

Fígado gordo em crianças e adolescentes: uma bomba-relógio para a saúde pública

Mafalda Pinho Simões

M

2018



Título: Fígado gordo em crianças e adolescentes: uma bomba-relógio para a saúde pública

Estudante:

Nome Completo: Mafalda Pinho Simões

Endereço de correio eletrónico: mafaldapinhosimoes@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora:

Nome Completo: Ermelinda Ramalho Santos Silva

Grau Académico: Professora Auxiliar Convidada de Pediatria do MIM do ICBAS/CMIN-CHP

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria no CMIN-CHP

Maio de 2018

Mafalda Pinho Simões

Assinatura da Estudante

Bruneilda S. Silva

Assinatura da Orientadora

Maio, 2018

AGRADECIMENTOS:

À minha orientadora, Dra Ermelinda Santos Silva, pela enorme apoio, disponibilidade e espírito crítico, que foram cruciais à realização deste trabalho.

À minha família e amigos que contribuíram não só para a concretização deste projeto, mas principalmente para o meu percurso académico.

RESUMO

Introdução: A doença do fígado gordo não alcoólico (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) foi descrita pela primeira vez em 1980, e compreende vários estádios, desde a simples deposição de gordura nos hepatócitos (NAFL) à presença de gordura e inflamação (NASH); com a progressão da doença pode também existir fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. É um diagnóstico de exclusão, confirmado quando pelo menos 5% do peso do fígado se deve à presença de gordura na ausência de outras causas. O mecanismo subjacente ao desenvolvimento e progressão desta patologia é complexo e multifatorial, devendo-se à interação entre a genética, epigenética e fatores ambientais.

Objetivos: Rever as causas e as consequências da pandemia de fígado gordo em crianças e adolescentes, efetuar uma reflexão crítica e apresentar propostas de intervenção. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados electrónica *Pubmed-Medline* e de outros documentos emitidos por sociedades científicas e entidades governamentais de saúde; foram selecionados artigos e documentos dentre os publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e inglesa.

Resultados: Na maioria das crianças, a NAFLD está intimamente relacionada com a obesidade e a resistência à insulina; nas últimas duas décadas verificou-se um aumento substancial da sua prevalência, paralelamente ao aumento da epidemia da obesidade, mas a um ritmo mais acelerado. A dieta rica em produtos com açúcares adicionados, como a frutose, parece ter um papel fulcral no desenvolvimento desta doença. A diminuição do consumo deste tipo de alimentos tem-se mostrado particularmente difícil, devido ao poder que a indústria do açúcar tem na sociedade contemporânea. Estudos recentes mostram que as crianças e adolescentes, com diagnóstico de NAFLD, têm uma esperança de vida significativamente menor que a população geral da mesma idade e sexo, e ao contrário do que foi presumido no passado esta não é uma condição benigna. Aproximadamente 25% das crianças diagnosticadas com NAFLD têm NASH, sendo que a cirrose já foi documentada em crianças com 10 anos de idade. Atualmente, é já a patologia hepática crónica mais comum em idade pediátrica. **Conclusões:** A NAFLD é o “*hot topic*” do momento na Hepatologia em todas as idades. Prevê-se que nas próximas décadas seja a principal causa de morbidade e mortalidade por doença hepática e a primeira indicação para transplante hepático; é expectável que se torne num dos maiores problemas de saúde pública à escala global. Só uma ação concertada dos governos, ao mais alto nível, poderá inverter esta situação.

Palavras-chave: fígado gordo não-alcoólico; açúcar; frutose; crianças e adolescentes; saúde pública

ABSTRACT

Background: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) was first described in 1980, and comprises several stages, from simple fat deposition in hepatocytes (NAFL) to the presence of fat and inflammation (NASH); with the progression of the disease there may also be fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is a diagnosis of exclusion, confirmed when at least 5% of the weight of the liver is due to the presence of fat in the absence of other causes. The mechanism underlying the development and progression of this pathology is complex and multifactorial, due to the interaction between genetics, epigenetics and environmental factors. **Objectives:** To review the causes and consequences of the fatty liver pandemic in children and adolescents, to make a critical reflection and to present some intervention proposals. **Methods:** Bibliographical review of articles indexed in the PubMed-Medline electronic database and other documents issued by scientific societies and governmental health entities. Articles and documents were selected from the published in the last 10 years in Portuguese and English language. **Results:** In the majority of children, NAFLD is closely related to obesity and insulin resistance; in the last two decades there has been a substantial increase in its prevalence, in parallel with the increase in the obesity epidemic, but at a faster pace. The diet rich in products with added sugars, such as fructose, seems to play a pivotal role in the development of this disease. The decrease in consumption of this type of food has been particularly difficult to achieve due to the power that sugar industry has in contemporary society. Recent studies show that children and adolescents diagnosed with NAFLD have a significantly lower life expectancy than the general population of the same age and sex, and contrary to what was presumed in the past this is not a benign condition. Approximately 25% of children diagnosed with NAFLD have NASH, and cirrhosis has been documented in children of 10 years of age. **Conclusions:** NAFLD is the hot topic of the moment in Hepatology at all ages. It is predicted that in the coming decades will be the main cause of morbidity and mortality due to liver disease and the first indication for liver transplantation; is expected to become one of the largest public health problems on a global scale. Only a concerted action by governments, at the highest level, can reverse this situation.

Key-words: Non-alcoholic fatty liver disease; sugar; fructose; children and adolescents; public health

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – *Alanine aminotransferase*

EIPAS – Estratégia Integrada para a Promoção da Alimentação Saudável

NAFLD – *Non-Alcoholic Fat Liver Disease*

NALF – *Non-Alcoholic Fat Liver*

NASH – *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*

NASPGHAN – *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

PNPAS – Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Perspetiva histórica.....	1
1.2. Epidemiologia	1
1.3. Conceitos.....	2
1.4. Diagnóstico	2
1.4.1. Diagnósticos diferenciais	3
1.4.2. Rastreio.....	3
II. DESENVOLVIMENTO	5
2.1. As causas: o indivíduo e o seu mundo.....	5
2.1.1. Predisposição genética	5
2.1.2. Estilos de vida	5
2.1.3. Fisiopatologia da NAFLD.....	7
2.1.4. Os grandes vilões: o açúcar e a sua indústria	8
2.1.4.1. Os efeitos do açúcar	8
2.1.4.2. O mercado e a indústria	9
2.1.4.3. A teoria da conspiração.....	11
2.2. As consequências: uma bomba relógio prestes a explodir	12
2.2.1. Prognóstico da NAFLD	12
2.2.2. Impacto nas gerações futuras	13
2.3. Estratégias de intervenção.....	13
2.3.1. A nível internacional	13
2.3.2. Em Portugal.....	14
III. DISCUSSÃO.....	17
IV. CONCLUSÃO.....	19
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
VI. ANEXOS	23

I. INTRODUÇÃO

1.1. Perspetiva histórica

O termo “fígado gordo” foi durante muito tempo associado ao consumo excessivo de álcool. Só em 1884 Pepper descreveu a relação entre o fígado gordo e a diabetes, e em 1885 Bartholow descreveu a associação entre fígado gordo e a obesidade. Em 1980, Jurden Ludwig relatou pela primeira vez a “esteato-hepatite não alcoólica” a partir de um estudo com 20 pacientes que negavam o consumo de álcool, mas que histologicamente apresentavam características de esteato-hepatite.¹

No entanto, até finais da década de noventa do século XX, o Fígado Gordo Não Alcoólico (Non-Alcoholic Fatty Liver - NAFL) era ainda uma entidade de pouco interesse para a comunidade científica. Esta condição era considerada uma causa incomum de dano hepático e era tida como exclusiva das mulheres obesas, muitas vezes associada à Diabetes *Mellitus* não insulino-dependente, e julgava-se ter um bom prognóstico.²

Atualmente, estima-se que esta doença atinja um bilião de pessoas em todo o mundo, afetando 20-30% dos adultos, sendo a segunda causa mais importante de transplante hepático. Prevê-se que nas próximas décadas a Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) seja a principal causa de morbidade e mortalidade por doença hepática, e a primeira indicação para transplante.^{3,4}

1.2. Epidemiologia

Os dados apontam para que a NAFLD seja actualmente a doença hepática crónica mais comum em idade pediátrica, embora não existam estudos que confirmem com exactidão a sua incidência nesta população.^{5,6} Alguns estudos apontam para 3-11% das crianças e adolescentes, números que aumentam para 60-70% naqueles com síndrome metabólica.^{5,7} Outros estudos sugerem que aproximadamente um terço das crianças obesas têm NAFLD.³

De notar que existe uma enorme dificuldade em determinar de forma precisa a prevalência da NAFLD, por um lado devido à variabilidade geográfica e por outro em consequência da ausência de diretrizes estipuladas para o seu rastreio.^{5,7} Nas últimas duas décadas, tem-se verificado um aumento substancial (2.6-7.1%) da prevalência desta patologia, paralelamente, ao aumento da epidemia da obesidade, mas a um ritmo mais acelerado.^{1,6}

Apesar da obesidade ser um fator preponderante no desenvolvimento da NAFLD, esta última parece atingir também indivíduos não obesos. Este facto sugere um diferente fenótipo da doença, e possivelmente uma diferente fisiopatologia.⁸

Existem grupos étnicos mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença, nomeadamente os hispânicos. Estes apesar de terem taxas de obesidade comparáveis aos Afro-americanos, apresentam uma prevalência de NAFLD superior.⁵

1.3. Conceitos

A NAFLD compreende vários estadios desde a simples deposição de gordura nos hepatócitos (esteatose) à presença de gordura e inflamação (esteatohepatite); com a progressão da doença pode existir também fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.³

A NAFLD é diagnosticada, quando pelo menos 5% do peso total do fígado se deve à presença de gordura, na ausência de consumo excessivo de álcool, fármacos, infeção a vírus, malnutrição, doença de Wilson, ou outras doenças genéticas/metabólicas.^{5,6}

Na maioria das crianças, esta doença está intimamente relacionada com a resistência à insulina, obesidade central ou generalizada, e dislipidemia.⁶ De facto, a NAFLD tem sido descrita como um fenómeno comum nos indivíduos diagnosticados com síndrome metabólico, e por muitos até exposta como a consequência hepática desta síndrome.⁹

Estão descritos dois padrões histológicos de esteatohepatite não alcoólica (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis - NASH) nas crianças. O tipo 1, que afeta 17% desta população, é semelhante ao dos adultos, tendo como características a esteatose, balonamento hepatocelular, a fibrose peri sinusoidal e a ausência de alterações portais. O tipo 2, praticamente exclusivo das crianças, afeta 51% das mesmas, sendo característica a esteatose, inflamação e fibrose portal na ausência de balonamento hepatocelular. De frisar, no entanto, que a maioria dos doentes pediátricos apresenta sobreposição destes dois padrões.⁷ É possível que a doença comece na região portal, e ao progredir se confunda com o típico padrão do adulto.⁵

1.4. Diagnóstico

Clinicamente, a maioria das crianças e adolescentes são assintomáticos ou têm queixas pouco específicas como fadiga, mal-estar e dor abdominal. Ao exame físico são comuns sinais como a obesidade ou excesso de peso, a acantose *nigricans*, que indica resistência à insulina, e a hepatomegalia, que é muitas vezes subvalorizada devido à obesidade central presente na maioria dos pacientes.⁵

Frequentemente, a suspeita de que uma criança possui fígado gordo é colocada aquando da realização de exames laboratoriais e/ou de imagem de rotina ou durante a avaliação de uma obesidade, e que revelam transaminases elevadas ou esteatose hepática.⁵ Na verdade, esta patologia é a principal causa de provas de função hepática alteradas na população infantil.⁷

O *gold standard* para diagnóstico de NAFLD é a histologia hepática. Este método invasivo também confirma a presença de esteato-hepatite e fibrose permitindo o estadiamento desta. É uma técnica geralmente segura, porém o momento ideal para a sua realização, no sentido de confirmar a NAFLD, ainda não está definida.

Parece haver evidência de que a ressonância magnética é um método diagnóstico de grande acuidade na avaliação da esteatose, mas em crianças pequenas também é invasivo porque a sua execução exige sedação/anestesia.⁶

1.4.1. Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico de NAFLD é de exclusão, e, portanto, é obrigatório excluir todas as outras causas de esteatose hepática e de aumento da ALT. Abaixo dos 16 anos é improvável que uma doença hepática terminal seja devida a NAFLD, sendo necessária a exclusão de outras causas (Tabela I).⁷

1.4.2. Rastreio

O rastreio da NAFLD em idade pediátrica justifica-se atualmente, quer pela potencial gravidade da doença quer pela sua prevalência estimada e em crescendo.⁷ Por outro lado, a NAFLD se diagnosticada precocemente tem abordagem terapêutica que se for cumprida de forma adequada será muito eficaz. No entanto, o rastreio enfrenta de várias dificuldades, a saber:

Em primeiro lugar a definição da população a rastrear. A *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) recomendada o rastreio da NAFLD nas crianças com idades entre os 9 e os 11 anos que sejam obesas ou com excesso de peso e outros fatores de risco como, adiposidade central, resistência à insulina, pré-diabetes ou diabetes, dislipidemia, apneia do sono ou história familiar de NAFLD/NASH. Nas idades inferiores aos 9 anos está recomendado rastrear aqueles com obesidade grave, hipopituitarismo ou história familiar de NAFLD/NASH.⁶ No entanto, a NAFLD pode afetar também indivíduos com peso adequado, o que torna estas recomendações insuficientes.

Em segundo lugar, não existe um método de rastreio satisfatório (com elevada sensibilidade e especificidade, não invasivo, e de baixo custo). Ainda assim, e apesar de ser um marcador pouco específico⁷, o doseamento da ALT é atualmente o melhor método de rastreio, sendo que a sua interpretação deve ter em conta o sexo e idade da criança.⁶ Se se tratar de uma criança com mais de 10 anos, com excesso de peso ou obesidade, e se esta tiver o valor da ALT duas vezes o valor normal preconizado para o seu sexo então o diagnóstico de NAFLD pode ser estabelecido com uma sensibilidade de

88% e uma especificidade de 26%. A NASH é mais comum em crianças com ALT > 80UI/L, valor que obriga a uma maior preocupação clínica. A ecografia não é recomendada no rastreio por ter uma sensibilidade muito baixa, principalmente naqueles que apresentam um grau leve de esteatose (menos de 33% de envolvimento dos hepatócitos).

As recomendações da NASPGHAN propõem repetir o rastreio a cada 2-3 anos se o valor da ALT estiver normal, mas se os fatores de risco se mantiverem, ou então repetir mais cedo se os fatores de risco aumentarem em número ou gravidade.⁶

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. As causas: o indivíduo e o seu mundo

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento e progressão da NAFLD é complexo e multifatorial, devendo-se à interação entre a genética, epigenética e fatores ambientais.^{8,9}

2.1.1. Predisposição genética

Existe uma predisposição genética para o desenvolvimento de NAFLD, sendo reconhecido que familiares em primeiro grau de crianças diagnosticadas com esta doença têm maior risco para a desenvolver.⁵ Existem vários polimorfismos associados à NAFLD, nomeadamente relacionados com os genes PNPLA3, TM6SF2 e MBOAT7, a saber:

- A PNPLA3 é uma enzima que afeta o metabolismo dos lípidos, sendo que a mutação do gene que a codifica está associada a uma maior acumulação de triglicerídeos no fígado e inflamação do mesmo.³ O polimorfismo desta lipase está associado a um risco aumentado de esteatose e fibrose.⁹ Os hispânicos têm uma maior frequência desta variante genética, o que justifica o facto da doença ter maior incidência nesta população.⁴

- A TM6SF2 é uma proteína transmembranar envolvida na secreção hepática das VLDL, existindo uma relação entre a sua mutação e a acumulação de gordura hepática.

- Por último, o polimorfismo da MBOAT7 está relacionado com a maior probabilidade de fibrose.⁹

2.1.2. Estilos de vida

Os fatores ambientais (dieta pouco saudável e sedentarismo), promovem a reprogramação epigenética do genoma provocando mudanças no genótipo do indivíduo.¹⁰ Entre estes, destaca-se o consumo excessivo de açúcares, mais especificamente da frutose, intimamente relacionado com a patogénese da NAFLD, potenciando a lipogénese, dislipidemia, adiposidade visceral, resistência à insulina e alteração da flora intestinal.¹¹

Estudos recentes sugerem ainda que a acumulação do risco pode ter início no período pré-natal, na medida em que um ambiente intrauterino desfavorável pode predispor ao desenvolvimento desta doença. Fatores como a obesidade materna, síndrome metabólica durante a gravidez e diabetes gestacional foram envolvidos na patogénese da NAFLD em idade pediátrica (Fig. 1).⁷ A hipótese da sobrenutrição fetal

propõe que o ambiente intrauterino de mães diabéticas e obesas pode aumentar o risco de obesidade e outras doenças metabólicas nas crianças, devido às alterações permanentes induzidas nas células e tecidos fetais.¹² Por estas razões, atualmente, a alteração dos hábitos alimentares e a realização de exercício físico representam o ponto principal da prevenção e tratamento da NAFLD.^{6,11}

A Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica é um estilo de vida transmitido de geração em geração, que abrange técnicas e práticas produtivas, nomeadamente de agricultura e pescas, formas de preparação, confecção e consumo dos alimentos, festividades, tradições orais e expressões artísticas.¹³ É uma dieta equilibrada, em que a carne vermelha é consumida em pequenas quantidades, e o azeite é a fonte de gordura mais usada.

Na última década foi demonstrado que a dieta mediterrânea é a dieta ideal para todos os grupos etários, assumindo um papel chave na prevenção não só de doenças cérebro e cardiovasculares, diabetes, e obesidade, mas também da NAFLD.¹⁴

Um estudo demonstrou a melhoria da esteatose hepática, não associada a perda de peso, no decurso da instituição da dieta mediterrânea, num pequeno grupo de adultos, durante 6 semanas.¹⁵ Outro estudo, o de Della Corte *et al*¹⁵, revelou que a baixa adesão a esta dieta está associada a níveis aumentados de proteína C reativa, indicando um maior estado inflamatório. Ainda neste estudo, a pouca adesão à dieta mediterrânea foi relacionada com maior resistência à insulina e um envolvimento hepático mais severo como NASH. A dieta mediterrânea assume relevância no tratamento da NAFLD por ter efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes.¹²

A dieta mediterrânica foi classificada pela UNESCO em 2010 (Grécia, Espanha, Itália e Marrocos) e em 2013 (Portugal, Chipre, Argélia e Croácia) como Património Imaterial da Humanidade, e foi considerada, a par da prática de atividade física regular, a melhor forma conhecida de aumentar a longevidade com saúde.^{13,16}

A população pediátrica é mais suscetível às intervenções terapêuticas do que a população adulta. Constitui, por isso, um melhor alvo de novas estratégias preventivas.¹⁷ Não há diretrizes claras baseadas na evidência sobre qual a melhor dieta a ser adotada, nem existem fármacos aprovados para tratar a NAFLD em idade pediátrica.^{7,14}

As recomendações da NASPGHAN para o tratamento da NAFLD em idade pediátrica, propõem em primeira linha a modificação da dieta e o aumento do exercício físico, incluindo a evicção do consumo de refrigerantes (em cuja composição consta a frutose ~ 55%) (grau de evidência A1).^{6,18}

Em Portugal, a Direção Geral da Saúde, na altura da implementação do Programa Nacional de Promoção da Alimentação Saudável (em 2012), optou por instituir nas escolas portuguesas a dieta mediterrânea.¹³

2.1.3. Fisiopatologia da NAFLD

A fisiopatologia da NAFLD é actualmente melhor explicada pela hipótese dos impactos múltiplos (Fig. 2). A NAFLD resulta da conversa cruzada entre múltiplos órgãos incluindo tecido adiposo, pâncreas, intestino e fígado.

Primeiro ocorre a acumulação de gordura no fígado, principalmente de triglicerídeos, seguida de uma série de processos que promovem a inflamação do órgão.¹¹ O desenvolvimento de fígado gordo deve-se a fatores genéticos, metabólicos e nutricionais, como o consumo excessivo de frutose. A progressão para NASH exige um estado inflamatório propício.¹⁹

A resistência à insulina representa um fator chave na explicação desta teoria. Promove o aumento da lipogénese de novo (DNL), a lipólise do tecido adiposo com consequente aumento do fluxo de ácidos gordos para o fígado, e a disfunção dos adipócitos com aumento da produção e secreção das adipocitocinas (leptina e adiponectina) e citocinas inflamatórias (TNF alfa e IL-6). Simultaneamente à acumulação de gordura nos hepatócitos há um aumento do stress no retículo endoplasmático das células que leva a uma disfunção mitocondrial e por consequência um estado de stress oxidativo com produção de radicais livres.³

A frutose é uma molécula lipogénica e pró-inflamatória. Por um lado, estimula diretamente a lipogénese “*de novo*” conduzindo a uma acumulação de gordura hepática. Por outro lado, aumenta o stress oxidativo e a libertação de TNF alfa²⁰. O consumo de frutose parece assumir um papel relevante no desenvolvimento de NAFLD na população dos não-obesos e sem sobrepeso. Abid *et al* estabeleceram a associação entre o consumo de refrigerantes, cujo principal açúcar é a frutose¹⁸, e a esteatose hepática, independentemente da presença de fatores de risco metabólicos.²¹ Outro estudo revelou que a população não obesa com NAFLD consome produtos com quantidades de açúcar adicionado superiores, comparativamente a indivíduos controlo saudáveis.²²

A alteração da flora intestinal parece ter também um papel fundamental na patogénese da NAFLD. Alguns estudos demonstram que pacientes com NAFLD têm uma alteração desta flora e uma maior permeabilidade intestinal com disrupção da mucosa, permitindo a passagem dos metabolitos microbianos para a circulação portal. Os lipopolissacarídeos ou endotoxinas estimulam o sistema imune inato, desencadeando uma reação inflamatória no fígado.⁴ Alguns estudos confirmam que o consumo de frutose

altera a flora comensal intestinal promovendo a translocação de endotoxinas para a circulação portal.¹⁹ (Fig. 3)

Ácido úrico como marcador de NASH e de consumo excessivo de frutose

Em 2017 Mosca *et al*¹⁷ demonstraram que o consumo excessivo de frutose e a hiperuricemia estão associadas de forma positiva e independente com a NASH. Também demonstraram que o consumo excessivo de frutose está direta e independentemente associado à hiperuricemia.

2.1.4. Os grandes vilões: o açúcar e a sua indústria

2.1.4.1. Os efeitos do açúcar

Açúcar é o termo usado para vulgarmente designar a sacarose, um dissacarídeo que após o processo de digestão dá origem a dois monossacarídeos: uma molécula de glicose + uma molécula de frutose. Mas a palavra “açúcar” também é por vezes aplicada a outros dissacarídeos (lactose, dextrinomaltose) e aos monossacarídeos (frutose, galactose, glicose). Todos são hidratos de carbono de absorção rápida.

Os “açúcares” existem de forma natural nas frutas, vegetais e leite, mas também são adicionados durante o processamento e preparação de produtos alimentares industriais. Estes “açúcares adicionados”, nomeadamente a glucose e a frutose, além de alterarem o paladar, textura, cor e viscosidade da comida, são utilizados como conservantes alimentares.²³ Estes apesar de serem dois monossacarídeos com seis carbonos, o seu metabolismo é significativamente diferente, o que explica os seus diferentes efeitos sobre a lipogénese de novo.⁹ Enquanto, a glucose é usada por todas as células do organismo para produção de energia, sendo o seu transporte para o interior das mesmas insulino-dependente, a frutose é principalmente metabolizada pelos hepatócitos, sendo este processo independente da insulina.²⁴

Quando o açúcar (palavra que doravante neste texto servirá para designar apenas a sacarose) é ingerido em grande quantidade, o fígado tem a capacidade de converter um dos seus monossacarídeos (a frutose) em ácidos gordos pela via metabólica da lipogénese “de novo”.²⁴

Na década de sessenta do século XX a frutose foi usada no tratamento dos doentes diabéticos, porque não precisava da insulina para ser metabolizada. Só quando se verificou que o seu metabolismo aumentava os níveis de triglicéridos e ácidos gordos livres no plasma é que se começou a compreender o real papel da frutose no organismo.²⁵ Desde então o consumo excessivo de frutose tem vindo a ser cada vez

mais encarado como um importante fator de risco para o desenvolvimento de NAFLD, independentemente do consumo calórico total.⁷

Estudos recentes corroboram a relação direta entre o consumo excessivo de frutose e os efeitos no metabolismo hepático dos lipídeos. Schwartz *et al.* mostraram que uma dieta de nove dias, rica em frutose (25% do total energético consumido) estava associada ao aumento da lipogénese de novo e de gordura hepática, em oito homens saudáveis.²⁶ Ouyang *et al.* descobriram que pacientes com NAFLD, tinham um consumo de frutose duas a três vezes maior, quando comparados a controlos do mesmo sexo, idade e com o mesmo IMC.²⁷ Abdelmalek *et al.*, por sua vez, relataram a associação entre este mesmo consumo e a severidade da fibrose, em 427 indivíduos com NAFLD.²⁸ Num estudo randomizado controlado, restringiu-se o consumo de frutose durante seis meses em crianças diagnosticadas com NAFLD, tendo-se verificado uma diminuição do valor das enzimas hepáticas e uma melhoria da resistência à insulina. De notar que estes dados foram concluídos na ausência de perda de peso e limitação de ingestão calórica.²⁹ Dois estudos randomizados, controlados, demonstraram que a redução do consumo de bebidas açucaradas (*sugar-sweetened beverages*) diminui a adiposidade nas crianças, e pode ser benéfico para crianças com excesso de peso ou obesas diagnosticadas com NAFLD.⁵

Há cada vez mais evidências de que a frutose pode ser tão tóxica para o fígado como o álcool.^{30,31} Na verdade, os malefícios de ambos (frutose e álcool) são muito semelhantes (tabela II). O açúcar tem ainda um claro potencial aditivo, diminuindo a sinalização da dopamina no cérebro, assim como o prazer relacionado com a comida, obrigando o indivíduo a consumir mais.³¹ A frutose inibe a supressão de grelina, diminuindo os mecanismos de saciedade, contribuindo também para um maior consumo.²³ O açúcar aprisiona e controla o cérebro (como a cocaína), e intoxica o fígado (como o álcool).^{32,33}

2.1.4.2.O mercado e a indústria

As evidências arqueológicas mostram-nos que a cana-de-açúcar foi domesticada pela primeira vez na Nova Guiné, e que lentamente este conhecimento se espalhou pelo sudeste da Ásia, sul da China e Índia.

O primeiro contato dos europeus com o açúcar aconteceu durante o reinado de Alexandre, o Grande, no século III (A.C.) quando as suas tropas retornadas da Índia trouxeram para casa o misterioso “mel em pó”. No entanto, a Europa só viria a adotar o açúcar mais de mil anos depois do fim das Cruzadas.

No Século XV foram efetuadas as primeiras plantações de cana-de-açúcar na América Central, e no início do século XVI o engenheiro agrônomo francês Olivier de Serres descobriu açúcares cristalizáveis na beterraba.

Até meados do século XVIII o açúcar era muito caro e não era acessível à população geral da Europa e das Américas; a sua comercialização fazia-se para um “nicho de mercado” (os ricos).

Mas, a generalização de plantações de açúcar por todo o mundo conseguiu transformar esta substância em ingrediente alimentar muito popular. O aumento da oferta tornou o acesso mais fácil e como o produto se revelou agradável rapidamente aumentou a procura. Estas mudanças ocorridas no mercado fizeram baixar o preço, tornando o produto cada vez mais acessível, e por isso aumentando ainda mais a procura. O açúcar entrou assim num “circulo económico virtuoso” impulsionado pela Lei da oferta e da procura. A necessidade de estabelecer numerosas plantações nos trópicos intensificou o comércio de escravos africanos, dispersando-os por todo o mundo, principalmente para as Américas do Norte e Central.

Em 1801 foi fundada a primeira fábrica europeia de açúcar de beterraba por Franz Karl Achard, na Alemanha. Isto permitiu à Europa começar a produzir açúcar em grandes quantidades, tornando-o ainda mais popular e acessível.

Durante o século XIX o açúcar já não era considerado apenas “popular”, mas um ingrediente alimentar necessário (pela primeira vez, a dieta normal incluía chás, café, geleias, doces, chocolates, alimentos processados, etc.). O comércio de escravos atingiu o pico na primeira metade desse século, mas foi reduzido após o fim da Guerra Civil Americana (1861–1865).³⁴

No século XX o açúcar tornou-se comum e usado regularmente por todos. Em 1957, Richards O. Marshall and Earl P. Kooi desenvolveram o xarope com alto teor em frutose (55% frutose + 45% glucose), atualmente utilizado nas bebidas açucaradas, devido ao seu baixo custo monetário.¹⁸ Isto veio a permitir o consumo em massa do açúcar, e o desenvolvimento de uma indústria assente em companhias multinacionais poderosas.³⁴

O consumo de açúcar triplicou nos últimos 50 anos³¹, e atualmente, as bebidas açucaradas são a principal fonte de açúcares adicionados.¹⁸

Atualmente, o consumo de bebidas açucaradas e de açúcares adicionados pelas crianças e adolescentes europeus e americanos excede as recomendações da Organização Mundial de Saúde.²³ Esta organização propôs que o total de açúcares ingeridos não exceda 10% do consumo energético diário. A *American Heart Association* sugere um máximo de 25 gramas de açúcar adicionado diário para crianças entre os 2 e os 19 anos.³⁵

2.1.4.3.A teoria da conspiração

As primeiras descobertas sobre os malefícios do açúcar aconteceram nos anos 50 do século XX, sem que tenham tido hipóteses de vingar no espaço público. Logo a poderosa indústria do açúcar se organizou e lançou um forte ataque, financiando outros estudos cujos resultados vinham contradizer os primeiros. Estes estudos estavam feridos de fortes conflitos de interesses, mas que não eram declarados. Esse facto não permitiu desfazer a manipulação habilmente urdida e que levava ao descrédito qualquer estudo que lhes fosse desfavorável. Agora é evidente que foram usadas as mesmas táticas que antes haviam sido usadas com grande sucesso pela indústria tabaqueira. Mas a indústria do açúcar foi mais longe e fez ainda pior. Conseguiu colocar a culpa em outro suspeito: a gordura! e assim uma nova ortodoxia nutricional se afirmou: a alimentação saudável deveria ser pobre em gordura. E como empobrecer os alimentos em gordura lhes piorava consideravelmente o sabor, a solução encontrada foi adicionar mais açúcar, aumentando ainda mais a cota de mercado deste último.³⁶

Em 1972 John Yudkin, um professor catedrático britânico dedicado à Nutrição, alertou contra o açúcar no livro *“Pure, White, and Deadly”* onde escreveu que *“se apenas uma fração dos efeitos que sabemos decorrentes do açúcar fosse atribuída a qualquer outro ingrediente adicionado à nossa alimentação tal ingrediente seria banido de imediato.”* Logo a indústria tratou de pagar a outros nutricionistas de renome que se uniram para destruir a reputação de Yudkin que assim foi derrotado e as suas publicações esquecidas.³⁷

Mas em 1976, após o encerramento de uma grande Companhia de açúcar nos Estados Unidos, foram encontrados nas suas instalações muitos documentos, os *“Sugar Papers”*, que revelaram muitas das manobras concertadas pela indústria nas décadas anteriores. A partir daí, e sobretudo nos últimos 30 anos, algo começou a mudar.³⁶

Robert Lustig é endocrinologista pediátrico na Universidade da Califórnia, especializado no tratamento da obesidade infantil. Em 2009, ele proferiu uma palestra intitulada *“Açúcar: a amarga verdade”*, que teve mais de 5 milhões de visualizações no YouTube. No decorrer de uma hora e meia, Lustig defende com veemência que a frutose, um açúcar omnipresente na alimentação moderna, é o “veneno” responsável pela epidemia de obesidade nos Estados Unidos. Desta vez o cientista não foi silenciado.³⁸

Porém, ao mesmo tempo que Lustig travava o seu combate, durante a primeira década do século XXI, e para contrapor às propostas do governo americano de limitar o consumo de bebidas açucaradas, a indústria do açúcar voltou a usar os resultados dos inúmeros estudos por si patrocinados. Sabe-se que empresas como *PepsiCo Inc.*, *Coca-Cola Co.*, e outras gastaram mais de 40 milhões de dólares americanos em 2009, no

financiamento do *lobby*, enquanto o congresso americano equacionava aumentar a taxa sobre os seus produtos.³⁹

Em agosto de 2015, a revista norte-americana New York Times expôs o conflito de interesses entre a *Coca-Cola Co* e o financiamento de estudos que afirmavam que o tratamento da obesidade passava pelo balanço energético entre o consumido pela dieta e o gasto pelo exercício físico, diminuindo a relevância do consumo alimentar excessivo e das bebidas açucaradas.⁴⁰

O estudo de Seródio *et al* (2018)³³ procurou saber o grau de transparência entre a *Coca-Cola* e os estudos por ela financiados. Revelou que este conflito de interesses influenciou as questões abordadas e que estas não tinham como objetivo a melhoria da saúde pública. Estes estudos respondem às perguntas que a *Coca-Cola* quer ver respondidas relativamente aos efeitos prejudiciais das gorduras no organismo humano desviando as atenções de outras potencialmente mais relevantes, como os mesmos malefícios, mas provocados pelo açúcar.⁴¹

Na atualidade, o site “*SugarScience.ucsf.edu*” é um projeto desenvolvido por uma equipa de cientistas da saúde da Universidade da Califórnia, em San Francisco, e é fonte autorizada de informações científicas baseadas em evidências sobre o açúcar e seu impacto na saúde. O site reflete uma revisão exaustiva de mais de 8.000 artigos científicos publicados até hoje, com foco nas áreas onde a ciência é mais forte - especificamente, sobre diabetes, doenças cardíacas e doenças do fígado. A missão do SugarScience é promover a divulgação da informação científica junto do grande público, para ajudar os indivíduos e as comunidades a fazerem escolhas saudáveis (Fig.4 e Fig.5).⁴²

2.2. As consequências: uma bomba relógio prestes a explodir

2.2.1. Prognóstico da NAFLD

Estudos mostram que as crianças e adolescentes com diagnóstico de NAFLD têm uma esperança de vida significativamente menor que a população geral da mesma idade e sexo. ⁵ Esta doença é particularmente preocupante nesta faixa etária na medida em que se apresenta precocemente e de forma mais agressiva que nos adultos.⁴

Existe também uma associação entre a NAFLD e doenças cardiovasculares, como níveis elevados de colesterol total, LDL, triglicéridos, pressão arterial sistólica e Diabetes *Mellitus* tipo II.^{3,4}

Ao contrário do que foi descrito no passado esta não é uma condição benigna. Aproximadamente 25% das crianças diagnosticadas com NAFLD têm NASH sendo expectável que desenvolvam cirrose na idade adulta. E ainda, apesar da progressão para

doença hepática terminal ser rara durante a infância, casos de cirrose já foram documentados em crianças com apenas 10 anos de idade.⁵⁷

É expectável que a NAFLD se torne num dos maiores problemas de saúde pública à escala global.^{3,4} Sendo que, apesar de se tratar de uma pandemia, é importante denotar a sua relevância nos países ocidentais industrializados, sobretudo pela qualidade da dieta e pelo estilo de vida sedentário.^{3,5,43}

2.2.2. Impacto nas gerações futuras

As mães obesas ou com sobrepeso podem ter insulinoresistência preconceção e durante a gravidez, e esta vai ser responsável pela programação metabólica dos fetos para serem indivíduos obesos, através da alteração da regulação do apetite e alterações no metabolismo dos adipócitos.

A insulino-resistência materna promove a existência de um aumento da síntese e secreção de leptina pelos adipócitos fetais, e um aumento das ações da leptina, glicose e insulina nos neurónios centrais, reguladores do balanço energético fetal. Estas alterações metabólicas conduzem à macrossomia fetal e neonatal, a um índice de massa corporal elevado na infância, adolescência e na vida adulta, a diabetes tipo 2, hipertensão e morbi-mortalidade cardiovascular elevadas.

Os filhos de mães obesas ou com sobrepeso vão nascer com uma programação metabólica contra a qual vão ter de lutar a vida toda, tornando o combate mais desigual e mais difícil de vencer. O risco de desenvolverem NAFLD estará assim aumentado.⁴⁴

2.3. Estratégias de intervenção

2.3.1. A nível internacional

As Nações Unidas classificam o tabaco, o álcool e a dieta como os principais fatores de risco das doenças não transmissíveis, sendo que os dois primeiros já são altamente regulados pelos governos mundiais em prol da saúde pública.

De facto, é mais complicado instituir medidas governamentais em relação à alimentação, na medida em que esta é de consumo obrigatório, ao contrário do álcool e do tabaco, e que até hoje os malefícios têm sido vistos como tendo apenas repercussão sobre o indivíduo consumidor³¹ (o que hoje já sabemos não ser verdade, dadas as consequências intergeracionais conhecidas)⁴⁴. Ao contrário, a agressão contra terceiros, nas formas de exposição passiva ao fumo do tabaco, e os acidentes rodoviários causados sob a influência do álcool, foram os argumentos importantes aquando da regulamentação destes dois produtos.³¹

Em 2014 um estudo reviu as políticas nutricionais de 30 países europeus, relatando que 13, incluindo Portugal, têm legislação que limita o consumo de sal em determinados produtos alimentares.⁴⁵ A Lei n.º 75/2009 publicada 12 de agosto de 2009, define que o máximo permitido para o conteúdo de sal no pão, após confeccionado, é de 1,4 g de sal/ 100 g de pão. Porém a mesma prática relativamente ao açúcar é incomum, sendo que apenas 4 em 30 países têm legislação que limite o seu consumo. A Finlândia, França, Hungria e a Letónia têm implementadas taxas sobre os alimentos e bebidas açucaradas e a Finlândia tem mesmo uma sobre os doces como chocolates, gelados entre outros. Ainda no mesmo estudo, o subsidio de alimentos saudáveis foi considerada prática incomum.⁴⁵ A maioria dos especialistas entrevistados para o estudo, reconhece que alterações no preço dos produtos, como aplicação de taxas com consequente legislação e regulamentação, são as medidas mais efetivas na melhoria da nutrição no contexto da saúde pública. Os mesmos consideram que esta abordagem é geralmente mais eficaz que as campanhas de informação e educação da população.⁴⁵

Em 2016, o governo britânico instaurou um plano para reduzir a obesidade infantil, pretendendo, num período de dez anos, não só estimular os alunos da escola primária a comer de forma mais saudável e praticarem mais exercício, mas também incentivar a indústria alimentar a diminuir a quantidade de açúcar adicionado na alimentação.⁴⁶ Sabendo que, se uma criança beber uma lata de bebida açucarada já está a exceder o consumo recomendado diário (uma unidade pode conter 35 gramas de açúcar), o governo pretende impor uma taxa sobre estas bebidas, pelo que a receita deve reverter para o investimento em programas que promovam uma alimentação escolar saudável e uma prática ativa de exercício físico.⁴⁶ O governo pretende apoiar empresas alimentares que procuram comercializar produtos saudáveis. Aliás, um ponto chave deste plano de ação é tornar estas opções mais disponíveis ao público.⁴⁶ Para garantir a eficácia e concretização do plano o governo planeia estabelecer uma estreita colaboração com as autoridades locais.⁴⁶

2.3.2. Em Portugal

A partir da década de 70 do século XX a elevada prevalência da obesidade e das doenças crónicas associadas trouxe a necessidade de implementar uma política de alimentação e nutrição.

Apesar das inúmeras campanhas e programas realizados ao longo dos anos seguintes, a Balança Alimentar Portuguesa 2003-2008 (Instituto Nacional de Estatística, INE), relatou que neste período e comparativamente à década de 90 do século XX, o padrão alimentar da população portuguesa se afastou das recomendações para uma alimentação saudável.⁴⁷

Em 2012 foi criado o Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável (PNPAS), com o objetivo de melhorar o estado nutricional e promover a saúde da população. O PNPAS foi aprovado pelo Despacho nº 404/2012, publicado no Diário da República, 2ª série, nº 10, de 13 de janeiro de 2012.

O PNPAS tinha 5 principais objetivos:

- Aumentar o conhecimento sobre os consumos alimentares da população portuguesa, seus determinantes e consequências;
- Modificar a disponibilidade de certos alimentos, nomeadamente em ambiente escolar, laboral e em espaços públicos;
- Informar e capacitar os cidadãos para a compra, confecção e armazenamento de alimentos saudáveis, em especial aos grupos mais desfavorecidos;
- Identificar e promover ações transversais de incentivo ao consumo de alimentos de boa qualidade nutricional de forma articulada e integrada com outros sectores e autarquias; e
- Melhorar a qualificação e o modo de atuação dos diferentes profissionais que pela sua atividade, possam influenciar conhecimentos, atitudes e comportamentos na área alimentar.

Para alcançar estes objetivos foi escolhida uma metodologia dirigida à promoção da educação da população e consequente capacitação na escolha de produtos mais saudáveis.

Foi proposta também a modificação da oferta de determinados alimentos (com elevado teor de açúcar, sal e gordura) em estabelecimentos de ensino e de saúde, incentivando concomitantemente uma maior disponibilidade de outros alimentos como a água, frutas ou hortícolas frescos. Foi ainda promovida a adoção de uma dieta mediterrânea, estimulando o consumo de produtos sazonais e nacionais.⁴⁷

A 29 de dezembro de 2017 foi publicada a Estratégia Integrada para a Promoção da Alimentação Saudável (EIPAS), que documenta um conjunto de propostas de intervenção, de um grupo de trabalho interministerial (Ministérios das Finanças, Administração Interna, Educação, Saúde, Economia, Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural, e Mar) . Esta estratégia pretende trabalhar de forma articulada com o Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável (PNPAS) e propõe:

- Modificar o meio ambiente onde as pessoas escolhem e compram alimentos através da modificação da disponibilidade de alimentos em certos espaços físicos e promoção da reformulação de determinadas categorias de alimentos;
- Melhorar a qualidade e acessibilidade da informação disponível ao consumidor, de modo a informar e capacitar os cidadãos para escolhas alimentares saudáveis;

- Promover e desenvolver a literacia e autonomia para o exercício de escolhas saudáveis pelo consumidor, e

- De forma inovadora, promover a inovação e o empreendedorismo direcionado à área da promoção da alimentação saudável.

O Despacho nº 11418/2017 pretende garantir que as estas medidas são implementadas pelos diversos serviços e organismos do Estado. Ficou definido que o acompanhamento e a monitorização da implementação da EIPAS, serão efetuados pelo Grupo de Trabalho Interministerial, mediante a apresentação semestral de relatórios de progresso.⁴⁸

III. DISCUSSÃO

A NAFLD é actualmente um problema de saúde pública à escala global, e é um problema intergeracional. Vão ocorrer enormes perdas em Saúde, e o impacto nas finanças públicas (e privadas) vai ser devastador. O combate afigura-se duro já que no momento actual há uma montanha de dificuldades a ultrapassar:

Diagnóstico e rastreio

Nenhum dos métodos disponíveis é suficientemente sensível. O método *gold standard* de diagnóstico é muito invasivo. A ecografia, além de ser um método operador-dependente, tem uma percentagem muito elevada de falsos negativos. O doseamento de ALT é mais sensível, mas é pouco específico. Urge, portanto, encontrar outros métodos para rastreio e diagnóstico.

A população-alvo a rastrear não está completamente definida nas recomendações, uma vez que estão excluídos os indivíduos sem excesso de peso ou obesidade. Nestes, tendo em conta que a dieta rica em frutose é o principal fator de risco, seria fundamental encontrar um marcador que confirmasse, não só a presença de NAFLD, mas o consumo da frutose;

O ácido úrico sérico, sendo marcador independente da doença e do consumo de frutose pode vir a assumir um papel relevante no programa de rastreio.

O tratamento e a prevenção

Até ao momento, não existem terapêuticas farmacológicas bem estabelecidas para o controlo e cura da NAFLD. O tratamento atualmente recomendado assenta nas mesmas medidas propostas para a prevenção, ou seja, a promoção de um estilo de vida mais saudável, incluindo maior prática de exercício físico e alterações dietéticas, especialmente a adopção da dieta mediterrânea e a evicção de refrigerantes e outros produtos com açúcares adicionados.

No entanto, as dificuldades são muitas, mesmo tendo em conta que possa ser (mas não é seguro que o seja) menos difícil e haver mais sucesso nas intervenções feitas em idade pediátrica. A vontade de mudar os hábitos sedentários esbarra muitas vezes nas condições de vida das famílias (horários de trabalho, locais e condições habitacionais, etc...). A mudança de hábitos alimentares torna-se difícil tendo em conta múltiplos fatores dos quais se destacam apenas alguns:

- O açúcar é um produto de consumo agradável e aditivo; este facto faz com que sejam pouco eficazes as campanhas de informação e de sensibilização.

- Os produtos ricos em açúcares adicionados (sumos, refrigerantes, doces) são baratos e acessíveis, ao contrário das suas alternativas saudáveis (frutas, legumes frescos).
- A ideia falsa de que o consumo de açúcar não prejudica terceiros faz com que não haja tanto empenho no combate porque “não há vítimas inocentes”; esta noção é falsa e tem de ser desmontada através de todo o conhecimento já existente, que aponta para as consequências intergeracionais.
- A indústria do açúcar é poderosa, tem grandes interesses instalados, e grandes meios, quer para o exercício de lobby político, quer para a manipulação de massas.

Em termos estratégicos, até ao momento, infelizmente ainda não foi feita outra coisa que não tenha sido correr atrás do prejuízo. Primeiro foram os serviços de saúde, e depois foram as escolas. Uns e outros perderam a guerra simplesmente porque o campo onde se trava o verdadeiro combate não é esse. Porque já não é verdade o que um dia afirmou Gary de Mar “*quem controla a escola domina o mundo*”, campanhas de educação promovidas pela Direção Geral da Saúde como “A Roda dos Alimentos” não surtem o efeito desejado.

Medidas mais recentes, como a proibição da venda de produtos ricos em açúcares adicionados, nos bares e cantinas de escolas e hospitais, carece de adequada fiscalização para o seu cumprimento; além disso, os produtos continuarão disponíveis em estabelecimentos privados nas proximidades dessas instituições.

É nossa opinião que para combater as poderosas campanhas de marketing da indústria do açúcar devem ser usadas as mesmas armas. Um bom exemplo é dado pelo site *SugarScience* com as suas mensagens assertivas e cartazes com imagens demolidoras.

Mas onde a guerra contra o açúcar poderá ser efetivamente ganha será no campo económico. À semelhança do que aconteceu com o tabaco, a carga fiscal sobre o produto deverá ser aumentada, de modo a torna-lo novamente pouco acessível ao consumo das massas, tal como era antes do século XVIII; neste caso, ao mesmo tempo devem ser promovidas e tornadas mais acessíveis as alternativas saudáveis, (baixando os impostos a esses produtos). O imposto a ser ajustado é o IVA (Imposto sobre Valor Acrescentado). Para tal terá de haver independência, coragem e determinação do poder político, bem como uma ação concertada dos governos ao seu mais alto nível.

Em conformidade com o que já acontece com o álcool, deveria ser estabelecida uma idade mínima para a compra e o consumo em locais públicos de bebidas com açúcares adicionados, nomeadamente os refrigerantes, e outros doces.

IV. CONCLUSÃO

A NAFLD já é a doença hepática crónica mais comum em idade pediátrica, e tratando-se de uma pandemia não o é apenas nos países industrializados.

É expectável que as crianças hoje diagnosticadas com NAFLD venham a tornar-se, em poucas décadas, adultos com doença hepática terminal. É, portanto, uma doença que aspira a ser um dos maiores problemas de saúde pública à escala global, sendo esperado que acarrete custos na saúde, na qualidade de vida das populações, e elevados gastos monetários, devido à progressão da doença.

A NAFLD é uma doença multifatorial, sendo que o excesso de frutose parece assumir um papel relevante na sua fisiopatologia. O seu consumo excessivo está intimamente relacionado com o desenvolvimento desta doença e a sua evicção da dieta, nomeadamente de refrigerantes é recomendada.

A NAFLD carece urgentemente de estratégias de intervenção que mais do que a consciencialização da população e da classe médica, exigem a intervenção e implementação de medidas por parte dos governos. Medidas que se tomem agora e possam parecer demasiado radicais e austeras, revelar-se-ão no futuro importantes ações benéficas para a saúde pública.

Se não formos ousados e eficazes agora, estaremos condenados a assistir ao desastre de sucessivas gerações afetadas, sem fim á vista. Começaremos em breve a ver os avós que morreram de cirrose por beberem (álcool) em excesso, ter netos a morrer de cirrose por comerem (açúcar) em excesso.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burt A, Lackner C, Tiniakos D. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):207–20.
2. Puoti C, Elmo MG, Ceccarelli D, Dittrico M. Liver steatosis: The new epidemic of the Third Millennium. Benign liver state or silent killer? *Eur J Intern Med.* 2016; (Internet). Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620517302686/> Consultado pela última vez a:2017/09/30
3. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9(16):715.
4. Jin R, Vos MB. Fructose and liver function – is this behind nonalcoholic liver disease?: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(5):490–5.
5. Uppal V, Mansoor S, Furuya KN. Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(24).
6. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE *et al.* NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334.
7. Mann J, Valenti L, Scorletti E, Byrne C, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):001–13.
8. Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Characteristics and Implications. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(3):216–223.
9. Parry SA, Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med.* 2017;0:1-14.
10. Cakir M, Aksel Isbilen A, Eyupoglu I *et al.* Effects of long-term synbiotic supplementation in addition to lifestyle changes in children with obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(5):377–83.
11. Perla F, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children.* 2017;4(6):46.
12. Yang IV, Zhang W, Davidson EJ, Fingerlin TE, Kechris K, Dabelea D. Epigenetic marks of *in utero* exposure to gestational diabetes and childhood adiposity outcomes: the EPOCH study. *Diabet Med.* 2018;35(5):612–20.
13. Dieta Mediterrânica, Alimentação Saudável, PNPAS, DGSaúde, Portugal; (Internet). Disponível em: <http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/biblioteca/dieta-mediterranica/>. Consultado pela última vez a 2018/05/03
14. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Iasevoli S, Nobili V. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition.* 2017;"in press".
15. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A *et al.* Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2014;33(4):678–83.
16. Dieta Mediterrânica na Lista do Património Imaterial, Comissão Nacional da UNESCO (Internet). Disponível em: <https://www.unescoportugal.mne.pt/pt/noticias/dieta-mediterranica-na-lista-do-patrimonio-imaterial/>. Consultado pela última vez a 2018/05/03
17. Assunção SNF, Sorte NCB, Alves CD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathophysiology in obese children and adolescents: update. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):727.
18. Nseir W. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(21):2579.
19. Mosca A, Nobili V, De Vito R *et al.* Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol.* 2017;66(5):1031–6.

20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–48.
21. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2009;51(5):918–24.
22. Assy N, Nasser G, Kamayse I *et al*. Soft Drink Consumption Linked with Fatty Liver in the Absence of Traditional Risk Factors. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(10):811–6.
23. Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J *et al*. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):681–96.
24. Softic S, Gupta MK, Wang G-X *et al*. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest*. 2017 (Internet). Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/94585/>. Consultado pela última vez a 2017/10/03
25. Lambert 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*. 2017;8(1159):1-17
26. Schwarz J-M, Noworolski SM, Wen MJ *et al*. Effect of a High-Fructose Weight-Maintaining Diet on Lipogenesis and Liver Fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2434–42.
27. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y *et al*. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993–9.
28. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C *et al*. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(6):1961–71.
29. Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, Yap J. The Effect of a Low Fructose and Low Glycemic Index/Load (FRAGILE) Dietary Intervention on Indices of Liver Function, Cardiometabolic Risk Factors, and Body Composition in Children and Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(1):73–84.
30. Leung T-M, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58(2):395–8.
31. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature*. 2012;482(7383):27–9.
32. Lustig RH. Fructose: It's "Alcohol Without the Buzz". *Adv Nutr*. 2013;4(2):226–35.
33. Lustig RH. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(9):1307–21.
34. Sugar Timeline - Important moments in Sugar History (Internet); Disponível em: <http://www.sugarhistory.net/who-made-sugar/sugar-timeline/>. Consultado pela última vez a 2018/05/29
35. Goran MI, Riemer SL, Alderete TL. Simplified and age-appropriate recommendations for added sugars in children: Paediatric sugar recommendations. *Pediatr Obes*. 2018;13(4):269–72.
36. Sugar Science, unsweetened truths (Internet). Disponível em: <http://sugarscience.ucsf.edu/sugar-papers-reveal-industry-role-in-shifting-focus.html>. Consultado pela última vez a 2018/05/12
37. The Telegraph; Disponível em: <https://www.telegraph.co.uk/lifestyle/wellbeing/diet/10634081/John-Yudkin-the-man-who-tried-to-warn-us-about-sugar.html/>. Consultado pela última vez a 2018/05/30
38. Sugar Science, unsweetened truths (Internet). Disponível em: <http://sugarscience.ucsf.edu/robert-h.-lustig.html/>. Consultado pela última vez a 2018/05/12

39. Litman EA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Ludwig DS. Source of bias in sugar-sweetened beverage research: a systematic review. *Public Health Nutr.* Março de 2018;1–6.
40. Barlow P, Serôdio P, Ruskin G, McKee M, Stuckler D. Science organisations and Coca-Cola's 'war' with the public health community: insights from an internal industry document. *J Epidemiol Community Health.* 2018;0:1-3
41. Serôdio PM, McKee M, Stuckler D. Coca-Cola – a model of transparency in research partnerships? A network analysis of Coca-Cola's research funding (2008–2016). *Public Health Nutr.* Março de 2018;1–14.
42. Sugar science, unsweetened truths (Internet). Disponível em: <http://sugarscience.ucsf.edu/index/>. Consultado pela última vez a 2018/05/12
43. Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Clin Biochem.* Junho de 2014;47(9):720.
44. Nogueira AI, Carreiro MP. Obesity and pregnancy. *Rev Médica Minas Gerais.* 2013;23(1):88–98.
45. Lloyd-Williams F, Bromley H, Orton L *et al.* Smorgasbord or symphony? Assessing public health nutrition policies across 30 European countries using a novel framework. *BMC Public Health.* 2014;14(1195):1-20
46. Glasper A. Childhood obesity plan: the Government declares war on sugar. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 2016;25(17):984–5.
47. Graça P, Gregório MJ. Estratégia para a promoção da alimentação saudável em Portugal. *Rev Dir-Geral Saúde.* 2015;(04):37–41.
48. Estratégia Integrada para a Promoção da Alimentação Saudável (EIPAS), Alimentação Saudável, PNPAS, DG Saúde, Portugal. (Internet). Disponível em: <https://nutrimento.pt/noticias/estrategia-integrada-para-a-promocao-da-alimentacao-saudavel-eipas/>. Consultado pela última vez a 2018/05/12

VI.ANEXOS

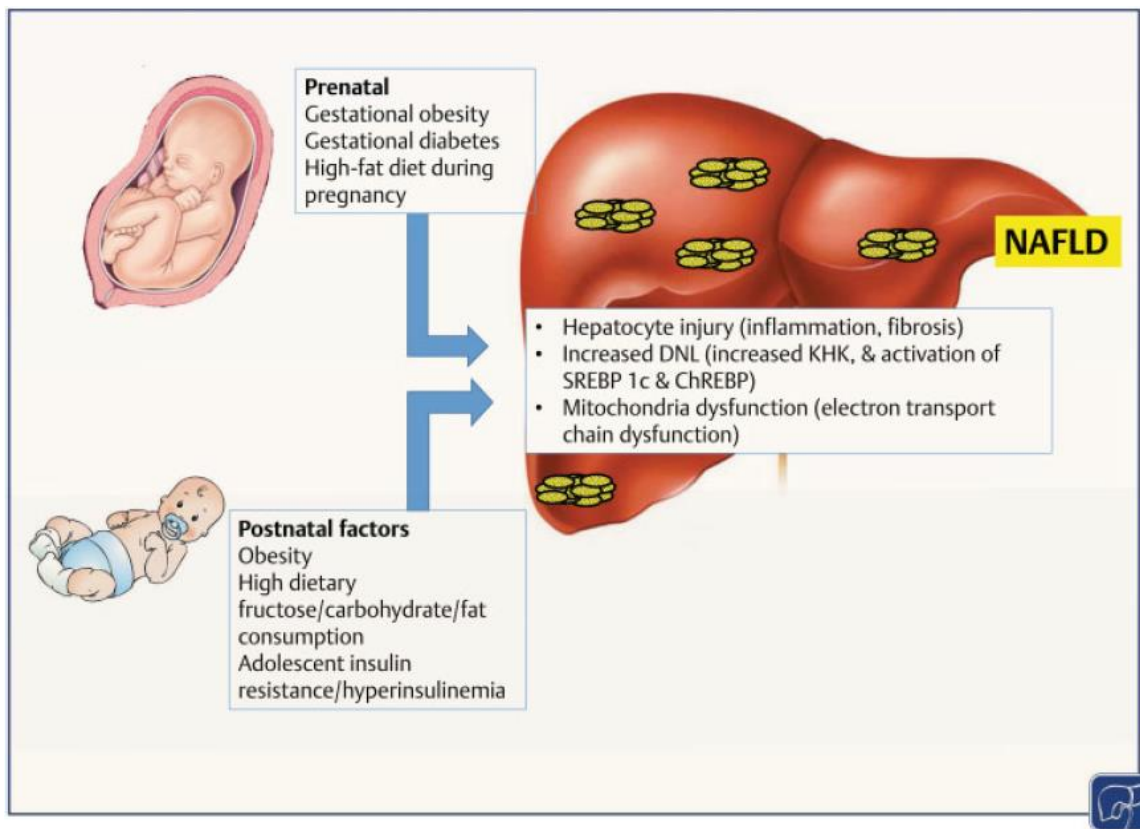


Fig.1 – Factores pré e pós-natais que contribuem para a patogénese da NAFLD.

Mann J, Valenti L, Scorletti E, Byrne C, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):001–13

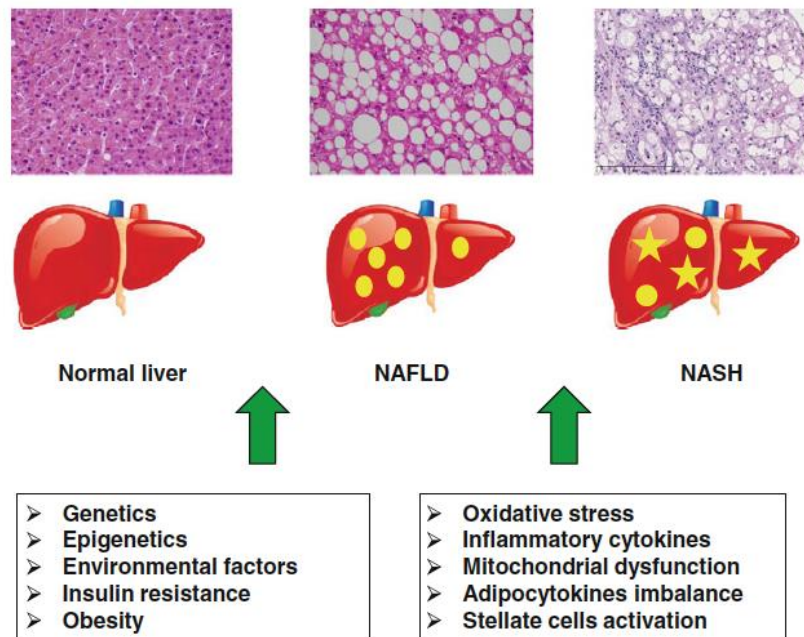


Fig. 2 – Patogénese da NAFLD: a teoria dos impactos múltiplos

Berardis S et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. Eur J Pediatr. 2014; 173:131-139.

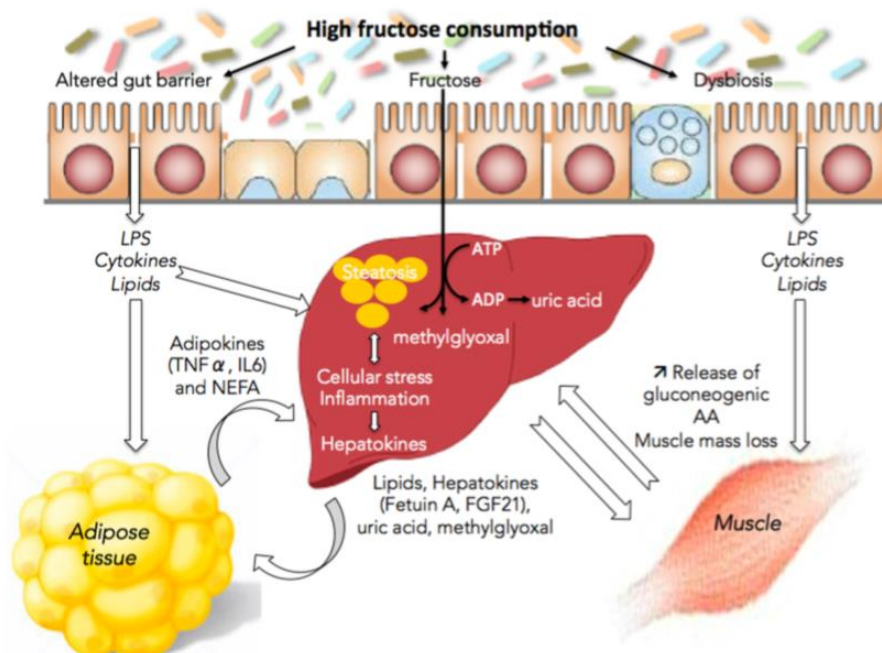


Fig. 3 - Metabolismo da frutose e importância na fisiopatologia da NAFLD

Jegatheesan, P. and J. P. De Bandt. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism." Nutrients. 2017;9(3).



Fig. 4 - Cartaz publicitário retirado de Sugar science, unsweetened truths (Internet). Disponível em: <http://sugarscience.ucsf.edu/index/>. Consultado pela última vez a 2018/05/12



Fig. 5 - Cartaz publicitário retirado de Sugar science, unsweetened truths (Internet). Disponível em: <http://sugarscience.ucsf.edu/index/>. Consultado pela última vez a 2018/05/12

Tabela I: Diagnóstico diferencial de esteatose hepática em idade pediátrica

Distúrbios metabólicos/ genéticos	Fármacos	Causas dietéticas	Infeções
NAFLD	Amiodarona	Malnutrição proteico-calórica	Hepatite C (genótipo 3)
Oxidação de ácidos gordos e distúrbios mitocondriais	Corticosteroides	Abuso de álcool	
Deficiência em citrina	Metotrexato	Perda de peso muito rápida	
Doença de Wilson	Alguns antipsicóticos	Nutrição parentérica	
Diabetes mal controlada	Alguns antidepressivos		
Lipodistrofias	Terapia HAART		
Défice em lipase ácida lisossomal	Ácido valproico		
Hiperlipidemia familiar combinada			
Abeta ou hipobetalipoproteinemia			

Legenda – HAART: Highly Active Anti-Retroviral Therapy; NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Adaptado e modificado de Vos MB, Abrams SH, Barlow SE *et al.* NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334

Tabela II: Fenótipos da exposição crónica ao álcool e à frutose

Exposição crónica ao álcool	Exposição crónica à frutose
Hipertensão	Hipertensão (ácido úrico)
Dilatação cardíaca	Enfarte do miocárdio (dislipidemia, resistência à insulina)
Cardiomiopatia	Dislipidemia (lipogénese de novo)
Dislipidemia	Pancreatite (hipertrigliceridemia)
Pancreatite	Obesidade (resistência à insulina)
Obesidade (resistência à insulina)	Malnutrição (obesidade)
Malnutrição	Esteato-hepatite não alcoólica → CIRROSE
Esteato-hepatite alcoólica → CIRROSE	Resistência fetal à insulina
Síndrome alcoólica-fetal	Hábito (talvez dependência)
Dependência	

Adaptado e modificado de Lustig RH. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. J Am Diet Assoc. 2010;110(9):1307–21.