



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carla Patrícia Silva Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cátia Miranda e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Carla Patrícia Silva Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica”, referentes a Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Cátia Miranda e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio, respetivamente, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Carla Patrícia Silva Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016230689, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2021.

Carla Patrícia Silva Santos

(Carla Patrícia Silva Santos)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Barata Antunes Custódio pela paciência, compreensão e disponibilidade com que pude sempre contar.

À minha família, as pessoas mais importantes da minha vida, que me deram asas e me incentivam a voar cada vez mais longe.

À Mónica Freire e à Mónica Gaspar, dois anjos em forma de colega e amiga.

A toda a equipa da Farmácia Soure, que me recebeu como se já fizesse parte da família e ajudou a construir-me como futura profissional de saúde.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por ter sido a minha segunda casa durante 5 anos.

“Maybe not today, maybe not tomorrow and maybe not the next month, but only one thing is true, I will be champion one day, I promise.”

Brandon Moreno, lutador de MMA

PREÂMBULO

A unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra prevê a elaboração de uma monografia e de um relatório de estágio. Neste âmbito, o presente documento contempla a Monografia intitulada “Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica” e o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.

Os conhecimentos adquiridos durante o referido Mestrado Integrado são complementados com a realização de um estágio curricular. Assim, o Capítulo I do presente documento constitui o relatório de estágio realizado na Farmácia Soure, apresentado na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são consideradas as diferentes atividades desempenhadas durante o período de estágio e a integração e adequação do conhecimento teórico adquirido na atividade profissional. O Capítulo II inclui a monografia sobre a doença hepática não-alcoólica que é uma das doenças hepáticas mais comuns a nível global, tendo vindo a tornar-se, nos últimos anos, num importante foco de interesse e preocupação. Esta patologia apresenta um variado espectro de lesão hepática, além de estar intimamente relacionada com comorbilidades metabólicas comuns a outras patologias. Embora o conhecimento desenvolvido sobre a doença hepática não-alcoólica já seja de significativa relevância, os mecanismos subjacentes à sua patogénese, assim como as abordagens terapêuticas a adotar, permanecem ainda em fase de investigação. Assim, torna-se urgente conhecer os processos pelos quais esta doença se desenvolve ou influencia a evolução de outras patologias, uma vez que a sobrecarga nos sistemas de saúde que a doença hepática não-alcoólica implica continuará a crescer, paralelamente ao aumento da prevalência da obesidade e Diabetes *mellitus* tipo 2.

ÍNDICE

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ABREVIATURAS.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
APRESENTAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA SOURE.....	10
PONTOS FORTES.....	11
Estruturação do plano de estágio.....	11
Filosofia <i>Kaizen</i>	11
Robot e Caixa Automática.....	12
Serviços farmacêuticos disponibilizados.....	12
Componente veterinária.....	13
Formação contínua.....	13
PONTOS FRACOS.....	14
Área da maternidade e puericultura.....	14
AMEAÇAS.....	14
Medicamentos esgotados.....	14
Facilidade de acesso à informação.....	15
OPORTUNIDADES.....	15
Pandemia de COVID-19.....	15
Atividades em parceria.....	16
CASOS PRÁTICOS.....	16
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

Capítulo II – Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica

ABREVIATURAS.....	21
RESUMO.....	23
ABSTRACT.....	24
INTRODUÇÃO.....	25
DEFINIÇÃO DE DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA.....	26
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS RELEVANTES NA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA.....	26
METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO.....	30
FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA.....	32
Fatores genéticos.....	34
Doença hepática não-alcoólica e a insulinoresistência.....	35
Microbiota intestinal.....	39
Sarcopenia.....	39
Depósitos de ferro.....	41
Ácidos biliares.....	41
Ciclo circadiano.....	42
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA.....	42
Intervenção no estilo de vida.....	43
Fármacos antidiabéticos.....	43

Antioxidantes.....	44
Pré-bióticos/Pró-bióticos.....	45
Fármacos que atuam nos ácidos biliares.....	45
Fármacos hipolipemiantes.....	46
Novas classes de fármacos.....	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	48

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Soure

Sob orientação da Dra. Cátia Miranda

ABREVIATURAS

DCI – Denominação Comum Internacional

FS – Farmácia Soure

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

INTRODUÇÃO

O farmacêutico é, simultaneamente, especialista do medicamento e agente de saúde pública. A formação técnica e científica que o caracterizam permitem-lhe exercer as suas funções nas mais variadas áreas, desde a investigação científica, ensino, passando pelas diferentes vertentes da saúde pública e da indústria farmacêutica (Pita and Bell, 2016). A farmácia comunitária é um local privilegiado onde o farmacêutico pode exercer, de forma mais expressiva, as suas competências como especialista do medicamento e agente de saúde pública. A ação do farmacêutico comunitário é preponderante na gestão da saúde da comunidade que a farmácia local serve seja através da promoção do uso responsável do medicamento em articulação com outros profissionais de saúde, da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), da administração de medicamentos, da determinação de parâmetros bioquímicos ou da promoção de estilos de vida mais saudáveis (Ordem dos Farmacêuticos, 2021). Na sequência da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, realizei um estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia Soure, entre 11 de janeiro de 2021 e 11 de junho de 2021, sob a orientação da Dra. Cátia Miranda e, decorrente desse estágio surge o presente relatório, redigido na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Deste relatório consta uma breve apresentação e contextualização da Farmácia Soure, os pontos fortes e fracos, assim como as ameaças e oportunidades surgidas durante o período de estágio, e três casos práticos onde tive oportunidade de integrar e aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do MICF e do período de estágio.

APRESENTAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA SOURE

A Farmácia Soure (FS) está localizada no centro da vila de Soure, uma área geográfica de grande interesse para os habitantes deste concelho devido à concentração de serviços e pontos comerciais disponíveis, entre eles, a Câmara Municipal, instituições bancárias, posto CTT, salões de beleza, pastelarias, lojas pronto-a-vestir, papelaria, paragem de autocarro, entre outras.

As instalações físicas da Farmácia Soure oferecem um espaço agradável, confortável e organizado tanto para os seus utentes como para a sua equipa de colaboradores. Estas instalações compreendem 3 andares: o rés-do-chão abrange a sala de atendimento ao público com 4 balcões de atendimento, dois gabinetes de atendimento personalizado ao utente e o gabinete da direção técnica; o primeiro andar é composto pela zona de receção de encomendas, pelas áreas de armazenamento dos diversos produtos, incluindo o *robot*, por um gabinete reservado ao serviço de preparação individual de medicação, um laboratório, uma cozinha, uma divisão que funciona, simultaneamente, como sala de reuniões e como sala de descanso e ainda a área dos cacifos de cada um dos colaboradores; por fim, o segundo andar constitui-se como um espaço de armazenamento adicional.

A equipa da FS é composta por um diretor técnico, quatro farmacêuticas, três técnicos de farmácia e uma auxiliar de limpeza. A Farmácia Soure encontra-se em funcionamento de segunda a sábado, das 8h30 às 20h, exceto nas semanas em que é a farmácia de serviço (situação que ocorre de 3 em 3 semanas), em que funciona de segunda a domingo das 8h30 às 21h.

PONTOS FORTES (*Strengths*)

Estruturação do plano de estágio

A execução lógica e sequencial do plano de estágio que me foi atribuído permitiu um contacto detalhado com todas as atividades que regem o funcionamento de uma farmácia e uma adaptação gradual ao contexto profissional da Farmácia Soure. O plano de estágio atribuído pode ser dividido em três principais etapas. Numa primeira fase, as atividades realizadas consistiam na receção de encomendas e na arrumação dos produtos, tendo em conta o tipo de produto, a temperatura de armazenamento, o prazo de validade e a rotatividade do mesmo. Esta atividade mais focada no produto em si e no seu circuito dentro da farmácia permitiu ter noção dos horários dos diferentes distribuidores, memorizar os diversos locais de arrumação dos produtos, identificar e associar a Denominação Comum Internacional (DCI) às suas diferentes marcas e imagens comerciais, trabalhar com várias funcionalidades do Sifarma 2000® e a consciencialização dos preços de aquisição e das margens praticadas pela farmácia. Além disso, também foram executadas devoluções para os armazenistas e para outras farmácias do grupo, conferência de prazos de validade e atendimento telefónico. Também me foi explicada a dinâmica subjacente ao processo de encomenda diária, conferência de receituário e de dispensa de medicamentos hospitalares.

Na etapa seguinte, o foco passou para a componente de atendimento ao público, onde acompanhei o atendimento feito pelas farmacêuticas e técnicos de farmácia, acompanhamento esse que permitiu aprender a trabalhar com o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma. Foram também executadas a medição da pressão arterial e determinação de parâmetros bioquímicos como glicémia e colesterol total.

A última etapa do plano de estágio focou-se no atendimento e aconselhamento ao público. Nesta fase, tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, nas diversas situações apresentadas pelos utentes.

Filosofia *Kaizen*

A implementação da filosofia *Kaizen* na FS permite uma melhoria crescente na organização e rentabilidade do espaço físico e da produtividade e aquisição de competências de toda a equipa. A adoção desta filosofia proporciona a identificação clara e objetiva de gavetas, lineares e diferentes zonas da farmácia, o que facilita a localização e arrumação dos produtos. Uma aplicação desta metodologia é a elaboração do quadro *Kaizen*, em que é organizado um plano de atividades diárias, semanais e mensais para cada um dos elementos da

equipa, permite a rotação de determinadas tarefas. Nestas tarefas constam a conferência e fecho de receituário, auditoria de *stocks*, execução da montra, encomendas, gestão de redes sociais, gestão de validades, entre outras. Além disto, a realização regular de reuniões breves possibilita e garante que toda a equipa está atualizada relativamente às alterações e novidades que vão surgindo no quotidiano da farmácia e, permite ainda, que todos possam expressar a sua opinião e dar sugestões para melhoria. Assim, o contacto com os princípios da filosofia *Kaizen* foi uma oportunidade de aprender a gerir e a rentabilizar as minhas competências, atividades desempenhadas e o trabalho em equipa.

Robot e Caixa automática

O *robot* e a Caixa Automática são duas tecnologias que aumentam significativamente o rendimento da farmácia, além de serem excelentes auxiliares e facilitadores do trabalho de qualquer um dos colaboradores.

O *robot* permite rentabilizar o espaço físico da farmácia através do armazenamento de um elevado número de produtos (maioritariamente MSRM), todos eles arrumados segundo o princípio “*first in, first out*”, permitindo um melhor controlo dos prazos de validade. Para além disso, o *robot* permite diminuir os erros na dispensa dos produtos, principalmente MSRM, e diminuir o tempo desperdiçado na localização e arrumação dos produtos. Assim, o *robot* facilitou tanto as minhas tarefas de arrumação como de aconselhamento ao utente, pois impedia-me de cometer erros de princípios ativos ou dosagens em caso de MSRM.

A Caixa Automática armazena e regista todos os movimentos monetários efetuados por cada um dos elementos da equipa. É uma ferramenta que me permitiu agilizar o processo de pagamento em dinheiro, nomeadamente na devolução de troco ao utente, tendo também facilitado o cálculo da minha caixa no final do dia.

Serviços farmacêuticos disponibilizados

A FS disponibiliza um conjunto de serviços farmacêuticos considerável: medição de pressão arterial, determinação da glicémia e do colesterol total, balança para determinação de peso, altura e índice de massa corporal, administração de medicamentos injetáveis e vacinas, consultas de audiologia, nutrição e podologia, serviço de preparação individual de medicação e, mais recentemente, realização do teste rápido de antigénio no âmbito da pandemia de COVID-19. Este conjunto de serviços permitiu-me uma intervenção mais personalizada na identificação de fatores de risco, no aconselhamento de medidas não farmacológicas complementares ao tratamento farmacológico instituído, na monitorização da terapêutica

farmacológica prescrita e da adesão à terapêutica (nomeadamente através do serviço de preparação individual de medicação), na sugestão de novos e melhores hábitos de estilo de vida e no encaminhamento do utente para um profissional especializado, nomeadamente em questões relacionadas com nutrição e podologia.

Componente veterinária

Estando também inserida num contexto rural, uma percentagem considerável das vendas e do aconselhamento na FS corresponde à componente veterinária. A procura regular por aconselhamento na área veterinária ou para aquisição de desparasitantes internos e externos, métodos contraceptivos, medicamentos, vacinas, suplementos alimentares, entre outros tipos de produtos de uso veterinário, permitiram pôr em prática os conhecimentos adquiridos, nomeadamente nas unidades curriculares de Preparações de Uso Veterinário e Gestão de Informação em Saúde, além dos conhecimentos transmitidos pela equipa da farmácia.

Formação contínua

A área da saúde está em constante desenvolvimento e atualização e, tendo em conta que a farmácia disponibiliza um largo espectro de produtos (MSRM, MNSRM, MNSRM-EF, produtos cosméticos, produtos de uso veterinário, suplementos alimentares, entre outros), o farmacêutico tem o dever de acompanhar as novidades e mudanças que vão ocorrendo e de atualizar o seu conhecimento e competências. Esta atualização só é possível através de uma formação contínua que forneça as bases para um atendimento de qualidade. Durante o período de estágio, tive a oportunidade de assistir a várias formações focadas nas diferentes temáticas de interesse na farmácia comunitária como dermocosmética (Bioderma®), suplementos alimentares (Pharma Nord®), nutrição clínica (Fresenius Kabi®), higiene oral (CuraProx®), entre outras. Estas formações foram extremamente benéficas e enriquecedoras uma vez que complementaram e permitiram compreender a aplicabilidade de conhecimentos adquiridos durante o MICF, proporcionaram um conhecimento mais profundo e objetivo dos diferentes tipos de produtos, do seu respetivo aconselhamento e como proceder à venda cruzada dos mesmos. O acesso a estas formações foi crucial tanto para adquirir conhecimento acerca dos diferentes produtos disponíveis na farmácia como na aprendizagem e desenvolvimento de técnicas de venda e comunicação que me permitem fazer um aconselhamento personalizado que vá de encontro às necessidades de uma população de consumidores cada vez mais exigente.

PONTOS FRACOS (*Weaknesses*)

Área da maternidade e puericultura

A fatia mais significativa dos utentes da Farmácia Soure é aquela que corresponde a utentes com doença(s) crónica(s), em muitos casos polimedicados, tendo a maioria deles mais de 65 anos. Assim, o número de utentes que recorrem à FS por questões relacionadas com a maternidade e puericultura (fórmulas infantis, bombas de extração de leite, utensílios de alimentação do bebé, cuidados adelgaçantes e hidratantes no pré e no pós-parto, entre outros) é reduzida. Desta forma, as oportunidades para pôr em prática os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Indicação Farmacêutica e Dermofarmácia e Cosmética e para perceber o seu nível de adequação à realidade prática da farmácia comunitária foram escassas.

AMEAÇAS (*Threats*)

Medicamentos esgotados

Seja devido à legalidade do *parallel trading* ou à falha por parte dos armazenistas ou na produção do medicamento pelos laboratórios, os medicamentos esgotados são uma realidade cada vez mais frequente na farmácia comunitária. Este facto traz sérias consequências por várias razões: quando um medicamento está esgotado, nem sempre ocorre a disponibilização imediata ou pelo menos com a celeridade necessária de outro medicamento que cumpra os objetivos do esgotado, o que pode comprometer gravemente o plano terapêutico instituído aos doentes. A maioria dos utentes sob terapêutica farmacológica crónica fidelizam-se ao medicamento de determinada marca ou laboratório e, quando esse se encontra esgotado, não aceitam trocar de marca ou laboratório mesmo que lhes seja explicado que continua a tratar-se do(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), o que também pode comprometer gravemente a adesão à terapêutica. Por outro lado, esta situação é muitas vezes motivo de desconfiança por parte do utente em relação à gestão de *stock* praticada pela farmácia, uma vez que, não compreendem o conceito de medicamento esgotado. Na maioria das vezes, o utente atribui à farmácia a culpa da impossibilidade de obter o seu medicamento habitual. Assim, tendo-me deparado várias vezes com a realidade dos medicamentos esgotados, reconheci a dificuldade de comunicação que surge no atendimento que envolve medicamentos esgotados, pelo que nem sempre é fácil lidar com o desagrado, frustração e desconfiança demonstrados pelos utentes.

Facilidade de acesso à informação

A era cada vez mais digital em que vivemos é um terreno fértil para a disseminação de conhecimento e opiniões, sendo que demasiadas vezes estes dois conceitos são confundidos e aceites como sinónimos. Este facto é particularmente assustador quando atinge a área da saúde, onde a falta de base científica e a confiança desmedida depositada nos canais de informação errados podem pôr em risco a segurança e até a vida da população. É muito comum o farmacêutico deparar-se com um utente que demonstra mais confiança na informação pouco fidedigna publicada numa rede social do que no aconselhamento do profissional de saúde; o farmacêutico comunitário, pela grande proximidade que tem com os utentes, deve manter-se atento às informações equivocadas que vão circulando na comunidade e munir-se do conhecimento necessário para as contra argumentar e para que os utentes entendam e aceitem a base científica que sustenta o uso e a eficácia tanto de medicamentos como de todos os outros produtos disponibilizados pela farmácia. Também algumas vezes me deparei com utentes que demonstraram desconfiança em relação a determinado produto (por vezes, relativamente a medicamentos prescritos pelo médico) com base na opinião de familiares, na experiência que pessoas conhecidas tiveram com esse produto ou com informação obtida em meios digitais, sendo que numa primeira fase, muitos destes utentes rejeitaram completamente qualquer tentativa de aconselhamento farmacêutico. Por vezes, foi extremamente difícil demover os utentes das suas ideias pré-concebidas e transmitir-lhes o conhecimento verdadeiro e de qualidade. Assim, percebi que por maior que seja o aporte de conhecimento científico sólido do farmacêutico, é também necessária flexibilidade na comunicação com o utente e capacidade de o transmitir de forma assertiva e cativante para aumentar a confiança do utente no profissional de saúde e evitar a propagação de informação sem fundamento científico na comunidade.

OPORTUNIDADES (*Opportunities*)

Pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19 com que todos nos deparámos, trouxe perdas a nível humano e socioeconómico, o cumprimento rigoroso de novas regras e muitas incertezas. Por outro lado, e também de forma a contrariar os aspetos negativos inerentes, esta pandemia trouxe uma oportunidade para a farmácia comunitária se adaptar a uma nova realidade e de o farmacêutico comunitário alargar o seu leque de competências. A possibilidade de realização de testes rápidos de pesquisa de antigénio na FS, deu-me a possibilidade de perceber e

participar na logística e planificação necessárias à implementação de um novo serviço. Assim, tive a oportunidade de contactar e intervir nas várias etapas deste processo: formação técnico-científica necessária para a execução prática do teste, material usado e resíduos biológicos resultantes da execução do teste; organização e logística interna necessária na marcação dos testes; reporte do número e resultado dos testes realizados diariamente através da plataforma SINAVE LAB.

Atividades em parceria

Uma das formas de a farmácia comunitária criar e manter uma relação de proximidade com a comunidade que serve é envolver-se com as diferentes entidades que compõem essa mesma comunidade. Durante o período de estágio, tive a oportunidade de participar numa atividade realizada no âmbito do Dia da Criança, promovida pela FS em parceria com os alunos do ensino pré-escolar de Soure. Na semana alusiva ao Dia da Criança, a montra da FS foi composta por desenhos realizados pelos alunos com o tema “Quando for grande quero ser...”, tendo sido oferecido a cada um dos alunos participantes um *kit* composto por um bloco de colorir, uma amostra de protetor solar, uma amostra de pasta de dentes, um balão, um chupa e um vale de desconto na compra de um produto de higiene oral infantil. Infelizmente, devido à pandemia de COVID-19, esta atividade não permitiu um contacto direto e mais expressivo entre as crianças e os colaboradores da farmácia, como em iniciativas anteriores. No entanto, não foi impedimento para que se continuasse a apostar na dinamização da vila de Soure e do trabalho desenvolvido pela FS. Pessoalmente foi uma experiência muito enriquecedora que me mostrou o potencial que a farmácia comunitária tem ao se envolver ativamente na comunidade que serve.

CASOS PRÁTICOS

Caso I - Suplementação alimentar infantil

ES, sexo feminino, dirige-se à farmácia para pedir algo que combata a falta de apetite e a reduzida ingestão alimentar da sua filha de 4 anos. Considerando os sintomas relatados e a idade da criança em questão, aconselhei, segundo as indicações do produto, a toma de 5 mL (uma colher de chá), preferencialmente após o pequeno-almoço, de *Absorvit*[®] Infantil Geleia Real, um suplemento alimentar constituído por geleia real, vitaminas A, C, D, E e do complexo B, oligossacarídeos (FOS e GOS) e ainda ferro, iodo, crómio, selénio, cobre, manganês e zinco.

Este suplemento está indicado, entre outras situações, como um complemento diário em caso de falta de apetite na criança.

Caso 2 - Onicomicose

MF, sexo feminino, dirige-se à farmácia para comprar *Excilor*[®] Caneta, produto que já tinha adquirido na farmácia há mais de um ano e com o qual tinha observado algumas melhorias. Uma vez que a utente referiu apenas algumas melhorias, questionei-a sobre a forma como realizava o tratamento com este produto, ao que a utente respondeu que apenas fazia a sua aplicação de vez em quando. Expliquei que a infeção em causa era uma onicomicose e que para ser eficazmente erradicada, implicava um tratamento rigoroso e prolongado. Assim, recomendei, segundo as indicações do produto, que a utente fizesse uma aplicação da caneta antifúngica duas vezes por dia, até que toda a unha infetada fosse substituída por uma unha saudável, o que implicava um tratamento contínuo mínimo de 3 meses.

Caso 3 - Obstipação

PN, sexo feminino, dirige-se à farmácia para pedir aconselhamento na seguinte situação: o seu marido foi recentemente sujeito a uma intervenção cirúrgica na coluna e relata sintomas característicos da obstipação, sintomas esses com uma duração aproximada de uma semana. Tendo em conta a duração dos sintomas relatados, aconselhei *Microlax*[®], um laxante de contacto cujas substâncias ativas são o citrato de sódio e o laurilsulfoacetato de sódio, indicado na obstipação associada a cirurgia. Segundo as indicações do produto, aconselhei a aplicação de uma a duas bisnagas, explicando a técnica correta de aplicação da mesma. Referi ainda que *Microlax*[®] poderia ser utilizado sempre que surgisse uma situação de SOS semelhante a esta mas que o seu uso deveria ser o mínimo possível e aconselhei, segundo as indicações do produto, a toma diária pela manhã, de uma saqueta de *DulcoSoft*[®], um laxante osmótico de elevado perfil de segurança cuja substância ativa é o Macrogol 4000. Este MNSRM é aconselhado para prevenir futuras situações de obstipação e para prevenir esforços físicos durante a evacuação potencialmente prejudiciais durante o período de recuperação da cirurgia, tendo aconselhado medidas complementares à ação dos laxantes, como aumento da ingestão de água e do consumo de alimentos com maior teor em fibra.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular contemplado no plano de estudos do MICF constitui uma oportunidade singular para a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo de quatro anos e meio e um primeiro contacto com a realidade do farmacêutico comunitário. Durante o período de estágio realizado, tive a oportunidade de aplicar e complementar os conhecimentos adquiridos, aumentar o meu conhecimento técnico-científico assim como desenvolver as minhas capacidades de comunicação, trabalho em equipa e adaptação a novos desafios e, principalmente, entender a importância e impacto do farmacêutico comunitário na vida dos utentes.

Por fim, tendo sido este estágio o primeiro e único contacto até ao momento com a farmácia comunitária, reconheço o papel decisivo que todos os colaboradores da Farmácia Soure tiveram ao longo deste período de estágio. A dedicação e paixão pelo seu trabalho, a energia inesgotável, o acompanhamento constante e o zelo demonstrado pela minha aprendizagem foram fundamentais no meu desenvolvimento enquanto profissional de saúde e enquanto ser humano.

BIBLIOGRAFIA

Ordem dos Farmacêuticos – A Farmácia Comunitária. [Acedido a 7 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

Pita JR, Bell V. – A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. Debater a Europa. 15, 197-215, 2016.

Capítulo II

“Doença Hepática Não-Alcoólica: do Desenvolvimento Assintomático à Abordagem Terapêutica”

Orientado por:

Professor Doutor José Barata Antunes Custódio

ABREVIATURAS

Acetil-CoA – Acetil-Coenzima A

ADN – ácido desoxirribonucleico

Akt – proteína cinase B

Apo – apolipoproteína

ASK-1 – cinase reguladora do sinal de apoptose 1

CCR2 – recetor de quimiocina C-C tipo 2

CCR5 – recetor de quimiocina C-C tipo 5

CETP – proteína transportadora do colesterol esterificado

CPT-1 – carnitina aciltransferase 1

DAMPs – padrões moleculares associados a danos

DHNA – doença hepática não-alcoólica

EHNA – esteatohepatite não-alcoólica

FXR – recetor farnesóide X

GCKR – proteína reguladora da proteína cinase

GGT – gama-glutamil transferase

GLP-1 – peptídeo 1 tipo glucagina

GST – glutationa-S-transferase

HDL – lipoproteínas de elevada densidade

IGF-1 – fator de crescimento tipo insulina tipo 1

IL-6 – interleucina 6

IMC – índice de massa corporal

LDL – lipoproteínas de baixa densidade

LPL – lipoproteína lipase

MBOAT7 – lisofosfolípido aciltransferase 7

NF- κ B – fator nuclear *kappa* B

PAMPs – padrões moleculares associados a patógenos

PKC ϵ – proteína cinase C tipo ϵ

PNPLA3 – proteína 3 contendo o domínio fosfolipase do tipo patatina

PPAR α – receptores α ativados por proliferador de peroxissoma

PPAR δ – receptores δ ativados por proliferador de peroxissoma

PUFAs – ácidos gordos polinsaturados ω -3

ROS – espécies reativas de oxigênio

SGLT2 – co-transportador 2 de sódio-glucose

SOD2 – superóxido dismutase 2

SREBP – proteína de ligação ao elemento regulador de esterol

TGR5 – recetor I de ácido biliar acoplado à proteína G

TLR-4 – recetor do tipo *Toll* 4

TM6SF2 – gene humano da superfamília2 transmembranase 6

TNF- α – fator de necrose tumoral α

VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade

RESUMO

A doença hepática não-alcoólica tornou-se, nas últimas duas décadas, alvo de crescente interesse uma vez que é uma das principais doenças hepáticas a nível mundial e está, progressivamente, a tornar-se das principais causas de insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante hepático, além de se relacionar de forma bidirecional com comorbidades metabólicas como a obesidade, síndrome metabólico, insulinoresistência e a Diabetes *mellitus* tipo 2. Até ao momento, o diagnóstico da doença hepática não-alcoólica é feito por exclusão e esta patologia compreende um espectro de lesão hepática que passa por esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular. A doença hepática não-alcoólica revela-se cada vez mais uma doença multisistémica de grande complexidade, em que fatores ambientais, genéticos e metabólicos se interrelacionam e são responsáveis pela sua patogénese. Atualmente, há várias abordagens terapêuticas em estudo, mas ainda nenhuma foi definida e aprovada para o tratamento ou prevenção da doença hepática não-alcoólica. A presente monografia pretende apresentar conhecimento já produzido sobre a doença hepática não-alcoólica, abordando a sua definição, metodologias de diagnóstico (técnicas histológicas, imagiológicas e bioquímicas), mecanismos fisiopatológicos propostos (fatores genéticos, insulinoresistência, regime alimentar, sarcopenia, depósitos de ferro, ciclo circadiano, ácidos biliares, microbiota intestinal) e abordagens terapêuticas em estudo, incluindo alteração do estilo de vida, fármacos antidiabéticos, antioxidantes, fármacos hipolipemiantes, pré-bióticos/pró-bióticos e novas classes de fármacos.

Palavras-chave: doença hepática não-alcoólica, esteatose, insulinoresistência, mecanismos fisiopatológicos, terapêutica farmacológica.

ABSTRACT

In the last two decades, nonalcoholic fatty liver disease has become a target of growing interest since it is one of the main liver diseases worldwide and is progressively becoming one of the main causes of hepatic insufficiency, hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation. Nonalcoholic fatty liver disease is bidirectional related to other metabolic comorbidities such as obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes. Until now, the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease is a diagnosis of exclusion and this pathology comprises a spectrum of liver damage that includes hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Nonalcoholic fatty liver disease is increasingly proving to be a multisystem disease of great complexity in which environmental, genetic and metabolic factors interrelate and are responsible for its pathogenesis. Currently there are several therapeutic approaches under study but none have been defined and approved for the treatment or prevention of nonalcoholic fatty liver disease. This review intends to present knowledge already produced on nonalcoholic fatty liver disease, addressing its definition, diagnostic methodologies (histological, imaging and biochemical techniques), proposed pathophysiological mechanisms (genetic factors, insulin resistance, diet, sarcopenia, iron deposits, circadian cycle, bile acids, gut microbiota) and the therapeutic approaches under study including lifestyle intervention, antidiabetic drugs, antioxidants, drugs acting on the gut microbiota, lipid-lowering therapies and novel classes of drugs.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, insulin resistance, pathophysiological mechanisms, pharmacological therapy.

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, a doença hepática gordurosa não-alcoólica, referida como “doença hepática não-alcoólica”, tornou-se num importante alvo de investigação e interesse clínico. Embora ainda não sejam totalmente conhecidos os mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento ou quais as abordagens terapêuticas a adotar, a doença hepática não-alcoólica representa uma crescente carga nos sistemas de saúde; é a causa predominante de doença hepática a nível quase mundial e especula-se que, até 2030, seja a principal causa de indicação para transplante hepático. Isto porque a doença hepática não-alcoólica se revela cada vez mais uma doença multisistémica, que afeta vários órgãos extra-hepáticos e várias vias de regulação do organismo, além de estar intimamente relacionada com outras patologias como a obesidade e a Diabetes *mellitus*, tendo vindo a ser reconhecida como a componente hepática do síndrome metabólico (Byrne and Targher, 2015; Younossi *et al.*, 2016).

A doença hepática não-alcoólica representa um potencial alvo de atuação farmacêutica, desde a investigação e conceção de novos fármacos para o tratamento desta patologia, até ao acompanhamento do doente na farmácia local. Mais concretamente, a farmácia comunitária é um local de eleição para o acompanhamento de utentes com doença hepática não-alcoólica e também daqueles que apresentam fatores de risco para o seu desenvolvimento nomeadamente, obesidade, síndrome metabólico, Diabetes *mellitus* tipo 2, etc. O farmacêutico comunitário com conhecimento adequado sobre esta patologia, tem a capacidade de promover educação para a saúde destes utentes, aconselhando e esclarecendo dúvidas relacionadas com a terapêutica, contribuindo para uma maior adesão à terapêutica farmacológica e/ou não farmacológica e promovendo um acompanhamento personalizado. A presente monografia começa por abordar a definição da doença hepática não-alcoólica, passando por alguns dados epidemiológicos desta patologia e das complicações metabólicas relacionadas com ela, por mecanismos fisiopatológicos já propostos e terminando com as abordagens terapêuticas, algumas das quais ainda em estudo.

DEFINIÇÃO DE DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA

A doença hepática não-alcoólica define-se como a presença de esteatose hepática confirmada por metodologia histológica ou imagiológica, quando estão concomitantemente excluídas causas secundárias de esteatose hepática, tais como fármacos esteatogénicos, hepatite viral crónica, hepatite autoimune, hemocromatose, doença de *Wilson*, e consumo excessivo de álcool (consumo de álcool superior a 20g diárias pela mulher e superior a 30g diárias pelo homem) (Charlton *et al.*, 2017; EASL *et al.*, 2016; Younossi *et al.*, 2016).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS RELEVANTES NA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA

A doença hepática não-alcoólica tem um desenvolvimento assintomático e é fenotipicamente polimórfica, apresentando parâmetros clínicos e laboratoriais diferentes. Assim, o desenvolvimento/a progressão da doença hepática não-alcoólica pode manifestar-se por um largo espectro de lesões hepáticas, nomeadamente esteatose hepática simples, também designada por fígado gordo não-alcoólico, esteatohepatite não-alcoólica, fibrose avançada/cirrose e carcinoma hepatocelular (Figura 1). Enquanto a esteatose hepática simples se resume à presença de lípidos, principalmente na forma de triacilgliceróis acumulados em mais de 5% dos hepatócitos, a esteatohepatite não-alcoólica caracteriza-se pela presença simultânea de esteatose e inflamação hepáticas, podendo ainda ocorrer algum grau de fibrose hepática (Figura 1). A presença de um grau significativo de fibrose é a característica patológica relacionada com a mortalidade mais frequente na esteatohepatite não-alcoólica. Uma progressão da fibrose parece ocorrer, na maioria das vezes, em doentes com esteatohepatite não-alcoólica e, por isso, nos Estados Unidos da América a esteatohepatite não-alcoólica é considerada como uma das principais responsáveis por casos de cirrose em adultos, sendo esta cirrose a segunda causa para indicação de transplante hepático neste país (Charlton *et al.*, 2017; Lonardo *et al.*, 2017; Younossi *et al.*, 2016).

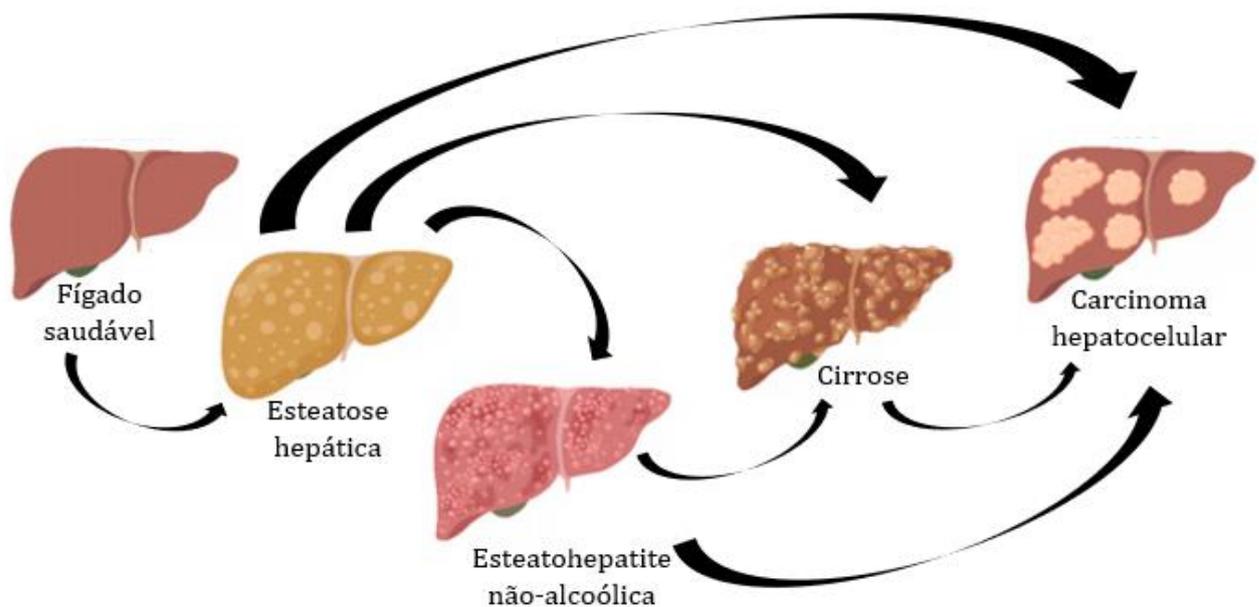


Figura 1 – Esquema ilustrativo do espectro de lesão hepática na doença hepática não-alcoólica.

É de extrema importância que seja escolhida a metodologia de diagnóstico da doença hepática não-alcoólica de maior precisão (histologia ou imagiologia), uma vez que a utilização de metodologias como parâmetros bioquímicos leva à subestimação dos valores reais de prevalência e incidência desta patologia. Assim, além das diferentes sensibilidades das metodologias de diagnóstico usadas nos estudos epidemiológicos, diferenças na seleção da amostra a analisar e a dieta/estilo de vida das populações estudadas levam a discrepâncias entre os diferentes estudos epidemiológicos realizados. De uma forma geral, a prevalência da doença hepática não-alcoólica tem vindo a aumentar nas últimas duas décadas em todos os continentes, estimando-se que 25% da população adulta mundial atual sofra desta patologia e cerca de um terço destes doentes apresentam esteatohepatite não-alcoólica. As maiores taxas de prevalência registam-se na América do Sul (31%) e no Médio Oriente (32%) e a menor em África (14%) (Younossi et al., 2016). A doença hepática não-alcoólica está associada a disfunção metabólica, concretamente a várias comorbilidades como obesidade, insulinoresistência/Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, hipertrigliceridemia, dislipidemia/hiperlipidemia, que são fatores de risco de doenças cardiovasculares, pelo que as complicações cardiovasculares são mais frequentemente responsáveis pela mortalidade na doença hepática não-alcoólica do que as complicações hepáticas. A presença de biomarcadores de aterosclerose, como baixos níveis de colesterol das HDL, níveis elevados de ApoB/ApoA1 e de triacilgliceróis, e de inflamação como a proteína C reativa de alta sensibilidade, bem como níveis elevados de fatores pró-trombóticos é muito mais comum em indivíduos com doença hepática não-alcoólica do que em indivíduos sem esteatose. Por outro

lado, lesões pré-aterogénicas como calcificações da válvula aórtica ou da artéria coronária ou disfunção endotelial, assim como anormalidades ecocardiogénicas e um metabolismo energético cardíaco alterado, são mais prevalentes em indivíduos com doença hepática não-alcoólica. Deste modo, é do consenso geral que, em indivíduos de elevado risco cardiovascular, deve ser investigada a possibilidade de estes terem doença hepática não-alcoólica bem como deve ser investigada a possibilidade de doenças cardiovasculares em doentes com esta patologia hepática (EASL *et al.*, 2016; Younossi *et al.*, 2016). Relativamente à prevalência dos fatores de risco referidos na doença hepática não-alcoólica (DHNA), os dados conhecidos e apresentados na Tabela I demonstram que a dislipidémia e a obesidade são a sua causa principal. No caso da prevalência destes mesmos fatores de risco na esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) as causas são também a obesidade, mas a hipertrigliceridémia já é considerada um fator de risco mais acentuado, assim como o síndrome metabólico e a hipertensão arterial (Tabela I).

Tabela I – Prevalência de comorbilidades metabólicas em doentes com doença hepática não-alcoólica (DHNA) e com esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) (adaptado de Younossi *et al.*, 2016).

	DHNA	EHNA
Obesidade	51%	82%
Diabetes <i>mellitus</i>	23%	47%
Síndrome metabólico	41%	71%
Dislipidémia/Hiperlipidémia	69%	72%
Hipertrigliceridémia	41%	83%
Hipertensão arterial	39,34%	67,97%

A diabetes é um fator de risco na progressão da doença hepática não-alcoólica para esteatohepatite não-alcoólica, cirrose e morte. A elevada prevalência de hiperlipidémia e síndrome metabólico entre os doentes com doença hepática não-alcoólica sugere a necessidade de um tratamento suficientemente agressivo para o controlo do risco cardiovascular nestes doentes. Cerca de 9% dos doentes com esteatohepatite não-alcoólica apresentam um grau avançado de fibrose, verificando-se que quando estes doentes com esteatohepatite não-alcoólica atingem o estágio de fibrose, aumenta a probabilidade de morte ou de desenvolverem carcinoma hepatocelular. A incidência de carcinoma hepatocelular na doença hepática não-alcoólica continua a ser significativamente inferior à incidência referida para as hepatites B e C. No entanto, considerando a prevalência crescente da doença hepática não-alcoólica e de esteatohepatite não-alcoólica, os casos de carcinoma hepatocelular associado a estas patologias também vão ter maior expressão. Isto tem implicações sérias uma

vez que o carcinoma hepatocelular é o sexto tipo de cancro mais comum e aparece como a terceira causa de morte por doenças oncológicas a nível mundial (Byrne and Targher, 2015; Younossi *et al.*, 2016). Estudos recentes demonstram que a doença hepática não-alcoólica aumenta em duas vezes o risco de desenvolvimento de Diabetes *mellitus* tipo 2 e, mais recentemente, as complicações renais relacionadas com esta patologia hepática têm ganho maior atenção por parte da comunidade científica, uma vez que a doença hepática não-alcoólica foi associada a um risco duas vezes maior no desenvolvimento da doença renal crónica. O aumento da prevalência de doença renal crónica em indivíduos com doença hepática não-alcoólica pode ir dos 20% aos 50% quando comparada com a prevalência em indivíduos sem esta patologia. Além disso, foi demonstrado recentemente que a presença e a severidade da doença hepática não-alcoólica estão associadas aos diferentes estágios da doença renal crónica. Contudo, são necessários mais estudos para determinar se uma melhoria ou eventual tratamento da doença hepática não-alcoólica permite prevenir ou atrasar o desenvolvimento e progressão da doença renal crónica. Por outro lado, porque a doença renal crónica pode ter variadas causas, é também importante caracterizar as manifestações de lesão renal que estão associadas à doença hepática não-alcoólica. É preciso considerar que a doença hepática não-alcoólica, as doenças cardiovasculares e a doença renal crónica partilham várias características metabólicas e fatores de risco, sugerindo que estes são três elementos de uma complexa doença multisistémica com manifestações em diversos órgãos e que estas três patologias se interrelacionam através de múltiplas relações causa-efeito bidirecionais (Byrne and Targher, 2015; EASL *et al.*; McPherson, 2015). A prevalência da doença hepática não-alcoólica aumenta com a idade e pessoas mais velhas tendem a apresentar taxas de prevalência e graus de fibrose mais elevados. Alguns dos factos que podem explicar esta relação são o decréscimo na atividade das metaloproteinases e a diminuição da colagenólise e a redução do volume hepático, provavelmente por diminuição do fluxo sanguíneo a nível do fígado. De uma forma geral, o avançar da idade está associado a um aumento da suscetibilidade ao stress e danos oxidativos (Kim *et al.*, 2015). A prevalência desta patologia está também relacionada com o índice de massa corporal (IMC), uma vez que existe uma relação linear forte entre o IMC e o risco de desenvolver doença hepática não-alcoólica e, mais especificamente, esteatohepatite não-alcoólica. Esta linearidade sustenta a importância tanto da prevenção do excesso de peso como das estratégias de redução de peso na prevenção e gestão da doença hepática não-alcoólica (Katrina Loomis *et al.*, 2016). Embora esta patologia esteja também relacionada com o IMC, é importante ressaltar que pessoas com valores de IMC considerados saudáveis/normais podem também ser diagnosticadas com esta doença,

facto que ocorre com uma prevalência que pode ir dos 10% aos 30% (Kim and Kim, 2017). Nos doentes que apresentam fatores de risco, mas nos quais ainda não ocorreu evolução para doença, devem ser adotadas medidas de mitigação desses mesmos fatores de risco nomeadamente redução de peso, melhoria da resistência à insulina e controlo das dislipidémias (Estes *et al.*, 2018). A doença hepática não-alcoólica tem uma maior incidência nos homens, sendo também maior nas mulheres na menopausa. Isto porque os estrogénios têm um papel protetor nas mulheres pré-menopáusicas, sendo uma substância anti-inflamatória, antioxidante, anti-apoptótica e com possível efeito anti-fibrótico e, portanto, com efeito hepatoprotetor. Por outro lado, os estrogénios favorecem mais a acumulação de gordura subcutânea do que de gordura visceral, diminuindo os efeitos aterogénicos característicos do tecido adiposo visceral. Com a senescência ovárica decorrente da menopausa, o risco de desenvolvimento de doença hepática não-alcoólica aumenta drasticamente, havendo ainda alguma evidência que a duração da deficiência em estrogénios pode estar relacionada com o risco de fibrose em mulheres com esta patologia (Klair *et al.*, 2016; Varlamov *et al.*, 2015).

METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença hepática não-alcoólica é um diagnóstico de exclusão em que há duas abordagens possíveis na deteção da esteatose hepática (invasiva e não invasiva), e a diversidade de metodologias de diagnóstico utilizadas gera variabilidade nos dados de prevalência descritos em vários estudos, como já referido. Relativamente às metodologias invasivas, a biópsia é o método de deteção e diagnóstico de referência da doença hepática não-alcoólica e aquele que confirma o diagnóstico de esteatohepatite não-alcoólica, uma vez que a esteatohepatite e a esteatose simples não são clínica, bioquímica ou imagiologicamente distinguíveis (Charlton *et al.*, 2017; Lonardo *et al.*, 2017). Contudo, as limitações intrínsecas à biópsia, como a invasividade, baixa aceitabilidade, custo, variabilidade amostral, reduzido nível de praticidade em larga escala, têm levado à investigação e desenvolvimento de metodologias não invasivas que permitam detetar esteatose e fibrose e diagnosticar esteatohepatite não-alcoólica (Tabela 2). A ultrassonografia, considerada uma técnica segura, de baixo custo e amplamente disponível, tende a ter baixa sensibilidade na identificação de infiltração de gordura hepática quando menos de 30% dos hepatócitos são esteatóticos, além de não ter capacidade de diferenciar esteatose e fibrose em doentes com obesidade mórbida, e ser uma técnica que requer operador especializado. A elastografia baseada em ultrassom tem capacidade de detetar fibrose e cirrose em estado avançado com uma precisão aproximada de 90%. A tomografia computadorizada não melhorada deteta esteatose hepática se a

infiltração de gordura for superior a 30% e a espectroscopia por ressonância magnética apresenta sensibilidade e especificidade superior à ultrassonografia mas é uma técnica mais dispendiosa e com menor disponibilidade na rotina clínica, não se dispondo, assim, de uma técnica de eleição (Castera *et al.*, 2019; EASL *et al.*, 2016; Lonardo *et al.*, 2017).

Embora a esteatose hepática seja frequentemente associada a uma elevação dos níveis séricos de aminotransferases e gama-glutamil transferase (GGT), a utilidade destas enzimas restringe-se à identificação de doentes em risco elevado de desenvolver doença hepática não-alcoólica. O FLI (*Fatty Liver Index*) e o LFS (*Liver Fat Score*), o Índice de Gordura do Fígado e de Pontuação de Gordura do Fígado, dois índices que podem ser calculados com base nos níveis séricos de triacilgliceróis, GGT, insulina e aminotransferases, o IMC, perímetro da cintura e a presença de síndrome metabólico ou Diabetes *mellitus* tipo 2, foram propostos para estimar a probabilidade de um indivíduo ter esteatose hepática (Lonardo *et al.*, 2017). Mais recentemente, surgiu uma outra abordagem no diagnóstico e estadiamento da doença hepática não-alcoólica, ou seja, a possibilidade de associar um perfil de expressão específico de miRNAs a cada um dos estágios da doença hepática não-alcoólica, tornando estas moléculas circulantes na corrente sanguínea num interesse alvo de estudo de novas ferramentas de diagnóstico e prognóstico (Dongiovanni *et al.*, 2018). Quando há diagnóstico de doença hepática não-alcoólica, e mais especificamente de esteatohepatite não-alcoólica, é importante identificar em que estágio de fibrose hepática o doente se encontra e de que forma o nível de fibrose evolui ao longo do tempo; isto, porque a fibrose é o fator de prognóstico mais relevante na doença hepática não-alcoólica uma vez que está diretamente relacionada com a mortalidade associada a esta patologia, como já foi referido (Hultcrantz *et al.*, 2014).

Para avaliação da severidade da fibrose hepática é possível recorrer a diferentes metodologias. Apesar de a biópsia hepática ser também a metodologia de referência no estadiamento da fibrose em pacientes com doença hepática não-alcoólica e continuar a ser necessária na confirmação da presença de fibrose avançada/cirrose, atendendo aos aspetos negativos inerentes ao procedimento invasivo que é, têm sido consideradas metodologias não invasivas, como NFS (*NAFLD Fibrosis Score*) e FIB-4 (*Fibrosis 4 Calculator*). São dois testes utilizados que se apoiam em diferentes variáveis para avaliar a severidade da fibrose hepática tais como o IMC e a glicémia, a contagem de plaquetas, albumina e quociente aspartato transaminase/alanina transaminase. Estes testes apresentam um desempenho mais preciso quando estamos perante um quadro acentuado de fibrose avançada. Entre as técnicas imagiológicas, a elastografia transitória tem melhor desempenho em casos de cirrose do que em casos de fibrose avançada (Castera *et al.*, 2019; Petta *et al.*, 2015; Petta *et al.*, 2017).

Tabela 2 – Metodologias utilizadas na detecção de esteatose hepática e na detecção da fibrose e avaliação da sua severidade. *NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (Fígado Gordo Não-Alcoólico).

Métodos de detecção de esteatose e fibrose hepáticas		
Invasivos	Não Invasivos	
Técnicas histológicas	Técnicas Imagiológicas	Técnicas bioquímicas
Biópsia	Ultrassonografia. Elastografia baseada em ultrassom. Tomografia computadorizada não melhorada. Espetroscopia por ressonância magnética.	<i>Fatty Liver Index</i> (FLI) <i>Liver Fat Score</i> (LFS) <i>NAFLD Fibrosis Score</i> (NFS) <i>Fibrosis-4 Calculator</i> (FIB-4)

Apesar de técnicas não invasivas requererem validação posterior, começam a surgir evidências de que a combinação de biomarcadores serológicos e técnicas imagiológicas (como elastografia transitória ou ressonância magnética) providenciam um diagnóstico mais preciso do que aquele resultante da utilização de uma metodologia não invasiva isolada e que esta combinação pode ser útil na seleção de doentes que podem necessitar de biópsia hepática (EASL *et al.*, 2016; Lonardo *et al.*, 2017; Petta *et al.*, 2015; Petta *et al.*, 2017).

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA

Embora os principais fatores de risco para o desenvolvimento de esteatose e fibrose hepáticas na doença hepática não-alcoólica estejam já bem estabelecidos, nomeadamente idade superior a 50 anos, obesidade, insulinoresistência, *Diabetes mellitus* tipo 2, níveis elevados de ferritina e polimorfismo da adiponutrina, os mecanismos fisiopatológicos pelos quais cada um destes fatores causa progressão da doença hepática não-alcoólica ainda são desconhecidos. Fatores genéticos, metabólicos e ambientais interagem de forma complexa na promoção da acumulação de lípidos a nível hepático, tornando a fisiopatologia subjacente à doença hepática não-alcoólica multifatorial. Assim, e até ao momento, a teoria “*multiple hits pathogenesis*” é a que melhor explica os mecanismos da doença hepática não-alcoólica. Segundo esta teoria, múltiplos fatores etiopatogénicos atuam de forma paralela, sequencial e/ou até sinérgica num sujeito geneticamente predisposto, causando desequilíbrios na homeostase lipídica e acumulação de lípidos nos hepatócitos, sendo ainda responsáveis pelos diferentes fenótipos observados na doença hepática não-alcoólica (Arab *et al.*, 2018; Lonardo *et al.*, 2017; McPherson *et al.*, 2015).

Independentemente do mecanismo patológico subjacente à doença hepática não alcoólica, esta patologia é caracterizada pela acumulação de triacilgliceróis no fígado. Numa situação normal, o fígado converte os ácidos gordos em excesso que lhe chegam através da

corrente sanguínea em triacilgliceróis e estes são, posteriormente, transportados pelas VLDL para o tecido adiposo ou muscular onde, por ação da lipoproteína lipase dos capilares desses tecidos, são convertidos a ácidos gordos que entram nos tecidos e em glicerol. Quando ocorre uma deficiência na lipoproteína lipase ou na secreção das VLDL para a corrente sanguínea, os triacilgliceróis sintetizados ficam acumulados no fígado (Lonardo *et al.*, 2017).

Como já referido, aproximadamente um terço dos doentes diagnosticados com doença hepática não-alcoólica progridem para esteatohepatite não-alcoólica, o que pode ser sinónimo de maior risco de desenvolver fibrose e carcinoma hepatocelular. A esteatohepatite não-alcoólica pode desenvolver-se quando os mecanismos fisiológicos adaptativos hepáticos estão sobrecarregados pelo influxo excessivo de ácidos gordos não esterificados; este influxo excessivo é a causa da lipotoxicidade que culmina em inflamação, formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e disfunção hepatocelular. A formação de triacilgliceróis constitui-se como um mecanismo de defesa hepática; quando uma quantidade elevada de ácidos gordos não esterificados atinge o hepatócito, diferentes organitos celulares contribuem para aumentar a utilização destes ácidos gordos: a nível da mitocôndria ocorre um aumento das taxas de ocorrência da β -oxidação e da fosforilação oxidativa e os peroxissomas e o retículo endoplasmático também contribuem para a oxidação dos ácidos gordos em excesso. No entanto, como produto destes processos metabólicos aeróbios resultam ROS, que ao atingirem determinados níveis levam ao consumo e esgotamento dos mecanismos celulares de defesa antioxidante, esgotamento esse que provoca peroxidação de lípidos e proteínas, danos a nível do ácido desoxirribonucleico (ADN) e inflamação. Por outro lado, a função mitocondrial decresce em estados de esteatohepatite não-alcoólica mais avançados, criando um ciclo vicioso em que uma função mitocondrial cada vez mais diminuída leva a um maior e mais rápido esgotamento dos mecanismos celulares de defesa antioxidante e, conseqüentemente, a uma maior e mais rápida formação de ROS, com as conseqüências já referidas (Arab *et al.*, 2018; Lonardo *et al.*, 2017).

As adipocinas, citocinas secretadas pelo tecido adiposo e mediadores de interações endócrinas, inflamatórias e imunes (protegendo ou favorecendo a insulinoresistência e a esteatose hepática), estão também relacionadas com a progressão da doença hepática não-alcoólica para esteatohepatite não-alcoólica, nomeadamente a adiponectina e a leptina. A adiponectina tem um poderoso efeito anti-inflamatório e insulinoresistente, estando inversamente relacionada com insulinoresistência e com os níveis de triacilgliceróis plasmáticos e de colesterol das LDL, o que proporciona uma diminuição da inflamação e da fibrogénese. A leptina tem um efeito hepatoprotetor, uma vez que estimula a β -oxidação e

suprime a lipogénese. O próprio tecido adiposo é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que demonstrou uma expressão aumentada numa situação de esteatohepatite não-alcoólica, comparativamente a doentes com esteatose simples, e como a interleucina-6 (IL-6), que podem favorecer o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular por inibição da apoptose ou ativação de padrões pró-oncogénicos (Lonardo *et al.*, 2017; Naik *et al.*, 2013).

Como já referido, ainda que os vírus da Hepatite B e C permaneçam como os maiores fatores de risco para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, o desenvolvimento deste associado à doença hepática não-alcoólica constitui-se como um fator de risco cada vez mais importante devido à crescente prevalência da doença hepática não-alcoólica, sendo que este tipo de cancro hepático pode desenvolver-se a partir de qualquer um dos estágios da doença hepática não-alcoólica, embora com diferentes probabilidades. A lesão crónica associada a estimulação constante da regeneração, stress oxidativo e consequentes danos no ADN, favorecem o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Fatores moleculares envolvidos na obesidade e diabetes são responsáveis pela criação de um ambiente favorável à formação de um tumor. Na obesidade, a expansão do tecido adiposo leva a uma libertação aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, citocinas essas que ativam vias pró-oncogénicas e anti-apoptóticas. Por outro lado, a deposição de lípidos no hepatócito pode alterar o perfil de expressão das vias de sinalização celular, contribuindo para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Naik *et al.*, 2013).

Estudos que contemplam a componente genética, nomeadamente o genoma e o perfil de expressão génica, permitiram concluir que a doença hepática não-alcoólica tem uma forte componente hereditária e permitiram associar o desenvolvimento e progressão da doença hepática não-alcoólica a determinados genes. Os fatores genéticos são responsáveis por cerca de metade da variabilidade no conteúdo em gordura intra-hepática enquanto a fibrose tende a ser co-herdada juntamente com a esteatose (Figura 3) (Marchisello *et al.*, 2019).

Fatores genéticos

Devido à sua elevada frequência e efeitos consequentes, a proteína 3 contendo o domínio fosfolipase tipo patatina (PNPLA3) apresenta-se como o determinante genético mais importante na doença hepática não-alcoólica, mais precisamente, a variante I148M. Esta variante causa perda de função de uma lipase envolvida na remodelação das gotas lipídicas no hepatócito e na estimulação da libertação dos ésteres de retinol pelas células estreladas hepáticas. Esta variante tem um forte impacto em todo o espectro de lesão hepática da doença

hepática não-alcoólica, além de influenciar a resposta a diferentes abordagens terapêuticas. Assim, quando sujeitos a um estímulo nocivo de origem endógena ou exógena (obesidade, insulinoresistência, álcool, hepatite viral crônica), os portadores desta variante genética apresentam risco aumentado de desenvolver esteatohepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular, independentemente da idade, sexo ou fatores metabólicos como sensibilidade à insulina ou IMC (Lonardo *et al.*, 2017). Por outro lado, ao intervir na modulação da atividade das células estreladas hepáticas, a variante I148M da PNPLA3 leva à manifestação de um fenótipo pró-inflamatório e pró-fibrótico, sendo que o polimorfismo na PNPLA3 tem sido associado a um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (Marchisello *et al.*, 2019). A variante E167K do gene humano da superfamília 2 transmembranase 6 (TM6SF2) ocorre em muito menor frequência (presente em apenas cerca de 10% de portadores), e também influencia a predisposição para desenvolver doença hepática não-alcoólica e fibrose severa/cirrose através do comprometimento da secreção de VLDL pelos hepatócitos. Por outro lado, esta variante parece conferir proteção cardiovascular e proteção contra a dislipidemia, provavelmente pela redução da circulação da apolipoproteína B (ApoB) mas também devido a um complexo efeito anti-inflamatório. Variantes da proteína reguladora da glucocinase (GCKR), estão envolvidas na captação descontrolada de glicose pelos hepatócitos, num aumento da glicólise, na diminuição da β -oxidação e na acumulação hepática de lípidos (Lonardo *et al.*, 2017). A proteína transportadora do colesterol esterificado (CETP) está envolvida no transporte reverso do colesterol sendo que recentemente, variantes no gene que codifica esta proteína transportadora foram associadas à esteatose hepática e à inflamação lobular (Aller *et al.*, 2018; Marchisello *et al.*, 2019).

Além dos determinantes genéticos mencionados, outros foram e continuam a ser também alvo de estudos como a lisofosfolípido aciltransferase 7 (MBOAT7), a superóxido dismutase 2 (SOD2), a glutationa-S-transferase (GST), o TNF- α , os recetores α ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR α), a apolipoproteína C3 (ApoC3) e IL-6 (Lonardo *et al.*, 2017; Marchisello *et al.*, 2019).

Doença hepática não-alcoólica e a insulinoresistência

Como já referido, a doença hepática não-alcoólica está associada à insulinoresistência a nível hepático, muscular e do tecido adiposo e a vários componentes do síndrome metabólico, nomeadamente, Diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial. As consequências da doença hepática não-alcoólica ultrapassam o território hepático, uma vez que a doença hepática não-alcoólica contribui para a descompensação metabólica na Diabetes *mellitus* tipo

2 e, por outro lado, a *Diabetes mellitus* tipo 2 agrava o desenvolvimento da doença hepática não-alcoólica duplicando o risco de progressão para fibrose avançada, cirrose, carcinoma hepatocelular, transplante hepático e morte (Figura 3) (Lonardo *et al.*, 2017; Lonardo *et al.*, 2018).

A insulinoresistência já é uma causa de esteatose hepática bem conhecida mas os mecanismos pelos quais a doença hepática não-alcoólica pode causar insulinoresistência ainda não estão totalmente esclarecidos. Assim, destacam-se três possíveis mecanismos, nomeadamente a inibição do recetor de insulina por ação da proteína cinase C tipo ϵ (PKC ϵ), a indução de insulinoresistência mediada pela ceramida e o comprometimento do controlo metabólico por ação de hepatocinas tais como a fetuína B, responsável por causar intolerância à glicose e cujos níveis estão aumentados em doentes simultaneamente diabéticos e com doença hepática não-alcoólica (Galadari *et al.*, 2013; Lonardo *et al.*, 2018; Petersen *et al.*, 2016). Relativamente à inibição do recetor da insulina, ocorre a ativação da PKC ϵ que, consequentemente, fosforila o resíduo de treonina Thr1160 da cinase do recetor. Esta fosforilação provoca uma desestabilização da configuração ativa da cinase do recetor de insulina, o que resulta na sua inibição, sendo esta fosforilação, simultaneamente, necessária e suficiente para que ocorra a inibição da atividade cinase do recetor de insulina. No entanto, alguns estudos têm dissociado a acumulação de diacilgliceróis e triacilgliceróis hepáticos do desenvolvimento de insulinoresistência, estudos esses que demonstram que mesmo na presença de níveis elevados de diacilgliceróis e esteatose hepática ou em casos de uma deficiente secreção de VLDL, a sensibilidade à insulina mantém-se (Petersen *et al.*, 2016). A ceramida, molécula base dos esfingofosfolípidos, tem demonstrado também alguma relevância no que respeita ao desenvolvimento de insulinoresistência. A ceramida parece estar envolvida na modulação de vários intermediários da via de sinalização da insulina, como inibição da proteína cinase B (Akt), e também reduz a síntese de insulina através da inibição da sua expressão génica (Galadari *et al.*, 2013).

Como já referido, a insulinoresistência pode ser causadora da doença hepática não-alcoólica. A via de sinalização da insulina estimula a utilização de glicose e favorece a acumulação lipídica ao atuar a nível dos órgãos sensíveis a esta hormona, como o músculo, o tecido adiposo e o fígado e, em caso de desenvolvimento de insulinoresistência, não ocorre supressão da lipase sensível a hormonas. Não ocorrendo esta supressão, vai haver libertação de uma grande quantidade de ácidos gordos não esterificados na corrente sanguínea por parte do tecido adiposo, ácidos gordos esses que vão formar depósitos de lípidos em órgãos como fígado e pâncreas (Marchisello *et al.*, 2019). Para além da sua ação inibidora da lipólise, a insulina

estimula a lipogénese hepática, nomeadamente através do fator de transcrição da proteína de ligação ao elemento regulador de estero (SREBP) e, por isso, seria de esperar que uma situação de insulinoresistência comprometesse esta via de síntese. Contudo, e ainda sem uma explicação esclarecedora, esta via metabólica parece não ser afetada pela insulinoresistência, o que pode explicar que numa situação de síndrome metabólico, caracterizado pela incapacidade de a insulina suprimir adequadamente a neoglicogénese hepática que resulta em hiperglicémia, hiperinsulinémia e eventualmente em Diabetes *mellitus* tipo 2, a lipogénese hepática esteja aumentada, levando a hiperlipidémia e esteatose hepática principalmente na zona pericentral do fígado (Figura 2). Começa então a surgir a hipótese de zonas metabólicas hepáticas com diferentes sensibilidades à insulina em que hepatócitos de diferentes zonas demonstram heterogeneidade fenotípica relativamente a características metabólicas (Hijmans *et al.*, 2014). Assim, os hepatócitos com localização periportal parecem ser os principais responsáveis pelo processamento da neoglicogénese e da β -oxidação, enquanto os hepatócitos com localização pericentral parecem estar envolvidos nos processos de glicólise e lipogénese hepáticas, sendo que é bastante característico da doença hepática não-alcoólica a esteatose ser mais abundante na zona pericentral do fígado e mais rara na zona periportal do fígado (Figura 2) (Chalasani *et al.*, 2008).

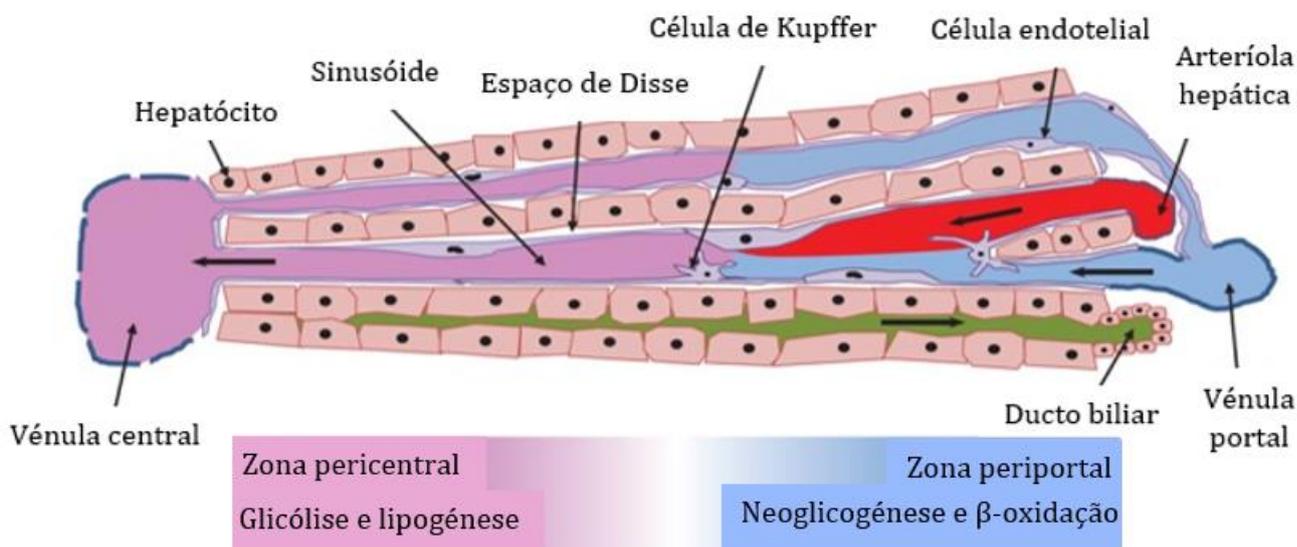


Figura 2 – Esquema ilustrativo da distribuição de processos metabólicos no fígado. Segundo esta proposta de distribuição, a zona pericentral (cor rosa) é o local principal onde se processam a glicólise e lipogénese hepáticas e a zona periportal (cor azul) é o local principal onde se processam a neoglicogénese e a β -oxidação. As células endoteliais constituem as paredes dos sinusóides, que contêm macrófagos, ou seja, as células de *Kupffer*; atravessando os sinusóides, a corrente sanguínea flui da zona portal para a vénula hepática, enquanto a bile flui no sentido contrário à corrente sanguínea, do hepatócito para o ducto biliar através dos canalículos biliares. (Adaptado de Sanders and Griffin, 2016).

Outra proposta que pode explicar como a insulinoresistência causa doença hepática não-alcoólica é a de que a resistência à insulina origina um aumento da lipólise por parte do tecido adiposo, levando a um aumento da quantidade de ácidos gordos não esterificados que atingem o fígado, mais concretamente, que atingem os hepatócitos periportais e, conseqüentemente, estes hepatócitos apresentam maior propensão a desenvolver insulinoresistência. Considerando que os hepatócitos periportais são responsáveis pela neoglicogénese, havendo esta insulinoresistência, vai ocorrer comprometimento da inibição desta via metabólica. Uma vez que a inibição da neoglicogénese falha, o pâncreas é estimulado a secretar mais insulina que, por sua vez, vai chegar ao fígado, nomeadamente, às células pericentrais ainda suscetíveis à ação da insulina, que vão responder aumentando o processo de lipogénese hepática. Além disto, a insulina também estimula a formação de triacilgliceróis através da ativação da acetil-CoA carboxilase e, portanto, também estimula a lipogénese e o aumento da deposição de lípidos na forma de triacilgliceróis a nível hepático (Kleiner and Makhlof, 2016; Sanders and Griffin, 2016).

A lipogénese hepática é um processo bioquímico em que ocorre síntese de ácidos gordos a partir de moléculas de acetil-CoA, moléculas estas que derivam principalmente do catabolismo dos glúcidos que, por sua vez, também fornecem o esqueleto de glicerol necessário à formação dos triacilgliceróis. Além da glicose, a frutose também se constitui como um substrato altamente lipogénico. Os níveis crescentes de obesidade, doença hepática não-alcoólica e Diabetes *mellitus* tipo 2 na população norte-americana, assim como o consumo crescente de frutose nesta população (que passou de cerca de 15g de frutose ingeridas diariamente em 1900 para 54,7g de frutose ingeridas diariamente em 2008) têm apontado a frutose como um possível interveniente na patogénese da desregulação metabólica. A frutose é maioritariamente retirada da corrente sanguínea pelo fígado; a fosforilação da frutose pela cinase hepática altamente específica permite que este substrato seja usado na glicólise e que os produtos resultantes sejam usados na síntese de triacilgliceróis. A partir da frutose forma-se uma grande quantidade de acetil-CoA que pode entrar no processo de lipogénese. Além disso, tem sido sugerido que a frutose também ativa o fator de transcrição da SREBP, aumentando assim a expressão de enzimas essenciais ao processamento da lipogénese. Esta ativação inibe a β -oxidação a nível hepático uma vez que o intermediário lipogénico malonil-CoA inibe a carnitina aciltransferase I (CPT-1). A frutose tem também sido sugerida como inibidor da atividade de transcrição do PPAR α , reduzindo os níveis de enzimas mitocondriais que intervêm na β -oxidação reguladas pelo PPAR α . O facto de haver este desvio em direção à lipogénese em detrimento da β -oxidação pode contribuir para a esteatose hepática e para a

insulinorresistência através de mecanismos que envolvem a acumulação de triacilgliceróis e a ativação da PKC ϵ (Sanders and Griffin, 2016).

Microbiota intestinal

Além do referido anteriormente relativo à função da frutose, tem sido demonstrado que a ingestão crônica desta provoca uma alteração na microbiota intestinal original e danifica as junções de oclusão intestinais provocando o desequilíbrio entre a microbiota saudável e a microbiota patogênica e o aumento da permeabilidade intestinal, que levam ao aumento da translocação bacteriana, favorecendo a inflamação sistêmica e o desenvolvimento de esteatohepatite não-alcoólica (Lambertz *et al.*, 2017). A microbiota intestinal tem recebido maior atenção nos últimos anos verificando-se que a translocação bacteriana, facilitada pelo comprometimento da função barreira da mucosa intestinal e pelo crescimento bacteriano excessivo, resulta na presença de produtos microbianos na corrente sanguínea, como por exemplo os lipopolissacarídeos (LPS). Os padrões moleculares associados a patogêneos (PAMPs) interagem também com recetores presentes em células inflamatórias, células estreladas hepáticas e células endoteliais. Uma vez que o principal sistema de irrigação sanguínea do fígado é através da veia porta, este órgão é dos mais expostos à translocação bacteriana. Esta translocação bacteriana promove também o desenvolvimento de um meio pró-inflamatório que, na presença de doença hepática não-alcoólica, promove o desenvolvimento de esteatohepatite não-alcoólica. A instalação deste ambiente pró-inflamatório deve-se à ativação do recetor do tipo *Toll 4* (TLR -4) que ativa o NF- κ B e leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 ou interferão tipo I; O TLR4 também é capaz de reconhecer padrões moleculares associados a danos (DAMPs) libertados por células danificadas, capacidade essa que parece mediar a inflamação induzida por ácidos gordos (Figura 3) (Arrese *et al.*, 2016; Lancaster *et al.*, 2018; Seki and Brenner, 2008).

Sarcopenia

Nos últimos anos tem havido um forte interesse no papel da sarcopenia na doença hepática não-alcoólica. A sarcopenia é caracterizada pela perda generalizada e progressiva de força e massa de músculo esquelético. Se antes a sarcopenia era vista como uma consequência do envelhecimento, mais recentemente, esta tem sido identificada como uma doença progressiva frequentemente associada a distúrbios multisistêmicos. Considerando que tanto a sarcopenia como a doença hepática não-alcoólica partilham mediadores de doença semelhantes (inatividade física, insulinorresistência, inflamação aumentada), vários estudos têm sido realizados na tentativa de explicar a relação entre a sarcopenia e a presença de doença

hepática não-alcoólica e a sua severidade. O músculo esquelético desempenha um papel fundamental na resistência à insulina e no desenvolvimento de doença hepática não-alcoólica, uma vez que ele é o principal tecido que contribui para o *uptake* de glucose induzido pela insulina; ao ocorrer depleção muscular, os principais alvos celulares da ação da insulina diminuem consideravelmente. Assim, como não vai ocorrer produção da energia necessária a partir da glucose, a neoglicogénese vai ser estimulada o que, por sua vez, promove a proteólise e perda de massa muscular. Por outro lado, o músculo esquelético capta ácidos gordos não esterificados, diminuindo a quantidade de lípidos que atingem o fígado; havendo perda de massa muscular, maior quantidade de ácidos gordos não esterificados vão chegar ao fígado, contribuindo para o desenvolvimento de esteatose hepática. Outra possível ligação entre sarcopenia e doença hepática não-alcoólica é a hormona do crescimento e o fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-I). Estes dois componentes são responsáveis importantes pelas alterações da massa muscular, tendo sido descrito que a obesidade visceral e abdominal influenciam fortemente a supressão da secreção da hormona do crescimento e que doentes obesos cujos níveis de secreção desta hormona são mínimos são aqueles que apresentam as complicações metabólicas mais severas. Por outro lado, níveis reduzidos de hormona do crescimento e do IGF-I em doentes obesos podem ser prejudiciais para o músculo esquelético e fígado, contribuindo para a acumulação de gordura ectópica. A inflamação crónica e o *stress* oxidativo também provocam perda de massa muscular verificando-se que a interação entre diferentes vias de sinalização intracelular pode interferir no equilíbrio entre a síntese proteica e a proteólise, induzindo apoptose. O *stress* oxidativo e a inflamação crónica podem também resultar numa resposta de *stress* hepático, levando ao desenvolvimento de esteatohepatite não-alcoólica e progressão para fibrose. A relação entre a sarcopenia e a doença hepática não-alcoólica pode também dever-se ao papel da vitamina D, sendo que a deficiência nesta vitamina é comum em pessoas que apresentam doença hepática. Alguns estudos sugerem que a deficiência em vitamina D compromete o normal funcionamento do tecido muscular, estando associada a sarcopenia. De uma forma geral, a sobreposição da fisiopatologia da sarcopenia e da doença hepática não-alcoólica dificultam a determinação da sarcopenia como um fator de risco para o desenvolvimento de esteatohepatite não-alcoólica ou da sarcopenia como uma complicação desta patologia hepática. Estudos recentes têm-se focado em moléculas de sinalização e hormonas, nomeadamente, as miocinas. Estas moléculas, produzidas pelo tecido muscular, permitem que o músculo tenha capacidade de defesa face ao efeito inflamatório das adipocinas; assim, a

produção das miocinas pode explicar o papel benéfico da atividade física em doenças metabólicas (Petta *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2018).

Depósitos de ferro

Os depósitos de ferro parecem desempenhar também um papel na progressão da doença hepática não-alcoólica para inflamação e para fibrose, enquanto a sua intervenção no desenvolvimento de esteatose ainda é debatido. Assim, parece haver uma relação entre os depósitos hepáticos de ferro e a sensibilidade à insulina em que, maiores concentrações de ferro estão associadas a níveis séricos elevados de adiponectina e, por isso, a uma maior sensibilidade à insulina. Por outro lado, considerando que o *stress oxidativo* é um fator chave da fisiopatologia subjacente à esteatohepatite não-alcoólica e que, por ser um elemento altamente reativo, quando presente em elevada quantidade o ferro origina a formação de ROS, torna-se evidente como os depósitos de ferro favorecem a peroxidação de lípidos hepáticos e de danos a nível membranar e do ADN, com apoptose das células hepáticas e efeito citotóxico direto. Quando as biópsias de doentes com doença hepática não-alcoólica apresentam depósitos de ferro, podem ser observados maiores níveis de *stress oxidativo*, tendo surgido a hipótese de que uma carga oxidativa excessiva pode induzir apoptose ou necrose das células hepáticas destes doentes. Por sua vez, a hiperferritinemia tem também demonstrado ser um fator de previsão de fibrose (Britton *et al.*, 2018; Valenti *et al.*, 2014).

Ácidos biliares

A descoberta de dois recetores dos ácidos biliares tornou-os também num importante alvo de estudo relativamente à doença hepática não-alcoólica. O recetor farnesóide X (FXR) e o recetor I de ácido biliar acoplado à proteína G (TGR5), parecem desempenhar um importante papel no metabolismo da glucose, favorecendo a sensibilidade à insulina e a glicogénese e inibem a neoglicogénese, e no metabolismo lipídico, diminuindo os níveis de colesterol LDL e de triacilgliceróis, medeiam efeitos anti-inflamatórios e atuam nas células de *Kupffer*. Fisiologicamente, os ácidos biliares são metabolizados pela microbiota intestinal e, além disso, os ácidos biliares são capazes de modular a microbiota intestinal por influência no substrato energético e na resposta antimicrobiana, o que sugere uma interligação entre os dois (Lin and Kholi, 2018; Perino and Schoonjans, 2015; Ridlon *et al.*, 2014).

Ciclo circadiano

Várias vias metabólicas exibem um ritmo circadiano, principalmente reguladas por ciclos de vigília/sono e estado de jejum/estado pós-prandial. Os ácidos biliares, o sistema imunitário e as respostas inflamatórias também são influenciados pelo ritmo circadiano. Uma vez que estes componentes também podem estar na base do desenvolvimento da doença hepática não-alcoólica, é legítimo supor que também o ciclo circadiano tem influência nesta patologia hepática, sendo o sistema nervoso central o coordenador de todos estes fatores (Figura 3) (Mazzoccoli et al., 2018; Reinke and Asher, 2016).

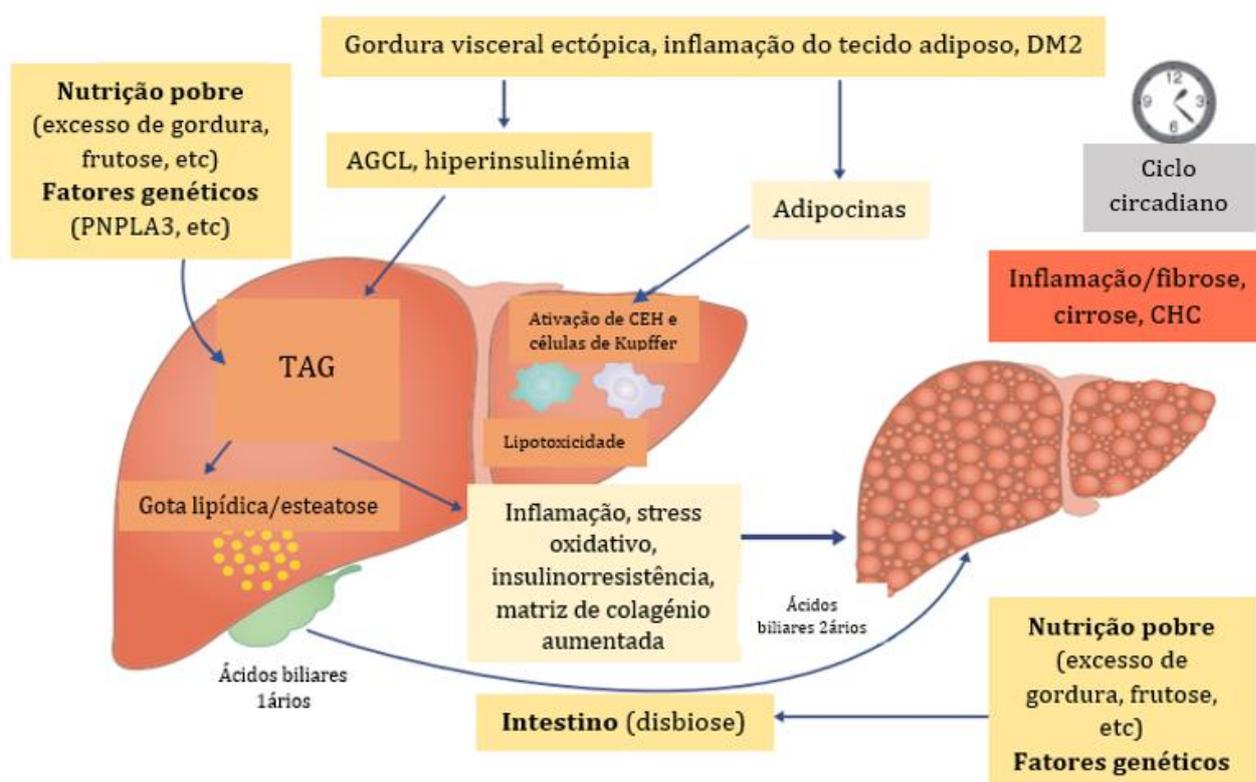


Figura 3 – Esquema ilustrativo de vários fatores que podem estar envolvidos na fisiopatologia da doença hepática não-alcoólica. PNPLA3: *patatin-like phospholipase domain-containing 3*; AGCL: ácidos gordos de cadeia longa; TAG: triacilgliceróis; CHC: carcinoma hepatocelular; DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2; CEH: células estreladas hepáticas. (Adaptado de Byrne and Targher, 2015).

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA

Atualmente não dispomos de nenhuma terapêutica farmacológica aprovada para o tratamento da doença hepática não-alcoólica. Várias estratégias farmacológicas têm sido sujeitas a ensaios clínicos, podendo ser identificadas várias classes de fármacos em estudo, nomeadamente fármacos antidiabéticos, antioxidantes, pré-bióticos/pró-bióticos, fármacos com ação nos ácidos biliares, fármacos hipolipidémicos e ainda várias novas classes farmacológicas. Assim, até aprovação de uma farmacoterapia definida, o tratamento possível

na doença hepática não-alcoólica consiste numa intervenção no estilo de vida do doente e na utilização empírica de determinados fármacos, tendo sempre em consideração a necessidade de tratar os fatores de risco cardiovascular associados (dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes) (Marchisello *et al.*, 2019).

Intervenção no estilo de vida

A intervenção no estilo de vida constitui-se como a pedra basilar do tratamento da doença hepática não-alcoólica, independentemente da instituição de terapêutica farmacológica, sendo a perda de peso um objetivo crucial a atingir. A perda de peso é acompanhada de uma redução do conteúdo em lípidos do fígado, havendo evidência de que o grau de perda de peso se correlaciona com a melhoria dos parâmetros histológicos associados à esteatohepatite não-alcoólica, com uma melhoria na sensibilidade à insulina, maiores níveis de adiponectina e diminuição da inflamação e esteatose hepáticas. As recomendações europeias sugerem uma perda de peso entre 7% e 10%, sendo que uma maior perda de peso significa melhores resultados clínicos. Apesar de o exercício físico em si também levar à perda de peso, esta é uma perda mais limitada, comparativamente àquela que se consegue com restrição alimentar, e nem todos os indivíduos conseguem manter um plano de atividade física que permita uma perda de peso clinicamente significativa. Assim, a estratégia mais efetiva na perda de peso é a restrição alimentar (EASL *et al.*, 2016; Sung *et al.*, 2016; Vilar-Gomez *et al.*, 2015). Apesar de vários tipos de dieta serem alvo de estudo, a composição do regime alimentar não é o mais importante porque independentemente dessa composição é a perda de peso em si que tem interesse clínico. Assim, desde que a restrição calórica se mantenha, a dieta adotada pode ser pobre em gordura, pobre em hidratos de carbono ou pode até ser adotada uma dieta mediterrânica. Esta última demonstrou diminuir a esteatose hepática na mesma extensão de uma dieta pobre em lípidos, tendo ainda o potencial de ser mais benéfica relativamente aos riscos/ocorrências cardiovasculares (EASL *et al.*, 2016; Targher and Byrne, 2018). Por outro lado, é também recomendada a redução do consumo de frutose e, apesar de ainda ser alvo de debate, o consumo de bebidas alcoólicas deve ser evitado ou, no mínimo reduzido, uma vez que evidências mais recentes apontam que o consumo baixo a moderado de álcool pode aumentar os danos hepáticos, nomeadamente a fibrose hepática (Chang *et al.*, 2019).

Fármacos antidiabéticos

Como já foi referido, a insulinoresistência e a doença hepática não-alcoólica estão relacionadas de forma complexa e bidirecional e, por isso, fármacos que aumentam a

sensibilidade à insulina têm sido alvo de estudos relativamente ao tratamento da esteatose hepática e na prevenção do desenvolvimento de diabetes em doentes diagnosticados com doença hepática não-alcoólica. As tiazolidinedionas têm demonstrado eficácia no tratamento da doença hepática não-alcoólica; mais concretamente, a pioglitazona demonstrou promover uma redução da esteatose e inflamação e uma melhoria da sensibilidade à insulina na esteatohepatite não-alcoólica. No entanto, é importante considerar os efeitos adversos deste fármaco, como ganho de peso, fraturas ósseas, cancro da bexiga e insuficiência cardíaca congestiva, sendo que num dos estudos realizados, o ganho de peso verificado em indivíduos a serem tratados com pioglitazona não foi resolvido mesmo após descontinuação do tratamento (Sanyal *et al.*, 2010). Outra classe farmacológica com resultados promissores é a classe dos agonistas do recetor do peptídeo I tipo glucagina (GLP-1) nomeadamente, o liraglutido, que demonstrou induzir a resolução de esteatohepatite não-alcoólica em doentes obesos em 39%, além de interromper, de forma significativa, a progressão da fibrose hepática. Por outro lado, também foi colocada a hipótese de que a perda de peso e o melhor controlo glicémico proporcionados pelo liraglutido podem reduzir os riscos cardiovasculares a que doentes obesos com esteatohepatite não-alcoólica estão sujeitos (Armstrong *et al.*, 2016; Marso *et al.*, 2016). Os inibidores do co-transportador 2 de sódio-glucose (SGLT2) também têm sido alvo de um interesse crescente, considerando também o seu efeito benéfico na prevenção cardiovascular em diabéticos. Mais concretamente, quando administrada a doentes com doença hepática não-alcoólica, juntamente com ácidos carboxílicos ómega-3, a dapagliflozina demonstrou redução dos biomarcadores de lesão hepática e da gordura hepática. O benefício dos inibidores do SGLT2 pode ser explicado pelo equilíbrio negativo que se cria por causa da excreção urinária de glicose, que leva ao aumento do rácio glucagina/insulina que, por sua vez promove a utilização lipídica em detrimento da utilização da glicose (Eriksson *et al.*, 2018; Ferrannini *et al.*, 2014; Scheen, 2018). É ainda importante ter em conta que nem todos os fármacos usados no tratamento da diabetes revelam ser eficazes no tratamento da esteatose hepática, sendo que alguns destes fármacos podem até ser prejudiciais por exacerbarem esta mesma esteatose e o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, como é o caso da insulina e de alguns fármacos insulinossecretores (Lonardo *et al.*, 2018).

Antioxidantes

Vários agentes antioxidantes têm também sido alvo de estudos uma vez que o *stress* oxidativo está envolvido na fisiopatologia da doença hepática não-alcoólica. A vitamina E demonstrou melhorar significativamente os níveis séricos de transaminase, a esteatose e

inflamação na doença hepática não-alcoólica (Sato *et al.*, 2015). A vitamina C parece relacionar-se inversamente com a incidência da doença hepática não-alcoólica, mais especificamente na população do sexo masculino e na população não obesa, sendo que a suplementação dietética desta vitamina demonstra um potencial benéfico na doença hepática não-alcoólica. A vitamina C desempenha um importante papel antioxidante, intervindo em várias reações envolvidas na regulação da circulação e homeostase lipídica e esta vitamina pode também intervir na regulação da adiponectina (Wei *et al.*, 2016). Por sua vez, os ácidos gordos polinsaturados ômega-3 (PUFAs) têm mostrado resultados promissores na redução da lipogénese e na promoção da β -oxidação, além de exercerem efeitos anti-inflamatórios através da interação com metabolitos envolvidos no processo de inflamação, como o TNF- α , podendo ainda favorecer a sensibilidade à insulina. Contudo, as diferentes metodologias aplicadas ao desenvolvimento dos vários estudos dificultam a comparação da eficácia destes ácidos no tratamento da doença hepática não-alcoólica (Scorletti and Byrne, 2018). A pentoxifilina, um inibidor do TNF- α , demonstrou uma melhoria da componente histológica de doentes com esteatohepatite não-alcoólica. Embora ainda sejam desconhecidos os mecanismos pelos quais exerce os seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a pentoxifilina demonstrou segurança no uso a longo prazo, é um fármaco monetariamente acessível e apresenta boa tolerabilidade (Zein *et al.*, 2011).

Pré-bióticos/Pró-bióticos

Como já referido, através da translocação bacteriana e dos PAMPs, a microbiota intestinal contribui para o processo de inflamação. Os pró-bióticos, substâncias não digeríveis capazes de promover o crescimento da microbiota intestinal benéfica, e os pré-bióticos, microrganismos vivos que quando ingeridos proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro, permitem modular a composição e comportamento da microbiota intestinal; esta modulação intestinal é conferida através de diferentes mecanismos, como o retardamento da absorção de macronutrientes, efeitos no metabolismo dos ácidos biliares, aumento na produção de ácidos gordos de cadeia curta, reforço na função barreira e modulação do sistema imunitário. Estes diferentes mecanismos de atuação dos pró-bióticos e pré-bióticos resultam na promoção de perda de peso, numa função hepática melhorada e num efeito anti-inflamatório e hipolipidémico (Floch, 2014; Loman *et al.*, 2018).

Fármacos que atuam nos ácidos biliares

O ácido obeticólico, um potente ativador do FXR, é um fármaco já aprovado e usado no tratamento da colangite biliar primária. Um estudo envolvendo diabéticos com doença

hepática não-alcoólica demonstrou que este fármaco reduziu os marcadores de inflamação e fibrose hepáticas e a insulinoresistência. Atualmente, estão a decorrer vários estudos sobre o papel do ácido obeticolico na esteatohepatite não-alcoólica com e sem quadro de cirrose sendo, no entanto, importante ter em conta os efeitos adversos deste ácido, nomeadamente o prurido e o aumento do colesterol das LDL (Marchisello *et al.*, 2019; Mudaliar *et al.*, 2013).

Fármacos hipolipemiantes

As estatinas demonstraram eficácia na redução dos níveis séricos de transaminases, melhoraram a histologia hepática e, principalmente, o tratamento com estatinas demonstrou reduzir significativamente a morbidade e mortalidade devidas a eventos cardiovasculares. Os estudos realizados até ao momento sugerem que o tratamento com estatinas é eficaz na esteatose, esteatohepatite e fibrose que se desenvolvem na doença hepática não-alcoólica, sendo que parecem também ter um potencial efeito na redução do risco de carcinoma hepatocelular (Dongiovanni *et al.*, 2015; McGlynn *et al.*, 2014). O ezetimiba, um inibidor da absorção intestinal, também tem sido proposto para o tratamento da doença hepática não-alcoólica. É defendida a hipótese de que a aplicação de uma terapêutica que combine mecanismos de ação complementares é sinónimo de um tratamento potencialmente mais eficaz; assim, a administração combinada de estatinas e ezetimiba e a alteração no estilo de vida pode ser uma estratégia de tratamento devido à forte redução nos níveis de colesterol das LDL que se verificam. O ezetimiba é um fármaco que demonstra efetividade e que é bem tolerado quando combinado com estatinas ou agentes promotores de sensibilidade à insulina. Contudo, são necessários mais estudos sobre a sua eficácia e benefício no tratamento desta patologia assim como a sua capacidade de reverter a fibrose (Averna, 2015; Nakade *et al.*, 2017).

Novas classes de fármacos

Novas classes de fármacos têm também sido consideradas no tratamento da doença hepática não-alcoólica, nomeadamente o selonsertib, inibidor seletivo da cinase reguladora do sinal de apoptose 1 (ASK-1), tem demonstrado potencial na redução da fibrose em doentes com esteatohepatite não-alcoólica; o cenicriviroc, antagonista do recetor de quimiocina C-C tipo 2 e do recetor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR2 e CCR5), tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos em doentes com esteatohepatite não-alcoólica e fibrose; elafibranor, agonista dos PPAR α e dos PPAR δ , tem demonstrado contribuir para uma melhoria da esteatose, inflamação e fibrose em doentes com doença hepática não-alcoólica, além de melhorar os níveis séricos de enzimas hepáticas, o perfil lipídico, os marcadores de inflamação

e a sensibilidade à insulina em diabéticos; aramchol, um conjugado ácido gordo-ácido biliar, tem mostrado potencial para reduzir a esteatose hepática, os níveis séricos de transaminase e uma melhoria no controlo glicémico em doentes obesos e em diabéticos com esteatohepatite não-alcoólica; emricasan, tem também demonstrado diminuir os níveis séricos de transaminase e da atividade caspase em pacientes com doença hepática não-alcoólica (Marchisello *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença hepática não-alcoólica constitui um problema de saúde pública a nível mundial com um impacto nos sistemas de saúde e nos resultados clínicos cada vez mais significativo e preocupante. É uma complexa doença multisistémica cuja patogénese envolve fatores genéticos, ambientais e metabólicos. O conhecimento já produzido sobre os mecanismos fisiopatológicos pelos quais se desenvolve e as possíveis abordagens terapêuticas da doença hepática não-alcoólica é bastante promissor, mas ainda insuficiente para caracterizar o seu desenvolvimento e progressão, identificar quem está em maior risco de a desenvolver, assim como para definir uma estratégia terapêutica eficaz no seu tratamento. No que respeita ao papel do farmacêutico, a consciencialização, educação, aconselhamento e acompanhamento dos utentes com doença hepática não-alcoólica e dos que apresentam fatores de risco ou comorbilidades associadas a esta patologia são fundamentais (assim como na restante comunidade de utentes), com o objetivo de fomentar a adoção de medidas preventivas do agravamento dos fatores de risco, promover o uso racional do medicamento e aumentar a adesão à terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

Aller, R.; Izaola, O.; Primo, D.; de Luis, D.; De Luis, D. - Cholesteryl ester transfer protein variant (RS1800777) with liver histology in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann. Nutr. Metab.* 73, 265–270, 2018.

Arab, J.P.; Arrese, M.; Trauner, M. - Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 13, 321–350, 2018.

Armstrong, M.J.; Gaunt, P.; Aithal, G.P.; Barton, D.; Hull, D.; Parker, R.; Hazlehurst, J.M.; Guo, K.; Abouda, G.; Aldersley, M.A.; et al. - Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 387, 679–690, 2016.

Arrese, M.; Cabrera, D.; Kalergis, A.M.; Feldstein, A.E. - Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig. Dis. Sci.* 61, 1294–1303, 2016.

Averna, M. - The effect of ezetimibe on NAFLD. *Atheroscler. Suppl.* 17, 27–34, 2015.

Britton, L.; Bridle, K.; Reiling, J.; Santrampurwala, N.; Wockner, L.; Ching, H.; Stuart, K.; Subramaniam, V.N.; Jeffrey, G.; St. Pierre, T.; et al. - Hepatic iron concentration correlates with insulin sensitivity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun.* 2, 644–653, 2018.

Byrne, C.D.; Targher, G. - NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol.* 62, S47–S64, 2015.

Castera, L.; Friedrich-Rust, M.; Loomba, R. - Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 156, 1264–1281, 2019.

Chalasani, N.; Wilson, L.; Kleiner, D.E.; Cummings, O.W.; Brunt, E.M.; Ünalp, A.; NASH Clinical Research Network. - Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 48, 829–834, 2008.

Chang, Y.; Cho, Y.K.; Kim, Y.; Sung, E.; Ahn, J.; Jung, H.-S.S.; Yun, K.E.; Shin, H.; Ryu, S. - Nonheavy Drinking and Worsening of Noninvasive Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Hepatology* 69, 64–75, 2019.

Charlton, M.; Sanyal, A.J.; Cusi, K.; Lavine, J.E.; Brunt, E.M.; Harrison, S.A.; Younossi, Z.; Rinella, M.; Chalasani, N.; Younossi, Z.; et al. - The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67, 328–357, 2017.

Dongiovanni, P.; Meroni, M.; Longo, M.; Fargion, S.; Fracanzani, A.L. - miRNA Signature in NAFLD: A Turning Point for a Non-Invasive Diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 3966, 2018.

Dongiovanni, P.; Petta, S.; Mannisto, V.; Mancina, R.M.; Pipitone, R.; Karja, V.; Maggioni, M.; Kakela, P.; Wiklund, O.; Mozzi, E.; et al. - Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J. Hepatol.* 63, 705–712, 2015.

Eriksson, J.W.; Lundkvist, P.; Jansson, P.-A.; Johansson, L.; Kvarnström, M.; Moris, L.; Miliotis, T.; Forsberg, G.-B.; Risérus, U.; Lind, L.; et al. - Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 61, 1923–1934, 2018.

Estes, C.; Anstee, Q.M.; Arias-Loste, M.T.; Bantel, H.; Bellentani, S.; Caballeria, J.; Colombo, M.; Craxi, A.; Crespo, J.; Day, C.P.; et al. - Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J. Hepatol.* 69, 896–904, 2018.

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.* 64, 1388–1402, 2016.

Ferrannini, E.; Muscelli, E.; Frascerra, S.; Baldi, S.; Mari, A.; Heise, T.; Broedl, U.C.; Woerle, H.-J. - Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Investig.* 124, 499–508, 2014.

Floch, M.H. - Probiotics and Prebiotics. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*. 10, 680–681, 2014.

Galadari, S.; Rahman, A.; Pallichankandy, S.; Galadari, A.; Thayyullathil, F. - Role of ceramide in diabetes mellitus: Evidence and mechanisms: MedSök Region Skåne. *Lipids Health Dis.* 12, 98, 2013.

Hijmans, B.S.; Grefhorst, A.; Oosterveer, M.H.; Groen, A.K. - Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences. *Biochimie* 96, 121–129, 2014.

Hultcrantz, R.; Nasr, P.; Hagström, H.; Ekstedt, M.; Kechagias, S.; Stål, P.; Fredrikson, M.; Hagström, H.; Nasr, P.; Fredrikson, M.; et al. - Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 61, 1547–1554, 2014.

- Katrina Loomis, A.; Kabadi, S.; Preiss, D.; Hyde, C.; Bonato, V.; Louis, M.S.; Desai, J.; Gill, J.M.R.; Welsh, P.; Waterworth, D.; et al. - Body mass index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: Two electronic health record prospective studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 945–952, 2016.
- Kim, D.; Kim, W.R. - Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 474–485, 2017.
- Kim, I.H.; Kisseleva, T.; Brenner, D.A. - Aging and liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 31, 184–191, 2015.
- Klair, J.S.; Yang, J.D.; Abdelmalek, M.F.; Guy, C.D.; Gill, R.M.; Yates, K.; Unalp-Arida, A.; Lavine, J.E.; Clark, J.M.; Diehl, A.M.; et al. - A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 64, 85–91, 2016.
- Kleiner, D.E.; Makhlof, H.R. - Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin. Liver Dis.* 20, 293–312, 2016.
- Lambertz, J.; Weiskirchen, S.; Landert, S.; Weiskirchen, R. - Fructose: A dietary sugar in crosstalk with microbiota contributing to the development and progression of non-alcoholic liver disease. *Front. Immunol.* 8, 2017.
- Lancaster, G.I.; Langley, K.G.; Berglund, N.A.; Kammoun, H.L.; Reibe, S.; Estevez, E.; Weir, J.; Mellett, N.A.; Pernes, G.; Conway, J.R.W.; et al. - Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. *Cell Metab.* 27, 1096–1110, 2018.
- Lonardo, A.; Nascimbeni, F.; Targher, G.; Bernardi, M.; Bonino, F.; Bugianesi, E.; Casini, A.; Gastaldelli, A.; Marchesini, G.; Marra, F.; et al. - AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig. Liver Dis.* 49, 471–483, 2017.
- Lin, C.-H.; Kohli, R. - Bile acid metabolism and signaling: Potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 9, 1–3, 2018.
- Loman, B.R.; Hernández-Saavedra, D.; An, R.; Rector, R.S. - Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 76, 822–839, 2018.

- Lonardo, A.; Lugari, S.; Ballestri, S.; Nascimbeni, F.; Baldelli, E.; Maurantonio, M. - A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: Molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol.* 385–396, 2018.
- Lonardo, A.; Nascimbeni, F.; Mantovani, A.; Targher, G. - Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J. Hepatol.* 68, 335–352, 2018.
- Lonardo, A.; Nascimbeni, F.; Maurantonio, M.; Marrazzo, A.; Rinaldi, L.; Adinolfi, L.E. - Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J. Gastroenterol.* 23, 6571–6592, 2017.
- Marchisello, S.; Di Pino, A.; Scicali, R.; Urbano, F.; Piro, S.; Purrello, F.; Rabuazzo, A.M. - Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1948, 2019.
- Marso, S.P.; Daniels, G.H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J.F.E.; Nauck, M.A.; Nissen, S.E.; Pocock, S.; Poulter, N.R.; Ravn, L.S.; et al. - Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375, 311–322, 2016.
- Mazzoccoli, G.; De Cosmo, S.; Mazza, T. - The biological clock: A pivotal hub in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front. Physiol.* 9, 1–16, 2018.
- McGlynn, K.A.; Divine, G.W.; Sahasrabudhe, V.V.; Engel, L.S.; VanSlooten, A.; Wells, K.; Yood, M.U.; Alford, S.H. - Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Cancer Epidemiol.* 38, 523–527, 2014.
- McPherson, S.; Hardy, T.; Henderson, E.; Burt, A.D.; Day, C.P.; Anstee, Q.M. - Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 62, 1148–1155, 2015.
- Mudaliar, S.; Henry, R.R.; Sanyal, A.J.; Morrow, L.; Marschall, H.; Kipnes, M.; Adorini, L.; Sciacca, C.I.; Clopton, P.; Castelloe, E.; et al. - Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 145, 574–582, 2013.
- Naik, A.; Košir, R.; Rozman, D. - Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 102, 84–95, 2013.
- Nakade, Y.; Murotani, K.; Inoue, T.; Kobayashi, Y.; Yamamoto, T.; Ishii, N.; Ohashi, T.; Ito, K.; Fukuzawa, Y.; Yoneda, M. - Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol. Res.* 47, 1417–1428, 2017.

- Perino, A.; Schoonjans, K. - TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 36, 847–857, 2015.
- Petersen, M.C.; Rinehart, J.; Shulman, G.I.; Petersen, M.C.; Madiraju, A.K.; Gassaway, B.M.; Marcel, M.; Nasiri, A.R.; Butrico, G.; Marcucci, M.J.; et al. - Insulin receptor Thr 1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance Find the latest version: Insulin receptor Thr 1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 126, 4361–4371, 2016.
- Petta, S.; Ciminnisi, S.; Di Marco, V.; Cabibi, D.; Cammà, C.; Licata, A.; Marchesini, G.; Craxì, A. - Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 45, 510–518, 2017.
- Petta, S.; Vanni, E.; Bugianesi, E.; Di Marco, V.; Cammà, C.; Cabibi, D.; Mezzabotta, L.; Craxì, A. - The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 35, 1566–1573, 2015.
- Petta, S.; Wong, V.W.-S.; Cammà, C.; Hiriart, J.-B.; Wong, G.L.-H.; Vergniol, J.; Chan, A.W.-H.; Di Marco, V.; Merrouche, W.; Chan, H.L.-Y.; et al. - Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46, 617–627, 2017.
- Reinke, H.; Asher, G. - Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. *Gastroenterology* 150, 574–580, 2016.
- Ridlon, J.M.; Kang, D.J.; Hylemon, P.B.; Bajaj, J.S. - Bile acids and the gut microbiome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 30, 332–338, 2014.
- Sanders, F.W.B.; Griffin, J.L. - De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. *Biol. Rev.* 91, 452–468, 2016.
- Sanyal, A.J.; Chalasani, N.; Kowdley, K.V.; McCullough, A.; Diehl, A.M.; Bass, N.M.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Lavine, J.E.; Tonascia, J.; Unalp, A.; et al. - Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 362, 1675–1685, 2010.
- Sato, K.; Gosho, M.; Yamamoto, T.; Kobayashi, Y.; Ishii, N.; Ohashi, T.; Nakade, Y.; Ito, K.; Fukuzawa, Y.; Yoneda, M. - Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 31, 923–930, 2015.

- Scheen, A.J. - Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents. *Circ. Res.* 122, 1439–1459, 2018.
- Scorletti, E.; Byrne, C.D. - Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol. Aspects Med.* 64, 135–146, 2018.
- Seki, E.; Brenner, D.A. - Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: Update. *Hepatology.* 48, 322–335, 2008.
- Sung, K.-C.; Ryu, S.; Lee, J.-Y.; Kim, J.-Y.; Wild, S.H.; Byrne, C.D. - Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J. Hepatol.* 65, 791–797, 2016.
- Targher, G.; Byrne, C.D. - Ad Libitum Mediterranean or Low-Fat Diets as Treatments for Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Hepatology* 68, 1668–1671, 2018.
- Valenti, L.; Fracanzani, A.L.; Dongiovanni, P.; Rovida, S.; Rametta, R.; Fatta, E.; Pulixi, E.A.; Maggioni, M.; Fargion, S. - A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J. Gastroenterol.* 20, 3002, 2014.
- Varlamov, O.; Bethea, C.L.; Roberts, C.T. - Sex-Specific Differences in Lipid and Glucose Metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 5, 241, 2015.
- Vilar-Gomez, E.; Martinez-Perez, Y.; Calzadilla-Bertot, L.; Torres-Gonzalez, A.; Gra-Oramas, B.; Gonzalez-Fabian, L.; Friedman, S.L.; Diago, M.; Romero-Gomez, M. - Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 149, 367–378, 2015.
- Wei, J.; Lei, G.-H.; Fu, L.; Zeng, C.; Yang, T.; Peng, S.-F. - Association between Dietary Vitamin C Intake and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study among Middle-Aged and Older Adults. *PLoS ONE* 11, 2016.
- Yu, R.; Shi, Q.; Liu, L.; Chen, L. - Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 18, 51, 2018.
- Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. - Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64, 73–84, 2016.

Zein, C.O.; Yerian, L.M.; Gogate, P.; Lopez, R.; Kirwan, J.P.; Feldstein, A.E.; McCullough, A.J. - Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 54, 1610–1619, 2011.