação lobular e lesão dos hepatócitos (*ballooning*). Associado à DFGNA está também o risco de desenvolvimento de fibrose hepática, com evolução para cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular.

Fatores ambientais, genéticos e epigenéticos ou outros fatores como a microbiota intestinal podem estar relacionados com o desenvolvimento da DFGNA. Obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia são alguns dos fatores de risco mais relevantes. A DFGNA é inclusivamente considerada como a componente hepática da síndrome metabólica.

Apesar da modificação do estilo de vida associada a perda de peso, com alterações a nível alimentar e prática de exercício físico, ser a terapêutica de primeira linha, doentes com risco de desenvolvimento de complicações hepáticas severas devem recorrer a tratamento farmacológico. No entanto, apesar de existirem *guidelines* que sugerem a utilização de alguns fármacos, não existe nenhum especificamente aprovado para esta indicação terapêutica. No sentido de combater essa lacuna, várias classes de fármacos com diferentes alvos terapêuticos encontram-se atualmente em estudo em ensaios clínicos. Entre eles destacam-se fármacos modificadores do metabolismo hepático, fármacos que atuam a nível intestinal e fármacos antioxidantes, anti-inflamatórios e anti-fibróticos.

Dado o impacto crescente da DFGNA a nível mundial, a sua possibilidade de progressão assintomática para cirrose e a dificuldade em controlar a doença apenas com alterações do estilo de vida, torna-se crucial a realização de mais estudos para

identificação de novos alvos terapêuticos, e ensaios clínicos para estabelecer a segurança e eficácia de novos fármacos.

Palavras-chave: Doença de Fígado Gordo Não Alcoólico; Esteato-hepatite Não Alcoólica; Terapêutica da Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico

Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is characterised by excessive hepatic fat accumulation, associated with increased insulin resistance, in the absence of other causes of chronic liver disease. Currently, it is one of the major causes of chronic liver disease worldwide, with global prevalence estimated to be 25%, including a rising incidence among the paediatric population.

NAFLD includes two distinct clinic conditions: non-alcoholic fatty liver (NAFL), defined by the presence of steatosis in more than 5% of hepatocytes; and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Diagnosis of NASH requires a liver biopsy with signs of lobular inflammation and hepatocellular ballooning. NAFLD is strongly associated with increased risk of developing hepatic fibrosis, which might evolve to cirrhosis, hepatic failure or hepatocellular carcinoma.

A vast number of factors are associated with the pathogenesis of NAFLD, including environmental, genetic and epigenetic factors and also other features as gut microbiota. Obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension and dyslipidemia represent the most important risk factors for NAFLD. In fact, NAFLD can be interpreted as the liver manifestation of metabolic syndrome.

Lifestyle modifications to reduce body weight, including diet and physical activity, remain the first line of treatment in NAFLD. However, drug therapy should be indicated for patients at a significant risk of developing severe hepatic comorbidities. Although guidelines suggest the use of certain drugs, there are still no approved pharmacological therapies for NAFLD. Several drugs with different targets and mechanisms are currently being investigated in clinical trials, including metabolic modifiers, drugs altering intestinal microbiota, and also antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic agents.

Given the growing burden of NAFLD, its asymptomatic progression to cirrhosis and the difficulties in its management with lifestyle changes, new therapeutic targets should be further investigated. It is crucial to develop more experimental studies and clinical trials in order to establish the safety and efficacy of new potential drugs.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Non-alcoholic Steatohepatitis; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment

Agradecimentos

Com esta monografia, chego ao fim do meu percurso enquanto estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Foram cinco longos anos de muito esforço e dedicação, que recordarei para sempre com o maior carinho. Ao longo deste período, contei com o apoio de várias pessoas, sem as quais nada teria sido possível, e às quais quero deixar os meus sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Cecília Rodrigues pela sua disponibilidade e críticas construtivas na orientação desta monografia.

Aos meus pais, por todo o apoio constante ao longo destes cinco anos. Embora longe fisicamente, fizeram de tudo para estar presentes todos os dias. Obrigada pela excelente formação e valores que me proporcionaram e fizeram de mim o que sou hoje.

À minha irmã Simone, por me fazer ver as coisas sempre pelo lado positivo. Obrigada por toda a ajuda, motivação e críticas construtivas, agora e desde sempre.

Ao Miguel, por toda a paciência que tem comigo e por ter estado sempre presente nos bons e maus momentos.

Às minhas amigas e amigos da Faculdade, por todo o apoio e companheirismo; por todos os momentos inesquecíveis que partilhámos ao longo destes anos.

À minha restante família e amigos, por de alguma forma terem contribuído para que estes anos fossem ainda mais especiais.

A todos vocês, um Muito Obrigada!

Abreviaturas

ACC – Acetil-Coenzima A Carboxilase	EHNA – Esteato-hepatite Não Alcoólica
AG – Ácidos Gordos	EHS – Esteatose Hepática Simples
ALT – Alanina Aminotransferase	EPA – Ácido eicosapentaenoico
ASBT – <i>Apical sodium-dependent bile acid transporter</i>	FGF19 – Fator de Crescimento 19 dos Fibroblastos
ASK1 - <i>Apoptosis signal-regulating kinase 1</i>	FGF21 – Fator de Crescimento 21 dos Fibroblastos
AST – Aspartato Aminotransferase	FXR – <i>Farnesoid-X receptor</i>
ATP – Adenosina Trifosfato	GGT – Gama-glutamil transpeptidase
CCR2 – Recetor das quimiocinas CC tipo 2	GLP-1 – <i>Glucagon-like Peptide-1</i>
CCR5 – Recetor das quimiocinas CC tipo 5	HbA1c – Hemoglobina glicada
CHC – Carcinoma Hepatocelular	HDL – Lipoproteína de alta densidade
CK18 – Citoqueratina 18	IH – Insuficiência Hepática
cCK18 – <i>Caspase-cleaved cytokeratin 18</i>	IMC – Índice de Massa Corporal
CV – Cardiovascular	LDL – Lipoproteína de baixa densidade
DCV – Doenças Cardiovasculares	LDN – Lipogénese <i>de Novo</i>
DFGNA – Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico	LOXL-2 – Lisil oxidase-like 2
DHA – Ácido docosahexaenoico	LPS – Lipopolissacárido
DM – Diabetes Mellitus	MBOAT7 – <i>Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7</i>
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2	NAS – <i>NAFLD Activity Score</i>
DPP-4 – <i>Dipeptidyl peptidase 4</i>	OCA – Ácido Obeticólico
ECs – Ensaio Clínicos	PNPLA3 – <i>Patatin-like Phospholipase Domain-containing Protein 3</i>

PPAR – *Peroxisome proliferator-activated receptor*

RCV – Risco Cardiovascular

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SAF – *Steatosis, Activity and Fibrosis Score*

SCD1 – *Steroyl Coenzyme A Desaturase-1*

SM – Síndrome Metabólica

TG – Triglicéridos

THR – Recetor das hormonas tiroideias

TLR4 – *Toll-like receptor 4*

TNF α – Fator de Necrose Tumoral α

TM6SF2 – *Transmembrane 6 Superfamily Member 2*

Índice

1	Introdução	11
2	Materiais e Métodos.....	14
3	Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico.....	15
3.1	Epidemiologia	15
3.2	Etiologia e Fatores de Risco.....	15
3.2.1	DFGNA na ausência de obesidade	18
3.2.2	DFGNA em Pediatria.....	18
3.3	Diagnóstico e Biomarcadores.....	19
3.4	Fisiopatologia e Complicações Futuras.....	22
3.4.1	Doenças Cardiovasculares	24
3.4.2	Carcinoma Hepatocelular.....	24
3.4.3	Outras Doenças Extra-hepáticas	25
4	Abordagem Terapêutica.....	26
4.1	Terapêutica Não Farmacológica.....	26
4.1.1	Alterações na Dieta	26
4.1.2	Prática de Exercício Físico.....	27
4.1.3	Cirurgia Bariátrica	28
4.1.4	Transplante Hepático	28
4.2	Terapêutica Farmacológica	29
4.2.1	Fármacos Modificadores do Metabolismo.....	31
4.2.1.1	Inibidores da SCD1	31
4.2.1.2	Agonistas do FXR.....	31
4.2.1.3	Ácido Ursodesoxicólico	32
4.2.1.4	Agonistas e Moduladores dos PPAR	33
4.2.1.5	Antagonistas dos CCR2 e CCR5	36
4.2.1.6	Análogos do GLP-1	36
4.2.1.7	Inibidores da DPP-4.....	38
4.2.1.8	Agonistas dos THR- β	38
4.2.1.9	Inibidores da ACC	39
4.2.1.10	Análogos dos fatores de crescimento dos fibroblastos.....	39
4.2.1.11	Estatinas.....	40
4.2.1.12	Metformina	41
4.2.2	Fármacos Antioxidantes e Anti-inflamatórios	41
4.2.2.1	Vitamina E	41

4.2.2.2	Cisteamina.....	42
4.2.2.3	Inibidores da ASK1.....	42
4.2.2.4	Inibidores das caspases	43
4.2.2.5	Inibidores da fosfodiesterase.....	43
4.2.2.6	Antagonistas do TLR4	44
4.2.2.7	Ácidos Gordos Polinsaturados	44
4.2.3	Fármacos que atuam a nível intestinal	44
4.2.3.1	Colostro Bovino Hiperimune	45
4.2.3.2	Orlistato.....	45
4.2.4	Fármacos Anti-fibróticos	46
4.2.4.1	Inibidores da Galectina-3	46
4.2.4.2	Simtuzumab	46
4.2.5	Fitoterapia	47
4.2.6	Outras abordagens terapêuticas possíveis	47
5	Conclusões e Perspetivas Futuras	49
	Referências Bibliográficas	52
	Anexos	64
A1.	Fármacos com potencial terapêutico na DFGNA	64

Índice de Figuras:

Figura 1	Representação esquemática das diferentes situações clínicas da DFGNA e sua evolução.	11
Figura 2	Representação esquemática dos diferentes alvos terapêuticos e mecanismos de ação dos principais fármacos em estudo para a DFGNA.	30

Índice de Tabelas:

Tabela 1	Exemplos de variantes genéticas associadas à DFGNA.	16
Tabela 2	Exemplos de sistemas de classificação utilizados no diagnóstico e caracterização da DFGNA.	20
Tabela 3	Exemplos de biomarcadores com utilidade no diagnóstico e monitorização da EHNA	22

1 Introdução

A Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico (DFGNA), descrita pela primeira vez em 1980 (1), tem-se tornado numa das principais doenças crónicas a nível hepático, como consequência direta do aumento da obesidade e da síndrome metabólica (SM) em todo o Mundo (2,3), estando diretamente associada a um risco aumentado de morbilidade e mortalidade hepáticas. (4)

Esta patologia é caracterizada por uma excessiva acumulação de gordura, essencialmente triglicéridos (TG) (3), a nível hepático, associada a um aumento da resistência à insulina (5), na ausência de outras possíveis causas de esteatose (como um elevado consumo de álcool ou fármacos indutores da esteatose); ou outras doenças hepáticas crónicas (como hepatite crónica viral, hepatite autoimune, hemocromatose ou Doença de Wilson). (1,6) Assim, para que seja diagnosticada DFGNA, o consumo diário de álcool dos doentes em questão deve ser inferior a 20 gramas, no caso das mulheres, e 30 gramas no caso dos homens. (5,7)

Tendo em conta a gravidade da situação, podemos distinguir duas situações clínicas diferentes, com prognósticos distintos, dentro do conceito da DFGNA: a esteatose hepática simples (EHS) e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (Figura 1). (5,8)

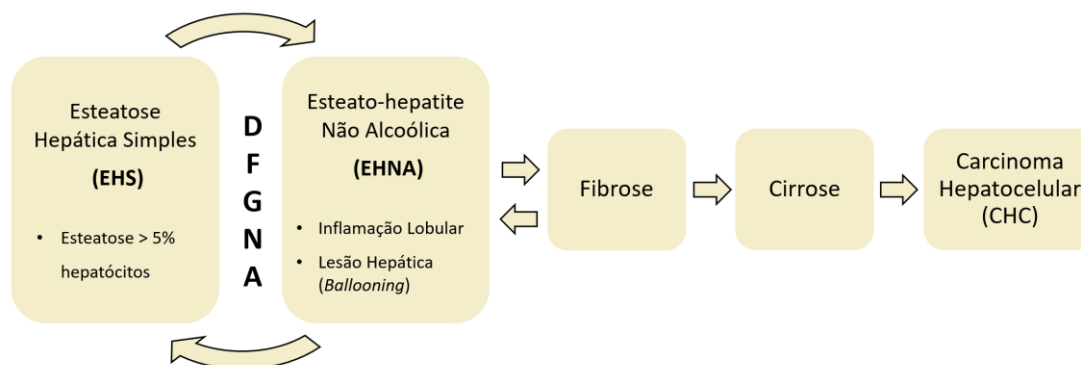


Figura 1 Representação esquemática das diferentes situações clínicas da DFGNA e sua evolução.

A EHNA consiste numa fase mais avançada da doença, podendo estar muitas vezes associada a casos mais graves de fibrose hepática significativa, que podem evoluir para cirrose, insuficiência hepática (IH) ou até mesmo carcinoma hepatocelular (CHC). (5,8,9) No sentido de prevenir estas complicações, a possibilidade de evolução para as mesmas deve ser regularmente vigiada. (4) Por outro lado, a EHNA também pode estar

associada a complicações extra-hepáticas, como outras doenças malignas e doenças cardiovasculares (DCV) (8), que representam a principal causa de morte nestes doentes.

(2)

Por este motivo, é clinicamente relevante fazer a distinção entre os doentes que se encontram numa fase inicial de esteatose hepática e os doentes com EHNA, uma vez que estes últimos apresentam um risco superior de vir a desenvolver complicações hepáticas severas, sendo o grau de fibrose um bom indicador desse risco. (2,3) Doentes com EHS apresentam um menor risco de desenvolver complicações hepáticas severas (8), no entanto, a sua associação a DCV e outras complicações tem demonstrado um impacto clínico significativo. (10)

Uma vez que existe uma forte associação entre DFGNA, obesidade e SM, a modificação do estilo de vida, tanto na alimentação, como na prática de exercício físico, é essencial para prevenir a evolução da esteatose e fibrose hepáticas. (5) Sabe-se que existe uma relação dose-resposta entre a percentagem de perda de peso e a redução da esteatose hepática e de outras componentes histológicas associadas, no entanto, uma vez que apenas uma pequena percentagem de doentes consegue atingir o peso ideal ou aderir a um estilo de vida saudável a longo prazo (11,12), alguns doentes com DFGNA necessitam de tratamento farmacológico. (4,5)

Ainda assim, é importante realçar que apenas uma minoria dos doentes diagnosticados com DFGNA virá a desenvolver ou apresentar como causa de morte uma doença hepática progressiva. (3) Por isso, o tratamento farmacológico deve ficar reservado para doentes que apresentam um risco efetivo de vir a desenvolver complicações hepáticas severas. (4)

Apesar de, nos últimos anos, terem vindo a ser desenvolvidos inúmeros estudos no sentido de clarificar a patogénese da DFGNA e identificar alvos terapêuticos, atualmente, ainda não existe nenhum fármaco aprovado especificamente para esta indicação terapêutica. (4,8) No entanto, no sentido de combater essa lacuna, alguns fármacos estão a ser submetidos a ensaios clínicos (ECs). (2)

Tendo em conta o impacto crescente desta patologia a nível mundial e o facto de as opções de tratamento disponíveis serem limitadas, tanto a nível de eficácia como de segurança, o estudo e desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas é crucial.

(2)

Esta monografia pretende fazer uma revisão sistemática acerca da abordagem terapêutica da DFGNA: quais os fármacos recomendados pelas *guidelines*, quais os que se encontram atualmente submetidos em ECs, no sentido de vir a ser aprovados para esta indicação terapêutica, e, por fim, quais as perspectivas futuras.

2 Materiais e Métodos

Para a preparação desta monografia, foi realizada uma revisão da literatura existente através da consulta de bases de dados eletrônicas como o *PubMed* e *ClinicalTrials.gov*. A recolha de informação foi concretizada entre setembro de 2019 e outubro de 2020, com recurso a termos como: “NAFLD review”, “NASH review”, “NAFLD therapeutic options”; “NAFLD emerging therapies”, “NAFLD treatment”, tendo tido como ponto de partida artigos de revisão sistemática. Foi dada preferência a artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, redigidos em inglês.

3 Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico

3.1 Epidemiologia

A DFGNA é uma das doenças hepáticas crônicas mais prevalentes a nível mundial. (13) Um estudo realizado em 2016 estimou que aproximadamente 25% da população adulta sofre de DFGNA (6), uma estimativa que se confirma na atualidade. Ainda assim, espera-se um aumento considerável do número de casos desta patologia nos próximos anos. (8)

É uma doença global que afeta áreas rurais e urbanas, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. (14) Apesar da prevalência desta patologia ser elevada em todos os continentes, as taxas mais elevadas correspondem ao Médio Oriente (32%) e à América do Sul (31%). O continente africano foi o que reportou a menor taxa de prevalência, apenas 14%. Relativamente à União Europeia, a prevalência estimada é de 20 a 30%, sendo que aproximadamente 3% destes doentes têm EHNA. (6)

Estudos indicam que aproximadamente 1/3 dos doentes com DFGNA pode vir a desenvolver EHNA, no entanto, um estudo mais recente apontou para um aumento deste número, com 59,1% de casos de EHNA entre os doentes com DFGNA. (6) Estima-se ainda um aumento de 178% no número de mortes provocadas pela EHNA em 2030, devido ao aumento crescente da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em todo o mundo. (15)

3.2 Etiologia e Fatores de Risco

A DFGNA apresenta diferentes graus de progressão e, conseqüentemente, diferentes manifestações clínicas, que variam de indivíduo para indivíduo. Existem muitos fatores que podem estar associados ao seu desenvolvimento: fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, a microbiota intestinal e ainda outras comorbilidades. (8)

Foram efetuados vários estudos no sentido de estabelecer uma componente genética na DFGNA, tendo-se identificado algumas variantes genéticas associadas a fenótipos de indivíduos que apresentam formas mais ou menos severas da doença (Tabela 1). Entre os vários genes que parecem estar relacionados com esta patologia, destacam-se os

seguintes: *Patatin-like Phospholipase Domain-containing Protein 3* (PNPLA3), *Transmembrane 6 Superfamily Member 2* (TM6SF2) e *Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7* (MBOAT7). (16,17)

Tabela 1 Exemplos de variantes genéticas associadas à DFGNA.

Gene	Função	Variante	Fenótipo
<i>PNPLA3</i>	Modificação das gotículas lipídicas	rs738409 C>G	↑ DFGNA, EHNA, Fibrose, CHC
<i>TM6SF2</i>	Secreção de VLDL	rs58542926 C>T	↑ DFGNA, EHNA, Fibrose
<i>MBOAT7</i>	Metabolismo fosfolipídico	rs641738 C>T	↑ Risco CHC associado a DFGNA
<i>APOB</i>	Secreção de VLDL	Várias	↑ DFGNA, EHNA, Fibrose, CHC
<i>GCKR</i>	Regulação da LDN	rs780094 A>G rs1260326 C>T	↑ DFGNA, EHNA, Fibrose
<i>KLF6</i>	Regulação da LDN; Fibrogénese	rs3750861 G>A	↓ Fibrose
<i>IL28B</i>	Imunidade inata	rs12979860 C>T	↓ Fibrose
<i>SOD2</i>	Antioxidante mitocondrial	rs4880 C>T	↑ Fibrose

APOB – Apolipoproteína B; GCKR – Regulador da glucocinase; KLF6 – *Krueppel-like factor 6*; IL28B – Interleucina 28B; SOD2 – Superóxido-dismutase 2; VLDL – Lipoproteína de muito baixa intensidade; LDN – Lipogénese *de novo*; ↑ - Aumento; ↓ - Diminuição. Adaptado de (17)

O contexto ambiental é também extremamente importante no desenvolvimento da DFGNA. Entre os fatores ambientais destacam-se os hábitos alimentares e o estilo de vida (atividade/sedentarismo). Vários estudos concluíram que, comparativamente a indivíduos saudáveis, doentes com DFGNA reportam níveis mais reduzidos de atividade física diária e hábitos alimentares menos saudáveis; recorrem frequentemente a comida processada e alimentos nutricionalmente pobres, com elevado teor de gordura, sal e açúcar. Um consumo elevado de frutose pode ainda estar associado a um risco acrescido de desenvolvimento de EHNA. (5,18)

A evolução do microbioma humano, como reflexo de alterações na alimentação e da utilização massiva de antibióticos, também pode ser um fator com impacto no desenvolvimento da DFGNA através de vários mecanismos. (8,19) Estudos demonstram que a microbiota intestinal dos doentes com EHNA é menos complexa comparativamente a um indivíduo saudável, o que indica que esta influencia a suscetibilidade do mesmo para o desenvolvimento ou não de esteatose, inflamação e fibrose hepáticas. (8,14,19)

Pensa-se que a prevalência da DFGNA esteja também relacionada com fatores socio-económicos, apesar de ainda não existir consenso acerca desta associação. (18,20)

Como fatores de risco, podem ainda destacar-se a obesidade (predominantemente visceral), DM2, hipertensão arterial, dislipidemias e idade avançada (14,21), sendo que alguns estudos consideram que o risco de desenvolvimento de DFGNA aumenta linearmente com o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC). (22) Em suma, a SM pode ser considerada como o principal fator de risco, sendo que a própria DFGNA também contribui para o desenvolvimento das várias comorbilidades da SM. (8)

Para além das condições acima referidas, existem outros fatores que parecem estar associados a uma maior ou menor predisposição para a DFGNA, como o género e a etnia. O sexo masculino é o mais afetado, sendo a taxa de prevalência da população masculina duas vezes superior à da população feminina pré-menopausa. Em relação à etnia, verificam-se taxas de prevalência superiores em indivíduos hispânicos, sendo a raça negra a que demonstra uma menor suscetibilidade. Este facto pode dever-se a variações genéticas a nível do PNPLA3 e a diferenças existentes no metabolismo lipídico; indivíduos africano-americanos tendem a apresentar níveis inferiores de TG e superiores de lipoproteína de alta densidade (HDL), quando comparados com indivíduos caucasianos ou hispânicos. (2,18)

De realçar que a esteatose hepática pode ainda apresentar uma etiologia dupla: obesidade e elevado consumo de álcool, uma vez que estas duas variáveis não são mutuamente exclusivas e atuam de modo sinérgico. O risco de desenvolvimento de CHC é também bastante superior nestes indivíduos. (18)

É importante esclarecer qual a influência que estes fatores possam ter sobre os diferentes subtipos de DFGNA, de modo a que se possam fazer melhores previsões sobre a evolução da doença e desenvolver terapêuticas mais efetivas e específicas. (8)

3.2.1 DFGNA na ausência de obesidade

Apesar da DFGNA ser maioritariamente associada à obesidade, esta doença não se manifesta apenas na população obesa. (6) A DFGNA na ausência de obesidade, normalmente designada como *Lean NAFLD*, foi descrita pela primeira vez em populações asiáticas. (18,23) Atualmente, pensa-se que 10 a 20% da população europeia e americana possa desenvolver esta condição. (18)

Muitos destes indivíduos apresentam um peso normal, mas tendem a ser considerados metabolicamente obesos, isto é, são indivíduos sedentários, com sensibilidade à insulina reduzida e risco cardiovascular (RCV) elevado. (18,24)

Este subgrupo de doentes tende a desenvolver complicações metabólicas menos severas, estando associado a um quadro clínico relativamente mais benigno, uma vez que não estão presentes todas as outras comorbilidades associadas à obesidade. (18,23,25) No entanto, um trabalho publicado em 2017 reportou uma proporção semelhante de doentes obesos e não-obesos com EHNA (26), pelo que se torna essencial o desenvolvimento de mais estudos nesta área e a promoção de uma maior consciencialização acerca dos seus riscos, tanto por parte da população em geral, como dos profissionais de saúde. (18,27)

3.2.2 DFGNA em Pediatria

Atualmente, a DFGNA é a doença hepática crónica mais prevalente em crianças e adolescentes. (28) Estima-se que a taxa de prevalência desta doença na população pediátrica se situe entre 2,6% e 17,3%, sendo que tende a aumentar com o aumento da idade e IMC e é superior nos rapazes e na população hispânica e mexicano-americana. Uma vez que existem poucos dados de biópsias ou estudos a longo prazo em crianças, esta estimativa da taxa de prevalência pode não ser representativa a nível mundial. (23)

Geralmente, crianças que sofrem de DFGNA tendem a ser assintomáticas, com poucos ou nenhuns sinais de outras comorbilidades da SM, o que dificulta o diagnóstico. Apesar do mecanismo que leva ao desenvolvimento da DFGNA em idades tão precoces ainda não ter sido completamente esclarecido, considera-se que os fatores genéticos e epigenéticos sejam bastante relevantes, muitas vezes aliados a um estilo de vida não saudável. (28)

3.3 Diagnóstico e Biomarcadores

Para além da exclusão de outras possíveis causas de doença hepática crónica, o diagnóstico da DFGNA requer uma análise histológica que indique a presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos. (5) Apesar deste valor absoluto de esteatose ser útil no diagnóstico, não é importante em termos de prognóstico, uma vez que pode inclusivamente diminuir nos casos de progressão para cirrose. (9,29)

Existem alguns métodos imagiológicos, não-invasivos, que permitem fazer o diagnóstico da esteatose hepática, tais como a Ultrassonografia Abdominal, Elastografia por Ressonância Magnética e *Magnetic Resonance Imaging - Proton Density Fat Fraction* (MRI-PDFF). (9) A Espectroscopia por Ressonância Magnética é também uma técnica bastante útil nos ECs e estudos experimentais, uma vez que permite a obtenção de uma estimativa quantitativa da gordura hepática; no entanto, é bastante dispendiosa e não recomendada na prática clínica (5), na qual a Ultrassonografia Abdominal é o método mais utilizado, devido à sua praticidade e custo reduzido. (9)

Até à data, não existem testes não-invasivos validados para o diagnóstico da EHNA, sendo a biópsia hepática o único procedimento capaz de a diferenciar da EHS de forma completamente fiável. (5) Apesar da biópsia ser considerado o método *Gold Standard*, tem algumas desvantagens, entre as quais o risco de complicações como hemorragias, o facto de a amostra analisada apenas representar aproximadamente 1/50 000 do volume do fígado e ainda o facto de permitir variabilidade entre observadores. (9)

No diagnóstico da EHNA, para além de se verificar esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, é necessário que haja evidência de inflamação lobular e lesão hepática (*ballooning*). Podem ainda estar presentes outras características a nível histológico, como inflamação portal, infiltrados polimorfonucleares, corpos de Mallory-Denk, esteatose microvascular, entre outros. (5)

Vários fatores têm vindo a questionar a necessidade de rastreio da DFGNA, como o custo da realização dos testes, o baixo valor preditivo dos testes não-invasivos, o risco associado à biópsia hepática e a ausência de um tratamento efetivo. (5,7) No entanto, o diagnóstico de formas mais severas da doença, principalmente quando associadas a fibrose, é fundamental no sentido de reduzir o risco de complicações. (5)

De realçar que, para além dos métodos imagiológicos, há ainda biomarcadores e sistemas de classificação geralmente aceites para identificação de casos de esteatose com baixo risco de evolução para cirrose e graus avançados de fibrose. A combinação destes métodos é importante, conferindo uma maior precisão ao diagnóstico e evitando a realização de um grande número de biópsias hepáticas. Por outro lado, a identificação de graus mais avançados de fibrose e cirrose através destes métodos não-invasivos não é tão sensível, tornando-se fundamental a sua confirmação através de uma biópsia. (5)

Alguns dos sistemas de classificação que têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de auxiliar o diagnóstico e caracterização da DFGNA encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 Exemplos de sistemas de classificação utilizados no diagnóstico e caracterização da DFGNA.

Sistema de classificação	Descrição
<i>Fatty Liver Index (FLI)</i>	Tem em conta o IMC, perímetro da cintura e níveis séricos de TG e GGT. É útil no diagnóstico da DFGNA determinada por ultrassonografia. (9)
<i>Hepatic Steatosis Index (HSI)</i>	Abrange vários componentes: razão AST/ALT; IMC; género e presença/ausência de DM. É útil no diagnóstico da DFGNA determinada por ultrassonografia. (9)
<i>NAFLD Liver Fat Score</i>	Algoritmo com elevada precisão no diagnóstico da DFGNA. Inclui níveis de ALT; razão AST/ALT; concentração sérica de insulina em jejum e presença/ausência da SM e DM2. (9)
<i>NAFLD Activity Score (NAS)</i>	Permite uma avaliação da severidade da doença, após diagnóstico. Tem em conta o grau de esteatose, inflamação lobular, <i>ballooning</i> e fibrose. Desvantagens: reduzido valor de prognóstico; não substitui a avaliação histológica feita pelo médico. (1,5)
<i>Steatosis, Activity and Fibrosis Score (SAF)</i>	Sistema alternativo ao NAS com boa reprodutibilidade e que fornece uma descrição mais completa e precisa. (5)
<i>Paediatric NAFLD Histological Score (PNHS)</i>	Sistema específico para DFGNA em pediatria, baseado em diversos componentes histológicos. (5)

GGT – Gama-glutamil transpeptidase; AST – Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase

Atualmente, um dos desafios mais urgentes nesta área consiste na validação de um conjunto de biomarcadores que, individualmente ou em associação, consigam avaliar e monitorizar a progressão da DFGNA. (23)

A aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) são enzimas presentes nos hepatócitos, libertadas para a corrente sanguínea como consequência da lesão hepática. Correspondem ao biomarcador mais utilizado nas doenças hepáticas crónicas, incluindo EHNA; no entanto, uma análise isolada dos níveis de ALT pode ter um valor preditivo negativo. (9)

Estudos demonstram que a taxa de prevalência da DFGNA obtida nos vários estudos é bastante influenciada pelo meio de diagnóstico: estudos que utilizam o aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas como meio de diagnóstico obtêm uma taxa de prevalência significativamente menor comparativamente ao valor real. (6) Isto deve-se ao facto dos níveis de ALT/AST serem variáveis entre indivíduos com DFGNA, podendo estar dentro do intervalo normal em 50 a 80% dos casos. (22)

Para além das aminotransferases, existem outros biomarcadores que também têm vindo a ser utilizados, os quais se encontram sistematizados na Tabela 3.

Sempre que os métodos imagiológicos não são praticáveis, como, por exemplo, em estudos epidemiológicos em larga escala, os biomarcadores e sistemas de classificação são uma alternativa aceite para o diagnóstico da esteatose. (5) Apesar de nenhum destes biomarcadores estar validado na prática clínica, o uso dos mesmos nos ECs depende do mecanismo de ação do fármaco em estudo. (9)

Tabela 3 Exemplos de biomarcadores com utilidade no diagnóstico e monitorização da EHNA (9,30)

Categoria	Exemplos	Racional
Aminotransferases	ALT; AST	Enzimas libertadas pelos hepatócitos perante lesão celular.
Marcadores da apoptose	CK18 e seus fragmentos	Proteína clivada e libertada para o meio extracelular durante a apoptose/necrose dos hepatócitos.
Marcadores da inflamação	PCR; TNF; IL-6; IL-8; IL-1RA; CXCL10; aPAI1	Proteínas cujos níveis se encontram aumentados na resposta inflamatória. Desvantagem: não são específicos da inflamação hepática.
Marcadores do stress oxidativo	11-HETE; 9/13-HODE; 9/13 oxo-ODE	Produtos da oxidação dos ácidos araquidónico e linoleico libertados para a circulação sanguínea na EHNA.
Adipocinas e Hormonas	Adiponectina, leptina; resistina; visfatina; RBP4; FABP4; FGF21	Hormonas envolvidas no metabolismo lipídico e glucídico, alteradas na EHNA.
Outros	Ferritina	Proteína associada a necroinflamação e fibrose.

CK18 – citoqueratina 18; PCR – proteína C reativa; IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; IL-1RA – *interleucin-1 receptor antagonist*; CXCL10 - *CXC-chemokine 10*; aPAI1 – *activated plasminogen activator inhibitor 1*; 11-HETE – *11-hydroxyeicosatetraenoic acid*; 9/13-HODE – *9/13 hydroxyoctadecadienoic acid*; 9/13 oxo-ODE – *9/13 oxo-octadecadienoic acid*; RBP4 - *retinol-binding protein 4*; FABP4 – *fatty acid-binding protein 4*

3.4 Fisiopatologia e Complicações Futuras

A patogénese da DFGNA começa com um aumento do influxo de gordura do intestino para o fígado que leva, maioritariamente, à deposição de TG a nível dos hepatócitos. Este influxo aumentado pode dever-se, não só a uma dieta rica em gorduras, mas também ao aumento da resistência à insulina pelo tecido adiposo periférico. (8,14)

É certo que os TG não são, por si só, hepatotóxicos. No entanto, os produtos do seu metabolismo, como os ácidos gordos (AG) livres, podem levar a um aumento do *stress*

oxidativo, o que contribui para a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) responsáveis pela lesão hepática que, a partir de um certo ponto, leva à morte dos hepatócitos. Quando esta cascata é ativada, é desencadeado um sinal para o influxo de células inflamatórias e ativação da maquinaria celular responsável pela reparação dos hepatócitos. Como consequência dessas tentativas de reparação, surge a fibrose hepática que será responsável pela progressão da doença. (14) O grau de fibrose é, assim, o fator de prognóstico mais importante na DFGNA, estando diretamente associado a um maior risco de mortalidade e desenvolvimento de complicações hepáticas futuras, como cirrose, hipertensão portal e IH. (8,29)

Existe ainda outra via responsável pela acumulação de AG a nível hepático: o aumento da lipogénese *de novo* (LDN), que consiste na produção de AG a partir de fontes extralipídicas, como a glucose e a frutose. (8,14) Uma vez que a resistência à insulina também está associada à via da LDN, é considerada como um fator central em todo o processo patológico. (3) De realçar que a utilização da glucose nesta via é altamente regulada; no entanto, isso não acontece com a frutose, que é removida da circulação praticamente na sua totalidade para ser submetida à LDN no fígado sem qualquer controlo. A utilização desta via em larga escala resulta na depleção de adenosina trifosfato (ATP) no fígado, o que contribui para o aumento do *stress* celular. (8)

Relativamente à EHNA, existem várias vias moleculares envolvidas no seu desenvolvimento, sendo que não é certo se esta é sempre precedida por uma fase inicial de esteatose ou não. Ainda não foram identificadas quais as espécies lipotóxicas que promovem especificamente a lesão celular e desenvolvimento de EHNA, no entanto, alguns estudos apontam para várias opções, como diacilgliceróis, ceramidas, espécies de lisofosfatidilcolina e o próprio colesterol. (8)

Apesar da EHNA continuar a ser vista como uma fase mais avançada da DFGNA, existe uma teoria que defende que a evolução da doença é dinâmica, havendo flutuações entre a EHS e a EHNA ao longo do tempo, de acordo com alterações do estilo de vida e abordagens terapêuticas. (3,23) Além disso, alguns estudos defendem que ambas as formas têm probabilidade semelhante de progredir para níveis avançados de fibrose e que doentes com EHS, sem sinais histológicos de EHNA, também podem desenvolver uma doença hepática progressiva. (3,23,31)

De notar que a DFGNA não é necessariamente idêntica em todos os casos; tanto os mecanismos que levam à sua progressão, como as suas manifestações clínicas, são bastante heterogêneos, variando de doente para doente. (8) Assim, é importante o desenvolvimento de diferentes fármacos com diferentes alvos terapêuticos correspondentes a diferentes etapas da patogénese da doença, para que seja possível uma escolha mais personalizada para cada doente. (14)

3.4.1 Doenças Cardiovasculares

A prevalência das DCV encontra-se aumentada nos doentes com DFGNA, devido à relação existente entre esta e os vários componentes da SM, sendo as DCV a principal causa de morte nestes doentes. *Guidelines* atuais defendem que as DCV devem ser rastreadas nestes doentes, independentemente da presença ou não dos fatores de risco tradicionais. (5)

3.4.2 Carcinoma Hepatocelular

Ao longo dos anos, a DFGNA tem-se tornado num dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de CHC. Existem inclusivamente alguns estudos que identificam a DFGNA ou EHNA como a principal causa de CHC. (3,32)

O desenvolvimento de CHC a partir da DFGNA é um processo complexo que inclui mecanismos que envolvem o sistema imunitário e a resposta inflamatória. (3) Há vários fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de CHC nestes doentes, tais como idade avançada, obesidade, DM2 e o polimorfismo genético PNPLA3 rs738409 C>G. (1,5)

De destacar que existem casos de CHC mesmo na ausência de cirrose que, muitas vezes, apenas são diagnosticados em estados mais avançados, contribuindo para um mau prognóstico. Torna-se fundamental um melhor acompanhamento destes doentes, assim como o desenvolvimento de mais estudos acerca dos mecanismos envolvidos na hepatocarcinogénese, numa tentativa de identificar potenciais marcadores precoces de CHC. (1,3,32)

3.4.3 Outras Doenças Extra-hepáticas

Vários estudos também têm vindo a associar a DFGNA a outras doenças como o hipotireoidismo; síndrome do ovário policístico; cancro colorretal; doenças ósseas, como deficiência em vitamina D e osteoporose; e outras doenças metabólicas raras, como lipodistrofias e doenças do armazenamento do glicogénio. (1,5)

4 Abordagem Terapêutica

4.1 Terapêutica Não Farmacológica

Uma vez que é evidente a relação entre a DFGNA e estilos de vida não saudáveis, alterações na alimentação e prática de exercício físico constituem a primeira abordagem terapêutica em todos os doentes, (5,12) incluindo indivíduos que sofrem de *Lean NAFLD* (18).

4.1.1 Alterações na Dieta

Pequenas percentagens de perda de peso estão associadas, não só a melhorias na resistência à insulina e reduções de gordura a nível hepático (contribuindo para a redução do risco de desenvolvimento de DCV e DM2); mas também a melhorias a nível histológico com regressão da EHNA em alguns casos. (5,21) Estudos demonstram que para que se verifiquem melhorias a nível histológico são necessárias perdas de peso de pelo menos 5%. (21) Idealmente, perdas de peso superiores a 7% são recomendadas por conduzirem a reduções mais significativas da esteatose, inflamação lobular e *ballooning*. No entanto, para que se verifiquem melhorias a nível da fibrose e inflamação portal, são requeridas perdas de peso superiores a 10%. (11,21)

Tão importante como a percentagem de perda de peso, é a manutenção da mesma, pelo que devem ser implementadas estratégias no sentido de motivar a adesão dos doentes a estilos de vida saudáveis a longo prazo. (11,12,21)

Uma vez que, para além da perda de peso, a qualidade dos nutrientes ingeridos também influencia o sucesso da intervenção (33), a dieta mediterrânica é, atualmente, a recomendada pelas *guidelines* (5,21), por ser rica em alimentos com potencial antioxidante e anti-inflamatório. Consiste numa alimentação à base de vegetais, frutas, cereais, peixe e azeite (rico em AG monoinsaturados), associada a um reduzido consumo de carne e a um consumo moderado de produtos lácteos e álcool. (34) Vários estudos apontam para os efeitos benéficos da dieta mediterrânica nestes doentes, tais como regressão da esteatose hepática, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis das transaminases e melhoria do perfil lipídico. (35) Comida processada, refrigerantes e um elevado consumo de alimentos com adição de gorduras e açúcar, nomeadamente frutose, devem ser evitados. Estudos demonstram que um elevado

consumo de frutose (essencialmente frutose industrial) promove dislipidemias e está associado a um aumento da LDN, gordura visceral e resistência à insulina, aumentando o risco de fibrose em doentes com EHNA. (5,21)

De realçar ainda que alterações na alimentação e estilo de vida, com conseqüente perda de peso, também têm influência na microbiota intestinal, outro dos fatores que pode contribuir para a progressão da doença. (8,19)

Relativamente ao consumo de café, as *guidelines* não impõem quaisquer restrições, uma vez que existem estudos que atribuem ao café propriedades protetoras a nível hepático, com redução da fibrose e da incidência de doenças hepáticas crónicas, CHC e outras complicações. (5,21)

De acordo com as recomendações atuais para a DFGNA, se existir consumo de álcool por parte dos doentes, este deve ser limitado a um máximo de 20 ou 30 gramas diariamente, o que equivale a 2 ou 3 bebidas, no caso das mulheres e homens, respetivamente, uma vez que esta quantidade não foi associada a um aumento significativo do risco de cirrose. No caso dos doentes com EHNA ou graus avançados de fibrose, o consumo de álcool é fortemente desaconselhado. (5,21)

4.1.2 Prática de Exercício Físico

É certo que estilos de vida sedentários estão intimamente associados com o desenvolvimento da SM e DFGNA. Assim, a prática regular de exercício físico é recomendada nestes doentes. (5,21)

O exercício físico contribui para uma melhoria da DFGNA a vários níveis, uma vez que tem efeitos benéficos, não só na esteatose, inflamação, fibrose e carcinogénese hepáticas, mas também no aumento do gasto energético com conseqüente perda de peso e aumento da sensibilidade à insulina. (36,37)

Estudos demonstram que tanto o exercício físico aeróbico, como o de resistência, ou uma combinação dos dois, têm efeitos benéficos a nível da esteatose hepática (36,37), pelo que este deve ser adaptado às preferências do indivíduo de forma a aumentar a adesão. (5) Apesar de não haver consenso relativamente à duração e frequência ideais, *guidelines* apontam para a prática de atividade física moderada durante 150 a 200

minutos por semana (5) que, de acordo com a literatura, está associada a uma redução significativa da gordura intra-hepática. (38)

4.1.3 Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica pode ser uma opção para a perda de peso e redução das complicações metabólicas para os doentes que não respondem às alterações do estilo de vida nem à terapêutica farmacológica, apresentando, geralmente, bons resultados a longo prazo. (5) Para além da perda de peso, aumento da sensibilidade à insulina e melhorias no metabolismo lipídico, a cirurgia bariátrica permite reverter a maioria das componentes histológicas associadas à DFGNA, estando associada a uma diminuição do NAS e à completa resolução da esteatohepatite em alguns casos. Alguns estudos apontam inclusivamente para melhorias a nível da inflamação e fibrose hepáticas, no entanto, os benefícios a nível da fibrose continuam a ser postos em causa, uma vez que também se verificou um agravamento da mesma em alguns doentes. (21,39–41)

À luz dos conhecimentos atuais, a cirurgia bariátrica só deve ser indicada a doentes com obesidade classe III (IMC>40 kg/m²) ou obesidade classe II (IMC>35 kg/m²) na presença de comorbilidades significativas como DM2, doenças cardíacas ou apneia do sono. (14,21) Ainda assim, a realização de ECs bem estruturados com *follow-up* a longo prazo é essencial para esclarecer os benefícios da cirurgia bariátrica nos doentes com DFGNA e poder recomendá-la como uma opção terapêutica válida para a remissão da doença. (39,41)

4.1.4 Transplante Hepático

O transplante hepático é uma das soluções mais eficazes para casos avançados de doença hepática crónica, apresentando um risco de rejeição do enxerto reduzido. A EHNA tem-se tornado numa das principais causas de doença hepática terminal e, consequentemente, de transplante hepático, sendo atualmente a segunda maior indicação para transplante hepático nos EUA. (1,5,42) O CHC associado à DFGNA também tem vindo a ser identificado como uma das causas de transplante hepático mais emergente nos dias de hoje. (3)

Apesar do transplante hepático ser *life-saving* em muitas situações, há que ter em conta que existe uma grande desproporção entre doadores e recetores, fazendo com que não seja uma solução facilmente acessível a todos. (22) Além disso, muitos dos doentes com cirrose devida à EHNA possuem comorbilidades associadas que impedem que estes se qualifiquem para a realização de transplante hepático. (15)

4.2 Terapêutica Farmacológica

Uma vez que grande parte dos indivíduos não consegue manter um estilo de vida saudável a longo prazo, recuperando muitas vezes o peso perdido em abordagens iniciais (11,12), torna-se fundamental recorrer à terapêutica farmacológica. (5,21) De realçar que nem todos os doentes têm indicação para iniciar terapêutica farmacológica, a qual deve ser reservada para indivíduos com:

- EHNA progressiva (grau de fibrose ≥ 2);
- EHNA num estadio inicial com risco elevado de desenvolvimento de fibrose (idade > 50 anos; DM; SM; níveis séricos de ALT elevados);
- EHNA ativa com atividade necroinflamatória elevada. (5)

Assim, doentes com EHS ou EHNA não associada a fibrose não requerem um tratamento farmacológico hepático específico. Ainda assim, deve ser feito o acompanhamento desses doentes no sentido de prevenir a evolução para complicações CV, renais, hepáticas, entre outras. (43)

Até aos dias de hoje, nenhum fármaco foi aprovado pelas agências reguladoras para esta indicação terapêutica, pelo que nenhuma terapêutica farmacológica pode ser fortemente recomendada e a sua utilização passa por um uso *off-label*. (5) Existem, no entanto, *guidelines* que recomendam a utilização de Pioglitazona e Vitamina E em alguns indivíduos com EHNA com ou sem DM2, respetivamente, tendo sempre em conta a relação benefício-risco em cada caso. (5,7,44,45)

Devido a todas as comorbilidades associadas à DFGNA e ao facto destes doentes serem muitas vezes polimedicados com elevado potencial de interações medicamentosas, a segurança e tolerabilidade são requisitos essenciais para a aprovação da terapêutica farmacológica para esta patologia. (5)

De um modo geral, os fármacos submetidos a ECs para a DFGNA podem ser divididos em quatro grandes classes, tendo em conta os seus alvos terapêuticos (Figura 2):

- Fármacos que atuam diretamente no metabolismo com o objetivo principal de reduzir a acumulação de gordura hepática e o *stress* metabólico;
- Fármacos que atuam na inflamação, *stress* oxidativo e outros componentes da EHNA, como a lesão dos hepatócitos e apoptose;
- Fármacos que atuam a nível intestinal, modificando a interação intestino-fígado;
- Fármacos anti-fibróticos, cujo objetivo é reduzir a progressão da fibrose e complicações subsequentes. (46)

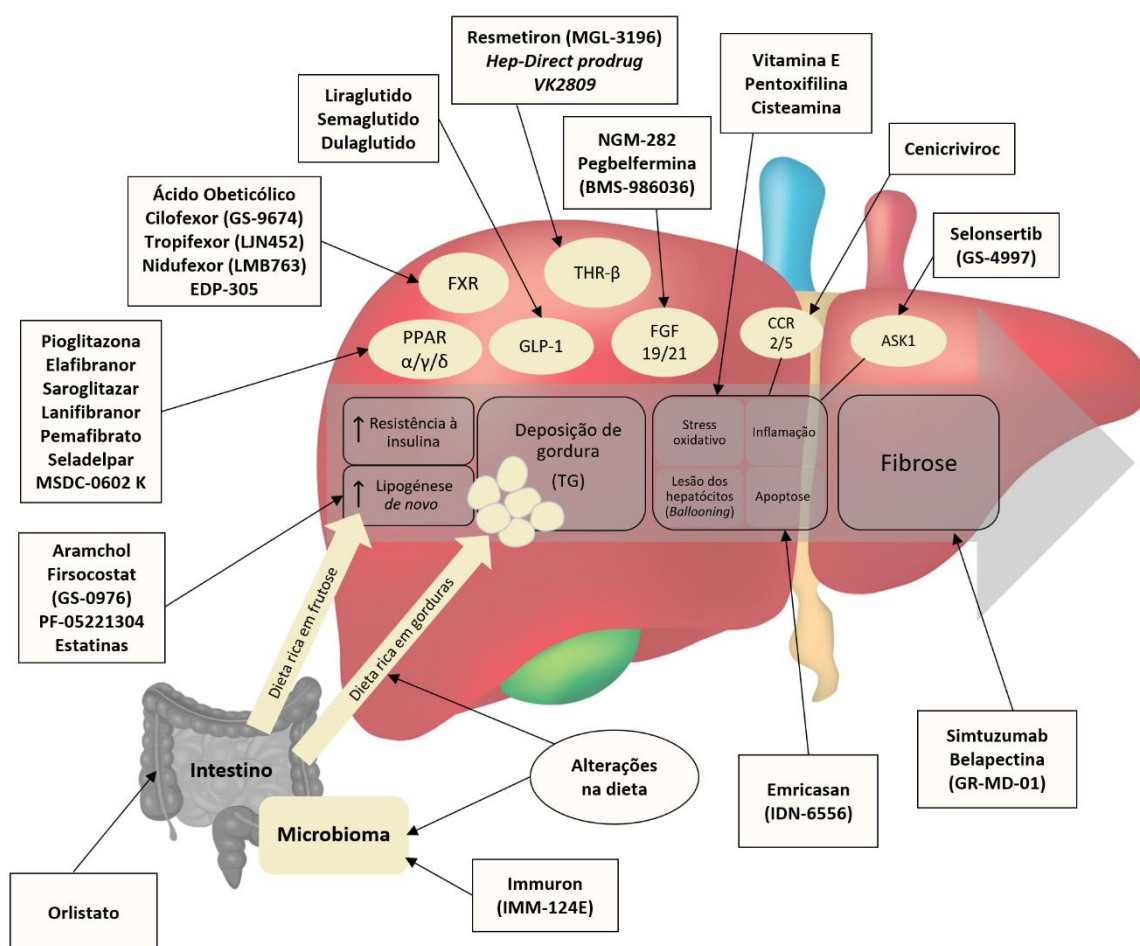


Figura 2 Representação esquemática dos diferentes alvos terapêuticos e mecanismos de ação dos principais fármacos em estudo para a DFGNA.

4.2.1 Fármacos Modificadores do Metabolismo

4.2.1.1 Inibidores da SCD1

A *Steroyl Coenzyme A Desaturase-1* (SCD1) é uma enzima chave na lipogénese hepática, responsável pela biossíntese de AG monoinsaturados a partir de AG saturados, (2,4) cuja inibição demonstrou estar associada a uma diminuição da síntese de AG e a um aumento da sua β -oxidação. (14)

O aramchol é uma molécula sintética obtida através da conjugação de um AG (ácido araquidónico) com um ácido biliar (AB) (ácido cólico), capaz de inibir a SCD1. (2,4) Num EC de fase I Ib (ARREST), a administração de 400 ou 600 mg deste fármaco diariamente durante um ano demonstrou eficácia na redução da gordura hepática. A dose mais elevada foi ainda associada a uma melhoria do controlo glicémico e a taxas superiores de redução da fibrose, resolução da EHNA e diminuição dos níveis de ALT e AST. (47)

Atualmente, o aramchol continua em estudo num EC de fase III/IV (ARMOR) em indivíduos obesos ou com pré-obesidade, com EHNA, fibrose e pré-diabetes ou DM2. (48) (Clinical Trials registration: NCT04104321)

4.2.1.2 Agonistas do FXR

Os ABs têm vindo a ser considerados componentes chave no desenvolvimento da DFGNA, capazes de regular várias vias metabólicas. (49) O ácido obeticólico (OCA) consiste num derivado semi-sintético de um AB, o ácido quenodesoxicólico, e foi o primeiro fármaco a entrar num EC de fase III para a EHNA. (2,4)

Este fármaco atua como agonista do *farnesoid-X receptor* (FXR), um importante recetor dos ABs no fígado e no intestino, cuja ativação está associada a diversas funções a nível do metabolismo lipídico e glucídico, como o aumento da síntese de glicogénio e da oxidação dos AG e a diminuição da gluconeogénese e da produção endógena de ABs. (2,4,49) A ativação deste recetor conduz assim a melhorias na sensibilidade à insulina e esteatose, por inibição da lipogénese hepática. (14,49) Para além destes efeitos a nível metabólico, vários estudos apontam para a atividade anti-inflamatória e antifibrótica do OCA. (2)

Num EC de fase II (FLINT), a administração de 25 mg de OCA diariamente durante 72 semanas demonstrou estar associada a melhorias a nível bioquímico e histológico nos doentes com EHNA, com redução da fibrose e do NAS. No entanto, foram descritos dois efeitos adversos, incluindo prurido e alterações no perfil lipídico, com aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis de HDL. Estas alterações devem-se maioritariamente ao aumento do transporte reverso do colesterol e à inibição da conversão do colesterol em ABs, o que conduz a um aumento dos seus níveis séricos. (49,50)

Com o objetivo de continuar a avaliar a eficácia e esclarecer o seu perfil de segurança, o OCA continua em estudo em ECs. A análise provisória de um deles (REGENERATE) foi concluída em 2019, na qual se constatou uma melhoria da fibrose nos doentes com EHNA; no entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à resolução da EHNA comparativamente ao placebo. Ainda assim, verificaram-se melhorias a nível do *ballooning* e inflamação lobular, com consequente diminuição do NAS. (50)

Apesar de um estudo recente ter demonstrado que o OCA leva maioritariamente a um aumento das partículas de LDL menos aterogénicas (51), é crucial continuar a avaliar a sua segurança a longo prazo, nomeadamente a nível CV. (4)

Para tentar contornar os efeitos adversos do OCA, têm vindo a ser desenvolvidos e testados em ECs outros fármacos sintéticos, não ABs, agonistas do FXR, nomeadamente o Cilofexor (GS-9674), Tropifexor (LJN452), Nidufexor (LMB763), EDP-305. (48)

4.2.1.3 Ácido Ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é outro AB com atividade antioxidante (43), mas com fraca afinidade para o FXR. (49) A sua eficácia tem vindo a ser estudada em doentes com EHNA, no entanto, este apenas demonstrou benefícios a nível das enzimas hepáticas e não a nível histológico, pelo que a sua utilização na EHNA não é recomendada pelas *guidelines* atuais. (5,7)

4.2.1.4 Agonistas e Moduladores dos PPAR

Os *Peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) são recetores nucleares responsáveis pelo controlo de diversos processos do metabolismo glucídico e lipídico, como a β -oxidação de AG, lipogénese e gluconeogénese. (2,4,14) Podem ser divididos em três subtipos, responsáveis por diferentes efeitos a nível metabólico: PPAR- α , PPAR- β/δ e PPAR- γ . (52)

Elafibranor

O elafibranor (GTF-505) é um fármaco agonista dos PPAR- α/δ com efeitos benéficos a nível da sensibilidade hepática e periférica à insulina (4), mas também a nível da inflamação (por redução da ativação dos macrófagos), homeostase metabólica, esteatose, crescimento e diferenciação celular. (2,14)

Num EC de fase II (GOLDEN-505), o elafibranor demonstrou estar associado, não só a uma redução dos níveis das enzimas hepáticas e dos marcadores da inflamação (Proteína C reativa (PCR), fibrinogénio e haptoglobina), mas também a uma melhoria do perfil lipídico: diminuiu significativamente os valores de colesterol total, LDL e TG e aumentou os níveis de HDL. Foi ainda associado a efeitos benéficos a nível do metabolismo glucídico e da resistência à insulina, com uma redução significativa da hemoglobina glicada (HbA1c) e dos AG livres em doentes diabéticos. (53) Doses superiores de elafibranor (120 mg/dia) provocaram efeitos a nível histológico apenas nos doentes em fases mais avançadas da doença (NAS ≥ 4), o que é concordante com o facto da expressão dos PPAR- α apenas se encontrar diminuída nos doentes com EHNA em estados avançados de fibrose e inflamação. (54) Apesar do fármaco ter sido bem tolerado, verificou-se um aumento dos níveis séricos de creatinina, reversível aquando da suspensão do tratamento. (53)

Atualmente, a eficácia e a segurança do elafibranor continuam a ser estudadas em vários EC de fase II e III, nomeadamente em crianças e adolescentes com EHNA. (4,48) (Clinical Trials registration: NCT03883607 and NCT02704403)

Saroglitazar

O saroglitazar é um agonista duplo dos PPAR- α/γ aprovado para o tratamento da dislipidemia em doentes diabéticos na Índia, que já demonstrou ter efeitos benéficos em modelos animais de EHNA. Encontra-se atualmente a decorrer um EC de fase II (EVIDENCES IV), no sentido de estudar a sua eficácia na DFGNA, incluindo EHNA, cujos resultados preliminares foram divulgados em 2019 e demonstraram melhorias significativas na resistência à insulina, esteatose hepática, perfil lipídico e níveis de ALT. (14,48)

Pioglitazona

A pioglitazona é um fármaco agonista do recetor PPAR- γ , pertencente ao grupo da tiazolidinedionas, aprovado para o tratamento da DM2, uma vez que é capaz de regular a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e glucídico, diminuindo a gluconeogénese no fígado e aumentando a sensibilidade à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. (22) Este fármaco tem sido extensivamente estudado em ECs, onde demonstrou melhorias consistentes em alguns aspetos como a esteatose, inflamação e *ballooning* hepáticos, tendo conduzido à resolução da EHNA num número significativo de doentes. A sua administração foi ainda associada a uma diminuição das aminotransferases e melhorias na resistência à insulina, mas não demonstrou qualquer efeito significativo a nível da fibrose. (55)

Estudos desenvolvidos mais recentemente confirmaram a segurança e eficácia da utilização de pioglitazona a longo prazo no tratamento da EHNA, tanto em doentes com pré-diabetes como DM2, sendo a redução da fibrose mais significativa nos doentes com DM2. (56,57)

O principal aspeto negativo da pioglitazona prende-se com um dos seus efeitos adversos: o aumento de peso. (55) De realçar que esta não deve ser utilizada em doentes com insuficiência cardíaca clinicamente evidente, podendo também estar associada a um risco aumentado de cancro da bexiga, pâncreas e próstata e a uma diminuição da massa óssea pós-menopáusia, com aumento do risco de fratura óssea nas mulheres. (2,21,43)

Posto isto, a utilização de pioglitazona na DFGNA em doentes com ou sem DM2 é recomendada pelas *guidelines* atuais, tendo sempre em conta a avaliação do benefício e risco associados. (5,7,44)

Pemafibrato

O pemafibrato (K-877) é um modulador seletivo dos PPAR- α que demonstrou estar associado a uma diminuição dos níveis das aminotransferases e a melhorias no perfil lipídico em doentes com dislipidemias. (48) Para que se possam avaliar os seus benefícios a nível da DFGNA, encontra-se atualmente em estudo num EC de fase II. (Clinical Trials registration: NCT03350165)

Até hoje, outros fibratos, como o fenofibrato e o benzofibrato, não demonstraram benefícios na DFGNA. (22,46,48)

Seladelpar

O seladelpar (MBX-8025) é um agonista seletivo dos PPAR- δ que já demonstrou efeitos benéficos em modelos animais de EHNA. (4) Resultados preliminares de um EC de fase IIb demonstraram melhorias no perfil lipídico e uma diminuição dos níveis de PCR e enzimas hepáticas em doentes com EHNA, mas não uma redução significativa da gordura hepática. (48) Este EC foi recentemente suspenso devido ao surgimento de alterações histológicas inesperadas. (Clinical Trials registration: NCT03551522)

Lanifibranor

O lanifibranor (IVA337) é um fármaco anti-fibrótico com um mecanismo de ação único, uma vez que atua como agonista dos recetores PPAR- α , γ e δ . Encontra-se atualmente em estudo num EC de fase II (NATIVE), cujos resultados são esperados em breve. (48) O objetivo desse ensaio consiste em avaliar a segurança e eficácia da administração de lanifibranor em adultos com EHNA com necroinflamação moderada a severa, na ausência de cirrose. (Clinical Trials registration: NCT03008070)

MSDC-0602 K

O MSDC-0602 é uma tiazolidinediona de segunda geração, capaz de modular a atividade dos PPAR- γ . Num EC de fase II, demonstrou efeitos benéficos a nível da resistência à insulina, função hepática, esteatose e NAS. Não se verificaram, no entanto, melhorias a nível da inflamação e fibrose. (58) Está em curso um EC de fase III em doentes com DFGNA e pré-diabetes ou DM2. (Clinical Trials registration: NCT03970031)

4.2.1.5 Antagonistas dos CCR2 e CCR5

O cenicriviroc é um fármaco inibidor dos recetores das quimiocinas CC tipo 2 e tipo 5 (CCR2 e CCR5), usado inicialmente na infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana devido ao papel do CCR5 na entrada do vírus na célula. (4) Mais recentemente, o seu papel na redução da inflamação e fibrose hepáticas começou a ser investigado, uma vez que estes recetores se encontram sobreexpressos na EHNA e estão envolvidos na ativação da resposta inflamatória perante lesão dos hepatócitos, sendo as quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos, monócitos e linfócitos. (2,4,14)

Num EC de fase IIb (CENTAUR), a administração diária de 150 mg de cenicriviroc durante um ano demonstrou estar associada a melhorias na fibrose hepática. No entanto, não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito à resolução da EHNA e NAS entre os grupos teste e placebo. (2,59,60)

O impacto deste fármaco na fibrose continua a ser investigado na fase III de um EC em doentes com EHNA (AURORA). (2,48)

4.2.1.6 Análogos do GLP-1

O *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) é uma hormona pertencente à classe das incretinas, responsável por regular os níveis de glucose no sangue através do aumento da secreção de insulina e diminuição da produção de glucagon. Para além disso, é capaz de suprimir o apetite, inibir a gluconeogénese hepática e retardar o esvaziamento gástrico. (14,22)

O liraglutido, semaglutido e dulaglutido são análogos sintéticos do GLP-1 de longa duração, administrados por via subcutânea, aprovados no tratamento da DM2 e da

obesidade. Devido aos seus efeitos a nível da perda de peso e da resistência à insulina, estão atualmente a ser estudados na EHNA. (2,61)

Num EC de fase II (LEAN), a administração de 1,8 mg de liraglutido diariamente cumpriu o *outcome* primário, uma vez que demonstrou melhorias a nível histológico, com resolução da EHNA em alguns casos. Para além de melhorias na esteatose e *ballooning* hepáticos, verificaram-se efeitos benéficos a nível do controlo glicémico e perda de peso. No entanto, não se verificaram diferenças no NAS nem na inflamação lobular entre os grupos teste e controlo, sendo que se verificou inclusivamente um agravamento da fibrose em alguns doentes do grupo teste. (22,62)

Recentemente, foi desenvolvido um estudo no sentido de averiguar a eficácia do liraglutido na redução de peso em doentes com DFGNA, comparativamente à prática de exercício físico e alterações na alimentação. Concluiu-se que a administração de liraglutido é tão eficaz como as alterações do estilo de vida a nível da sensibilidade à insulina, perda de peso, redução da esteatose e lesão dos hepatócitos; no entanto, estas melhorias não são mantidas após descontinuação do fármaco. (63)

Relativamente ao semaglutido, também estão atualmente a decorrer ECs com o objetivo de estudar a sua segurança e eficácia, sendo que se acredita que este poderá ser o análogo do GLP-1 mais promissor no tratamento da EHNA em indivíduos com DM2, devido às suas inúmeras vantagens, como a possibilidade de vir a ser administrado por via oral num futuro próximo. (48,61,64)

O dulaglutido, outro análogo sintético do GLP-1, demonstrou ser capaz de reduzir a atividade das transaminases e os níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase (GGT) num estudo efetuado em diabéticos. (48) Para além desses efeitos, um EC realizado recentemente demonstrou que a administração de dulaglutido também está associada a uma redução da gordura hepática em doentes com DFGNA. (65) Este fármaco apresenta uma vantagem relativamente aos anteriores: requer apenas uma administração semanal. (48)

Ainda assim, continuam a existir incertezas sobre a possibilidade dos análogos do GLP-1 poderem reduzir diretamente a inflamação e fibrose hepáticas, pelo que são necessários mais estudos de duração superior e com *endpoints* histológicos. (48,64,66)

4.2.1.7 Inibidores da DPP-4

Uma alternativa para maximizar os efeitos endógenos das incretinas passa pela utilização de inibidores da *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4), uma enzima responsável pela degradação da GLP-1. A sitagliptina, fármaco inibidor da DPP-4, tem vindo a ser testado em pequenos estudos, onde demonstrou estar associado a melhorias histológicas (esteatose e *ballooning*) e a uma redução dos níveis das enzimas hepáticas. No entanto, num EC realizado recentemente, não demonstrou eficácia comparativamente ao placebo, pelo que a inibição da DPP-4 não parece ser uma alternativa eficaz na EHNA. (14,46)

4.2.1.8 Agonistas dos THR- β

Há algumas décadas atrás, a utilização de hormonas tiroideias e derivados foi estudada no âmbito da perda de peso. No entanto, o hipertiroidismo induzido estava associado a uma enorme toxicidade, não sendo assim recomendável. (4)

Os agonistas dos recetores das hormonas tiroideias (THRs) podem ser divididos em dois grupos: THR- α e THR- β (4), sendo este último altamente expresso nos hepatócitos e responsável por regular as vias metabólicas frequentemente associadas à DFGNA. Estudos em animais demonstraram que os THR- β têm um papel importante na redução dos níveis de colesterol e TG, contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina, regeneração hepática e redução da apoptose. (67)

O resmetirom (MGL-3196) é um fármaco agonista dos THRs, com maior seletividade para os THR- β e *uptake* específico para o fígado, com penetração tecidual reduzida nos tecidos extra-hepáticos. Esta seletividade traz benefícios uma vez que as reações adversas sistémicas a nível CV e ósseo são mediadas principalmente pelos THR- α . (67) Ainda assim, a sua segurança deve ser alvo de avaliação a longo prazo. (4)

Num EC de fase II, a administração diária de resmetirom levou, não só a uma redução significativa da gordura hepática, mas também das enzimas hepáticas e dos lípidos e lipoproteínas aterogénicas, como o LDL, apolipoproteína B, TG, apolipoproteína CIII e lipoproteína (a). Verificou-se também uma redução dos biomarcadores associados à inflamação e fibrose hepáticas e um aumento dos níveis de adiponectina, uma proteína inversamente relacionada com a fibrose hepática. (67)

Em 2019, a *Madrigal Pharmaceuticals* anunciou o início da fase III dos ECs sobre a utilização de resmetirom em doentes com EHNA e fibrose hepática. (4) Existem ainda outros fármacos agonistas dos THR com maior seletividade para os THR- β que se encontram em estudo, tal como o *Hep-Direct prodrug VK2809* (MB07811), que também foi associado a uma diminuição dos lípidos aterogénicos e gordura hepática. (4,68) Estudos defendem que tanto o resmetirom, como o *Hep-Direct prodrug VK2809*, são provavelmente dois dos fármacos mais promissores atualmente nesta área. (68)

4.2.1.9 Inibidores da ACC

A Acetil-Coenzima A Carboxilase (ACC) é uma enzima chave que promove o armazenamento lipídico através da estimulação da LDN e da inibição da oxidação lipídica a nível hepático. (2) A inibição desta enzima impede a conversão da Acetil-Coenzima A em Malonil-Coenzima A que, conseqüentemente, leva à ativação da Carnitina palmitoil transferase I, favorecendo a oxidação dos AG. (4)

O firsocostat (GS-0976) é um fármaco inibidor da ACC que demonstrou melhorias significativas a nível da esteatose hepática e dos marcadores da fibrose em doentes com EHNA. (69,70) Foi observado um efeito secundário associado ao uso deste fármaco: um aumento dos TG plasmáticos. No entanto, verificou-se que esta hipertrigliceridémia é facilmente controlada recorrendo ao uso de fibratos. (69)

Uma vez que a gordura intracelular está associada a um maior risco de desenvolvimento de cancro, os inibidores da ACC parecem suprimir o desenvolvimento do CHC e de outros cancros em estudos experimentais efetuados em animais. Sendo que o CHC e outros cancros extra-hepáticos podem ser importantes causas de morte em doentes com EHNA, o significado clínico destas observações deve ser avaliado. (4)

Além do firsocostat, outros fármacos inibidores da ACC, o PF-05221304 e o MK-4074, também se encontram atualmente em ECs. (2,48,71)

4.2.1.10 Análogos dos fatores de crescimento dos fibroblastos

A ativação do FXR pelos ABs resulta na transcrição e secreção de uma proteína pelo intestino, o Fator de Crescimento 19 dos Fibroblastos (FGF19), capaz de atuar no fígado

e induzir uma série de efeitos metabólicos, nomeadamente a diminuição da síntese dos ABs, gluconeogénese e lipogénese; e melhorias na sensibilidade à insulina. (2,4,46)

O NGM-282 (aldafermin), um fármaco análogo do FGF19, tem demonstrado benefícios em doentes com EHNA, não só a nível da gordura hepática e das transaminases, mas também a nível histológico. (4,46) Num EC de fase II, o tratamento com este fármaco durante 12 semanas levou à redução da fibrose e diminuição do NAS, com melhorias significativas a nível da esteatose, *ballooning* e inflamação lobular. (72) No entanto, alguns estudos verificaram que o NGM-282 também leva a alterações indesejáveis no perfil lipídico, provavelmente através de um mecanismo semelhante ao dos agonistas do FXR. (4) Estas alterações são facilmente controladas com estatinas, nomeadamente rosuvastatina. (73) O NGM-282 encontra-se atualmente em estudo noutras EC de fase II. (48)

O Fator de Crescimento 21 dos Fibroblastos (FGF21) é outra proteína produzida no fígado, tecido adiposo e pâncreas, com efeitos a nível do metabolismo energético, sensibilidade à insulina e *browning* do tecido adiposo. (4)

A pegbelfermina (BMS-986036) é um análogo peguilado do FGF21 que tem sido estudado em doentes com DFGNA, incluindo EHNA. Num EC de fase II, a administração deste fármaco foi associada a uma redução significativa dos níveis de ALT e AST, gordura hepática e marcadores da fibrose em doentes com EHNA. Além disso, demonstrou ainda efeitos benéficos a nível metabólico, como aumento da expressão de adiponectina e melhoria do perfil lipídico. (74) Atualmente, a eficácia deste fármaco continua a ser estudada num EC de fase II (FALCON), em doentes com EHNA e fibrose hepática. (48)

De realçar que, apesar dos membros da família dos FGF estarem associados a diversas atividades mitogénicas, tanto o NGM-282, como a pegbelfermina, são análogos dos FGFs não-mitogénicos. No entanto, a sua segurança a longo prazo deve continuar a ser alvo de estudo. (4)

4.2.1.11 Estatinas

Apesar de ainda não existirem ECs sobre a eficácia das estatinas especificamente no tratamento da EHNA, a sua utilização tem vindo a ser associado a uma redução das transaminases, esteatose, *ballooning*, inflamação e fibrose hepáticas. (46,75) Estudos

retrospectivos associam ainda o uso de estatinas a uma diminuição da hepatocarcinogênese e do risco de desenvolvimento de EHNA com níveis avançados de fibrose. No entanto, o desenvolvimento de ECs bem estruturados e controlados é fundamental para testar estas hipóteses. (21,43) Por enquanto, as estatinas devem continuar a ser recomendadas apenas a doentes com EHNA com indicação para efetuar terapêutica de prevenção de complicações CV. (75)

4.2.1.12 Metformina

Atualmente, a metformina é o fármaco de primeira linha no tratamento da DM2, no entanto, não existem dados que provem a sua eficácia na DFGNA, quer a nível histológico, quer a nível das enzimas hepáticas, pelo que a sua utilização não é recomendada especificamente nestes doentes. Ainda assim, alguns estudos associam a metformina a uma diminuição da incidência de CHC, hipótese que deve ser formalmente testada. (5)

4.2.2 Fármacos Antioxidantes e Anti-inflamatórios

4.2.2.1 Vitamina E

O *stress* oxidativo é considerado um dos fatores cruciais na progressão da EHNA. Nesse sentido, a vitamina E tem vindo a ser estudada para o tratamento desta patologia pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-apoptóticas. (43,76)

O estudo PIVENS demonstrou que as melhorias associadas à utilização de vitamina E no tratamento de adultos não diabéticos com EHNA são significativas, uma vez que a administração de 800 mg/dia foi associada, não só a uma diminuição dos níveis das aminotransferases e a efeitos benéficos a nível da esteatose, inflamação e *ballooning*, mas também a alguma resolução da EHNA. (55)

No entanto, existem algumas questões acerca da segurança da vitamina E, sendo este um assunto controverso. Alguns estudos sugerem a possibilidade do seu uso a longo prazo poder estar associado a um aumento do risco de cancro da próstata nos homens com idade superior a 50 anos, acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e mortalidade no geral. (2,5)

Uma vez que a eficácia da vitamina E pode estar comprometida no caso dos doentes com DM ou cirrose, *guidelines* atuais recomendam a administração deste fármaco apenas a doentes com EHNA na ausência destas doenças. (5,7) No entanto, mais estudos são necessários para que possam ser efetuadas recomendações com maior nível de evidência. (5) O seu efeito a nível da fibrose está também ainda por esclarecer. (76) Num EC desenvolvido na população pediátrica (TONIC), este fármaco não demonstrou estar associado à redução das aminotransferases, esteatose e inflamação. No entanto, demonstrou melhorias a nível do *ballooning* hepático e duplicou a taxa de resolução da EHNA, quando comparado com o placebo. (5,21)

4.2.2.2 Cisteamina

A cisteamina é um fármaco que atua com *scavenger* de ROS, com potenciais benefícios no tratamento da EHNA. Num EC de fase IIb em crianças com DFGNA, este fármaco reduziu a inflamação lobular e os níveis séricos de transaminases, mas não demonstrou melhorias a nível histológico. Ainda assim, devem ser realizados mais estudos para esclarecer o potencial da cisteamina na DFGNA. (46,77)

4.2.2.3 Inibidores da ASK1

A *apoptosis signal-regulating kinase 1* (ASK1) é uma enzima envolvida nos processos de inflamação, fibrose e apoptose relacionados com o *stress* oxidativo, sendo ativada pelo Fator de Necrose Tumoral (TNF α) ou pelo próprio *stress* oxidativo, ativando posteriormente a via do p38/JNK. (46,48) Assim, os níveis da ASK1 encontram-se aumentados na EHNA, correlacionando-se com o grau de fibrose do doente. (2,4)

Estudos desenvolvidos em modelos animais demonstraram que a inibição da ASK1, ou de outras moléculas a jusante ou montante desta via de sinalização, conduz a melhorias na EHNA e no metabolismo lipídico a nível hepático. (4)

O selonsertib (GS-4997) é um fármaco inibidor da ASK1, que tem vindo a ser estudado em doentes com EHNA. Apesar dos resultados da fase II do EC terem sido favoráveis, na fase III (STELAR) este fármaco não demonstrou estar associado a qualquer melhoria a nível da fibrose e esteatose hepáticas, após um tratamento de 48 semanas. Existem várias explicações possíveis para a falta de eficácia demonstrada pelo selonsertib neste

EC; no entanto, não podemos excluir a hipótese da sua utilização em associação a outros fármacos com diferentes mecanismos de ação, a qual já se encontra em estudo. (2,78)

4.2.2.4 Inibidores das caspases

As caspases são uma família de enzimas mediadoras da apoptose e da inflamação através da ativação de citocinas pró-inflamatórias. Os biomarcadores associados à apoptose e à ativação das caspases, como a citoqueratina 18 e seus fragmentos (cCK18), estão normalmente elevados em doentes com EHNA, pelo que se acredita que a excessiva inflamação e apoptose mediadas pelas caspases esteja na origem da lesão hepática. (79)

O emricasan (IDN-6556) é um inibidor potente e irreversível das caspases, que demonstrou ser capaz de reduzir a hipertensão portal, inflamação e fibrose hepáticas através do bloqueio da ativação excessiva das caspases apoptóticas e inflamatórias envolvidas na morte dos hepatócitos. (2,80) Num EC de fase II, demonstrou eficácia na inibição das caspases e na redução dos níveis de ALT e marcadores da apoptose, como a cCK18. (79) No entanto, num EC concluído recentemente, o emricasan não demonstrou qualquer efeito benéfico na redução da fibrose em doentes com EHNA, sendo que em alguns casos levou inclusivamente a um agravamento da fibrose e *ballooning*. (81)

4.2.2.5 Inibidores da fosfodiesterase

A pentoxifilina é um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase, indicado na doença vascular periférica, responsável pela inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e pelo relaxamento do músculo liso vascular. (21) Os seus potenciais efeitos anti-fibróticos e benefícios a nível da redução do TNF α e *stress* oxidativo tornaram-no um candidato a nível da terapêutica da DFGNA. (46)

Um pequeno estudo demonstrou efeitos benéficos deste fármaco em doentes com EHNA, tanto a nível histológico com redução do NAS (esteatose e inflamação), como a nível das enzimas hepáticas. Foi ainda reportada uma ligeira mas significativa redução na fibrose. No entanto, não se verificaram efeitos a nível dos marcadores da sensibilidade à insulina nem TNF α . (21,46)

Uma meta-análise de cinco ECs reportou uma diminuição dos níveis de aminotransferases, inflamação lobular e NAS. No entanto, não se verificaram efeitos significativos a nível da esteatose, *ballooning* e fibrose. (14) O desenvolvimento de mais estudos é fundamental para que possam ser tiradas conclusões.

4.2.2.6 Antagonistas do TLR4

Estudos demonstram que a inibição da via de sinalização do *Toll-like receptor 4* (TLR4) pode ser benéfica na prevenção da fibrose, inflamação e lesão hepáticas. (48) JKB-121 é um fármaco antagonista do TLR4 que demonstrou propriedades hepatoprotetoras na prevenção da inflamação e lesão hepáticas induzidas pelo lipopolissacárido (LPS) em estudos *in vitro* e modelos animais. (43,48) No entanto, num EC de fase II realizado recentemente, os resultados não foram favoráveis, pelo que não é certo que este fármaco continue a ser estudado no âmbito da EHNA. (48)

4.2.2.7 Ácidos Gordos Polinsaturados

Os AG ω -3, incluindo os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), são AG polinsaturados usados no tratamento da hipertrigliceridémia, que, pelo seu potencial anti-inflamatório, antioxidante e de redução da gordura hepática, foram testados em ECs em doentes com DFGNA. No entanto, os resultados histológicos não foram de encontro ao esperado e não foi demonstrado qualquer benefício comparativamente ao placebo. (21) Assim, os AG ω -3 só devem ser recomendados a doentes com DFGNA e hipertrigliceridémia concomitante. (5,21)

4.2.3 Fármacos que atuam a nível intestinal

Tem vindo a ser demonstrado que a composição da microbiota intestinal dos doentes com EHNA é diferente dos indivíduos saudáveis, com uma quantidade de Bacteroidetes bastante reduzida. A relação do microbioma intestinal com a patogénese da DFGNA não foi ainda completamente esclarecida. No entanto, pensa-se que pode estar relacionada com o aumento da permeabilidade intestinal, produção de AG de cadeia curta e libertação de LPS e outros metabolitos pelos microorganismos. (14,19)

Alguns antibióticos, como a rifaximina e solitromicina, já demonstraram benefícios na redução do NAS e da inflamação hepática relacionada com a EHNA. No entanto, são colocadas várias questões acerca do seu uso generalizado devido ao aumento das resistências associadas. (14,43,46)

O transplante de microbiota fecal é também um método eficaz para modificar o microbioma intestinal, sendo que se verificou que o transplante de fezes de doadores com um peso saudável para doentes obesos, levou a melhorias a nível da resistência à insulina. A realização de mais estudos neste sentido é necessária para esclarecer a eficácia deste procedimento nos doentes com EHNA. (14,43,46)

Alguns estudos demonstraram ainda que a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos pode estar associada a diversos benefícios nestes doentes. (14)

4.2.3.1 Colostro Bovino Hiperimune

Uma vez que a microbiota intestinal está envolvida na patogénese da DFGNA, em parte devido à exposição do fígado aos produtos das bactérias como o LPS, têm sido desenvolvidos fármacos com o objetivo de atuar a este nível. O Immuron (IMM-124E) consiste num extrato de colostro bovino enriquecido com imunoglobulinas G (IgG), obtido a partir de vacas imunizadas contra o LPS. (46) Estudos prévios demonstraram que o colostro bovino hiperimune é capaz de regular a resposta imunitária através da indução das células T reguladoras, atuando na inflamação e resistência à insulina. (2)

Num pequeno estudo piloto, a administração diária de Immuron a doentes com EHNA trouxe benefícios na sensibilidade à insulina, enzimas hepáticas e controlo glicémico. (46) Posteriormente, num EC de fase II em doentes com EHNA, demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de ALT, AST e CK18; no entanto, não apresentou nenhum efeito significativo a nível da gordura hepática. Este fármaco encontra-se atualmente em estudo num EC de fase II em crianças com DFGNA, cujos resultados são esperados em breve. (48)

4.2.3.2 Orlistato

O orlistato é um fármaco inibidor da lipase intestinal, aprovado para o tratamento da obesidade, capaz de reduzir a absorção de gordura no intestino. (46) Uma meta-análise

realizada recentemente concluiu que, apesar do orlistato não demonstrar efeitos consistentes a nível da fibrose, tem benefícios a nível bioquímico e metabólico em doentes com DFGNA, incluindo EHNA. A realização de ECs em larga escala com avaliação de parâmetros histológicos é crucial para que este possa ser utilizado como opção terapêutica na DFGNA. (82)

4.2.4 Fármacos Anti-fibróticos

4.2.4.1 Inibidores da Galectina-3

A galectina-3 é uma proteína existente nas células do sistema imunitário que se encontra sobreexpressa nos doentes com EHNA e apresenta um papel importante na fibrogénese. (2,43)

A belapectina (GR-MD-02), fármaco inibidor da galectina-3, demonstrou resultados promissores na redução da fibrose hepática e hipertensão portal em estudos com animais. (2,83) No entanto, num EC de fase IIb, realizado em doentes com EHNA, cirrose e hipertensão portal, a administração de belapectina não foi associada a qualquer melhoria a nível da fibrose. Ao contrário do esperado, este fármaco apenas demonstrou melhorias a nível do *ballooning*. (83) No sentido de esclarecer a eficácia deste fármaco na redução da fibrose, resultados de outro EC são esperados para breve. (46)

4.2.4.2 Simtuzumab

O Simtuzumab é um anticorpo monoclonal desenhado para o tratamento da fibrose, uma vez que é capaz de inibir a enzima lisil oxidase-*like* 2 (LOXL-2), que tem um papel importante no *crosslinking* das fibras de colagénio e consequente desenvolvimento da fibrose. No entanto, ECs de fase II desenvolvidos recentemente não demonstraram resultados promissores, uma vez que o simtuzumab não foi associado a quaisquer benefícios na fibrose em doentes com EHNA. (84)

4.2.5 Fitoterapia

Alguns estudos apontam para os benefícios da fitoterapia no tratamento da DFGNA, nomeadamente a nível da silimarina e curcumina, submetidas atualmente em vários ECs para a DFGNA, incluindo população pediátrica. (48)

A silimarina é um fármaco extraído das sementes do *Cardo Mariano*, uma planta medicinal utilizada no tratamento de diversas patologias ao longo dos anos. Vários ECs em doentes com DFGNA têm demonstrado a sua eficácia na redução dos níveis das transaminases e fibrose hepática. (48,85)

A curcumina é um pigmento amarelo naturalmente presente na curcuma, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Uma meta-análise recente concluiu que a suplementação com curcumina pode ser benéfica na prevenção e tratamento da DFGNA, por reduzir significativamente a gordura hepática e os níveis de enzimas hepáticas, colesterol total e LDL. Estudos apontam ainda para efeitos benéficos a nível do *stress* oxidativo, inflamação hepática e resistência à insulina. (86)

4.2.6 Outras abordagens terapêuticas possíveis

Para além das classes de fármacos apresentadas, existem outras que têm vindo a ser estudadas e que atuam, nomeadamente, a nível da circulação enterohepática, tais como os sequestradores dos ABs e os inibidores do *apical sodium-dependent bile acid transporter* (ASBT). (46,48) O volixibat, um inibidor do ASBT, já foi inclusivamente submetido a um EC de fase II em adultos com EHNA; no entanto, não demonstrou benefícios no tratamento desta patologia. (87)

A depleção de ferro através de uma flebotomia também parece ser benéfica uma vez que níveis elevados de ferritina são comuns na DFGNA e a acumulação hepática de ferro tem vindo a ser associada a fenómenos de resistência à insulina. Este procedimento já demonstrou melhorias a nível do NAS, sem agravamento da fibrose. (5)

Alguns estudos demonstram que os microRNAs miR-103 e miR-107 também podem vir a ser potenciais alvos terapêuticos, uma vez que se encontram sobreexpressos na DFGNA. O RG-125 (AZD4076) é um fármaco anti-miR-103/107 que se encontra em desenvolvimento para o tratamento da EHNA, atualmente num EC de fase I/II. (46)

Existem ainda outros fármacos que demonstraram efeitos benéficos quando testados em modelos animais de EHNA e, por isso, podem vir a apresentar algum potencial terapêutico na DFGNA, tais como: INT-767, *Tipelukast*, *Tesamorelin*, *Amlexanox*, PXL770 e *Gemcabene*. Atualmente, alguns destes fármacos já se encontram em ECs no âmbito da DFGNA, sendo que os resultados obtidos serão fundamentais para que se possam tirar conclusões acerca da utilização destes fármacos nesta doença. (43,46)

5 Conclusões e Perspetivas Futuras

A DFGNA consiste na acumulação excessiva de gordura hepática e abrange diferentes situações clínicas com prognósticos distintos: a EHS e a EHNA, com risco de evolução para fibrose, cirrose, IH, CHC e outras complicações extra-hepáticas.

Tendo em conta o panorama atual, as desvantagens dos métodos de diagnóstico disponíveis, e o facto da ausência de sintomas característicos dificultar o diagnóstico, torna-se fundamental desenvolver e validar novos métodos não-invasivos mais eficazes no rastreio, diagnóstico e monitorização da DFGNA, de forma a avaliar a progressão e resposta às diferentes terapêuticas. (9)

Sendo esta uma doença complexa e multifactorial, com uma predisposição ambiental, mas também genética, (18) torna-se crucial a realização de mais estudos no sentido de compreender melhor todas as etiologias possíveis e associá-las a eventuais diferenças na fisiopatologia e desenvolvimento da doença. Esse conhecimento é também fundamental na identificação de novos alvos terapêuticos e desenvolvimento de novos fármacos.

Com esta monografia, realizou-se uma revisão bibliográfica que permitiu sistematizar a informação disponível, esclarecendo qual a abordagem terapêutica atual em doentes com DFGNA e quais os fármacos em estudo que possam vir a ser aprovados para esta indicação terapêutica a curto ou médio prazo.

Atualmente, o tratamento da DFGNA abrange medidas não farmacológicas e farmacológicas. Alterações do estilo de vida, incluindo uma alimentação equilibrada e prática de exercício físico, continuam a ser a primeira linha de tratamento da DFGNA, incluindo EHNA e *Lean NAFLD*. (14)

Uma vez que nenhum fármaco está aprovado pelas entidades reguladoras para esta indicação terapêutica, é crucial que os profissionais de saúde realcem, junto dos seus doentes, a importância das alterações do estilo de vida. É igualmente essencial tratar adequadamente, de acordo com as *guidelines*, todas as outras componentes da SM que possam estar associadas. (46) Ainda assim, a gravidade da lesão hepática em fases avançadas da doença requer um tratamento farmacológico específico a nível hepático. (21)

Apesar da sua utilização ser *off-label*, os fármacos atualmente disponíveis no mercado que já provaram ter benefícios significativos na EHNA e, por isso, são recomendados pelas *guidelines*, são essencialmente a pioglitazona e vitamina E. (5,7)

Existem bastantes ECs a decorrer atualmente no âmbito da DFGNA, que englobam vários fármacos com alvos terapêuticos e mecanismos de ação muito diferentes entre si: alguns atuam diretamente no metabolismo, *stress* oxidativo, inflamação ou fibrose; e outros, por exemplo, na relação existente entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento da doença. No entanto, nem todos os ECs disponíveis estão desenhados corretamente, sendo poucos aqueles em que os *outcomes* primários assentam efetivamente numa melhoria ou regressão da necroinflamação e/ou fibrose hepáticas. (5)

Ainda assim, é importante realçar que os resultados das intervenções terapêuticas a curto prazo irão depender do alvo terapêutico do fármaco utilizado. Fármacos que atuam diretamente no metabolismo hepático tendem a demonstrar resultados primeiro a nível da esteatose, inflamação e *ballooning* e, apenas depois, a nível da fibrose. Uma vez que o grau de fibrose está intimamente associado ao risco de desenvolvimento de complicações hepáticas futuras, fármacos que atuam diretamente na fibrose podem vir a ser bastante promissores, por exemplo, a nível da redução do risco de evolução para cirrose. No entanto, há que ter em conta que fármacos apenas com efeito anti-fibrótico, não terão benefícios a nível dos *drivers* patogénicos que contribuem para a progressão da DFGNA, tais como o *stress* celular, apoptose e inflamação, o que pode ser uma desvantagem. (46)

A possibilidade de combinação de vários fármacos tem vindo a ganhar cada vez mais importância, uma vez que se considera que atingir um único alvo terapêutico não será suficientemente eficaz dada a complexidade da doença. Assim, a combinação de fármacos moduladores do metabolismo com fármacos anti-inflamatórios e/ou anti-fibróticos pode vir a ser uma hipótese válida. Já estão inclusivamente a decorrer ECs com o objetivo de testar algumas dessas combinações. (46,48) Uma correta compreensão da fisiopatologia da DFGNA é fundamental para que se crie um racional lógico e se possa tirar o maior partido da combinação dos diferentes fármacos.

Uma vez que a componente genética também é importante no desenvolvimento da DFGNA e que existem variantes genéticas associadas ao desenvolvimento de fibrose e

hepatocarcinogénese, como é o caso do gene PNPLA3, as perspectivas futuras neste âmbito assentam na medicina de precisão, com desenvolvimento de terapias génicas, já existindo estudos nesse sentido. (14,48)

Atualmente, o ácido obeticólico, elafibranor, cenicriviroc, resmetirom e aramchol são fármacos que já entraram na fase III de ECs, tendo potencial para vir a ser aprovados para a EHNA num futuro próximo. (14) No entanto, ECs que demonstrem os seus benefícios a longo prazo em termos de evolução para cirrose e CHC são essenciais para a sua aprovação. Além disso, é importante que o fármaco aprovado seja custo-efetivo para que a sua recomendação pelas *guidelines* seja praticável. (48)

A aprovação e comercialização de fármacos específicos para o tratamento da DFGNA será um passo importante na tentativa de redução do impacto desta patologia na saúde e economia mundiais, (22) sendo que se espera um aumento exponencial da mortalidade relacionada com a EHNA caso uma terapêutica efetiva na sua prevenção e tratamento não seja disponibilizada nos próximos anos. (15)

Referências Bibliográficas

1. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease—An evolving view. *Clin Liver Dis.* 2018;22(1):11–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.003>
2. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol.* 2018;68(2):362–375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.015>
3. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(7):411–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0145-7>
4. Wong VWS, Singal AK. Emerging medical therapies for non-alcoholic fatty liver disease and for alcoholic hepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:53. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.06.06>
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>
7. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>
8. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908–922. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>

9. Wong VW, Adams LA, de Lédíngheñ V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0014-9>
10. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Racila A, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28785>
11. Vilar-Gomez E, Martínez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-e15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
12. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
13. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
14. Elhence A, Shalimar. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease — Current perspectives. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(1):22–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01021-2>
15. 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):123–133. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
16. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268–279. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
17. 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):911. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19030911>
18. 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.* 2018;15(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
 19. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: A dangerous quartet. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):481. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040481>
 20. Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, Emory KT, Zhao L, Kuniholm MH, et al. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):569–576. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.037>
 21. Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Transplantation.* 2019;103(1):28–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002483>
 22. Pydyn N, Miękus K, Jura J, Kotlinowski J. New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Rep.* 2020;72(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00020-1>
 23. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672–2682. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
 24. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(3):975–981. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.008>
 25. Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis.* 2019;39(1):86–95. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677517>
 26. Leung JCF, Loong TCW, Wei JL, Wong GLH, Chan AWH, Choi PCL, et al.

- Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology*. 2017;65(1):54–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28697>
27. VanWagner LB, Armstrong MJ. Lean NAFLD: A not so benign condition? *Hepatology Commun*. 2018;2(1):5–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1143>
 28. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517–530. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
 29. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265–1273. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027>
 30. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307–26. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>
 31. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver versus nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–e40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
 32. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD?. *J Hepatol*. 2018;68(2):326–334. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.006>
 33. El-Agroudy NN, Kurzbach A, Rodionov RN, O’Sullivan J, Roden M, Birkenfeld AL, et al. Are lifestyle therapies effective for NAFLD treatment? *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):701–709. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.013>
 34. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al.

- Diet and non-alcoholic fatty liver disease: The mediterranean way. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3011. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph16173011>
35. Plaz Torres MC, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, et al. Mediterranean diet and NAFLD: What we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*. 2019;11(12):2971. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu11122971>
 36. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Egucih Y, Anzai K. Therapeutic approaches to nonalcoholic fatty liver disease: Exercise intervention and related mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:588. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00588>
 37. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016;63(3):1026–40. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.28132>
 38. Schweitzer GG, Klein S. Exercise and NAFLD: Is it worth the effort? *Hepatology*. 2017;66(5):1691–1694. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29356>
 39. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040-1060.e11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.017>
 40. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502–511. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.002>
 41. Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, Kazankov K, Thomsen KL, Knop FK, et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol*. 2019;11(2):138–249. Available from: <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.138>
 42. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease

- among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–555. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>
43. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362–376. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1415-1>
 44. Chitturi S, Wong VWS, Chan WK, Wong GLH, Wong SKH, Sollano J, et al. The Asia–Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017—Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):86–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.13856>
 45. National Institute for Health and Care Excellence. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management [Internet]. [London]: NICE; 2016. (Clinical guideline [NG49]). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49> [cited 2020 29 March]
 46. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66(1):180–190. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312431>
 47. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, et al. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled ARREST trial of aramchol, a stearyl CoA desaturasemodulator in NASH patients. *Liver Meet* [Internet]. 2018; Available from: http://www.natap.org/2018/AASLD/AASLD_222.htm [cited 2020 25 August]
 48. Sumida Y, Yoneda M, Ogawa Y, Yoneda M, Okanou T, Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(8):953–967. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1744564>
 49. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non- cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–965. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)

50. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312]. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-2196. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7)
51. Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B, Schiff E, Kohli A, Lawitz EJ, et al. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int*. 2019;39(11):2082–2093. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14209>
52. Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hormones*. 2018;17(2):219–229. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0021-9>
53. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening [published correction appears in *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):2084]. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-1159.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>
54. Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, et al. PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(1):164–173. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.019>
55. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675–1685. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
56. 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):305–315. Available from: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
57. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs

- without type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):558-566.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.001>
58. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, Rhee EJ, Mantzoros CS. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;111S:154203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154203>
59. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–1767. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29477>
60. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, Wong VWS, Francque S, Goodman Z, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study [published online ahead of print, 2020 Jan 13]. *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31108. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.31108>
61. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:155. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
62. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
63. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(5):941–949. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14065>
64. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: Will GLP-1 agonists end the struggle?. *World J Hepatol*. 2018;10(11):790–794. Available from: <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i11.790>
65. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al.

- Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*. 2020;63(11):2434–2445. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05265-7>
66. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47(4):266–280. Available from: <https://doi.org/10.1111/hepr.12856>
67. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394(10213):2012–2024. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)
68. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective thyroid hormone receptor-beta (TR β) Agonists: new perspectives for the treatment of metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:331. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00331>
69. Loomba R, Kayali Z, Nouredin M, Ruane P, Lawitz EJ, Wang L, et al. GS-0976 Reduces Hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1463–1473.e6. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.027>
70. Lawitz EJ, Coste A, Poordad F, Alkhouri N, Loo N, Bryan J, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 for 12 weeks reduces hepatic de novo lipogenesis and steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1983-1991.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.042>
71. Kim C, Addy C, Kusunoki J, Anderson NN, Deja S, Fu X, et al. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: a bedside to bench investigation [published correction appears in *Cell Metab*. 2017 Sep 5;26(3):576]. *Cell Metab*. 2017;26(2):394-406.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.009>
72. Harrison SA, Rossi SJ, Paredes AH, Trotter JF, Bashir MR, Guy CD, et al. NGM282 Improves Liver fibrosis and histology in 12 weeks in patients with

- nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2020;71(4):1198–1212. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30590>
73. Rinella ME, Trotter JF, Abdelmalek MF, Paredes AH, Connelly MA, Jaros MJ, et al. Rosuvastatin improves the FGF19 analogue NGM282-associated lipid changes in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2019;70(4):735–744. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.032>
74. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet*. 2019;392(10165):2705–2717. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31785-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31785-9)
75. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705–712. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.006>
76. Perumpail B, Li A, John N, Sallam S, Shah N, Kwong W, et al. The Role of Vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018;6(4):86. Available from: <https://doi.org/10.3390/diseases6040086>
77. Das C, Lucia MS HK and TJ. In children with nonalcoholic fatty liver disease, cysteamine bitartrate delayed release improves liver enzymes but does not reduce disease activity scores. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48. Available from: <https://doi.org/10.3390/diseases6040086>
78. Harrison SA, Wong VWS, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.027>
79. Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, Watt K, Chan JL, Spada A, et al. Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):64–73. Available from:

<https://doi.org/10.1111/apt.15030>

80. Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2017;37(5):634–647. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13270>
81. Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, Vemulapalli R, Younes ZH, Freilich B, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol.* 2020;72(5):816–827. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.024>
82. Wang H, Wang L, Cheng Y, Xia Z, Liao Y, Cao J. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2018;9(1):90–6. Available from: <https://doi.org/10.3892/br.2018.1100>
83. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, Vuppalanchi R, Alkhouri N, Rinella M, et al. Effects of belapectin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1334-1345.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.296>
84. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1140–1153. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.006>
85. Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1940-1949.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.016>
86. Jalali M, Mahmoodi M, Mosallanezhad Z, Jalali R, Imanieh MH, Moosavian SP. The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020;48:102283. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102283>

87. Newsome PN, Palmer M, Freilich B, Sheikh MY, Sheikh A, Sarles H, et al. Volixibat in adults with non-alcoholic steatohepatitis: 24-week interim analysis from a randomized, phase II study. *J Hepatol.* 2020;73(2):231–240. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.024>

Anexos

A1. Fármacos com potencial terapêutico na DFGNA

Tabela 1 Resumo dos fármacos com potencial terapêutico na DFGA e seus principais efeitos demonstrados em estudos ou Ensaio Clínicos anteriores.

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Aramchol	Inibidor da SCD1 (47)	Redução da gordura e fibrose hepáticas; Resolução da EHNA; Diminuição da ALT e AST; Melhoria do controlo glicémico (47)	NCT04104321 (ARMOR) – Fase 3
Ácido obeticólico	Agonista do FXR (Derivado semi-sintético de um ácido biliar) (2)	Melhorias a nível bioquímico e histológico; Redução da fibrose e NAS (<i>balloning</i> e inflamação lobular) (49,50)	NCT03836937 NCT02548351 (REGENERATE) – Fase 3 NCT03439254 (REVERSE) – Fase 3
Cilofexor (GS-9674)	Agonista do FXR (48)	Redução da esteatose hepática e dos níveis séricos de GGT; Inibição da produção de ácidos biliares ¹	NCT02781584 – Fase 2 NCT03449446 (ATLAS) – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03987074 – Fase 2 (A aguardar resultados)

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Tropifexor (LJN452)	Agonista do FXR (48)	Aumento dos níveis de FGF-19 sem elevação do LDL; Redução da gordura hepática (48)	NCT02855164 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03517540 (TANDEM) – Fase 2 NCT04065841 (ELIVATE) – Fase 2 NCT04147195 (NEXSCOT) – Fase 2
Nidufexor (LMB763)	Agonista do FXR (48)	Redução da esteatose, inflamação e fibrose num modelo animal de EHNA ²	NCT02913105 – Fase 2 (A aguardar resultados)
EDP-305	Agonista do FXR (48)	Redução significativa dos níveis de ALT e gordura hepática (48)	NCT03421431 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT04378010 – Fase 2
Ácido Ursodesoxicólico	Efeito antioxidante; Fraco agonista do FXR (43,49)	Redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas (5,7)	Utilização na EHNA não recomendada pelas <i>guidelines</i> (5,7)
Elafibranor (GTF-505)	Agonista dos PPAR- α/δ (2)	Redução dos níveis das enzimas hepáticas, marcadores da inflamação e HbA1c; Aumento da sensibilidade à insulina; Melhoria do perfil lipídico; Melhorias a nível histológico (apenas em doentes com NAS ≥ 4) (53,54)	NCT02704403 – Fase 3

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Saroglitazar	Agonista dos PPAR- α/γ (14,48)	Diminuição da esteatose hepática, resistência à insulina e níveis de ALT; Melhoria do perfil lipídico (14,48)	NCT03061721 – Fase 2 NCT03863574 – Fase 2 NCT04193982 – Fase 3
Pioglitazona	Agonista do PPAR- γ (22)	Melhorias na resistência à insulina, esteatose, inflamação e <i>ballooning</i> ; Resolução da EHNA; Diminuição dos níveis das aminotransferases (55)	NCT01068444 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03796975 – Fase 4 (A aguardar resultados) NCT04501406 – Fase 2 NCT03646292 – Fase 4
Pemafibrato (K-877)	Modulador do PPAR- α (48)	Diminuição dos níveis das aminotransferases; Melhorias no perfil lipídico em doentes com dislipidemias (48)	NCT03350165 – Fase 2
Seladelpar (MBX-8025)	Agonista do PPAR- δ (48)	Melhorias no perfil lipídico; Redução das enzimas hepáticas e PCR (48)	NCT03551522 – Fase 2 (Suspensão: resultados inesperados a nível histológico)
Lanifibranor (IVA337)	Agonista dos PPAR- α,γ e δ (48)	Melhorias na sensibilidade à insulina e perfil lipídico; Diminuição da esteatose, <i>ballooning</i> , inflamação e fibrose hepáticas; Inibição de genes pró-fibróticos (em modelos animais) ³	NCT03008070 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03459079 – Fase 2

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
MSDC-0602 K	Modulador do PPAR- γ (58)	Melhoria da resistência à insulina, metabolismo glucídico (HbA1c) e função hepática (ALT); Diminuição do NAS (esteatose) (58)	NCT03970031 – Fase 3
Cenicriviroc	Antagonista dos CCR2/5 (2)	Redução da fibrose hepática (59,60)	NCT03059446 – Fase 2 NCT03517540 (TANDEM) – Fase 2 NCT03028740 (AURORA) – Fase 3
Liraglutido	Análogo do GLP-1 (22)	Melhoria do controlo glicémico; Diminuição da esteatose e <i>ballooning</i> hepáticos com resolução da EHNA em alguns casos; Perda de peso (62,63)	-
Semaglutido	Análogo do GLP-1 (2)	Melhoria do controlo glicémico; Perda de Peso; Redução dos níveis de ALT em doentes com DM2 (48)	NCT02970942 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03987074 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT04216589 – Fase 2 NCT03884075 – Fase 2 NCT03987451 – Fase 2

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Dulaglutido	Análogo do GLP-1 (2)	Redução significativa da gordura hepática e da atividade das transaminases e níveis séricos de GGT em doentes diabéticos e com DFGNA (48,65)	NCT03648554 (REALIST) – Fase 4
Sitagliptina	Inibidor da DPP-4 (14)	Melhorias histológicas (esteatose e <i>ballooning</i>); Redução dos níveis das enzimas hepáticas; Num EC recente não demonstrou eficácia. (14,46)	-
Resmetirom (MGL-3196)	Agonista do THR- β (67)	Redução da gordura hepática; Diminuição dos níveis das enzimas hepáticas, lípidos e lipoproteínas aterogénicas e biomarcadores da inflamação e fibrose; Aumento os níveis de adiponectina (67)	NCT04197479 – Fase 3 NCT03900429 – Fase 3
<i>Hep-Direct prodrug</i> VK2809 (MB07811)	Agonista do THR- β (68)	Diminuição dos níveis de LDL e gordura hepática (68)	NCT04173065 – Fase 2
Firsocostat (GS-0976)	Inibidor da ACC (69,70)	Melhoria da esteatose hepática; Redução dos marcadores da fibrose (69,70)	NCT03987074 - Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03449446 (ATLAS) – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT02781584 – Fase 2

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
PF-05221304	Inibidor da ACC (2,48)	Redução da gordura hepática e dos níveis de ALT (2,48)	NCT03776175 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT04321031 (MIRNA) – Fase 2 NCT04399538 – Fase 2
MK-4074	Inibidor das ACC1/2 (71)	Redução da esteatose hepática (71)	-
NGM-282 (Aldafermin)	Análogo do FGF19 (46)	Diminuição do NAS (esteatose, <i>ballooning</i> , inflamação lobular); Diminuição dos níveis de ALT e AST; Redução da fibrose (46,72)	NCT03912532 – Fase 2
Pegbelfermina (BMS-986036)	Análogo do FCF21 (74)	Redução dos níveis de ALT e AST, gordura hepática e marcadores da fibrose; Melhoria do perfil lipídico; Aumento da expressão de adiponectina (74)	NCT03486899 (FALCON 1) – Fase 2 NCT03486912 (FALCON 2) – Fase 2
Estatinas	Inibição da HMG-CoA redutase (75)	Redução dos níveis de transaminases, esteatose, <i>ballooning</i> , inflamação e fibrose; Redução da hepatocarcinogénese (21,43,46,75)	NCT03434613 – Fase 4 (A aguardar resultados)
Vitamina E	Efeito antioxidante, anti-inflamatório e anti-apoptótico (43,76)	Diminuição dos níveis das aminotransferases; Redução da esteatose, inflamação e <i>ballooning</i> , com resolução da EHNA em alguns casos (55)	NCT04198805 – Fase 2 NCT04193982 – Fase 3 NCT02815891 – Estudo observacional

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Cisteamina	Efeito antioxidante (46)	Diminuição dos níveis de ALT em crianças com DFGNA (46,77)	-
Selonsertib (GS-4997)	Inibidor da ASK1 (78)	Em ECs de fase III, não demonstrou eficácia na redução da esteatose nem fibrose hepáticas (78)	NCT03449446 (ATLAS) – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT02781584 (Fase 2)
Emricasan (IDN-6556)	Inibidor das caspases (79)	Redução dos níveis de ALT e marcadores da apoptose como cCK18 (79)	NCT03205345 – Fase 2
Pentoxifilina	Inibidor não-seletivo da fosfodiesterase (14)	Redução do NAS (inflamação lobular) e dos níveis das aminotransferases (14)	-
JKB-121	Antagonista do TLR4 (43,48)	Redução da inflamação e lesão hepáticas induzidas pelo LPS em estudos <i>in vitro</i> e modelos animais; Resultados do EC fase II não foram favoráveis (43,48)	-
Ácidos Gordos ω -3	Efeito anti-inflamatório e antioxidante (21)	Não demonstraram benefícios a nível histológico (21)	DHA: NCT04198805 – Fase 2

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
Immuron (IMM-124E)	Colostro bovino hiperimune (Indução dos linfócitos T reguladores) (46)	Melhorias na sensibilidade à insulina e controlo glicémico; Redução dos níveis de ALT, AST e CK18 (46,48)	NCT03042767 – Fase 2 (A aguardar resultados)
Orlistato	Inibidor da lipase intestinal (82)	Benefício a nível bioquímico e metabólico em doentes com DFGNA; Perda de peso (82)	-
Belapectina (GR-MD-02)	Inibidor da galectina-3 (83)	Redução do <i>ballooning</i> hepático (83)	NCT02421094 – F2 (A aguardar resultados) NCT04365868 – Fase 2/3
Simtuzumab	Inibidor da LOXL-2 (84)	Não foi associado a quaisquer benefícios a nível da fibrose (84)	-
Silimarina	Efeito hepatoprotetor, antioxidante (85)	Redução da fibrose e dos níveis das transaminases (48,85)	NCT02973295 – Fase 4 NCT03749070
Curcumina	Efeito anti-inflamatório e antioxidante (86)	Melhoria da resistência à insulina; Redução da gordura hepática e dos níveis séricos de colesterol total, LDL e aminotransferases (86)	NCT04109742 – Fase 2 NCT03864783
RG-125 (AZD4076)	Anti-miR-103/107 (46)	Aumento da sensibilidade à insulina em modelos animais (46)	NCT02826525 – Fase 1/2 (A aguardar resultados)

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos demonstrados em estudos/Ensaio Clínicos anteriores	Ensaio Clínicos a decorrer/ Observações
INT-767	Agonista do FXR e TGR5 (43)	Melhorias no metabolismo lipídico e glucídico, resistência à insulina e componentes histológicas; Modulação da ativação dos monócitos a nível hepático (modelo animal de EHNA) ⁴ (43)	-
Tipelukast (MN-001)	Inibição da via da 5-LO ⁵	Redução da fibrose e do NAS (inflamação lobular e <i>ballooning</i>) num modelo animal de EHNA ⁵	NCT02681055 – Fase 2 (A aguardar resultados)
Tesamorelin	Análogo da GHRH ⁶	Redução da gordura hepática em doentes com DFGNA infetados com HIV ⁶	NCT03375788 – Fase 2
Amlexanox	Inibidor das cinases inflamatórias IKKε e TBK1 (46)	Melhoria na sensibilidade à insulina; Redução da esteatose e da expressão hepática de genes pró-inflamatórios em estudos com animais (46)	NCT01975935 (A aguardar resultados) – Fase 2 NCT01842282 – Fase 2
PXL770	Ativação da AMPK ⁷	Diminuição do NAS (melhoria da esteatose e inflamação hepáticas); Melhoria do perfil glicémico e lipídico; Diminuição da ALT e AST em modelos animais ⁷	NCT03763877 – Fase 2
Gemcabene	Não foi totalmente esclarecido ⁸	Redução dos marcadores da inflamação, lipogénese e fibrose hepáticas num modelo animal de EHNA ⁸	NCT03436420 – Fase 2 (A aguardar resultados) NCT03508687 – Fase 1/2 (A aguardar resultados)

TGR5 – *Takeda G-protein-coupled receptor 5*; 5-LO – 5-lipoxygenase; GHRH – Hormona libertadora da Hormona do Crescimento; IKK ϵ – *I κ B kinase ϵ* ; TBK1 – *TRAF associated nuclear factor κ B activator-binding kinase 1*; AMPK – *Adenosine monophosphate-activated protein kinase*

¹ Patel K, Harrison SA, Elkhatab M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: A phase 2 randomized controlled trial. *Hepatology*. 2020;72(1):58-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31205>

² Chianelli D, Rucker PV, Roland J, et al. Nidufexor (LMB763), a novel FXR modulator for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *J Med Chem*. 2020;63(8):3868-3880. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01621>

³ Wettstein G, Luccarini JM, Poekes L, et al. The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis. *Hepatol Commun*. 2017;1(6):524-537. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1057>

⁴ Hu YB, Liu XY, Zhan W. Farnesoid X receptor agonist INT-767 attenuates liver steatosis and inflammation in rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2213-2221. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S170518>

⁵ Medicinova. Protocol No. MN-001-NATG-201: An open-label study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of MN-001 (tipelukast) on HDL (high density lipoprotein) function and serum triglyceride levels in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) subjects with hypertriglyceridemia. [Internet] Protocol Amendment 3. 2017. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681055>

⁶ Stanley TL, Fourman LT, Feldpausch MN, et al. Effects of tesamorelin on non-alcoholic fatty liver disease in HIV: a randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet HIV*. 2019;6(12):e821-e830. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30338-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30338-8)

⁷ Global NASH Congress 2018, London, UK.

⁸ Oniciu DC, Hashiguchi T, Shibasaki Y, Bisgaier CL. Gemcabene downregulates inflammatory, lipid-altering and cell-signaling genes in the STAM™ model of NASH. *PLoS One*. 2018;13(5):e0194568. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0194568>