

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

Gabriella Soares Jonko

**Polimorfismos Genéticos e Tipo de Processamento dos Alimentos na Doença
Hepática Gordurosa Não-alcoólica em Atenção Primária à Saúde**

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Jonko, Gabriella
Polimorfismos Genéticos e Tipo de Processamento dos
Alimentos na Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
em Atenção Primária à Saúde / Gabriella Jonko. --
2022.
39 f.
Orientador: Mário Álvares-da-Silva.

Coorientador: Soheyla Rabie.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. DHGNA. 2. Polimorfismos. 3. PNPLA3. 4. Alimentos
Ultraprocessados. 5. TM6SF2. I. Álvares-da-Silva,
Mário, orient. II. Rabie, Soheyla, coorient. III.
Titulo.

GABRIELLA SOARES JONKO

**Polimorfismos Genéticos e Tipo de Processamento dos Alimentos na Doença
Hepática Gordurosa Não-alcoólica em Atenção Primária à Saúde**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Mario Reis Alvares-da-Silva
Coorientadora: Dr^a. Nutri. Soheyla Mohd Souza Rabie

Porto Alegre

2022

GABRIELLA SOARES JONKO

Polimorfismos Genéticos e Tipo de Processamento dos Alimentos na Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica em Atenção Primária à Saúde

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Mario Reis Alvares-da-Silva
Coorientadora: Dr^a. Nutri. Soheyla Mohd Souza Rabie

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “Polimorfismos genéticos e tipo de processamento dos alimentos na doença hepática gordurosa não-alcoólica em atenção primária à saúde”, elaborado por Gabriella Soares Jonko, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Valesca Dall Alba (banca examinadora)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul -UFRGS

Prof.^a Dr^a Vivian Cristine Luft (banca examinadora)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof.^o Dr. ^o Mario Reis Alvares-da-Silva (orientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Dr^a Soheyla Mohd Souza Rabie (coorientadora)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

AGRADECIMENTOS

*Á minha **família**,*

Por todo o apoio, carinho e compreensão.

Obrigada por permitir me dedicar exclusivamente aos estudos.

Nada disso seria possível sem o amor e apoio de vocês.

*Ao Dr. **Mário Reis Álvares-da-Silva***

Um agradecimento especial, por me oferecer a oportunidade de pesquisa e por me auxiliar nesse processo.

*Á Dra. **Soheyra Mohd Souza Rabie***

Por todos os conselhos e pela paciência que teve comigo.

Essa pesquisa não seria possível sem vocês.

*Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

Por ter propiciado o espaço de conhecimento e a oportunidade de experiência.

*A **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)**,*

Por me oferecer uma educação de qualidade.

A todos os professores que me inspiraram a me tornar a profissional que sou hoje.

A todos que contribuíram na minha caminhada, o meu agradecimento eterno!

“Não há nada a temer na vida, apenas tente entender.”

Marie Curie

RESUMO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é a doença hepática crônica mais comum em todo o mundo. A dieta é um fator modificável que pode prevenir e auxiliar no tratamento, mas a genética desempenha papel importante para o desenvolvimento da doença. Poucos estudos avaliam a DHGNA na atenção primária à saúde (APS). Este estudo foi realizado para avaliar a prevalência de DHGNA em APS e estimar a influência do tipo de processamento dos alimentos e de polimorfismos de risco para DHGNA. Foi realizado um estudo prospectivo, transversal, em pacientes atendidos em APS. Foram selecionados por amostragem simples, 330 indivíduos de ambos os sexos e maiores de 18 anos, em consulta na APS HCPA. Foi avaliada a prevalência e a gravidade da DHGNA através de métodos não-invasivos na estimativa de esteatose (*fatty liver index* — FLI) e NAFLD *Fibrosis Score* (NFS), correlacionando-os com o tipo de processamento dos alimentos e a presença de polimorfismo de risco dos genes PNPLA-3 e TM6SF2. A média de idade dos pacientes foi de $58,0 \pm 13,5$ anos, sendo 71,8% mulheres. A prevalência de DHGNA (FLI \geq 60) foi de 39,7%. Em 59,6% dos casos, NFS indicou risco médio ou alto de fibrose. O alelo de risco G do gene PNPLA3 esteve presente em 53,6% dos pacientes; o alelo de risco T do gene TM6SF2, em 8,5% dos casos. O consumo de calorias foi maior nos pacientes com risco baixo de fibrose ($p=0,001$), com menor consumo de carboidratos ($p=0,002$) e maior consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados, em comparação aos casos de maior risco de fibrose ($p=0,008$). Não houve relação entre a presença dos polimorfismos, o tipo de processamento dos alimentos e a gravidade da doença (PNPLA3: $p=0,045$; TM6SF2: $p>0,05$). Em conclusão, é alta a prevalência de DHGNA em APS, e estima-se que a gravidade da doença seja significativa. Em torno da metade dos pacientes têm polimorfismo PNPLA3 de risco. Medidas de avaliação da DHGNA em APS merecem ser incentivadas.

Palavras-chave: DHGNA. Polimorfismo. Alimentos ultraprocessados. PNPLA3. TM6SF2.

ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease more commonly known in the world. Diet is adjustable factor that can prevent and assist in treatment, but genetics plays a crucial role regarding the development of the disease. Few studies assess NAFLD in the Primary Healthcare (PHC). This study was carried out to assess the prevalence of NAFLD in PHC and to estimate the influence of the food processing and risk on polymorphisms type on NAFLD. A prospective, cross-sectional study was carried out in patients treated in PHC. Candidates were selected by random selection (drawing), by simple sampling, 330 individuals of both sexes and over 18 years, in consultation at the APS HCPA1. NAFLD prevalence and severity were evaluated using non-invasive methods to estimate steatosis (fatty liver index - FLI) and NAFLD Fibrosis Score (NFS), correlating them with the food processing type and polymorphism risk of the PNPLA 3 and TM6SF2 genes. The mean the patients' age was 58.0 ± 13.5 years, and 71.8% were women. The NAFLD prevalence (FLI \geq 60) was 39.7%. In 59.6% of cases, NFS indicated medium or high risk of fibrosis. The risk allele G of the PNPLA3 gene was present in 53.6% of the patients; the T risk allele of the TM6SF2 gene, in 8.5% of the cases. Calorie consumption was higher in patients with low risk of fibrosis ($p=0.001$), with lower carbohydrates consumption ($p=0.002$) and higher consumption of in natura or minimally processed foods, compared to cases with higher risk of fibrosis ($p=0.008$). There was no relationship between the presence of polymorphisms, type of food processing and disease severity (PMPLA3: $p=0.045$; TM6SF2: $p>0.05$). In conclusion, the prevalence of NAFLD in PHC is high, and the severity of the disease is estimated to be significant. About half of patients have PNPLA3 polymorphism risk. NAFLD assessment measures in PHC deserve to be encouraged.

Keywords: NAFLD. Polymorphism. Ultraprocessed food. PMPLA3. TM6SF2.

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), Brazil.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Caracterização da amostra..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 2 – Consumo alimentar **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 3 – Consumo alimentar conforme polimorfismo do gene PNPLA3..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 4 – Consumo alimentar conforme NFS nos pacientes com determinação do polimorfismo PNPLA3 **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 5 – Consumo alimentar conforme NFS nos pacientes com polimorfismo PNPLA3 CG e GG..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 6 – Consumo alimentar conforme o índice de massa corporal..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 7 – Consumo alimentar conforme polimorfismo TM6SF2 **Error! Bookmark not defined.**
- Tabela 8 – Consumo alimentar conforme NFS nos pacientes com polimorfismo TM6SF2 CT e TT **Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALEH	Associação Latino-Americana para o estudo do Fígado
ALT	Alanina-aminotransferase
APS	Atenção Primária em Saúde
AST	Aspartato-aminotransferase
CAP	do inglês, <i>Controlled attenuation parameter</i>
CC	Circunferência da cintura
CHC	Carcinoma hepatocelular
CT	Colesterol total
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
FLI	do inglês, <i>Fatty Liver Index</i>
GAPB	Guia Alimentar para a População Brasileira
GGT	Gamaglutamiltransferase
GLI	Glicose de jejum
HBV	Hepatite-B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Hepatite-C
HDL-c	HDL-colesterol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LDL-c	LDL-colesterol
NASH	<i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NFS	<i>NAFLD Fibrosis Score</i>
PNLA3	do inglês, <i>Patatin-like Phospholipase Domain-containing protein 3</i>
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RAS	Rede de Atenção à Saúde
SAPS	Serviço de Atenção Primária à Saúde
SM	Síndrome Metabólica
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TC	Triglicerídeos
TM6SF2	do inglês, <i>Transmembrane 6 superfamily member 2</i>
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	DHGNA	12
2.1.1	Aspectos epidemiológicos	12
2.1.2	Aspectos clínicos e fatores de risco	13
2.2	GENÉTICA E DHGNA.....	14
2.3	NÍVEL DE PROCESSAMENTO DOS ALIMENTOS	15
3	JUSTIFICATIVA.....	17
4	PERGUNTA DE PARTIDA.....	18
5	HIPÓTESES	19
6	OBJETIVOS	20
6.1	OBJETIVO GERAL.....	20
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
7	MÉTODO.....	21
7.1	CONSULTA CLÍNICA.....	21
7.2	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	22
7.3	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR.....	22
7.4	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS	23
7.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
7.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	24
8	RESULTADOS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
9	DISCUSSÃO	25
10	CONCLUSÃO	29
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de gordura em, pelo menos, 5% dos hepatócitos, sem a presença de consumo excessivo de álcool. O espectro da doença se estende desde a esteatose simples até a gordura no fígado acompanhada de inflamação e morte celular de hepatócitos, sendo assim denominada esteato-hepatite não alcoólica (NASH) (ESLAM; GEORGE, 2020).

A DHGNA é a patologia hepática crônica mais comum em todo o mundo, com prevalência crescente, afetando cerca de 25% da população geral, podendo progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), sendo considerada a causa de CHC de maior crescimento em candidatos a transplante de fígado. Além disso, a DHGNA aumenta o risco cardiovascular e também tem sido associada a maiores taxas de doença renal crônica (MAKRI; GOULAS; POLYZOS, 2020).

Conforme Huang, Behary e Zekry (2020), o aumento da incidência de DHGNA em todo o mundo é, em parte, impulsionado pelas taxas crescentes de obesidade e diabetes mellitus tipo II (DM2), que são fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM). Estudos têm mostrado a SM como um fator importante para seu desenvolvimento, sendo considerada a manifestação hepática da SM (GODOY-MATOS; SILVA JÚNIOR; VALÉRIO, 2020; ANANIA *et al.*, 2021).

A genética também tem se apresentado como fator importante para o desenvolvimento da doença. Estudos mostraram como o polimorfismo do gene *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* (PNPLA3) tem sido associado com um risco maior de desenvolvimento de esteato-hepatite, fibrose e CHC (LIU *et al.*, 2014).

O tratamento consiste na modificação do estilo de vida através da alimentação e prática de exercícios físicos. A dieta mediterrânea tem sido apontada como altamente recomendada, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (GEORGE *et al.*, 2018; PLAZ TORRES *et al.*, 2019). O Guia Alimentar da População Brasileira reforça esta afirmação com a ressalva de que “estas recomendações devem ser atribuídas menos a alimentos individuais e mais ao conjunto de alimentos que integram aqueles padrões e à forma como são preparados e consumidos”.

No entanto, para que a modificação do comportamento alimentar seja efetiva, os fatores culturais, familiares e econômicos devem ser levados em conta no

planejamento da dieta. A abordagem integral e personalizada em consulta nutricional que pode ser realizada em APS é um a ferramenta importante para a construção do elo de confiança entre o profissional de nutrição e o paciente para que em conjunto levantem os pontos a ser modificados tanto na alimentação quanto no comportamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DHGNA

2.1.1 Aspectos epidemiológicos

A incidência da doença pode ser apresentada através de diversos estudos realizados em diferentes populações. Um estudo retrospectivo, realizado em Seul, avaliou 11.448 indivíduos por 5 anos, documentando a incidência de DHGNA em 12% da população através do método diagnóstico de ultrassom (SUNG *et al.*, 2014). Sabe-se que a incidência global é de 25%, variando de acordo com o local: 25% na Europa, 30% na América do Sul, 25% na Ásia e 13% na África (13%) (YOUNOSSI, 2019).

O editorial da *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, publicado em outubro de 2021, relata o aumento da morbidade e mortalidade por doenças hepáticas no Reino Unido. A pesquisa, realizada pelos grupos que compõem a *Clinical Commissioning Groups* na Inglaterra e pela maioria dos grupos de saúde equivalentes no País de Gales, Escócia e Irlanda do Norte, demonstrou grande variabilidade nos protocolos para detecção da doença hepática, o que contribui para a falha na identificação e estadiamento dos pacientes.

Desde 1970, houve um aumento dramático das mortes por doença hepática em relação inversamente proporcional a outras causas, como acidente vascular cerebral, câncer e doenças cardíacas. Para além da doença hepática alcoólica, o aumento da prevalência de obesidade está levando a altas taxas de DHGNA e esteato-hepatite, inclusive em adultos jovens. Tudo aponta para a subestimação da carga de doença hepática no Reino Unido, ao mesmo tempo que exalta a importância da atenção primária em saúde (APS) como nível fundamental na rede de saúde para a detecção e manejo da doença hepática (LANCET, 2021).

Em um recente estudo, se concluiu que a prevalência global de DHGNA afeta particularmente a população com herança hispânica, especialmente os mexicanos. Isso pode ser explicado pela elevada prevalência de obesidade e SM no contexto de alta suscetibilidade genética. Os autores destacam que, no contexto de um país com uma prevalência tão alta e um sistema de saúde insuficiente como o México, deve ser enfatizada a triagem de pacientes com SM para DHGNA, visando prevenir complicações e diminuir a carga da doença, reforçando a ideia de que a APS tem

papel fundamental no diagnóstico, estadiamento do grau de fibrose e tratamento (VIDAL-CEVALLOS *et al.*, 2022).

2.1.2 Aspectos clínicos e fatores de risco

A DHGNA é uma doença complexa que deriva da relação entre fatores genéticos e ambientais, ocorrendo devido a processos metabólicos anormais em indivíduos geneticamente suscetíveis (CHALASANI *et al.*, 2018). O número de fatores de risco está diretamente relacionado a um aumento de risco de desenvolvimento da doença. Esse fato é mostrado no estudo de Yang *et al.* (2016), em que foi identificada a presença de, pelo menos, três fatores de risco metabólicos em 3,2%, 20% e 52% de pacientes com DHGNA leve, moderada e severa, respectivamente. Devido ao aumento do número de casos de DM2 e de indivíduos obesos, a DHGNA se tornou a doença crônica hepática mais comum em países em desenvolvimento (MAHADY; ADAMS, 2018).

A DHGNA pode ser categorizada como esteatose hepática (NAFL) ou NASH. Esteatose hepática é definida como a presença de $\geq 5\%$ nos hepatócitos sem a presença de lesão hepatocelular. Já na NASH, há a presença de gordura somada com lesão hepatocelular (balonização hepatocitária), podendo existir presença de fibrose ou não (CHALASANI *et al.*, 2018).

A partir de artigos que utilizaram como método o ensaio clínico randomizado, o estudo de metanálise apontou como principais fatores de risco associados ao aumento da prevalência de DHGNA a obesidade, ser do sexo masculino, idade avançada, etnia (por exemplo, Mexicanos-americanos têm maior prevalência de fígado gorduroso do que outros grupos étnicos), suscetibilidade genética (PNPLA3), hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito, baixo nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade, padrão de sono ruim e menor atividade física. A idade média dos indivíduos com DHGNA variou entre 40 e 60 anos. Nos estudos de seguimento, a idade média das pessoas com DHGNA variou entre 45 e 50 anos. Em um período médio de acompanhamento de 8 a 28 anos, foi observado que a presença de DHGNA aumentava a mortalidade a longo prazo em comparação com a população geral sem DHGNA (KOMOLAFE *et al.*, 2021).

Quanto à variabilidade da prevalência de DHGNA na população mundial, apesar de dados epidemiológicos envolvendo mais de 8 milhões de pessoas

estimarem uma prevalência global de DHGNA em torno de 25%, há grande variabilidade dependendo de como é feito o diagnóstico e da região do mundo considerada. Os autores ressaltam que as maiores prevalências foram observadas no Oriente Médio e na América do Sul (aproximadamente 30%). Nessas regiões, cerca de 60% das pessoas submetidas à biópsia hepática apresentaram NASH. De acordo com sua natureza metabólica, 42% dos indivíduos com DHGNA apresentavam SM; 69%, hiperlipidemia; 51%, obesidade; 39%, hipertensão; e 22%, diabetes (GODOY-MATOS; SILVA JÚNIOR; VALÉRIO, 2020).

Em uma revisão sistemática, pesquisadores encontraram que a probabilidade de desenvolvimento de DHGNA na sua forma grave em indivíduos portadores de DM2 é superior a duas vezes o risco quando comparado a grupos não diabéticos, mesmo com outros fatores predisponentes presentes. A obesidade também foi associada a um risco aumentado da doença, mas em menor grau que a DM2 (JARVIS *et al.*, 2020).

2.2 GENÉTICA E DHGNA

Como já foi determinado, a DHGNA possui diversos fatores para seu desenvolvimento e evolução. Os estudos atuais mostram cada vez mais o papel da genética na doença, em que diferentes genes podem estar envolvidos no desenvolvimento da DHGNA. Os principais genes cujos polimorfismos têm associação com a doença são o gene *transmembrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2) e o gene PNPLA3.

Um dos fatores genéticos mais importantes é o polimorfismo no gene PNPLA3. Um polimorfismo no gene PNPLA3 causa uma mutação missense em rs738409 C>G, onde ocorre erroneamente a substituição da citosina por guanosina e, conseqüentemente, a codificação incorreta da metionina ao invés da isoleucina na posição 148 (SALARI *et al.*, 2021).

O PNPLA3 é responsável por decodificar a adiponutrina, uma proteína expressa nos adipócitos e hepatócitos e com sua expressão predominantemente no tecido hepático dos humanos, onde atua sobre os triglicerídeos (TG), sobre a mobilização de gordura e no armazenamento dos lipídeos. O polimorfismo resulta na diminuição da hidrólise de TG nos hepatócitos, resultando no acúmulo de gordura no fígado, propiciando o desenvolvimento da doença hepática (HE *et al.*, 2010; BRUNT

et al., 2015). O gene PNPLA3 está relacionado também com a inflamação hepática, esteato-hepatite, fibrose e cirrose (SALARI *et al.*, 2021).

Um estudo realizado nos Estados Unidos, em que a prevalência de DHGNA foi superior à média entre populações de etnia hispânica, especialmente entre as de origem mexicana (33%), mesmo após ajuste para SM, sugere o envolvimento de mecanismos genéticos. Nesse trabalho foi identificado o domínio do PNPLA3, um gene expresso principalmente no fígado e tecido adiposo e que regula a lipólise no hepatócito. Um polimorfismo do gene PNPLA3 foi identificado em 2008 e associado ao aumento dos níveis de gordura hepática (VIDAL-CEVALLOS *et al.*, 2022).

O polimorfismo em TM6SF2, com mutação em rs58542926 C>T no códon E167K, também tem associação com a progressão da DHGNA. O polimorfismo acaba levando a uma perda funcional de TM6SF2, com consequente diminuição da secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (em inglês, VLDL - *very low density lipoproteins*) e um aumento no acúmulo de gordura hepática, aumentando o risco para DHGNA (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

2.3 NÍVEL DE PROCESSAMENTO DOS ALIMENTOS

Segundo o Guia Alimentar para a População Brasileira (GAPB), os alimentos podem ser classificados de acordo com seu nível de processamento, ou seja, o quanto o alimento *in natura* sofreu alteração física, química ou biológica com o objetivo de aumentar seu tempo de validade para consumo (BRASIL, 2014).

Alimentos *in natura* ou minimamente processados são obtidos através de plantas ou de animais sem que tenham sofrido qualquer alteração. Limpeza, remoção de partes não comestíveis, secagem, embalagem, pasteurização, resfriamento, congelamento, moagem e fermentação são exemplos de processos mínimos que transformam alimentos *in natura* em minimamente processados. No entanto, durante o processo, não há adição de sal, açúcar, óleos, gorduras ou outras substâncias ao alimento.

Os alimentos processados são fabricados pela indústria com a adição de sal, açúcar ou outra substância de uso culinário a alimentos *in natura*, para torná-los duráveis e mais agradáveis ao paladar. É recomendado limitar o consumo, pois a adição de sal e açúcar ao alimento acaba aumentando sua densidade calórica.

Por último, os alimentos ultraprocessados são formulações industriais feitas inteiramente ou majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos, derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários tipos de aditivos usados para dotar os produtos de propriedades sensoriais atraentes). É recomendado evitar esses tipos de alimentos, por serem nutricionalmente desbalanceados e favorecerem o consumo excessivo de calorias (BRASIL, 2014).

Diante das classificações dos tipos de processamento, o GAPB dita que a base da alimentação deve provir de alimentos *in natura*/minimamente processados, evitando ao máximo os alimentos processados e ultraprocessados (BRASIL, 2014).

Atualmente, o alto consumo de alimentos ultraprocessados tem sido associado com um aumento de alterações metabólicas e doenças crônicas, como obesidade, DM2, incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade (IVANCOVSKY-WAJCMAN *et al.*, 2021). Estudos reportam que uma dieta com alto consumo de carboidratos, especialmente os refinados, gorduras saturadas e bebidas com alto teor de açúcares tem sido associada com casos de DHGNA em adultos (MIRMIRAN *et al.*, 2017).

O tratamento para a DHGNA deve ser realizado a partir de intervenção de estilo de vida e uma dieta saudável e balanceada (CHALASANI *et al.*, 2018). A dieta mediterrânea vem sendo apontada como modelo a ser seguido para o tratamento da DHGNA. A dieta possui muitas variações, mas tem como base consumir diariamente frutas, legumes e vegetais e grãos não-refinados, além de reduzir o consumo de carne vermelha e alimentos açucarados (GOSAL *et al.*, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

Atualmente, são poucos os estudos de DHGNA voltados para APS. Considerando a crescente epidemia de obesidade e SM na população em geral, esse é um tema de crescente interesse e importância. É desconhecida a prevalência dessa doença em APS no Brasil, bem como sua relação com determinados fatores de risco, como o tipo de processamento dos alimentos e os determinantes genéticos.

4 PERGUNTA DE PARTIDA

1. Há relação entre o tipo de processamento dos alimentos e os polimorfismos genéticos na prevalência de DHGNA?

5 HIPÓTESES

5.1 HIPÓTESE NULA (H_0)

Não há relação entre o tipo de processamento dos alimentos, os polimorfismos genéticos, o risco para desenvolver DHGNA e sua prevalência entre a população atendida em APS.

5.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA(H_1)

Há relação entre o tipo de processamento dos alimentos, os polimorfismos genéticos, o risco para desenvolver DHGNA e sua prevalência entre a população atendida em APS.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência e a gravidade de DHGNA, por métodos não invasivos, em uma população geral atendida em APS.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Avaliar a prevalência de esteatose hepática através do *fatty liver index* (FLI) e a gravidade de DHGNA por NAFLD *Fibrosis Score* (NFS) em população geral atendida em APS;
- b. Avaliar o tipo de processamento dos alimentos (*in natura*/minimamente processados, processados e ultraprocessados) através de questionário de frequência alimentar (QFA) em população geral atendida em APS;
- c. Avaliar a presença de polimorfismos dos genes PNPLA-3 e TM6SF2 em população geral atendida em APS;
- d. Correlacionar a presença de esteatose hepática, o tipo de processamento de alimentos e os polimorfismos dos genes PNPLA-3 e TM6SF2 em população geral atendida em APS;
- e. Correlacionar a gravidade da DHGNA, aferida pelo NFS, com o tipo de processamento de alimentos e os polimorfismos dos genes PNPLA-3 e TM6SF2 em população geral atendida em APS.

7 MÉTODO

O estudo é de caráter transversal e realizado em formato prospectivo. Após uma pesquisa por pacientes que consultaram no período de janeiro a dezembro do ano de 2018 no Serviço de Atenção Primária à Saúde (SAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e não encaminhados à consulta com especialista, foram selecionados, de forma aleatória, através de um sorteio, por amostragem simples. Foram selecionados 350 indivíduos de ambos os sexos e maiores de 18 anos. O recrutamento foi feito através de telefonema entre junho de 2019 e fevereiro de 2020. Foram excluídos os pacientes que apresentaram uma ou mais das seguintes características: presença de anticorpos para hepatite-B (HBV) e hepatite-C (HCV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV); suspeita de esteatose secundária a uso de medicamentos (corticoides sistêmicos, quimioterápicos e imunossupressores, ácido valpróico, amiodarona, entre outros) ou por exposição laboral; doença inflamatória intestinal e/ou consumo excessivo de álcool, a saber, acima de 30 g/dia para homens e 20 g/dia para mulheres. Foi comparado o consumo alimentar com algumas variantes em estudo. O consumo alimentar foi aplicado através de um QFA adaptado de ELSA-Brasil (MOLINA *et al.*, 2013). Para detecção da DHGNA foi utilizado o FLI, um algoritmo baseado na CC, IMC, TG e GGT (HUANG *et al.*, 2015). – FRASE MOVIDA DA SEÇÃO RESULTADOS.

7.1 CONSULTA CLÍNICA

Todos os participantes realizaram uma consulta consistindo em: aplicação de (QFA), testes rápidos para HCV e HBV, avaliação antropométrica e entrega de uma orientação nutricional. Seguindo da consulta, os pacientes foram encaminhados para coleta de amostra de sangue para avaliação de TG, glicose de jejum (GLI), colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), aspartato-aminotransferase (AST), alanina-aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), albumina e plaquetas. Na prática de atividade física, foram considerados praticamente os pacientes que referiam prática de 150-300 minutos semanais com intensidade moderada, ou 75-150 minutos semanais em intensidade vigorosa (RINELLA; SANYAL, 2016).

7.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A avaliação antropométrica foi feita através das medições de peso e altura com uma balança de marca Líder, modelo P-200 C, capacidade de 200 kg e precisão 1,5 kg, estadiamento acoplado de 200 cm com precisão 1 mm. Para a circunferência da cintura (CC), foi utilizada para aferição uma fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 150 cm e divisão de 1 mm, no ponto médio entre o limite inferior da caixa torácica e da crista ilíaca, e a classificação foi realizada de acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO, 2016).

Para o diagnóstico de SM, foi considerado o valor ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, além de dois ou mais dos seguintes critérios: GLI ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM, TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento, pressão arterial sistólica ≥ 130 ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e HDL-c < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres (ABESO, 2016).

Quanto ao risco de esteatose hepática, foi utilizado o escore FLI, que considera os dados de CC, índice de massa corporal (IMC), TG e GGT. A pontuação varia de 0 a 100, sendo os resultados: < 30 exclui a presença de esteatose, enquanto um resultado ≥ 60 confirma a suspeita (FESTI *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2015). Para a avaliação de risco de fibrose hepática, foi utilizado o NFS, o qual considera as variáveis: idade, IMC, hiperglicemia, albumina, plaquetas, ALT e AST. A pontuação $\leq -1,455$ prevê ausência de fibrose avançada, enquanto que uma pontuação maior que 0,675 prevê presença de fibrose avançada (JARUVONGVANICH; WIJARNPREECHA; UNGPRASERT, 2017).

7.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Para avaliação do consumo alimentar, foi utilizado um QFA adaptado do ELSA-Brasil (MOLINA *et al.*, 2013) com 99 alimentos e adicionado um detalhamento de carnes. Para cada item, era questionada a frequência do consumo nos últimos 12 meses (de acordo com 8 opções de resposta: > 3 vezes/dia, 2–3 vezes/dia, 1 vez/dia, 5–6 vezes/semana, 2–4 vezes/semana, 1 vez/semana, e nunca/quase nunca) utilizando medidas padronizadas para tamanho de porções. Após o questionário,

todos os pacientes receberam orientações dietéticas para prevenção de esteatose hepática e incentivo a hábitos de vida saudáveis.

O consumo diário, em gramas, foi calculado multiplicando o número de porções vezes a gramatura da porção vezes a frequência diária de consumo (3 para “3 vezes/dia”, 2,5 para “2–3 vezes/dia”, 1 para “1 vez/dia”, 0,8 para “5–6 vezes/semana”, 0,4 para “2–4 vezes/semana”, 0,1 para “1 vez/semana”, 0,07 para “1–3 vezes/mês”, e 0 para “nunca/quase nunca”). Para cada um dos itens alimentares do QFA, participantes com o consumo acima do percentil 99 tiveram o valor do respectivo percentil 99 imputado. Para o consumo de macronutrientes, foi calculado multiplicando o consumo de alimentos em gramas pela composição em 100g estimada pela Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO). Em relação aos alimentos não disponíveis na TACO, foram utilizados os dados de nutrientes do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Essas análises foram conduzidas com o software SAS versão 9.4.

A avaliação da composição de macronutrientes e de nível de processamento dos alimentos foi realizada através da aplicação do QFA.

7.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Foram genotipados os SNPs de PNPLA3 e TM6SF2 de 320 pacientes. Amostras de DNA genômico foram extraídas de amostras de sangue utilizando o kit Wizard® Genomic DNA Purification (PROMEGA, USA). A análise de genotipagem dos SNPs foi realizada em cada amostra de DNA (20ng DNA, >10 ng/μL de concentração).

Uma sonda pré-projetada TaqMan foi comprada para a genotipagem de rs738409 (C_7241_10) e rs58542926 (C__89463510_10). A genotipagem foi realizada de acordo com o protocolo do fabricante.

7.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher

foram aplicados. Para complementar essas análises, o teste dos resíduos ajustados foi utilizado. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

7.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes que aceitaram foram convidados a comparecer ao Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, onde foram orientados a respeito do estudo. Os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram incluídos no estudo.

9 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a prevalência de DHGNA em APS é alta, sendo que em torno de 60% dos indivíduos com esteatose havia risco de fibrose hepática significativa. A média de idade dos pacientes foi de $58,0 \pm 13,5$ anos, sendo 71,8% mulheres. A prevalência de DHGNA ($FLI \geq 60$) foi de 39,7%. Em 59,6% dos casos, NFS indicou risco médio ou alto de fibrose. O alelo de risco G do gene PNPLA3 esteve presente em 53,6% dos pacientes; o alelo de risco T do gene TM6SF2, em 8,5% dos casos. Não houve relação entre a presença dos polimorfismos, o tipo de processamento dos alimentos e a gravidade da doença.

A amostra pesquisada foi extraída da população atendida em um ambulatório de APS, com dieta/consumo alimentar analisados através de QFA, exames laboratoriais e avaliação antropométrica. Não foram encontrados trabalhos semelhantes ao presente estudo durante o levantamento de referências que analisem o tema sob a ótica abordada aqui, tornando este o pioneiro até o momento. A análise da prevalência de DHGNA foi realizada pelo FLI, um método não invasivo o qual utiliza valores de TG, IMC, GGT e CC. Além de sua praticidade e alta acurácia, o FLI se mostra como uma boa ferramenta para detecção e seleção de possíveis pacientes com DHGNA, funcionando como um método de triagem para pacientes com possível caso de esteatose, direcionando esses para métodos de diagnósticos mais específicos, como a ultrassonografia (US) (DIAS *et al.*, 2019). Estudos analisaram a eficácia da US na detecção da doença como um método válido, por ser não-invasivo, de baixo custo e fácil interpretação clínica; no entanto, também frisam suas limitações, como baixa sensibilidade na presença de esteatose abaixo de 20%, sua incapacidade de diferenciar esteatose de esteato-hepatite, sua limitação quanto ao seu uso em pacientes obesos (YANG *et al.*, 2019; KHOV; SHARMA; RILEY, 2014). Outro método existente para detecção de DHGNA seria o *Controlled attenuation parameter* (CAP), o qual avalia a esteatose hepática de forma quantitativa e inclui a vantagem de estar associado à elastografia transitória, que mede a dureza hepática. No entanto, é difícil a avaliação pela elastografia em pacientes obesos e com ascite (PU *et al.*, 2019; PARENTE, 2020).

Todos os métodos alternativos ao FLI citados são métodos diagnósticos. Na APS, o principal objetivo é realizar um rastreio de possíveis casos de esteatose, direcionando esses para métodos mais específicos para que a doença seja detectada

e tratada cedo. Uma *guideline* criada pela Associação Latino-Americana Para o Estudo do Fígado (ALEH) possui um guia de como dar seguimento para os pacientes com detecção da DHGNA. Assim, parece justificável que a avaliação desses pacientes tenha sido realizada de forma não-invasiva (ARAB *et al.*, 2020).

A prevalência de SM e obesidade na população brasileira vem aumentando. Segundo levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2020, o número de pessoas obesas mais que dobrou no país entre 2003 e 2019. Esse avanço também é registrado nos demais países americanos, Ásia, Oriente Médio e Europa (VIDAL-CEVALLOS *et al.*, 2022; MAKRI; GOULAS; POLYZOS, 2020; HUANG; BEHARY; ZEKRY, 2020; WONG; CHAN, 2021; PONTE *et al.*, 2020). Esse cenário está correlacionado com o alto índice de DHGNA, pois esta é considerada a manifestação hepática da SM, além da obesidade agir como um fator para seu desenvolvimento (GODOY-MATOS; SILVA JÚNIOR; VALÉRIO, 2020; ANANIA *et al.*, 2021).

Com relação à idade, o aumento da prevalência da doença na população mais velha pode ser explicado para além da genética, pelos anos de consumo de uma dieta rica em alimentos ultraprocessados que acarreta dislipidemia, obesidade e SM. Por outro lado, crianças têm sido expostas a alimentos ultraprocessados desde tenra idade. Esse fator, aliado ao sedentarismo, pode modificar significativamente o perfil epidemiológico da DHGNA em pouco tempo, visto que hoje já se trata obesidade, hipertensão e dislipidemias na infância e adolescência.

Quanto à acurácia dos dados com relação ao consumo de alimentos ultraprocessados pelos indivíduos da amostra, pode ter havido limitação na coleta de informações, já que o QFA não é direcionado para este aspecto específico e não houve qualquer tipo de inferência do entrevistador sobre o entrevistado durante a coleta das informações. É sabido que os pacientes tendem a omitir o consumo de certos alimentos por receio de julgamento do profissional frente ao conceito de dieta saudável. Por se tratar de um recordatório, pode haver esquecimento no relato referente ao consumo.

A alimentação impacta no desenvolvimento da DHGNA. A pesquisa demonstrou que os pacientes que apresentaram polimorfismo, mas tinham baixo risco de desenvolver fibrose hepática, possuíam uma dieta mais rica em alimentos *in natura*/minimamente processados.

A literatura defende como exame padrão-ouro para a detecção/diagnóstico de DHGNA a biópsia hepática, capaz de avaliar o grau de fibrose. No entanto, trata-se de um procedimento invasivo que demanda acesso a ambulatório especializado e assistência hospitalar de média complexidade.

A elastografia, exame não invasivo realizado a nível ambulatorial, embora com algumas limitações para sua utilização quanto às condições clínicas do paciente (obesidade, ascite), como já comentado anteriormente, e necessidade de melhorar a acurácia associando outros escores biomarcadores, como o Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI) e o score de fibrose (FIB-4), também poderia beneficiar esses pacientes (PARENTE, 2020; BRASIL, 2019).

Comparando os dois métodos de avaliação, embora invasiva e de maior custo, a biópsia hepática é o exame diagnóstico mais adequado para a detecção e estadiamento da DHGNA, pois não depende de exames diagnósticos complementares e permite a análise histológica do tecido hepático, oferecendo um diagnóstico preciso.

No entanto, não há protocolo específico para identificação, rastreamento e estadiamento de DHGNA como política pública. Ambos os procedimentos são vinculados, no Sistema Único de Saúde (SUS), ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C Crônica, e, portanto, não disponíveis para diagnóstico/avaliação de DHGNA. Na APS, a porta de acesso ao sistema de saúde brasileiro, os profissionais também não são capacitados para identificar os sinais e sintomas de alerta para rastreamento de DHGNA. Assim, esses indivíduos passam despercebidos e somente são identificados, quando o são, em estágio mais avançado da doença. Mesmo em ambulatórios especializados, a atenção dos profissionais é voltada para rastreamento de casos de hepatite crônica, assim, a detecção de DHGNA geralmente é um achado eventual na realização da US para o rastreamento/estadiamento das hepatites virais ou alcoólicas. Nesse caso, o avanço da investigação depende da perspicácia do profissional médico em evoluir a investigação para além do protocolo das hepatites.

Quanto à relação entre os fatores genéticos/polimorfismo e DHGNA, autores no Brasil e no exterior apontam a estreita ligação entre o gene PNPLA3, o conteúdo gorduroso hepático e o grau de gravidade da doença e piora do prognóstico (PONTE *et al.*, 2020; GONÇALVES *et al.*, 2021.)

Quanto ao TM6SF2, optou-se por não realizar comparações com as variáveis do estudo, pois seu percentual do gene T foi muito baixo. Oliveira *et al.* (2021) e Lisboa *et al.* (2020) obtiveram a mesma baixa prevalência do alelo T, o qual está relacionado a um risco elevado de fibrose.

10 CONCLUSÃO

A prevalência de DHGNA estimada pelo FLI, em uma população de 330 indivíduos, foi de aproximadamente 40% (39,7%). A gravidade estimada por NFS em pacientes atendidos em APS foi de aproximadamente 9% (9,2%).

Houve um alto consumo de alimentos *in natura*/minimamente processados entre os pacientes com baixo risco para fibrose hepática no polimorfismo PNPLA3. Os polimorfismos de risco do gene PNPLA3 foram de aproximadamente 44% (44,4) para o gene CG, e de aproximadamente 9% (9,2) para o gene GG.

Foi confirmada a hipótese que associa o maior consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados com o menor risco para fibrose na DHGNA em pacientes com polimorfismos genéticos de risco.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A APS, por ser a porta de entrada da Rede de Atenção à Saúde (RAS), deve ser aparelhada na utilização das tecnologias em saúde, através do treinamento dos seus profissionais de ponta e criação de protocolos para atuar na prevenção e auxiliar na detecção de indivíduos suscetíveis, testagem e estadiamento quando necessário.

Faz-se necessária a inclusão de protocolo de rastreamento e diagnóstico de portadores de DHGNA que englobe a APS, frente ao aumento da obesidade e SM na população.

A conscientização da população através de ações em escolas, empresas e dentro da própria APS pode também contribuir para a adoção de hábitos alimentares mais saudáveis.

As políticas públicas do Ministério da Saúde já existentes, como o HIPERDIA, que focam na prevenção, tratamento e acompanhamento de pacientes hipertensos e diabéticos, poderia investir na conscientização e controle da SM, atuando na redução desse fator predisponente da DHGNA.

Para além da forma física, melhorar a qualidade da alimentação e aumentar o nível de atividade de crianças, adolescentes e adultos é o caminho para diminuir a incidência, morbidade e mortalidade por DHGNA na população.

A utilização de US em APS, QFA específica para a DHGNA, e medidas educativas na população acerca da importância do consumo de alimentos *in natura*/minimamente processados são algumas ações que facilitariam não só a prevenção, mas também a detecção de pacientes de risco.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA – ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo, SP: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- ANANIA, Frank A. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: current thinking from the division of hepatology and nutrition at the food and drug administration. **Hepatology**, v. 73, n. 5, p. 2023-2027, 2021. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.31687>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- ARAB, Juan Pablo *et al.* Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Annals of Hepatology**, v. 19, n. 6, p. 674-690, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031970/>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2e_d.pdf. Acesso em: 27 abr. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. e. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- BRUNT, Elizabeth M. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188459/>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- CHALASANI, Naga *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, 2018. Disponível em: Acesso em: 27 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/>. Acesso em: 27 abr. 2022.
- DIAS, Nilles Benjamim da Silva. **Estudo da relação entre o Fatty Liver Index e o diagnóstico ultrassonográfico de doença hepática gordurosa não alcoólica**. 2019. 38 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre, 2019. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/14980/2/Nilles_Benjamim_Silva_Dias.pdf. Acesso em: 27 abr. 2022.
- ESLAM, Mohammed; GEORGE, Jacob. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. **Nature reviews Gastroenterology &**

hepatology, v. 17, n. 1, p. 40-52, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641249/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

FESTI, Davide *et al.* the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 392-400, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278163/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

GODOY-MATOS, Amélio F.; SILVA JÚNIOR, Wellington S.; VALERIO, Cynthia M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 1-20, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684985/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

GONÇALVES, Beatriz Cunha *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7036-e7036, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e7036.2021>. Acesso em: 27 abr. 2022.

GEORGE, Elena S. *et al.* Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **Advances in nutrition**, v. 9, n. 1, p. 30-40, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438460/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

GOSAL, Harpreet *et al.* The significance of the Mediterranean diet in the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. **Cureus**, v. 13, n. 6, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277236/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

HE, Shaoqing *et al.* A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 9, p. 6706-6715, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034933/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

HUANG, Tony; BEHARY, Jason; ZEKRY, Amany. Non-alcoholic fatty liver disease: A review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. **Internal medicine journal**, v. 50, n. 9, p. 1038-1047, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760676/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

HUANG, Xiaolin *et al.* Validation of the fatty liver index for nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese. **Medicine**, v. 94, n. 40, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448014/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>. Acesso em: 27 abr. 2022.

IVANCOVSKY-WAJCMAN, Dana *et al.* Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 41, n. 11, p. 2635-2645, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174011/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

JARUVONGVANICH, Veeravich; WIJARNPREECHA, Karn; UNGPRASERT, Patompong. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, v. 41, n. 6, p. 629-634, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716600/>, Acesso em: 27 abr. 2022.

JARVIS, Helen *et al.* Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. **PLoS medicine**, v. 17, n. 4, p. e1003100, 2020. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003100>.

Acesso em: 27 abr. 2022.

KHOV, Nancy; SHARMA, Amol; RILEY, Thomas R. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 22, p. 6821-5, 2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944472/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

KOMOLAFE, Oluyemi *et al.* Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.7, n. 7, p. CD013157, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280304/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

LISBOA, Quelson Coelho *et al.* PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease. **World journal of hepatology**, v. 12, n. 10, p. 792, 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643213/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

LIU, Y-L *et al.* Carriage of the PNPLA3 rs738409 C> G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 1, p. 75-81, 2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607626/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MAHADY, Suzanne E.; ADAMS, Leon A. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Australia. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 33, suppl. 1, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851153/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MAKRI, Evangelia; GOULAS, Antonis; POLYZOS, Stergios A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Archives of medical research**, v. 52, n. 1, p. 25-37, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334622/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MIRMIRAN, Parvin *et al.* Relationship between diet and non-alcoholic fatty liver disease: a review article. **Iranian journal of public health**, v. 46, n. 8, p. 1007-17, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894701/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MOLINA, Maria del Carmen Bisi *et al.* Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 379-389, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/vmDrvMgFYhPdSRKV6NjrVQF/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

OLIVEIRA, Arthur Ivan N. *et al.* The role of PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms on liver fibrosis and metabolic abnormalities in Brazilian patients with chronic hepatitis C. **BMC gastroenterology**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01654-3>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PARENTE, Daniella Braz. Imaging methods in the assessment of nonalcoholic fatty liver disease. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. IX-X, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/B7h8RVfxKJHqWrNqJL7Sv5v/?lang=en>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PLAZ TORRES, Maria Corina *et al.* Mediterranean diet and NAFLD: What we know and questions that still need to be answered. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2971-85, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6949938/#!po=1.11111>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PONTE, Isabelle Meneses da *et al.* Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 1077-1093, 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/6855>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PU, Ke *et al.* Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30961539/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

RINELLA, Mary E.; SANYAL, Arun J. Management of NAFLD: a stage-based approach. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 4, p. 196-205, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907882/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SALARI, Nader *et al.* Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00789-4>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SUNG, Ki-Chul; WILD, Sarah H.; BYRNE, Christopher D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. **Journal of hepatology**, v. 60, n. 5, p. 1040-1045, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445219/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

THE LANCET GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY. The lottery of primary care for liver disease. **The lancet. Gastroenterology & hepatology**, v. 6, n. 10, p. 771, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509188/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

VIDAL-CEVALLOS, Paulina *et al.* Epidemiological and Genetic Aspects of NAFLD and NASH in Mexico. **Clinical Liver Disease**, v. 19, n. 2, p. 68, 2022. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.1167>. Acesso em: 27 abr. 2022.

WONG, Wei-Kei; CHAN, Wah-Kheong. Nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. **Clinical therapeutics**, v. 43, n. 3, p. 473-499, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291821000114>. Acesso em: 27 abr. 2022.

YANG, Kuen Cheh *et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome independently of central obesity and insulin resistance. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887873/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

YANG, Kuen Cheh *et al.* Ultrasound imaging in nonalcoholic liver disease: current applications and future developments. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 9, n. 4, p. 546-51, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511724/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

YOUNOSSI, Zobair M. Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective. **Journal of hepatology**, v. 70, n. 3, p. 531-544, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414863/>. Acesso em: 27 abr. 2022.