

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM  
GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA PROJETO DE PESQUISA

Márcia da Silva Vargas

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA NA  
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: ALTO RISCO E BAIXO  
DIAGNÓSTICO

Porto Alegre

2022

**Márcia da Silva Vargas**

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA NA  
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: ALTO RISCO E BAIXO  
DIAGNÓSTICO

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós- Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

**Orientador: Prof. Dvora Joveleviths**

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Vargas, Márcia da Silva  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA NA ATENÇÃO  
PRIMÁRIA À SAÚDE: ALTO RISCO E BAIXO DIAGNÓSTICO /  
Márcia da Silva Vargas. -- 2022.  
85 f.  
Orientador: Dvora Joveleviths.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e  
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Síndrome Metabólica. 2. Doença Hepática  
Gordurosa Não Alcoólica. 3. Atenção Primária. I.  
Joveleviths, Dvora, orient. II. Título.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT .....	11
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
1.1 SÍNDROME METABÓLICA .....	12
1.2 ESTEATOSE.....	15
1.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA).....	17
1.3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.3.2 DEFINIÇÃO DE DHGNA.....	19
1.3.2.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA (DHGM).....	22
1.3.2.1 EHNA/NASH .....	24
1.3.2.2 FATORES DE RISCO E A DHGM.....	26
1.3.2.3 DIABETES TIPO 2 .....	27
1.3.2.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	29
1.3.2.5 DISLIPIDEMIA .....	29
1.3.2.6 OBESIDADE.....	30
1.3.2.7 DOENÇA CARDIOVASCULAR E DHGM .....	34
1.3.2.8 DIAGNÓSTICO DA DHGM .....	36
1.3.4 ATENÇÃO PRIMÁRIA E DHGNA.....	43
2 JUSTIFICATIVA .....	48
3 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA.....	49
4 HIPÓTESE .....	49
5 OBJETIVOS .....	49
5.1 OBJETIVO GERAL.....	49
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	49
6 POPULAÇÃO E MÉTODO.....	50
6.1 DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO .....	51
6.1.2 EXAMES LABORATORIAIS.....	52
6.1.3 EXAMES DE IMAGEM.....	53
6.1.4 MARCADORES NÃO INVASIVOS: APRI E FIB-4 .....	53
6.1.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	54

6.1.6 DELINEAMENTO.....	54
6.1.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	54
ARTIGO .....	56
7 CONCLUSÕES DA TESE.....	69
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72
ANEXOS .....	79
ANEXO A - SOLICITAÇÃO DE DADOS DO PRONTUÁRIO ELETRÔNICO DOS PACIENTES.....	79
ANEXO B - PROCESSAMENTO DA <i>QUERY</i> .....	82
ANEXO C - FORMATO DOS LAUDOS DOS EXAMES DE IMAGEM .....	84

## DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Venho de uma família pequena e simples, meus pais são falecidos e meus irmãos não moram aqui. Sempre gostei de estudar, o que facilitou minha jornada, mas para chegar onde estou hoje, precisei de muita dedicação. Devo minha formação, assim como meus princípios, aos meus pais, que muito me ensinaram, principalmente a ser uma mulher independente. A eles serei eternamente grata!

Sou nutricionista clínica contratada há 11 anos no HCPA, local onde conheci a professora Dvora. Lembro dela no nosso primeiro encontro, de papel e caneta, anotando todas as minhas respostas da nossa conversa. Mal a gente sabia o que estava por vir...

De lá para cá, muita coisa aconteceu, me separei de um casamento de 30 anos, meu ex-marido faleceu, precisei fazer uma histerectomia e veio a pandemia. Na pandemia fui designada a atender na UTI COVID, fiquei sobrecarregada de trabalho, então nossos encontros aconteciam aos finais de semana, muitas vezes domingo pela manhã. Em um desses encontros, eu comecei com uma tosse seca, que foi evoluindo com o decorrer do tempo, até que eu não conseguia mais conversar com a professora Dvora, pois só tossia. Meu diagnóstico inicial foi de asma, mas fui piorando muito. Num sábado pela manhã a professora me ligou e disse: 'Márcia, estou preocupada contigo, tu estás muito sozinha e tua tosse está pior. Tenho uma amiga que é pneumologista, já marquei uma consulta para ti hoje às 16h'. E assim eu descobri que peguei uma bactéria GMR na UTI, provavelmente devido a um quadro alérgico que comprometeu minha imunidade pós vacina Coronavac (1º e 2º doses). Parei na emergência do HCPA de cadeira de rodas, com duas costelas fraturadas pela tosse. Portanto devo parte da minha vida à professora Dvora, não fosse por ela, o que seria de mim? E não paramos aí, pois ela foi incansável comigo. Nos dias mais difíceis, aqueles que a gente tem vontade de desistir, sempre surge ela com uma luz indescritível, que me faz mudar de opinião com poucas e sábias

palavras. Uma vez me ligou da Austrália, apenas para me dizer: ‘Márcia, tu vai conseguir’. Como não amar a professora Dvora? Impossível! O meu agradecimento infinito será a ela!

Agradeço também a todos aqueles que cruzaram meu caminho no decorrer desse percurso, alguns por mais tempo, outros por menos, mas todos foram importantes e me ensinaram algo.

Aos meus amigos mais próximos, obrigada por compreender que nem sempre eu pude estar presente.

Agradeço aos professores que tive, em especial o professor Mário Reis, que me permitiu a realização deste trabalho.

Dedico esse trabalho, assim como o de toda a minha vida, à minha amada filha Bruna. Quero que ela veja e entenda, que não é fácil, mas é possível vencer. Para isso é preciso foco, determinação, humildade e em especial integridade. Honrar o que se diz e cumprir tarefas - se você se comprometeu domingo às 8h da manhã, faça! Esse é o caminho que eu conheço e certamente colherei os frutos da minha dedicação. Mas se minhas atitudes serviram de algum aprendizado à minha filha, como me ver abrir mão de participar de almoços ou jantares, festas (passei meus últimos Carnavais com a professora Dvora) entre outros convites que recebi no decorrer desses anos, para estudar, já me sinto realizada.

Encerro um ciclo com a sensação de dever cumprido, pronta a novos desafios que a vida me trará. Obrigada meu Deus, por tanto!

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.*

*Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”.*

*Antoine de Saint-Exupéry*

## Lista de abreviaturas

*AACE/ACE*: American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology  
*AGL*: Ácido graxo Livre  
*AGS*: Ácido Graxo Saturado  
*ALT*: Alanina aminotransferase  
*APRI*: Índice de Relação Aspartato aminotransferase sobre Plaquetas  
*APS*: Atenção Primária à Saúde  
*AST*: Aspartato Aminotransferase  
*AUROC*: Curva Característica de Operação do Receptor  
*CA*: Circunferência Abdominal  
*DCNTs*: Doenças Crônicas não Transmissíveis  
*DCV*: Doença Cardiovascular  
*DHG*: Doença Hepática Gordurosa  
*DHGM*: Doença hepática gordurosa metabólica  
*DHGNA*: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica  
*DHNA*: Doença Hepática Não Alcoólica  
*DM2*: Diabetes Melitus tipo 2  
*DNL*: Lipogênese de Novo  
*EGIR*: The European Group for Study of Insulin Resistance  
*EHA*: Esteatohepatite Alcoólica  
*EHNA*: Esteatohepatite não Alcoólica  
*FA*: Fibrose Avançada  
*FFA*: Ácido Graxo Livre  
*FGP*: Glicose Plasmática de Jejum  
*FIB-4*: Índice de fibrose - 4  
*FLP*: Doença Hepática Gordurosa  
*HCC*: Carcinoma Hepatocelular  
*HCPA*: Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
*HCV*: Vírus da Hepatite C  
*HDL-C*: Lipoproteína de alta densidade  
*HGP*: Glicose Hepática  
*HS*: Esteatose Hepática  
*IAATs*: Triglicerídeos nos tecidos adiposos subcutâneos e intra-abdominais  
*IDF*: International Diabetes Federation  
*IHTG*: Triglicerídeo intra-hepático  
*IHTG*: Triglicerídeos Intra-hepáticos  
*IL-6*: Interleucina 6  
*IMC*: Índice de Massa Corporal  
*LDL*: Lipoproteína de Baixa Densidade  
*MHO*: Obesidade Metabolicamente Saudável  
*MUFAs*: Monounsaturated Fatty Acids  
*MUNW*: Metabolically Unhealthy Normal Weight  
*MUO*: Obesidade Metabolicamente Insalubre  
*NASH*: Esteatohepatite Não-alcoólica  
*NCEP*: National Cholesterol Education Program  
*NCEP-ATP III*: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III  
*NEFA*: Ácidos Graxos Não Esterificados



NFS: Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score

OMS: Organização Mundial da Saúde

RI: Resistência à Insulina

RM: Ressonância Magnética

SM: Síndrome metabólica

TC: Tomografia Computadorizada

TG: Triglicerídeos

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral-Alfa

TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose

US: Ultrassonografia

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VPN: Valor Preditivo Negativo

## RESUMO

**Introdução:** A doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) está associada a distúrbios como obesidade, diabetes e dislipidemia, e atualmente é reconhecida como a hepatopatia mais comum em todo o mundo, acometendo em torno de 25% da população. Recentemente tem sido discutida a implementação de políticas de saúde pública para a sua detecção precoce. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de fatores de risco na atenção primária à saúde (APS), estimando a presença de DHGM. **População e Método:** Análise retrospectiva de todos os prontuários eletrônicos de pacientes atendidos em APS em uma microrregião de uma capital do sul do Brasil no período de 1 de janeiro de 2015 a 18 de março de 2018. Foram coletados dados demográficos, clínico-farmacológicos, laboratoriais e de imagem para avaliar os perfis glicêmico, lipídico e hepático, bem como a presença da síndrome metabólica (SM). A estimativa da fibrose hepática foi feita pelo escore FIB-4. **Resultados:** Foram avaliados 12.054 pacientes, 65,4% mulheres, com média de idade de 55,3 anos. Desses, 34,3% eram hipertensos, 40,8%, dislipidêmicos e 12,2%, diabéticos. Dentre os 8533 pacientes com exame disponível, glicemia foi > 100 mg/dL em 34,5% e a hemoglobina glicada foi superior a 5,7% em 51,5%. Colesterol total foi solicitado em 5137 casos e níveis > 200mg/dL ocorreram em 40,8%, triglicerídeos foram em 7401 e níveis > 150mg/dL foram descritos em 32,1% da população. Peso e altura foram descritos em 10,7% das consultas, sendo que em 77% dos casos o IMC detectou sobrepeso ou obesidade. Dos 5605 com ALT disponível, em 16,8% das vezes ela estava alterada. Exames de imagem foram solicitados em 12,6% da amostra. Conforme cálculo do escore FIB-4 realizado em 4.022 pacientes, em torno de 5% estavam sob risco de apresentar fibrose avançada e/ou cirrose. **Conclusão:** É alta a prevalência de fatores de risco para DHGM em APS. O FIB-4 com o ponto de corte de 2,67, associado às elevadas taxas de risco metabólico, indicam que há chance significativa de hepatopatia severa nesta população e corrobora a ideia de que a doença não é percebida adequadamente na porta de entrada do sistema de saúde, do mesmo modo que, mais da metade da população avaliada pelo FIB-4 se beneficiaria do tratamento em APS. Esses achados reforçam serem necessárias capacitações dos profissionais de saúde e protocolos clínicos voltados para estes serviços.

**Palavras-chaves:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; atenção primária; síndrome metabólica

## ABSTRACT

**Introduction:** Nonalcoholic Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), such as obesity, diabetes and dyslipidemia is the most common liver disease worldwide, affecting approximately 25% of the population. Recently the implementation of public health policies to detect it has been discussed. **Objective:** To assess the prevalence of risk factors in primary health care (PHC), estimating the presence of MAFLD. **Population and Method:** Retrospective analysis of all electronic records of patients seen in PHC in a microregion of a capital in the south of Brazil during the period from January 1, 2015 to March 18, 2018. Demographic, clinical-pharmacological, laboratory and imaging data were collected to evaluate the glycemic, lipidic and hepatic profiles, as well metabolic syndrome (MS). Liver fibrosis was estimated by score FIB-4. **Results:** 12,054 patients, were assessed, 65.4% women, with a mean age of 55.3 years. Of these, 34.3% were hypertensive, 40.8%, dyslipidemic and 12.2%, diabetic. Among the 8,533 patients with available tests, glycemia was > 100 mg/dL in 34.5% and glycated hemoglobin was higher than 5.7% in 51.5%. Total cholesterol was requested in 5,137 cases and levels > 200mg/dL occurred in 40.8%, while triglycerides were in 7,401 and levels > 150mg/dL were described in 32.1% of the population. Weight and height were described in only 10.7% of the consultations, and in 77% of the cases the BMI detected overweight or obesity. Of the 5,605 with ALT available, 16.8% of the times there were changes. Imaging exams were requested for 12.6% of the sample. According to the calculation of the FIB-4 score performed in 4,022 patients, around 5% were at risk of presenting advanced fibrosis and/or cirrhosis. **Conclusion:** There is a high prevalence of risk factors for MAFLD in PHC. FIB-4, with the cutoff point of 2.67 associated with high rates of metabolic risk indicates that there is a significant chance of severe liver disease in this population and corroborates the idea that the disease is not adequately perceived at the point of entry to the system, and that likewise, more than half the population assessed by FIB-4 will benefit from treatment in primary health care. These findings support the fact that it is necessary to train health care professionals and to have clinical protocols for these services.

**Key-words:** Nonalcoholic fatty liver disease; primary care; metabolic risk.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Síndrome Metabólica

Embora a determinação da prevalência exata da SM ainda seja um desafio, estudos epidemiológicos sugerem sua presença em mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo, e o valor está em constante escalada, dadas as modificações de estilo de vida secundárias à urbanização na sociedade moderna (KAO e HUANG, 2021).

O processo de resistência à insulina (RI) envolve diminuição na disposição de glicose nos tecidos periféricos, aumento da produção hepática de glicose, dano funcional às células  $\beta$  pancreáticas e diminuição na massa dessas células. A causa deste último ainda está em investigação, no entanto, as evidências disponíveis sugerem que a hiperglicemia induz a morte celular por apoptose (SILVA FIGUEIREDO et al., 2018). No momento do consumo exacerbado de calorias que excede a demanda metabólica de energia, os ácidos graxos saturados (AGS) e os níveis de glicose, aumentam no sangue, posteriormente sendo convertidos em triglicerídeos (TG). Então, os TGs são armazenados no tecido adiposo sob forma de gordura visceral. Os adipócitos liberam ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  que podem promover a RI (WELTY et al., 2016), uma vez que esse efeito é observado em paralelo com baixos níveis plasmáticos de insulina, um hormônio que previne a lipólise. Sob condições de RI, o efeito contra-regulador da insulina não ocorre e a lipólise no tecido adiposo aumenta os níveis circulantes de ácidos graxos não esterificados (SILVA FIGUEIREDO et al., 2018).

Adipocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos não esterificados derivados do tecido adiposo também danificam o fígado: aumentam a gliconeogênese, impedindo o efeito inibitório da insulina nessa via metabólica, estimulando a lipogênese (BROWN e GOLDSTEIN, 2008). Aumento da oferta de ácidos graxos não essenciais e lipogênese no fígado levam a Doença

Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) e aumento da síntese e liberação de lipoproteína (VLDL), favorecendo o processo de aterogênese (CHOI E GINSBERG, 2011).

### **Critérios para Síndrome Metabólica**

Com o objetivo de superar os problemas relacionados à definição da SM e facilitar as investigações clínicas e epidemiológicas, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1999, propôs o primeiro critério diagnóstico para a SM com a avaliação da resistência à insulina ou de evidência de distúrbio do metabolismo da glicose, tipificando DM2 como obrigatória na SM, em adição à determinação do índice de massa corpórea (IMC) para avaliação da obesidade e da dislipidemia (ALBERTI, 1999). Em 1999, o EGIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) propôs uma nova definição com a substituição da análise da resistência à insulina pela dosagem de insulina de jejum, excluindo microalbuminúria como um dos componentes da SM, incluindo a obesidade avaliada pela circunferência abdominal; e adotando a glicemia de jejum para medir a intolerância à glicose. Em 2001, nos Estados Unidos, o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) propôs uma nova definição para SM que não incluía a DM2 como obrigatória, mas como um dos fatores de risco para SM, propondo como critério a ocorrência conjunta de pelo menos três de cinco componentes indicados (FREITAS et al., 2008). Em 2015, a Sociedade Brasileira de Cardiologia sugeriu critérios do NCEP-ATP III como adequados para o diagnóstico da SM.

Em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology* (AACE/ACE) sugeriu a inclusão de testes de tolerância à glicose no diagnóstico, assim como a diferenciação do risco de acordo com características específicas, tais como o uso de IMC e circunferência abdominal (CA) acompanhados do julgamento clínico para o diagnóstico da SM (OGEDENGBE E EZEANI, 2014). Em 2005, a *International Diabetes*

*Federation* (IDF) propôs a unificação dos critérios diagnósticos existentes considerando a presença de obesidade central obrigatória, avaliada pela CA, ocorrendo juntamente à presença de mais dois fatores de risco (JUNIOR, 2009). Em 2017, a Sociedade Brasileira de Diabetes apoiou o uso do critério da IDF para o diagnóstico da SM, inclusive com adaptações para o diagnóstico para menores de 18 anos por possuírem valores de referências ainda não consensuais.

De maneira geral, a SM, conforme os critérios estabelecidos da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATPIII) e recomendados pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I - DBSM), foi definida pela presença de no mínimo, três alterações, sendo estas: glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dL}$ ; pressão arterial  $\geq 130/85\text{mmHg}$ ; triglicerídeos  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; HDL -colesterol  $< 40\text{mg/dL}$  para homens e  $< 50\text{mg/dL}$  para mulheres; circunferência abdominal  $> 102\text{cm}$  para homens e  $> 88\text{cm}$  para mulheres (NEVES et al., 2019).

Com a elevação da incidência de excesso de peso e de SM na população em geral, a expressão da doença hepática dessa síndrome é a Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA), a qual vem se tornando um grave problema de saúde pública (FAN e CAO, 2013). Por estar associada à dislipidemia, obesidade e resistência à insulina, que são as principais características da SM, a DHGNA e a SM são frequentemente vistos no mesmo indivíduo, enquanto a resistência à insulina provavelmente é um evento chave que os une (ZHANG et al., 2014). É relatado que quase 90% dos pacientes com DHGNA tem mais de um componente da SM. Sob o ponto de vista epidemiológico, a SM é responsável pelo aumento da mortalidade geral e cardiovascular estimada em 1,5 vezes e 2,5 vezes, respectivamente (ADAMS et al., 2005). A DHGNA está comumente associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2, à dislipidemia e à resistência à insulina, de tal forma que aproximadamente 90% dos pacientes afetados apresentam pelo menos um dos componentes da SM (ZHANG et al., 2014). Os

pacientes com DHGNA exibem uma maior taxa de mortalidade do que a população em geral (ADAMS et al., 2005).

Critérios da WHO, da IDF e do NCEP-ATP III e EGIR para diagnóstico de SM em adultos:

	<b>WHO</b>	<b>NCEP-ATPIII</b>	<b>EGIR</b>	<b>IDF</b>
HA (mmHg)	>140/90	>130/85 <sup>(1)</sup>	>140/90	>130/85
Obesidade	IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	CA > 102 cm (M) CA > 88 cm (F)	CA > 80 cm (F) CA > 94 cm (M)	
TG (mg/dL)	> 150			
HDL-C (mg/dL)	<35 (M) <39 (F)	<40 (M) <50 (F)	<40	<40 (M) <50 (F)
Glicemia (mg/dL)	>126 <sup>(2)</sup>	>110	>110	>100 <sup>(2)</sup>
Critério diagnóstico	DM2+ dois fatores	Presença de três fatores	DM2 + dois fatores	Obesidade + 2 fatores

<sup>(1)</sup> ou informação do uso de anti-hipertensivos.

<sup>(2)</sup> ou DM2 previamente diagnosticada.

WHO: World Health Organization; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; IDF: International Federation of Diabetes; TG: triglicérides; HDL-c: colesterol na lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; M: masculino; F: Feminino.

Fonte: adaptado de Reinehr et al. (2007), Ogedengbe e Ezeani (2015) e Ogedengbe e Ezeani (2014).

## 1.2 Esteatose

A esteatose pode ser definida como a evidência de mais de 5% de lipídios nos hepatócitos e é diagnosticada através de exames de imagem ou histologia.

As três principais fontes de ácido graxo livre (AGL) no fígado são os ácidos graxos não esterificados (NEFAs) do tecido adiposo (60%), lipogênese de novo no fígado (25%) e ácidos graxos livres da dieta sob forma de quilomícrons (15%). O fígado metaboliza gordura por meio da beta-oxidação de AGLs (que ocorre predominantemente na mitocôndria e nos peroxissomos

e no citocromo P-450 quando há excesso de energia) ou por meio da exportação de AGLs como lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs) (SHARMA, 2019).

Os NEFAs no plasma aumentam quando o adipócito é sobrecarregado, levando ao aumento da lipólise. O tecido adiposo libera AGLs em resposta a hormônios como o glucagon, a epinefrina e o adrenocorticotrófico. A insulina inibe a lipólise do tecido adiposo após as refeições. Quando há resistência dos adipócitos à insulina, ocorre lipólise pós-prandial inadequada no tecido adiposo. A ingestão excessiva de calorias causa lipotoxicidade hepática devido ao aumento da lipogênese de novo pelo fígado na tentativa de descartar o excesso de nutrientes. Os ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) são necessários para sintetizar triglicerídeos, que previnem a lesão celular, mantendo o excesso de ácidos graxos no fígado na forma esterificada e inerte. A síntese deficiente de MUFAs no fígado ou qualquer prejuízo na secreção de VLDLs pode causar o acúmulo de gordura tóxica no hepatócito. A disfunção mitocondrial também pode causar esteatose devido ao comprometimento da beta-oxidação de ácidos graxos (como na esteatose alcoólica, na EHNA, no fígado gorduroso agudo da gravidez e no uso de medicamentos, como ácido valpróico) (SHARMA, 2019).

Os lipídios têm diferentes potenciais de causar toxicidade. O acúmulo de triglicerídeos hepáticos ajuda a tamponar os lipídeos tóxicos em gotículas de lipídios enriquecidas com triglicerídeos inertes. Assim, o acúmulo de triglicerídeos hepáticos, que normalmente se manifesta como esteatose hepática, talvez seja um mecanismo de defesa para lidar com o excesso de energia no fígado. A presença de esteatose por si só pode ser um marcador de estresse hepatotóxico, e é provável que EHNA ocorra quando as respostas adaptativas ao estresse de hepatócitos falham em manter sua viabilidade.

A esteatose deixa o parênquima hepático suscetível a agressões, como bombardeio de ácidos graxos livres e estresse oxidativo, o que favorece lesão celular e esteatohepatite.



Polimorfismos genéticos, fatores ambientais e alimentares podem induzir inflamação, fibrose e evolução para cirrose (SHARMA, 2019).

Sendo assim, resumidamente, o acúmulo de gordura no fígado pode ser explicado pela resistência insulínica que induz o aumento da lipólise periférica, da captação hepática de lipídios e da biossíntese de triglicerídeos. No tecido adiposo, essa resistência leva a um nível elevado de ácidos graxos na circulação sanguínea e a esteatose hepática se forma quando os mecanismos de degradação não conseguem compensar a captação e síntese desses ácidos. Quando a esteatose atinge um nível crítico, há maior produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como consequência da resistência insulínica. O TNF- $\alpha$  em altos níveis no fígado leva à disfunção da mitocôndria, que em vez de oxidar os ácidos graxos começa a fazer peroxidação. Os ácidos graxos peroxidados promovem o estresse oxidativo, responsável pelo desenvolvimento da esteatohepatite (MIQUELITO E CONCEIÇÃO SIQUEIRA, 2022).

### **1.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

#### **1.3.1 Epidemiologia**

A modernização veio acompanhada do aumento do sedentarismo e consumo de alimentos processados e ultraprocessados, de modo que a prevalência da DHGNA tem crescido em todo o mundo (GOFF et al., 2014).

A prevalência estimada de DHGNA na América Latina é de 31%, mas faltam dados da atenção primária na maioria dos países. Estudos disponíveis relatando dados de prevalência do Brasil (35,2%), Chile (23%), México (17%) e Colômbia (26,6%) foram realizados há mais de uma década. As taxas de DHGNA são provavelmente mais altas agora, pois esta parte do mundo

testemunhou a prevalência de crescimento mais rápido de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e tem taxas de obesidade que estão entre as mais altas do mundo.

Além das altas taxas regionais de obesidade e DM2, o diagnóstico e manejo adequado da DHGNA é dificultado pela baixa conscientização da doença, extremas desigualdades sociais e sistemas de saúde fragmentados, com pouca comunicação entre especialistas e entre os diferentes níveis de atenção. Há também pouca conscientização sobre a doença entre os tomadores de decisão nacionais, sem planos de ação para abordar concretamente um problema de saúde em rápido crescimento. Assim, a América Latina enfrenta desafios significativos em relação à doença (ARAB et al., 2021).

No Brasil, um estudo realizado com indivíduos de meia-idade e idosos encontrou uma alta frequência da DHGNA, representando 35,2% da amostra (KARNIKOWSKI et al., 2007). Em uma metanálise envolvendo 35.599 pacientes, foi apurada a prevalência de DHGNA em 59,67% dos pacientes com DM2, com os resultados variando de 29,6 a 87,1% (DAI et al., 2017). Recentemente, uma metanálise que analisou dados de mais de 24 milhões de indivíduos encontrou maior risco de doença hepática grave em indivíduos com DM2. Esse mesmo estudo também encontrou menor risco de doença hepática grave em pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , porém sugeriu um pior prognóstico quando a adiposidade central estava presente, principalmente no sexo feminino (JARVIS et al., 2020).

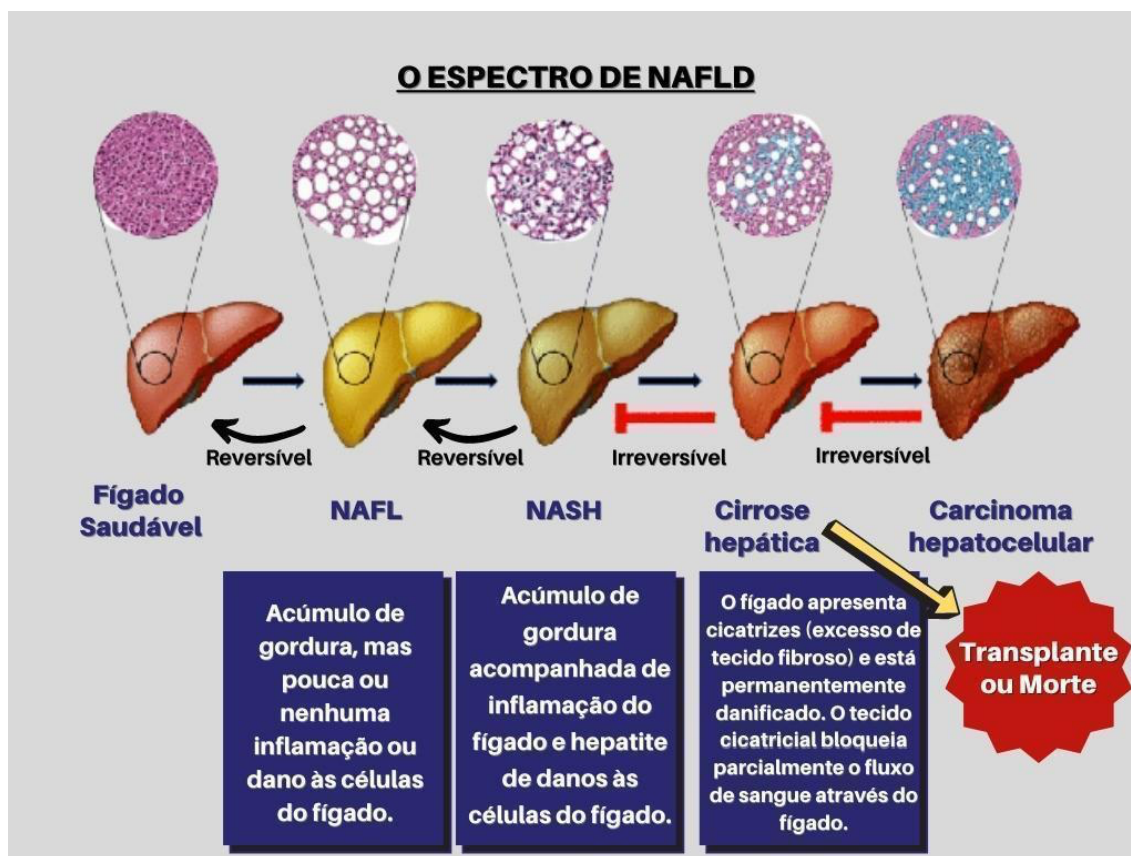
A DHGNA acompanha a prevalência da Síndrome Metabólica e suas condições associadas. No entanto, está também presente em alguns indivíduos não obesos, sendo chamada de DHGNA do magro, quando presente em indivíduos sem sobrepeso ou obesidade. Em metanálise que avaliou a prevalência global de DHGNA em magros, foram incluídos 33 estudos, compreendendo 205.307 indivíduos de 14 países, contudo não foram encontrados estudos da América do Sul para inclusão. Nessa revisão, a prevalência da doença na população

de pacientes magros foi de 9,7%, mostrando-se mais comum em indivíduos de idade mediana (45 - 59 anos) e asiáticos (CHOUDHARY e DUSEJA, 2019).

Futuramente, os casos de DHGNA prevalentes deverão aumentar 21%, passando de 83,1 (2015) para 100,9 milhões (2030), enquanto casos prevalentes de EHNA aumentarão 63%, representando uma elevação de 16,52 para 27,00 milhões de casos. A prevalência global de DHGNA entre a população adulta ( $\geq 15$  anos) é projetada em 33,5% em 2030 e a idade média da população com DHGNA aumentará de 50 para 55 anos em 2015-2030, refletindo a progressão da doença junto ao envelhecimento da população. A incidência de cirrose descompensada aumentará 168%, alcançando 105.430 casos em 2030, enquanto a incidência de hepatocarcinoma aumentará em 137%, chegando a 12.240 casos. As mortes por doenças hepáticas têm previsão de aumentar em 178%, com estimativas de 78.300 mortes em 2030, sendo que, no período 2015-2030, quase 800 mil mortes por doença hepática tendem a acontecer (ESTES et al., 2017).

### **1.3.2 Definição de DHGNA**

Para definir a DHGNA, deve haver (1) evidência de esteatose hepática (EH), seja por imagem ou histologia, e (2) falta de causas secundárias de acúmulo de gordura hepática tais como consumo significativo de álcool, uso de medicação e/ou substâncias esteatogênicas a longo prazo e distúrbios hereditários. Na maioria das pacientes, a DHGNA é comumente associada a alterações metabólicas e comorbidades como obesidade, diabetes mellitus, e dislipidemia (CHALASANI et al., 2018).



**Figura 1:** A progressão da DHGNA, dividida em 4 estágios: esteatose simples (NAFL), NASH, cirrose hepática e hepatocarcinoma (WANG et al., 2020).

Estudos relatam duas categorias de DHGNA: a esteatose simples, a qual raramente progride para cirrose, e a esteatohepatite ou esteatohepatite não alcoólica (EHNA), processo que pode levar ao desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC) (FARRELL e LARTER, 2006). Cerca de 30% dos pacientes com DHGNA têm esteatohepatite (TRAUNER et al., 2010), a qual é caracterizada pela presença de esteatose macrovesicular, inflamação lobular, degeneração dos hepatócitos e fibrose, tratando-se de uma doença progressiva que leva à disfunção hepática grave, como a cirrose, em 20-25% dos casos (SIDDIQUI et al., 2020; TRAUNER et al., 2010).

A característica marcante da DHGNA é um aumento no conteúdo de TG intra-hepático (TGIH), que se acumula quando a taxa de produção de TG hepática é maior do que as liberações

de TG em partículas de VLDL e oxidação intra-hepática de ácidos graxos derivados de TG. A diminuição na mobilização de IHTG, é o mecanismo primário para desenvolver e manter a esteatose hepática. Os ácidos graxos usados para a produção de IHTG são derivados de (a) ácidos graxos liberados nas circulações sistêmica e portal por lipólise de TGs nos tecidos adiposos subcutâneos e intra-abdominais (IAATs); (b) ácidos graxos liberados na circulação sistêmica por lipólise pós-prandial de TGs em quilomícrons; (c) lipólise hepática de TGs em lipoproteínas plasmáticas entregues ao fígado; e (d) ácidos graxos sintetizados de novo a partir de precursores não lipídicos no fígado (SMITH et al., 2020).

Um fígado gorduroso é o pré-requisito para o desenvolvimento de dislipoproteinemia altamente aterogênica com HDL-colesterol baixo, hipertrigliceridemia e aumento de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como para resistência à insulina. Coletivamente, concentrações aumentadas de ácidos graxos livres (AGL), hiperglicemia e hiperinsulinemia podem promover diretamente (ou indiretamente via hiperativação simpática) hipertensão arterial e deposição ectópica de gordura em tecidos extra-adiposos (LONARDO et al., 2015).

A resistência à insulina tem sido reconhecida como fundamental no desenvolvimento da esteatose. A hiperinsulinemia é resultante da predisposição genética, do excesso de oferta de ácidos graxos livres ou da exposição a níveis elevados de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) ou outros mediadores peptídicos (HARRISON e DAY, 2007). Tanto a resistência à insulina como as comorbidades que compõem a síndrome metabólica são consideradas causas primárias da DHGNA. Outros fatores, como mutações (apoproteínas B), deficiências (colina), excesso de oferta de carboidratos (nutrição parenteral total), drogas (como tamoxifeno, metotrexato), vírus (como da hepatite C, da imunodeficiência humana) e toxinas (como hidrocarbonetos), são considerados como causas secundárias (ADAMS e LINDOR, 2007). As Diretrizes de Prática Clínica para o gerenciamento da DHGNA propostas por um

esforço conjunto da Associação Européia para o Estudo do Fígado, a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade e a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes recomendaram a perda de 7-10 % de peso corporal em pacientes com sobrepeso/obesidade com DHGNA (EASL et al., 2016) (TOSHIMITSU et al., 2007). Um alvo semelhante é proposto pela Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (FRANCQUE et al., 2016).

Com base na previsão para o desenvolvimento da DHGNA, torna-se necessário desenvolver um modelo dinâmico de avaliação sobre a carga dessa doença na atenção primária na população, tendo em vista um melhor esclarecimento aos profissionais da saúde sobre a gravidade da doença, bem como a alocação de recursos para sua prevenção e tratamento. Recentemente, a intervenção do estilo de vida, incluindo estratégias para reduzir o peso corporal e aumentar a atividade física regular, representa o pilar do gerenciamento de DHGNA. Os melhores dados gerados até hoje demonstram que a perda de peso significativa é a chave para a melhoria nas características histopatológicas da EHNA. (CHALASANI et al., 2018).

### **1.3.2.1 Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM)**

Após as epidemias mundiais de obesidade e distúrbios metabólicos, somado aos recentes avanços terapêuticos no campo das hepatites virais, a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM) está entrando em cena como a principal causa de morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado (SHIHA et al., 2021).

Evidências de estudos epidemiológicos, genéticos, fisiopatológicos e terapêuticos publicados nos últimos meses reorientaram a atenção para o componente metabólico da FLD, destacando o acúmulo de gordura hepática como denominador comum desta condição independentemente dos desencadeantes. Um painel de consenso internacional recentemente sugeriu a conversão da DHGNA para DHGM, como o termo mais apropriado, associando-o a

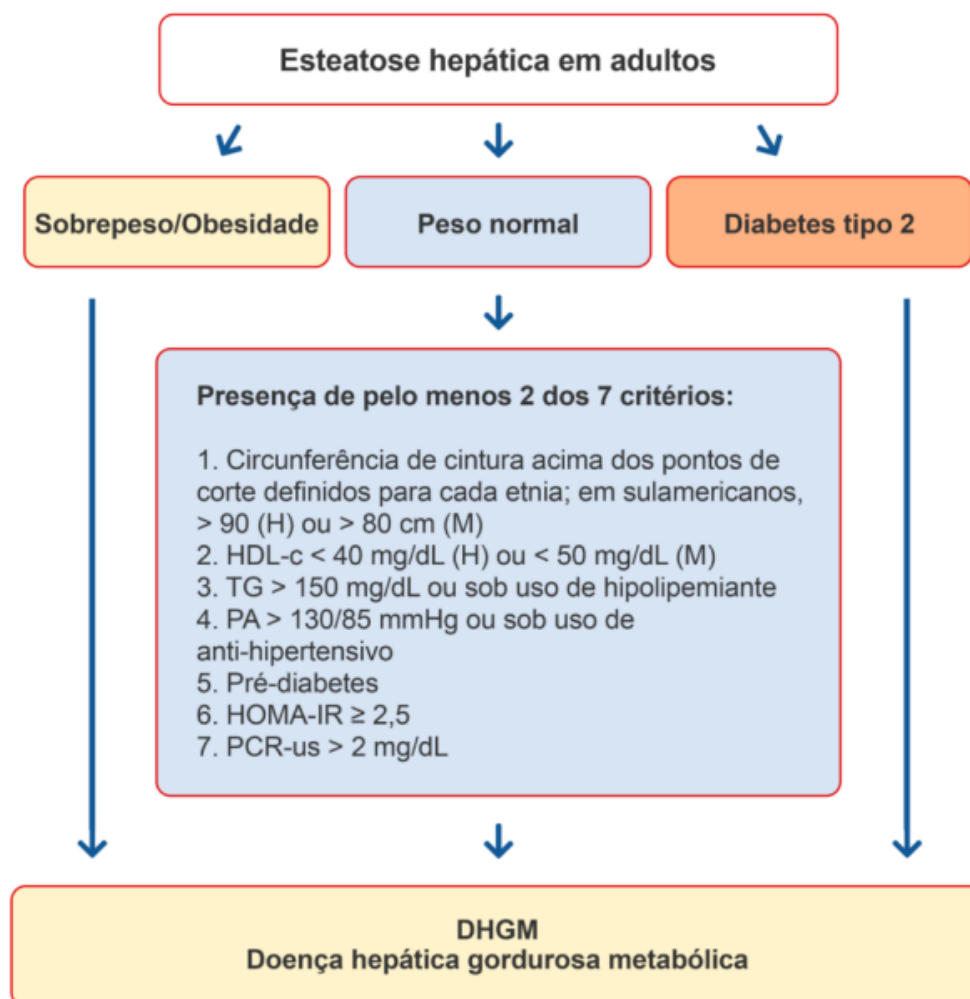
comorbidades metabólicas. Essa nova definição, baseada na classificação de causas e não em uma suposição frequentemente imprecisa da ausência de apenas um fator de risco, poderá melhorar a fenotipagem, facilitando assim a descoberta de novos biomarcadores e tratamentos (ESLAM et al., 2020) (BIANCO et al., 2020).

Portanto, a sigla DHGM, surgiu tendo como justificativa a heterogeneidade da DHGNA na prática clínica em relação à etnia, região geográfica, genética e epigenética, história familiar, padrão metabólico, distribuição de gordura e também o IMC, sugerindo um termo inclusivo, sem necessidade de serem afastadas outras causas de esteatose, como o consumo de álcool (ESLAM et al., 2020).

Resumidamente, de acordo com a proposta supracitada, o diagnóstico de DHGM seria baseado na detecção de esteatose hepática (diagnosticada por imagem, biomarcadores ou histologia) e pelo menos uma característica entre sobrepeso/obesidade, diabetes tipo 2 e desregulação metabólica, portanto pode ser considerado um diagnóstico de inclusão em vez de um diagnóstico de exclusão. O último critério é atendido quando pelo menos duas características estão presentes entre: circunferência da cintura aumentada, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, HDL-C baixo, pré-diabetes, resistência à insulina e inflamação subclínica. Esses critérios poderão identificar uma condição mais homogênea do que a DHGNA, superando as dificuldades e controvérsias na definição do consumo de álcool, promovendo assim novos desenvolvimentos fisiopatológicos e facilitando estudos clínicos. No entanto, o impacto dessa nova classificação na prática clínica ainda não é conhecido, pois não representa uma simples mudança na nomenclatura. Diferentemente da DHGNA, a DHGM será diagnosticada em indivíduos com fígado gorduroso e dismetabolismo, mesmo quando o consumo de álcool é relatado. O critério para avaliação de DHGM em indivíduos magros com fígado gorduroso, se baseia na presença de pelo menos duas anormalidades de risco metabólico (BIANCO et al., 2020; ESLAM et al., 2020).

Um fluxograma para os critérios diagnósticos propostos está representado na Figura

2:



**Figura 2:** Fluxograma para o diagnóstico de DHGM (ESLAM et al., 2020; Godoy-Matos et al., 2022)

### 1.3.2.1 EHNA/NASH

A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) foi descrita pela primeira vez em 1980 e representa um estado de inflamação crônica do fígado. Trata-se de um subtipo inflamatório da DHGNA, com esteatose, bem como evidências de lesão de hepatócitos (balonização) e inflamação, com ou sem fibrose. Embora muitas vezes clinicamente silenciosa, com o tempo



a EHNA pode progredir para cirrose, doença hepática em estágio terminal ou necessidade de transplante de fígado (SHEKA et al., 2020).

A hipótese atual é que EHNA é uma evolução da DHGNA causada por um segundo "golpe". A evidência por trás desse segundo golpe não é conclusiva, mas as teorias mais aceitáveis envolvem estresse oxidativo, citocinas específicas e lipopolissacarídeos. Os ácidos graxos livres e a hiperinsulinemia potencializam a peroxidação lipídica e a liberação de radicais livres, lesando diretamente os hepatócitos ao recrutar mediadores neuro-inflamatórios. A lesão hepática crônica ao longo do tempo levará à ativação das células estreladas, criando um potencial para fibrose hepática.

O diagnóstico histológico da EHNA necessita da presença associada de esteatose, balonização e inflamação lobular. Podem ser observadas outras características histológicas na EHNA, mas não são necessárias para o diagnóstico: inflamação portal, infiltrados polimorfonucleares, corpos de Mallory-Denk, corpos apoptóticos, núcleos claros vacuolizados, esteatose microvacuolar e megamitocôndrias (EASL, 2016).

Os sistemas de pontuação NAS (NAFLD activity score) ou SAF (steatosis-activity-fibrosis) têm sido propostos para aumentar a reprodutibilidade e a homogeneidade dos resultados da biópsia hepática; esses escores classificam ou quantificam esteatose, atividade inflamatória e fibrose (ARAB, 2020).

Como a EHNA é histologicamente dinâmica, é importante haver consenso sobre o que constitui piora da doença, em oposição ao seu aumento e diminuição. Do ponto de vista regulatório, um aumento de 1 ponto no estágio de fibrose representa piora da doença. A quantidade de fibrose também não aumenta linearmente, e um grande aumento é observado com a progressão da fibrose do estágio 2 para o estágio 3. Isso tem grandes implicações para a validação de biomarcadores que medem a quantidade de fibrose e não a distribuição (RINELLA, 2019).

A EHNA é uma condição multifacetada com complicações metabólicas, tornando seu tratamento complexo. A terapia ideal seria efetivamente reverter a lesão hepática e a fibrose e melhorar outros parâmetros metabólicos ou comorbidades cardiovasculares, ou pelo menos não provocar efeitos negativos. Embora muitas informações sobre a patogênese da EHNA tenham se acumulado durante os últimos 10 anos, nenhuma terapia aprovada está disponível. Atualmente, o tratamento primário para EHNA é a modificação do estilo de vida por meio de dieta e exercícios, sendo o objetivo final a perda de peso (SHEKA et al., 2020).

Um diagnóstico de DHGNA requer demonstração radiográfica ou histológica de mais de 5% de esteatose hepática na ausência de consumo excessivo de álcool. Em contraste, um diagnóstico de EHNA requer uma biópsia com exame histológico demonstrando esteatose hepática de mais de 5%, degeneração de hepatócitos em balão e inflamação lobular hepática (SHEKA et al., 2020). A decisão de prosseguir com o exame histológico depende de fatores de risco, exames laboratoriais e gravidade da doença e comorbidades dos pacientes (ANTUNES et al., 2022).

### **1.3.2.2 Fatores de Risco e a DHGM**

Apesar da associação geral entre obesidade, disglicemia e DHGM, a presença de comorbidades metabólicas coexistindo com a DHGM varia substancialmente entre as populações. Em um estudo de coorte de base populacional de mais de 4 milhões de indivíduos, com um período de acompanhamento médio de 4,7 anos, participantes com sobrepeso e obesos sem outras anormalidades metabólicas, incluindo diabetes, hipertensão e dislipidemia, apresentaram risco duas vezes maior de desenvolver a DHGM do que a população eutrófica (VUSIRIKALA et al., 2020). Esses achados sublinham o papel fundamental do peso corporal, antes do desenvolvimento de outras anormalidades metabólicas. Por outro lado, a obesidade

não pode ser considerada como o único critério para o rastreamento de DHGM, porque a prevalência de DHGNA em pacientes não obesos varia de 25% a 50% e a presença de  $\geq 1$  anormalidades metabólicas, mesmo na ausência de a obesidade, dobra o risco de DHGM (VUSIRIKALA et al., 2020). No entanto, mesmo entre indivíduos com diagnóstico de diabetes, a prevalência de DHGM pode diferir significativamente (PAFILI e RODEN, 2020).

### **1.3.2.3 Diabetes Tipo 2**

O DM2 é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de EHNA, fibrose/cirrose avançada, CHC e mortalidade (VIEIRA BARBOSA et al., 2020). As evidências sugerem que essas patologias concomitantes são bidirecionais, de modo que a existência de DHGM aumenta a incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enquanto o DM2 exacerba a DHGM para formas extremamente graves de esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular. Essa associação fisiopatológica é altamente complicada, tornando-se portanto, um desafio no estabelecimento de uma terapia eficaz (TAI et al., 2021).

A patogênese da DHGM não foi totalmente esclarecida. A propriedade da resistência à insulina (RI) com inflamação subclínica associada é uma das muitas origens que foram reconhecidas no decurso da DHGM. Nesse estado pró-inflamatório, um aumento de aporte de ácidos graxos livres para o fígado causa infiltração de gordura nos hepatócitos, que induz danos ao fígado por meio da peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial. Outra fonte importante de ácidos graxos e triglicerídeos intra-hepáticos em pacientes com DHGM é a lipogênese de novo (DNL), mesmo em condições de jejum, em comparação com pacientes obesos sem DHGM (WAAGE et al., 2017). Além disso, a obesidade, por meio da inflamação do tecido adiposo e aumento da importação de AGL para o fígado, também tem sido considerada uma causa importante de lesão hepatocelular.

O DM2 se desenvolve secundário a um declínio progressivo na função das células  $\beta$  pancreáticas ao longo do tempo (definido com glicose plasmática em jejum [FPG] > 125 mg/dL ou teste oral de tolerância à glicose [TOTG] de 2 horas > 199 mg/dL). O DM2 é uma consequência direta da lipotoxicidade, promovendo a resistência à insulina e acelerando a falência das células  $\beta$ -pancreáticas. Os ácidos graxos livres plasmáticos elevados estão associados à progressão de “pré-diabetes” para DM2 (revisado em Cusi 1). Pessoas com “pré-diabetes” têm glicose de jejum (IFG) prejudicada, definida como um FPG entre 100 e 125 mg/dL e tolerância à glicose prejudicada (IGT), quando o FPG está entre 140 e 199 mg/dL após 2 horas do TOTG, ou ambos. Apenas em 2007, houve 1,6 milhão de novos casos de diabetes diagnosticados em pessoas com 20 anos ou mais, com US\$ 174 bilhões gastos em custos médicos diretos e indiretos. Em 2030, estima-se que entre 30 e 38 milhões de pessoas terão diabetes nos Estados Unidos e entre 333 e 360 milhões em todo o mundo (KING, 2004).

Está bem estabelecido que a obesidade está alimentando a “epidemia” de DM2 e que ambas as condições são contribuintes importantes para o desenvolvimento de um número crescente de pacientes com DHGNA. Atualmente, o diabetes é muito mais comumente visto em clínicas de hepatologia do que nos últimos anos. A concentração plasmática elevada de FFA, uma marca registrada da resistência à insulina do tecido adiposo relacionada à obesidade, está fortemente ligada ao desenvolvimento de DM2. Tanto o “pré-diabetes” quanto o DM2 não diagnosticado são comuns em pacientes com DHGM e EHNA.

É esperado que distúrbios no metabolismo da glicose sejam tão comuns, já que a maioria dos pacientes com EHNA são obesos e têm resistência à insulina hepática e muscular. No entanto, esse cenário provoca implicações clínicas significativas, uma vez que EHNA parece seguir um curso mais agressivo na presença de hiperglicemia (ALI e CUSI, 2009), colocando um número crescente de pacientes diabéticos em risco de doença hepática progressiva.

#### **1.3.2.4 Hipertensão arterial**

Entre os pacientes com DHGM, a prevalência de hipertensão arterial varia de 40-70% e evidências emergentes mostraram forte associação a um risco aumentado de pré-hipertensão incidente (ou seja, pressão arterial sistólica: 120-139 mmHg, pressão arterial diastólica: 80-89 mmHg) e hipertensão.

A relação entre DHGM e hipertensão ainda não foi totalmente esclarecida. Há indícios de que a inflamação sistêmica associada à DHGM poderia promover a ativação do sistema nervoso simpático e, assim, induzir a hipertensão. Além disso, a resistência à insulina promoveria hipertensão através do aumento de ácidos graxos livres que levam a depósitos de gordura perivascular situados nas proximidades dos vasos e do seio renal. Os altos níveis de homocisteína encontrados no cenário da DHGM podem, juntamente com a disbiose intestinal, induzir o aumento do estresse oxidativo e, assim, promover a hipertensão (AZZAM e MALNICK, 2015).

Outros estudos indicam que a DHGM pode estar associada à hipertensão por causas multifatoriais, incluindo fatores bioquímicos, genéticos, nutricionais e de estilo de vida (VASUNTA et al., 2012)

#### **1.3.2.5 Dislipidemia**

A dislipidemia aterogênica, caracterizada por hipertrigliceridemia plasmática, aumento de partículas pequenas e densas de LDL e diminuição dos níveis de HDL-C, está presente de forma variável em pacientes com DHGM. O fígado desempenha um papel central no metabolismo das lipoproteínas, pois participa da produção e/ou eliminação de todas as suas partículas. Além desse papel, o fígado também é um importante local de metabolismo para seus

triglicerídeos substituintes e especialmente o colesterol. Há, conseqüentemente, uma ligação complexa entre a disfunção metabólica hepática na DHGM e o metabolismo e a composição alterados das lipoproteínas (DEPRINCE et al., 2020).

Na DHGM, o acúmulo de gordura hepática resulta de um desequilíbrio entre a aquisição de lipídios e o descarte de lipídios mediado pelas seguintes vias: captação inadequada de lipídios circulantes, aumento da lipogênese hepática de novo (DNL), aumento insuficiente da oxidação compensatória de ácidos graxos e exportação alterada de lipídios como componentes de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Em detalhe, a captação lipídica elevada e as taxas aumentadas de DNL na DHGM levam a um acúmulo aumentado de triglicerídeos hepáticos com superprodução e secreção concomitantes de grandes partículas de VLDL enriquecidas com triglicerídeos, que servem para mobilizar a gordura do fígado para transporte aos tecidos periféricos. Na DHGM, essa superprodução de partículas de VLDL inicia um conjunto de anormalidades de lipoproteínas plasmáticas e uma dislipidemia aterogênica, caracterizada por níveis séricos elevados de triglicerídeos e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), bem como um fenótipo de lipoproteína aterogênica, incluindo uma predominância de pequenas partículas densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e um acúmulo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e seus remanescentes, lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Essas lipoproteínas contendo apolipoproteína-B, por sua vez, estão envolvidas principalmente no desenvolvimento da aterosclerose (KASPER et al., 2021).

### **1.3.2.6 Obesidade**

A obesidade é uma doença crônica com prevalência crescente em todo o mundo, não apenas em adultos, mas também em adolescentes e crianças, e hoje é considerada uma epidemia global.

A fisiopatologia da DHGM e sua progressão são induzidas por múltiplos fatores, em um modelo de “múltiplos acertos paralelos”; nesse sentido, numerosos fatores genéticos e ambientais (“hits”) interagem individualmente. Cada paciente com DHGM foi dinamicamente afetado por uma combinação patogênica diferente ao longo da vida, uma consideração com desafios diagnósticos e terapêuticos. Esses fatores incluem, mas não se limitam a: polimorfismos genéticos específicos e modificações epigenéticas, dieta (por exemplo, excesso de gordura e frutose) e falta de atividade física, obesidade e resistência à insulina (RI), desregulação de adipocinas, lipotoxicidade, estresse do retículo endoplasmático e estresse oxidativo, disbiose da microbiota intestinal e desreguladores endócrinos. Sob o efeito combinado de alguns desses fatores, que também se comunicam de maneira dinâmica, os lipídios são inicialmente acumulados nos hepatócitos levando à esteatose. Quando não tratada em tempo hábil, o fígado é infiltrado por células imunes e, assim, um processo inflamatório é adicionado, caracterizando a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). Novamente, se a inflamação não for tratada em tempo hábil, a doença avança levando a fibrose hepática em um subconjunto de pacientes (POLYZOS et al., 2019).

A disponibilidade excessiva de ácidos graxos livres circulantes (FFAs) resultante da lipólise acelerada e da redução da absorção de ácidos graxos no tecido adiposo subcutâneo pode levar ao acúmulo ectópico de gordura (por exemplo, no fígado, músculo esquelético) e, posteriormente, à RI de múltiplos órgãos. Assim, o principal substrato para os AGL intra-hepáticos é derivado da dieta (aproximadamente 15%) e da lipólise do tecido adiposo (aproximadamente 60%), mas também da lipogênese *de novo* dentro do hepatócito de outras fontes de nutrientes, como os carboidratos (aproximadamente 25%). Desta forma, a gordura é

redistribuída das reservas normotópicas para as ectópicas, levando a lipotoxicidade e glicotoxicidade (POLYZOS et al., 2019).

Quando a obesidade não é controlada com sucesso no estágio inicial da esteatose, inicia-se um processo inflamatório intra-hepático, possivelmente como um esforço contra-regulatório malsucedido para limitá-la. Esse processo se assemelha à inflamação de baixo grau que ocorre no tecido adiposo de indivíduos obesos. Durante este processo, as células imunes inatas hepáticas, incluindo células de Kupffer, células dendríticas e células estreladas hepáticas (HSCs) são ativadas e o fígado é progressivamente infiltrado por células imunes, incluindo neutrófilos, monócitos, linfócitos T e principalmente macrófagos. No fígado, as células imunes liberam citocinas que intensificam o processo inflamatório, mas também contribuem para o processo fibrótico, que geralmente aparece quando a inflamação se prolonga. Durante a fibrogênese, as células imunes dialogam com células cicatrizantes de feridas, incluindo células endoteliais ativadas, miofibroblastos e células progenitoras (POLYZOS et al., 2019).

Após a lesão hepática, as células imunes e de cicatrização acima mencionadas são orquestradas visando a regeneração do tecido. Em circunstâncias normais, esse mecanismo contrarregulador consegue substituir os hepatócitos submetidos à morte celular ou apoptose. Quando esse mecanismo falha (por exemplo, na obesidade sustentada), ocorre fibrose, possivelmente como um esforço malsucedido contra lesão hepática e regeneração tecidual. Cicatriz, ou seja, cirrose e neoplasia são os resultados finais de respostas persistentes e exuberantes desses processos.

Estudos epidemiológicos definiram a obesidade pelo índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo o peso de uma pessoa em quilogramas pelo quadrado de sua altura em metros. Isso ajuda a estratificar os riscos à saúde relacionados à obesidade em nível populacional. Um IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup> é considerado diagnóstico para obesidade e é



subclassificado em grau I (30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>), grau II (35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e grau III ou obesidade mórbida ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) (DWYER, 2015).

O IMC e a circunferência da cintura, sendo a última considerada uma medida da adiposidade visceral, estão positivamente relacionados à presença de DHGM e preveem doença avançada. Comorbidades comuns de obesidade, como DM2 e apneia do sono, síndrome dos ovários policísticos e outras doenças endócrinas (hipogonadismo), impulsionam ainda mais a prevalência e a gravidade da DHGM (MARCHESINI et al., 2016).

É importante ressaltar que os pacientes eutróficos, mas com acúmulo de gordura visceral ou tecido adiposo disfuncional podem exibir DHGM com ou sem aumento de enzimas hepáticas. O conceito atualmente utilizado de indivíduos obesos "*metabolicamente saudáveis*" deve ser considerado com cautela, visto que eles podem exibir expressão gênica semelhante à de pacientes obesos metabolicamente alterados, podem ter testes hepáticos alterados e resultados adversos à saúde quando examinados longitudinalmente (MARCHESINI et al., 2016).

Normalmente, os principais desfechos clínicos de indivíduos obesos são o risco excessivo de desenvolver características de SM, doenças cardiovasculares e vários tipos de câncer que, em conjunto, levam à mortalidade prematura, justificando assim o conceito de "*obesidade metabolicamente insalubre*" (MUO). Por outro lado, um subconjunto de indivíduos obesos parece ser poupado das características de SM e esses indivíduos obesos são, portanto, definidos como "*metabolicamente saudáveis*", embora não haja uma definição universalmente aceita de "*obesidade metabolicamente saudável*" (MHO) (SMITH et al., 2019). Outros indivíduos, apesar de terem IMC normal, têm um aumento do acúmulo intra-abdominal de gordura corporal e outras características coexistentes de SM, configurando "*peso normal metabolicamente não saudável*" (MUNW). Essas pessoas têm taxas de mortalidade aumentadas e, portanto, não são obesas, mas não são metabolicamente saudáveis. Atestando a

importância da distribuição da gordura corporal intra-abdominal, os critérios diagnósticos para SM incluem medidas da circunferência da cintura (específicas para cada etnia) além do IMC (LONARDO et al., 2020).

A principal terapia para a obesidade inclui a promoção da perda de peso por meio de terapia comportamental, incluindo dieta e um estilo de vida saudável com atividade física regular. A perda de peso produz redução significativa nos fatores de risco cardiovascular, prevenção de doenças e melhorias na autoestima e na capacidade funcional. A perda de peso moderada (5 a 10%), como a obtida com modificações no estilo de vida e medicamentos, provou causar melhorias significativas em muitas condições, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica, osteoartrite, câncer e apneia do sono (DWYER, 2015).

As percepções dos pacientes em relação à sua doença e à sua autoeficácia em relação à capacidade de mudar seu estilo de vida são fundamentais na adesão do paciente com DHGM a hábitos nutricionais saudáveis, ou seja, maiores percepções de compreensão sobre a doença e maior autoeficácia estão relacionadas positivamente a melhores hábitos nutricionais e, portanto, seu aprimoramento deve fazer parte do tratamento comportamental (ZELBER-SAGI et al., 2017).

### **1.3.2.7 Doença cardiovascular e DHGM**

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em pacientes com DHGM. Os fatores de risco clássicos de DCV, como hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, tabagismo e obesidade central, compartilham uma forte sobreposição com a síndrome metabólica e com os fatores de risco para DHGM. Esses fatores de risco compartilhados, muitos encapsulados pela síndrome metabólica, vinculam intimamente a DCV e a DHGM, mas há evidências crescentes de que a presença de DHGM confere risco adicional de DCV prematura.

Esse cenário provoca implicações clínicas potencialmente importantes para a redução da doença com base na triagem dos fatores de risco (LI et al., 2020).

Embora os estudos epidemiológicos não mostrem consistentemente aumento da mortalidade por DCV em pacientes com DHGM, há evidências claras de aumento de eventos CV (DEPRINCE et al., 2020).

Um aumento crônico na disponibilidade de AGL é prejudicial ao coração e ao leito vascular e predispõe o paciente a doenças cardiovasculares. Por exemplo, o aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma por apenas algumas horas causa disfunção endotelial in vitro, em modelos animais e em humanos (CUSI, 2009).

Há uma correlação significativa entre o desenvolvimento de DHGM e anormalidades cardíacas. Em pacientes diabéticos com DHGM, fígado gorduroso e transaminases hepáticas elevadas ocorrem em concomitância a resistência à insulina e a disfunção coronariana (CUSI, 2009). A relação causal entre DCV e DHGM permanece sob investigação, mas a forte associação bidirecional entre DCV e DHGM justifica a intervenção clínica em pacientes com DHGM para modificar fatores de risco metabólicos, incluindo DM2, dislipidemia, hipertensão e obesidade.

Embora as diretrizes atuais da sociedade cardiovascular não tenham identificado a DHGNA como um fator de risco independente para DCV, os estudos recentes reforçam a necessidade da triagem e tratamento vigilantes para os fatores de risco associados, incluindo perda de peso, controle glicêmico e tratamento da hipertensão e hiperlipidemia. Essas prudentes estratégias devem ser apoiadas pelos profissionais que tratam pacientes com DHGM.

Os cardiologistas devem estar cientes de que pacientes com DCV podem ter formas progressivas de DHGM, enquanto os hepatologistas devem estar cientes de que pacientes com DHGNA progressiva têm um risco marcadamente aumentado de DCV (AZZAM e MALNICK, 2015).

A prevenção primária da DHGM se sobrepõe à prevenção cardiovascular. Modificações no estilo de vida, incluindo padrões alimentares melhorados e aumento da atividade física são os componentes essenciais da prevenção. O *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* têm recomendações específicas sobre o manejo do estilo de vida para reduzir o risco de DCV. Um padrão alimentar saudável deve se concentrar em vegetais, frutas e grãos integrais, e também incluir laticínios com baixo teor de gordura, peixes, legumes, óleos vegetais e frutas oleaginosas. Sódio, doces, bebidas açucaradas e carnes vermelhas devem ser limitados. A atividade física deve envolver pelo menos 2,5 horas de exercício de intensidade moderada ou 75 minutos de exercício de intensidade vigorosa por semana. Alcançar e manter um peso corporal saudável é importante. A prevalência de DHGNA apresentou-se inversamente proporcional à realização de níveis mais altos de atividade física (45% no grupo de baixa atividade, 38% no grupo de atividade moderada e 30% no grupo de alta atividade) (STAHL et al., 2019).

### **1.3.2.8 Diagnóstico da DHGM**

Como consequência da pandemia de obesidade e diabetes tipo 2, espera-se um aumento do número de pacientes com EHNA – a forma mais grave de DHGM – em um futuro próximo.

Vários métodos de imagem têm sido usados para diagnóstico e acompanhamento da DHGM, como a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e, recentemente, o *controlled attenuation parameter* (CAP), obtido em conjunto com a elastografia transitória e a elastografia por RM. A US tem a vantagem de ser amplamente disponível, mas não tem alta reprodutibilidade interobservador e não é sensível para detecção de esteatose leve. A TC também não é sensível para detecção de esteatose leve e expõe o paciente a radiação, não sendo um bom método para seguimento. A RM é de acesso

mais limitado, porém tem alta reprodutibilidade com as técnicas de quantificação de gordura multieco e pela espectroscopia de prótons. Cerca de 25% dos pacientes com esteatose isolada evoluem para EHNA, e quanto maior o grau de esteatose, maior o risco de desenvolvimento de progressão da doença. Dos pacientes com EHNA, cerca de 25% evoluem para hepatopatia crônica, com fibrose, cirrose e risco de complicações, incluindo hipertensão porta e carcinoma hepatocelular (PARENTE, 2020).

Compreender os resultados dos estudos clínicos e a relevância dos efeitos relatados dos tratamentos requer uma breve reflexão sobre as diferentes abordagens para diagnosticar a DHGM. Atualmente, a biópsia hepática continua sendo a técnica padrão ouro para o diagnóstico abrangente de DHGM, porque permite identificar a inflamação e classificar os estágios F0–4 da fibrose (ESLAM et al., 2020). No entanto, a natureza invasiva e o risco de complicações limitam seu uso generalizado. As biópsias hepáticas têm outras deficiências metodológicas, por exemplo, o acesso a um pequeno volume do fígado e diferentes classificações (ESLAM et al., 2020). Como resultado, a maioria dos estudos clínicos anteriores utilizou ultrassonografia, enzimas hepáticas ou vários índices para o diagnóstico da DHGM. Portanto, o desenvolvimento de métodos não invasivos confiáveis para avaliação de fibrose hepática tornou-se essencial para estimar a progressão da doença e orientar a terapia (XIAO et al., 2017).

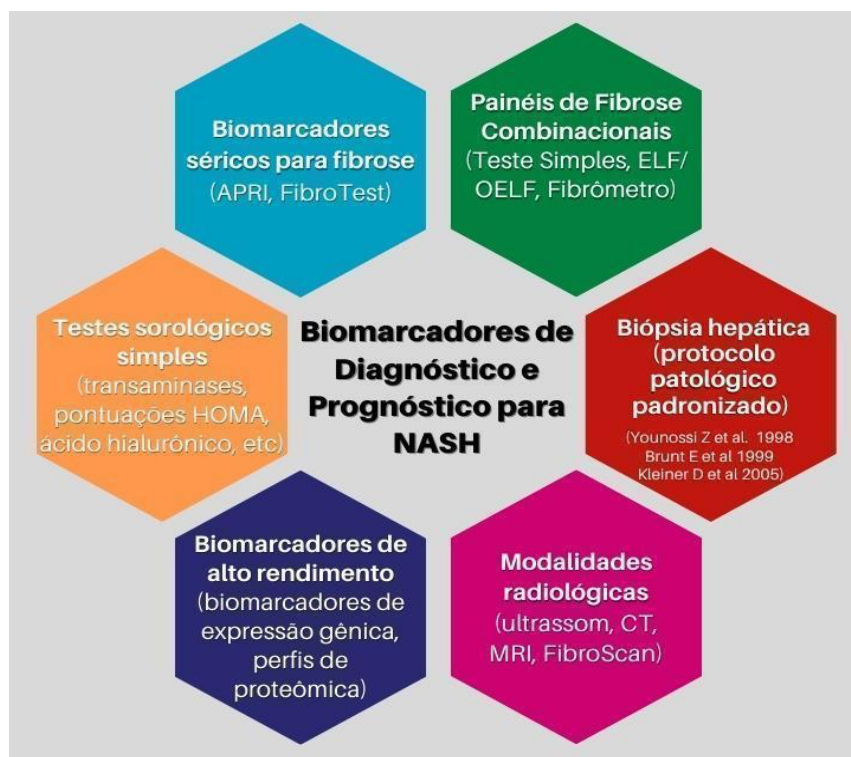
A suspeita de DHGM, é baseada na presença de esteatose na ultrassonografia ou testes hepáticos anormais em pacientes com fatores de risco (obesidade, diabetes tipo 2 e/ou síndrome metabólica). A escolha de ferramentas não invasivas deve ser sequencial, guiada pela disponibilidade local e pelo contexto de uso: no ambiente primário de saúde, biomarcadores séricos simples, baratos e amplamente disponíveis, como FIB-4 ou NFS, com alto valor preditivo negativo (88% –95%) para descartar fibrose avançada devem ser usados como primeira linha. Pacientes com baixo risco ( $FIB-4 < 1,3$  ou Pontuação de fibrose NFS  $< -1,455$ )

não precisam de avaliação adicional. Devem ser aconselhadas modificações no estilo de vida e exercícios. Aqueles com risco intermediário (FIB-4 entre 1,3 a 3,25 ou NFS -1,455 a 0,672; 30% dos casos) e alto risco (FIB-4 > 3,25 ou NFS > 0,672; 12% –15% dos casos, valor preditivo positivo 75% –90%) de ter fibrose avançada devem ser dirigidos a um centro de referência para avaliação com especialista.

Outra abordagem não invasiva é estimar a fibrose hepática avaliando a elasticidade. Nos últimos anos, uma sonda de elasticidade de cisalhamento baseada em elastografia transitória unidimensional foi proposta para o diagnóstico não invasivo de fibrose hepática. Esta técnica usa ondas elásticas de ultrassom (5 MHz) e de baixa frequência (50 Hz) com uma velocidade de propagação diretamente relacionada à elasticidade. Este dispositivo elastográfico inicialmente foi denominado FibroScan. Sua principal aplicação no princípio era para pacientes com hepatite C crônica. Atualmente, estão sendo realizados novos estudos com elastografia hepática em DHGM à busca de diferentes valores de corte para pacientes com EHNA (BARANOVA e YOUNOSSI, 2008).

Um biomarcador é uma característica do paciente avaliada como um indicador de um processo normal ou patológico ou de uma resposta biológica ao tratamento. Infelizmente, até o momento, os biomarcadores não invasivos ou minimamente invasivos existentes são inadequados (PIAZZOLLA e MANGIA, 2020). Embora vários testes não invasivos ou minimamente invasivos sejam capazes de descartar fibrose ou cirrose, nenhum teste único para identificar a esteatose, para diagnosticar precocemente a EHNA ou para prever a progressão da doença está disponível. Além disso, testes especializados combinados são necessários para avaliar a resposta ao tratamento em ensaios clínicos com compostos emergentes (PIAZZOLLA e MANGIA, 2020).

Estudos tentaram desenvolver parâmetros clínicos que possam identificar com segurança a fibrose em uma coorte de pacientes com DHGM (figura 1).



**Figura 3:** Métodos que descrevem os biomarcadores diagnósticos e prognósticos para NASH (Figura adaptada de BARANOVA e YOUNOSSI, 2008).

Vários escores foram desenvolvidos para determinar a presença de fibrose usando dados clínicos e resultados laboratoriais. A ideia geral dessas pontuações é integrar parâmetros de rotina de lesão hepática (por exemplo, atividade de transaminases, contagem de plaquetas) e características de risco (por exemplo, obesidade, idade, diabetes) (SCHULZ, 2020).

Encontram-se entre os escores preditivos para determinar a gravidade da doença:

**Índice FIB-4:** o índice FIB-4 é um marcador baseado na idade, contagem de plaquetas, AST e ALT que foi desenvolvido em 2006 como um painel não invasivo para estadiar doença hepática em indivíduos com vírus da imunodeficiência humana e coinfeção com vírus da hepatite C. Pacientes com baixo risco (FIB-4 <1,3) de ter fibrose avançada não precisam de avaliação adicional. Eles devem receber modificações no estilo de vida e exercícios. Aqueles com risco intermediário (FIB-4 = 1,3 a 3,25) e alto (FIB-4 > 3,25) devem ser encaminhados a um centro de referência para posterior avaliação. Na atenção primária à saúde, biomarcadores séricos simples, baratos e amplamente disponíveis, como FIB-4 ou escores de fibrose NAFLD,

com alto valor preditivo negativo (> 90%) para descartar fibrose avançada devem ser usados como primeira linha (WAAGE et al., 2017). Estudos atuais sugerem que um ponto de corte > 2,67 está relacionado à maior mortalidade cardiovascular em pacientes com DHGM. Portanto, indivíduos com FIB-4 > 2,67 devem receber acompanhamentos mais intensivos (MÓZES et al., 2022).

**Pontuação NAFLD Fibrosis Score (NFS):** a pontuação NFS inclui idade, glicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina, AST e ALT. Ao contrário de outros escores de prognóstico na DHGM que foram criados para outras etiologias, a NFS foi desenvolvida em 733 pacientes com DHGM comprovada por biópsia. A NFS usa dois pontos de corte de diagnóstico, a pontuação de corte baixa (-1,455) para excluir fibrose avançada (valor preditivo negativo - VPN 88% -93%) e a pontuação de corte alta (0,676) para diagnosticar fibrose avançada (valor preditivo positivo - VPP 82% -90%), deixando um terço dos pacientes em uma “zona cinzenta” onde a biópsia do fígado ainda é necessária. Em outras validações, o NFS permaneceu com bom VPN (81% -98%) para fibrose avançada (F3-F4), entretanto, o VPP teve maior flutuação (50% -100%) (CAMPOS-MURGUÍA et al., 2020).

**Pontuação AST to Platelet Ratio Index (APRI):** Esta pontuação é uma razão simples que leva em consideração o valor da AST e das plaquetas; foi desenvolvido em 2003 para prever fibrose hepática em pacientes com hepatite C. Com um limiar de APRI de 1,5, a sensibilidade e a especificidade são 84,0% e 96,1%, respectivamente, para fibrose avançada na DHGM. O escore é uma ferramenta confiável para diferenciar entre pacientes sem fibrose e pacientes com fibrose/cirrose avançada, mas não pode discriminar de forma confiável entre estágios intermediários de fibrose. A área sob a curva (AUROC) para o escore APRI em pacientes com DHGM varia de 0,8307 a 0,95 (CAMPOS-MURGUÍA et al., 2020).

Angulo et al. mostraram que o escore de fibrose DHGM (NFS), que compreende idade, albumina, aminotransferases, índice de massa corporal (IMC), glicemia e contagem de



plaquetas, teve um alto VPN de 93% (em uma baixa pontuação de corte) na exclusão de fibrose avançada, enquanto uma pontuação de corte alta teve alto VPP para fibrose avançada (90%) (ANGULO et al., 2007).

Alguns pesquisadores sugerem que a incidência de fibrose não tem associação com a idade em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) (WRIGHT et al., 2003). No entanto, McPherson e colaboradores (2017) relataram que a taxa de ocorrência de fibrose avançada (FA) (estágios 3-4) foi maior em pacientes com mais de 56 anos de idade e demonstrou que os valores de FIB - 4 e NFS eram maiores do que os da razão de aspartato aminotransferase para alanina aminotransferase para prever fibrose em pacientes com DHGNA de diferentes idades. No entanto, os autores também relataram que a especificidade da razão aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase para detectar FA diminuiu com o aumento da idade (XIAO et al., 2017).

**Transaminases:** A relação (AST/ALT) é um teste fácil que está amplamente disponível em todos os laboratórios de rotina. Enquanto os níveis séricos de ambos AST e ALT podem ser aumentados em pacientes com DHGM, o aumento é mais proeminente para ALT do que para AST. Embora a razão AST/ALT seja um teste não invasivo simples que pode detectar cirrose com uma precisão razoável em pacientes com DHGM (AUROC = 0,83), sua sensibilidade é baixa (21%) (KASWALA, LAI e AFDHAL, 2016).

Estudos apontam a idade como fator significativo no desempenho de escores não invasivos no diagnóstico de fibrose avançada. A maioria dos pacientes incluídos nos estudos em que esses escores não invasivos foram desenvolvidos tinham idade entre 35 e 65 anos, portanto, há potencial para redução da eficácia desses testes em pacientes fora dessa faixa etária. A acurácia diagnóstica geral para fibrose avançada usando o escore NFS e FIB-4 foi aceitável em pacientes com idade >35 anos, mas houve uma queda significativa na especificidade para fibrose avançada em pacientes mais velhos ( $\geq 65$  anos), resultando em um alto falso positivo da

taxa fibrose avançada. Estudos atuais sugerem pontos de corte otimizados para melhorar a especificidade e, assim, reduzir a taxa de falsos positivos, como o ponto de corte do FIB-4  $>2,0$  em pacientes com idade  $\geq 65$  anos. Acredita-se que a introdução desses novos pontos de corte para pacientes idosos terá um benefício direto para os pacientes, reduzindo a necessidade de investigações desnecessárias e potencialmente invasivas, e também levará a economia de custos ao reduzir o encaminhamento inadequado de pacientes idosos sem doença hepática avançada para cuidados secundários (MCPHERSON et al., 2017).

Nenhum dos biomarcadores atualmente disponíveis por si só tem precisão suficiente para diagnosticar a fibrose, razão pela qual os escores preditivos desempenham um papel importante em fornecer um ponto de corte capaz de discernir entre ausência de fibrose ou a presença de fibrose avançada (CAMPOS-MURGUÍA et al., 2020).

Em geral, os escores preditivos de fibrose têm um bom VPN para excluir fibrose avançada com baixo VPP. Portanto, esses escores podem ser usados com segurança para a estratificação de risco basal para excluir fibrose avançada e inexistente. No entanto, os valores entre estes intervalos, necessitam de outros métodos como uma boa avaliação clínico-laboratorial, estudos de imagem ou biópsia hepática, dependendo da necessidade e disponibilidade (CAMPOS-MURGUÍA et al., 2020).

### **1.3.3 Atenção Primária no Brasil**

Um sistema de saúde é o “conjunto de organizações, indivíduos e ações cuja intenção primordial é promover, recuperar e/ou melhorar a saúde”. A atenção primária à saúde é, nessa perspectiva, uma forma de organização dos serviços, na qual há uma porta de entrada ao sistema de saúde, que se configura como espaço de coordenação das respostas às necessidades dos indivíduos, suas famílias e comunidade (LIFSHITZ, 2002).

O Brasil dispõe de um sistema de informações em saúde que permite análises abrangentes sobre as condições de saúde da população brasileira. As Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNTs) são consideradas hoje um problema de saúde global. A carga dessas doenças recai principalmente sobre países de baixa e média renda, o que representa uma ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano das nações. O Brasil mostra uma taxa de mortalidade por DCNTs razoavelmente estável ao longo dos anos, apesar do envelhecimento populacional, porque seu efeito vem sendo contrabalanceado pelo declínio observado na taxa de mortalidade padronizada por idade. Em 2010, após correções para causas mal definidas e sub-registro de óbitos, as DCNTs responderam por 74% do total de óbitos. Apenas quatro doenças - as cardiovasculares, as neoplasias, as respiratórias crônicas e o diabetes - responderam por 80% desses óbitos. Esse quadro favorável em relação à mortalidade por DCNTs, em parte decorrente de ações de prevenção secundária, amplia o número de casos prevalentes de DCNTs e com isso sua morbidade (LIFSHITZ, 2002).

Na sua grande maioria, as unidades de atenção primária e as de emergência no país são públicas, ao passo que os hospitais, ambulatorios e serviços de apoio diagnóstico e terapêutico são majoritariamente privados. Existiam, em 2010, 42.000 postos e centros de saúde pública (99% públicos), 29.000 ambulatorios especializados (11% públicos), 4.500 policlínicas (26% públicas), 16.000 unidades de serviço de apoio diagnóstico e terapêutico (6% públicos), 800 serviços de emergência (78% públicos) e 6.000 hospitais (32% públicos). No entanto, o Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) permanece em desenvolvimento e continua a lutar para garantir a cobertura universal e equitativa (LIFSHITZ, 2002).

#### **1.3.4 Atenção Primária e DHGNA**

Atualmente, não existe uma política nacional de saúde pública que atenda a DHGM. Existe, portanto, uma necessidade insatisfeita de desenvolver modelos para definir o impacto atual e futuro da doença a fim de impulsionar a tomada de decisões em relação à alocação de recursos de pesquisa, triagem nacional, estratégias de vigilância e avaliação de resultados. Estudos recentes forneceram uma avaliação exaustiva do número de indivíduos com doença baseada em estudos publicados de DHGM e EHNA, porém, ainda não existe um modelo dinâmico que defina o peso dessa doença sobre a saúde nas próximas décadas (ESTES et al., 2017).

Esteatose hepática pode ser rotineiramente gerenciada e seguida no ambiente de cuidados da saúde primária. Todos os pacientes com DHGM devem submeter-se a intervenções destinadas a promover estilos de vida mais saudáveis e controle rigoroso dos fatores de risco metabólicos. Além disso, recomenda-se um controle agressivo de fatores de risco metabólicos, como dislipidemia, hipertensão e diabetes mellitus na DHGM, pois a doença cardíaca isquêmica é uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes (NGU et al., 2016).

Na maioria dos casos de DHGM, a progressão para os estágios da fibrose avançada é geralmente lenta. Assim, os profissionais da atenção primária podem gerenciar grande parte destes pacientes, implementando modificações no estilo de vida e otimização dos fatores de risco metabólicos, conforme descrito acima. No entanto, pacientes com DHGM que apresentam fibrose hepática ou cirrose, devem ser encaminhados para cuidados especializados. Estes pacientes de alto risco podem necessitar de mais investigação, como biópsia hepática, para avaliar sua doença. Ademais, se confirmada EHNA na biópsia, deve-se associar farmacoterapia (NGU et al., 2016).

A escassez de algoritmos para encaminhamento de atenção primária é particularmente preocupante em vista da alta prevalência de DHGM na Europa e no Brasil. A atenção primária deve desempenhar um papel fundamental no manejo da DHGM, não apenas por seu papel

central na promoção da saúde e na atenção à comunidade, mas também porque a atenção especializada ao fígado não está preparada para receber um número tão grande de pacientes. Algoritmos simples e acessíveis para identificar pacientes com alto risco de complicações podem ser implementados na atenção primária para determinar os pacientes que precisam de cuidados especializados. Isso pode contribuir para o gerenciamento da complexidade do espectro das doenças hepáticas associadas à DHGM, incluindo o transplante, dentro de um sistema de saúde que garante a detecção precoce e excelente gerenciamento clínico, mantendo a sustentabilidade econômica e a equidade (LAZARUS et al., 2019).

A DHGM é uma das causas mais comuns de doença hepática crônica nos Estados Unidos, afetando quase 100 milhões de indivíduos. No caso da doença hepática gordurosa e EHNA, os pacientes não estão relacionando o impacto de seu comportamento, sua genética e seu metabolismo à saúde do seu fígado. Os médicos da atenção primária não estão conectando os pacientes que apresentam múltiplos aspectos do sistema metabólico à triagem e ao tratamento de doenças hepáticas. Os hepatologistas não se conectam tradicionalmente a endocrinologistas ou nutricionistas nos ambientes de atendimento para gerenciar pacientes de forma colaborativa. Os legisladores não estão conectando as taxas crescentes de doença hepática gordurosa e EHNA à obesidade, incluindo obesidade infantil, diabetes, doenças cardíacas e até mesmo alguns tipos de câncer em suas comunidades para integrar DHGNA e EHNA em políticas a fim de avançar na pesquisa, vigilância, prevenção e prestação de cuidados (CRYER, 2020).

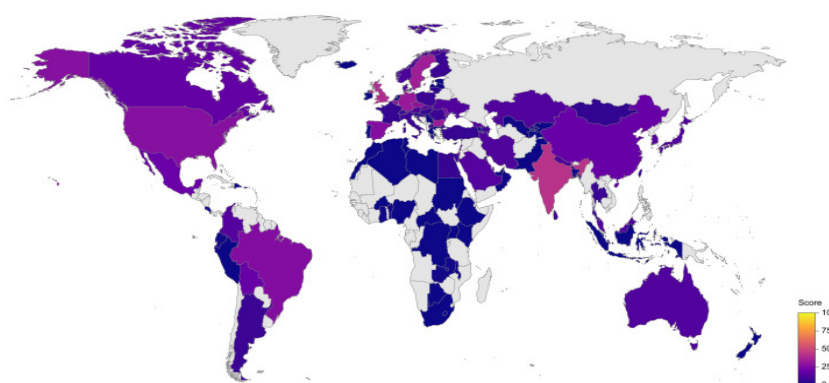
De acordo com uma pesquisa realizada por um dos membros do Conselho da EHNA, 33% do público americano acredita que não precisa de seu fígado para sobreviver. A maioria das pessoas não consegue localizar seu fígado se questionada, nem descreve o que ele faz além de metabolizar o álcool. Os pacientes frequentemente relatam que se sentem isolados, estigmatizados e incapazes de compartilhar seu diagnóstico, mesmo com amigos próximos e

familiares. Sem medicação aprovada pela FDA ou EMA, especificamente para EHNA, a mudança no estilo de vida associada a alimentação saudável, resultando em uma perda de peso de 7% a 10% do peso corporal é o principal mecanismo para os pacientes estancarem ou reverterem a progressão da doença. Mudanças extensas no estilo de vida têm mais probabilidade de sucesso no contexto de suporte pessoal, e profissional. Conectar os pacientes ao seu senso de autoeficácia e suas comunidades é essencial para derrotar a EHNA (CRYER, 2020).

Como a prevalência de DHGM e comorbidades associadas continua a aumentar em todo o mundo, a necessidade de intervenções e iniciativas de saúde pública adaptadas às características demográfica, econômicas, sociais e clínicas exclusivas de pacientes residentes em diversas regiões é de importância crítica. Tal abordagem contará com uma melhor identificação de pacientes com doença progressiva na ausência de sintomas, início de intervenções farmacológicas e de estilo de vida para abordar as comorbidades metabólicas e cardiovasculares que são características de DHGM, bem como promoverá intervenções de estilo de vida recomendadas para prevenir ou retardar a progressão da doença (ROMERO-GOMEZ et al., 2020).

Estudo atual coletou dados sobre a presença de políticas relevantes da DHGM em 102 países e calculou, com base na pontuação geral do país, a sua preparação para abordar a doença. Obtiveram como resultado a necessidade urgente de melhorias substanciais nas políticas em todos os países pesquisados. Nenhum país relatou uma estratégia ou plano de ação nacional ou subnacional por escrito para abordar a DHGNA (Figura 4). Essa falta de conscientização sobre a doença e seu impacto econômico e na saúde, causa uma sensação de estagnação. O desenvolvimento de orientações estratégicas globais por associações de fígado e instituições globais, como a OMS, ajudaria a impulsionar ações em nível nacional. Reconhecendo que a DHGM está intimamente relacionada a outras doenças não transmissíveis (DNTs) prevalentes

e a sobreposição substancial nas abordagens estratégicas necessárias para lidar com essas condições, significa que a DHGM também deve ser incorporada às principais estratégias e planos de ação de DNTs em nível global e nacional, algo que tem faltado até hoje (LAZARUS et al., 2022).



**Figura 4:** Imagem representativa sobre o grau de preparação para o enfrentamento da DHGNA no mundo (LAZARUS et al., 2022).

Atualmente, muitos pacientes que chegam à atenção primária com testes de função hepática anormais ou esteatose na ultrassonografia hepática são encaminhados para avaliação na atenção secundária. Devido ao grande número de pacientes com DHGM, isso resulta em longas esperas para avaliação da condição clínica e do nível de fibrose, sobrecarregando desnecessariamente o sistema hospitalar público. Dependendo da presença de fatores de risco como diabetes, 60 a 90% dos pacientes com DHGM não apresentam fibrose avançada, assim como não apresentam risco de complicações hepáticas crônicas e podem ser tratados com segurança na atenção primária. No outro extremo da escala de risco, estudos recentes baseados na comunidade sugeriram que até 12 a 17% dos pacientes de cuidados primários com DHGM e diabetes tipo 2 podem ter doença hepática clinicamente significativa (KOEHLER et al., 2016). O preditor mais importante de mortalidade relacionada ao fígado é a extensão da fibrose, portanto, uma vez que a DHGM é identificada, a avaliação da estratificação de risco é crucial para tomar decisões sobre tratamento e encaminhamento. Devido à baixa estratificação de risco no nível de atenção primária, juntamente com o conhecimento insuficiente dos profissionais da saúde sobre DHGM, muitos pacientes com doença avançada podem não ser encaminhados em

tempo hábil para a atenção secundária. Isso os expõe ao risco de progressão da doença, descompensação e internações hospitalares evitáveis (BRAIN et al., 2020).

Atualmente, nenhuma terapia farmacológica é aprovada para o tratamento de EHNA, portanto o tratamento padrão inicial recomendado é a modificação do estilo de vida com base no peso corporal e no exercício. Novas abordagens terapêuticas estão em desenvolvimento clínico (PIAZZOLLA e MANGIA, 2020).

Conhecer o perfil da população, o tipo e o tamanho das demandas espontânea e provocada, a estrutura dos serviços e os recursos disponíveis, são aspectos fundamentais na busca da adequação, em especial para definir a composição e as competências das equipes. A adequação também envolve preocupações com qualidade, resolutividade e satisfação do usuário (DUNCAN, 2013). Entende-se que nenhum serviço deve ser copiado, e que não existem fórmulas para a adequação. Para um país como o Brasil, que multiplica realidades e contradições, mas que também tem gerado profissionais e comunidades capazes de enfrentá-los, a diversidade é um fato. Por tais razões, a adequação é sempre uma questão local (LIFSHITZ, 2002).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A escolha de trabalhar como profissional da saúde, em especial na área da Nutrição, vem associada ao compromisso com o cuidado da saúde dos indivíduos e da população. O aumento crescente do sobrepeso e obesidade, somado ao surgimento de doenças crônicas, são fatores que interferem no adoecimento da sociedade.

A proposta desse trabalho destina-se a promover a investigação e o conhecimento da DHGM na rede de atenção primária, em uma amostra significativa da população. Trata-se de um estudo epidemiológico, que visa detectar os fatores de risco para desenvolver DHGM na população, em nosso meio, com vistas à prevenção de complicações hepáticas futuras.



### **3 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA**

A possibilidade de conhecer os fatores de risco na Atenção Primária permitirá identificar o perfil dos indivíduos e grupos para o risco de desenvolver a DHGNA?

### **4 HIPÓTESE**

A detecção dos fatores de risco em atenção primária poderá rastrear a DHGNA?

### **5 OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência de fatores de risco para DHGM nos pacientes pertencentes à Unidade de Saúde Santa Cecília do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

#### **5.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Verificar a frequência dos fatores de risco em atenção primária e avaliar sua potencialidade para desenvolver DHGM;
- ✓ Detectar o(s) indicadores de maior risco para DHGM nessa população;
- ✓ Propor estratégias de prevenção após este diagnóstico.

## 6 POPULAÇÃO E MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo em pacientes adultos (>18 anos), de ambos os sexos, com registro de consulta médica no Serviço de Atenção Primária à Saúde do HCPA. A população foi avaliada mediante a estratificação dos dados em prontuário eletrônico, no período de 1 de janeiro de 2015 a 18 de março de 2018. As seguintes informações foram avaliadas:

- Dados pessoais: idade, sexo, escolaridade e etnia auto-declarada.
- Dados bioquímicos: glicose, plaquetas, triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, hemoglobina glicada, Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Gama Glutamil Transferase.

Para pacientes com mais de um registro de medida laboratorial, assim como de medicação, considerou-se como valor válido o mais recente, avaliado no período. Medicamentos em uso:

- *Hipoglicemiantes*: Metformina, Gliclazida, Pioglitazona, Glimepirida, Insulina (NPH ou LANTUS);
- *Anti-hipertensivos*: Enalapril, Losartana, Metoprolol, Propranolol, Hidroclorotiazida, Furosemida, Anlodipino;
- Exames de imagem realizados: Ecografia de Abdome Superior/Total, Tomografia Abdominal.
- Diagnósticos registrados em lista de procedimentos, para atendimento de Diabetes, Hipertensão, Desnutrição e Obesidade.
- Aferição de Altura, Peso e IMC: registrados em lista de procedimentos e em busca dos dados de peso e altura ampliada às evoluções dos prontuários.

Devido à disponibilidade dos dados, buscou-se avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento DHGM baseados nos Critérios da WHO, da IDF e do NCEP-ATP III e EGIR para diagnóstico de SM em adultos, e decidiu-se estabelecer e adaptar da seguinte forma:

- HAS: informação do uso de anti-hipertensivos e/ou diagnóstico registrado
- Obesidade: IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$
- TG (mg/dL)  $> 150 \text{ mg/dl}$
- HDL-C (mg/dL)  $< 40 \text{ mg/dl}$
- DM2 previamente diagnosticada e ou Hb Glicada  $> 6,5\text{mg/dl}$ .

Para o diagnóstico de Pré-Diabetes, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/20, considerou-se:

- Glicemia (mg/dL)  $>100 \text{ mg/dl}$
- Hb Glicada  $> 5,7 \text{ mg/dl}$

Utilizou-se como marcador não invasivo de prognóstico para descartar ou inferir a progressão para doença grave o FIB-4. Calculou-se o escore FIB-4 [idade (anos)  $\times$  AST (U / L) / plaquetas (109 / L)  $\times \sqrt{\text{ALT (U / L)}}$ ] e o APRI utilizou-se a fórmula [(AST/LSN) / Plaquetas (109 /L)]  $\times 100$ . Considerou-se risco para fibrose valores de FIB-4  $> 2,67$ ; ausência de fibrose com FIB-4  $\leq 1,3$ .

## 6.1 DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

A primeira etapa do projeto foi a solicitação do compilado de informações da população reconhecida como oriunda da atenção primária de saúde, pertencente à Unidade Santa Cecília, vinculada ao HCPA, através de uma *Query* ao serviço de Tecnologia da Informação do HCPA.

Estipulou-se o prazo da coleta, os dados demográficos e fatores de risco a serem analisados e a solicitação foi realizada mediante sistema de informatização AGHUse, através de um pedido eletrônico. Os dados solicitados necessitam de um código especial para que sejam processados, portanto todos os dados foram recodificados, conforme orientações da equipe da Tecnologia da Informação.

Ao estipular-se o prazo de 1 de janeiro de 2015 a 18 de março de 2018, a *Query* gerou um número total de 12.232 pacientes. Sendo assim, nossa amostra representa o total de pacientes pertencentes à Unidade de Saúde Santa Cecília, com registro de dados em prontuário eletrônico, que utilizaram os serviços de Medicina Comunitária, até 18 de março de 2018, o que justifica não se utilizar cálculo amostral neste trabalho. Excluindo os prontuários duplos, obteve-se um total de 12.054 pacientes.

Dada a complexidade do trabalho associada à quantidade de informações, muitas versões da *Query* foram solicitadas, até obter-se dados em um formato claro e conciso, à qual foi entregue aos pesquisadores em formato Excel.

### **6.1.2 Exames laboratoriais**

As primeiras versões da *Query* geraram um baixo número de dados laboratoriais. Os pesquisadores identificaram, portanto, que o formato da busca de dados da *Query* abrangeu os registros no momento em que o sistema estava rodando a extração da informação. Diante dessa identificação, foi solicitada uma *Query* que gerasse a informação da última referência lançada em relação aos dados, no período solicitado. Dessa forma, foram extraídos dos prontuários todos os dados referentes aos exames laboratoriais no período solicitado, levando-se em consideração o último valor lançado (Anexo A).

### 6.1.3 Exames de imagem

Como o formato dos dados gerados na *Query* não permitiram a estratificação de diagnósticos, tais como de DHGNA, esteatose e/ou aumento difuso da ecogenicidade hepática, dos exames de imagem, foi necessária a leitura dos laudos com estratificação manual (Anexo B). Os exames de imagem analisados foram:

**Ecografias:** Os laudos foram classificados na presença dos seguintes fatores: aumento difuso/ecogenicidade provavelmente por esteatose, outras alterações do fígado, nódulos hepáticos benignos ou malignos e tumores.

**Tomografias:** Os laudos foram classificados na presença dos seguintes fatores: esteatose, calcificações hepáticas, outras alterações hepática, nódulos benignos e malignos, dilatação via biliar, carcinoma/neoplasia.

**Biópsias:** Os laudos foram classificados na presença dos seguintes diagnósticos: Vírus B, Vírus C, Hepatite Auto-imune, DHGNA, cirrose, Carcinoma Hepatocelular.

Foi utilizada a escala Metavir para valor de inflamação A0-A3 e para valor de fibrose F0-F4.

### 6.1.4 Marcadores não invasivos: APRI e FIB-4

Os dados obtidos permitiram o cálculo dos dois marcadores não invasivos de prognóstico para descartar ou inferir a progressão para doença: o FIB-4 e o APRI. Não foram localizados os dados necessários para calcular os demais marcadores não invasivos.

Utilizou-se o FIB-4 como referência para descartar fibrose, pois o APRI não identificou valores significativos nesta população.

### **6.1.5 Avaliação antropométrica**

As primeiras versões da *Query* geraram uma busca muito pequena de peso e altura, além da inexistência da circunferência da cintura como um dado objetivo possível de ser estratificado. Diante dessa dificuldade no acesso a esses dados, buscou-se rodar uma *Query* gerando as últimas evoluções registradas pelos profissionais da saúde de cada prontuário. A ideia seria extrair das evoluções os últimos registros de peso e altura identificados nas consultas clínicas. Porém o Comitê de ética do hospital interrompeu esse processo, pois as evoluções geraram informações particulares dos pacientes, e os pesquisadores não possuíam autorização para acessar essas informações. Diante desse impedimento, foi acordado entre os pesquisadores e o Comitê de ética, que a Equipe de Tecnologia da Informação do hospital extrairia, com base em fórmulas matemáticas em formato Excel, todos os registros de peso e altura localizados. Portanto, o número total de pacientes com registro de peso e altura e/ou IMC previamente calculados, foi obtido através da avaliação dos dados isolados, associados à sua extração matemática dos registros evoluídos nos prontuários (Anexo A).

### **6.1.6 Delineamento**

Estudo transversal, com coleta de dados através da análise de prontuários eletrônicos.

### **6.1.7 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo pacientes adultos (>18 anos), de ambos os sexos, com registro de consulta médica no Ambulatório da Unidade de Saúde Santa Cecília do HCPA, de 1 de janeiro de 2015 a 18 de março de 2018.



## ARTIGO

### METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN PRIMARY ATTENTION CARE: HIGH RISK OF SIGNIFICANT DISEASE

Márcia da Silva Vargas, Mário Reis Álvares da Silva, Patricia Gabriela Riedel, Dvora Joveleviths

#### ABSTRACT

**Introduction:** Nonalcoholic Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), such as obesity, diabetes and dyslipidemia is the most common liver disease worldwide, affecting approximately 25% of the population. Recently the implementation of public health policies (PHC) to detect it has been discussed. **Objective:** To assess the prevalence of risk factors in PHC, estimating the presence of MAFLD. **Population and Method:** Retrospective analysis of all electronic records of patients seen in PHC in a microregion of a capital in the south of Brazil during the period from January 1, 2015 to March 18, 2018. Demographic, clinical-pharmacological, laboratory and imaging data were collected to evaluate the glycemic, lipidic and hepatic profiles, as well metabolic syndrome (MS). Liver fibrosis was estimated by score FIB-4. **Results:** 12,054 patients, were assessed, 65.4% women, with a mean age of 55.3 years. Of these, 34.3% were hypertensive, 40.8%, dyslipidemic and 12.2%, diabetic. Among the 8,533 patients with available tests, glycemia was > 100 mg/dL in 34.5% and glycosylated hemoglobin was higher than 5.7% in 51.5%. Total cholesterol was requested in 5,137 cases and levels > 200mg/dL occurred in 40.8%, while triglycerides were in 7,401 and levels > 150mg/dL were described in 32.1% of the population. Weight and height were described in only 10.7% of the consultations, and in 77% of the cases the BMI detected overweight or obesity. Of the 5,605 with ALT available, 16.8% of the times there were changes. Imaging exams were requested for 12.6% of the sample. According to the calculation of the FIB-4 score performed in 4,022 patients, around 5% were at risk of presenting advanced fibrosis and/or cirrhosis. **Conclusion:** There is a high prevalence of risk factors for MAFLD in PHC. FIB-4, with the cutoff point of 2.67 associated with high rates of metabolic risk indicates that there is a significant chance of severe liver disease in this population and corroborates the idea that the disease is not adequately perceived at the point of entry to the system, and that likewise, more than half the population assessed by FIB-4 will benefit from treatment in PHC. These findings support the fact that it is necessary to train health care professionals and to have clinical protocols for these services.

**Key-words:** Nonalcoholic fatty liver disease; primary care; metabolic risk.

## 1 INTRODUCTION



Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is common and is associated with obesity and Metabolic Syndrome (MS), with a potential progression to steatohepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and is a frequent indication for liver transplant. Liver fibrosis is the main factor associated with progression of the disease. Although it can be evaluated by biopsy, in recent years the noninvasive markers, both biochemical and FIB-4 and NAFLD Fibrosis Score, and elastographic have been gaining more space.

For a long time, it was recommended that fatty liver disease in the population should not be evaluated, but, recently, evidence to the contrary has been discussed. There are as yet few epidemiological studies, and public policies must be developed for screening and referral of the higher risk cases to the specialist. Guiding health care workers and public health policies (PHC) professionals to identify risk cases may avoid late referral, with advanced liver disease, which is still the rule.

The prevalence of MAFLD in PHC in Brazil and the dynamics of screening and identification of risk in this population are still unknown. All individuals with steatosis should be screened for the characteristics of MS, independently of the levels of liver enzymes. All individuals with liver enzymes that are persistently abnormal should be screened for MAFLD because this is the main cause of the unexplained increase of liver enzymes. Thus, the purpose of this study is to look at the prevalence of metabolic risk factors in non-selected patients seen in PHC, to evaluate the presence of MAFLD and its severity through noninvasive methods (NIM) to estimate liver fibrosis, and also propose methods for evaluation that will avoid unfavorable outcomes such as clinical decompensation, so that progression of the disease to the development of carcinoma of the liver or the need for a liver transplant may be avoided.

## **2 POPULATION AND METHODS**

A retrospective study was performed on adult patients (>18 years), of both sexes, who had a record of medical consultation at the PHC of HCPA, and the population evaluated that represents the totality of the outpatient being followed during the period from January 1, 2015 to March 18, 2018, through the stratification of data in electronic medical records.

The following information was evaluated:

- Personal information: age, sex, schooling and ethnicity.
- Biochemical data: glucose (mg/dl), platelets (mm<sup>3</sup>), triglycerides (mg/dl), total cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dl), LDL cholesterol (mg/dl), glycated hemoglobin (%), Alanine Aminotransferase (U/L), Aspartate Aminotransferase (U/L), Gamma Glutamyl Transferase (U/L).

For patients with more than one record of laboratory measures, as well as of medication, the valid value was considered the most recently evaluated one in the period.

- Medications in use:
  - *Hipoglycemiantes*: Metformin, Gliclazide, Pioglitazone, Glimepiride, Insulin (NPH or LANTUS);
  - *Anti-hypertensives*: Enalapril, Losartan, Metoprolol, Propranolol, Hydrochlorothiazide, Furosemide, Anlodipine;
- Imaging exams performed: Superior/Total Abdomen Echography, Abdominal Tomography.
- Diagnoses recorded in a list of procedures for the care of Diabetes, Hypertension, Malnutrition and Obesity.
- Measurement of Height, Weight and Body Mass Index (BMI) : recorded in the list of procedures and in the search for data on weight and height extended to the evolution of the medical records.

Due to the availability of data, an attempt was made to evaluate the risk factors for MAFLD development, based on the Criteria of the World Health Organization (WHO), of the International Diabetes Federation (IDF) and of National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) for the diagnosis of MS in adults, and it was decided to establish it as follows:

- High Blood Pressure (HBP): information on the use of anti-hypertensives and /or recorded diagnosis
- Obesity: BMI >30 kg/m
- TG (mg/dL) > 150
- HDL-C (mg/dL) < 40
- Diabetes Mellitus type 2 (DM2) previously diagnosed and/or glycated Hb > 6,5.

For the diagnosis of Pre-Diabetes, according to the Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes 2019/20, the following were considered:

- Glycemia (mg/dL) >100
- Glycated Hb > 5,7

FIB-4 was used as a non-invasive marker of prognosis to rule out or infer progression to a severe disease. The score was calculated by FIB-4 [age (years) × AST (U / L) / platelets (109 / L) × √ALT (U / L)]. Risk for fibrosis was considered at values of FIB-4 > 2.67; absence of fibrosis with FIB-4 ≤1,3. The tests were analyzed according to the records found in the medical files, which justifies their numerical variation.

### 3 RESULTS

A total of twelve thousand and fifty-two patients were included in the study and their records were meticulously evaluated. Below is the description of the results:

**Table 1:** General characteristics of the population of Santa Cecilia Health Unit (n = 12.054)

<b>General Characteristics of the Population</b>	
<b>Sex (n, %)</b>	
Female	7,882 (65,4)
<b>Age (<math>\pm</math>SD)</b>	
Age, mean	55,3 (19,0)
<b>Ethnicity (self-declared)(n, %)</b>	
White	10,862 (90.1)
Black	860 (7.1)
Brown	291 (2.5)
Unknown	41 (0.3)
<b>Schooling (n, %)</b>	
Complete high school	3,927 (32.6)
Incomplete higher education	960 (8.0)
Higher Education	2,023 (16.8)
Unknown	1,045 (8.7)
<b>Abdominal Imaging exams (n, %)</b>	
Echographies	728 (6.04)
Tomographies	574 (4.76)
<b>BMI Classification (n, %)</b>	
Malnutrition	32 (2.5)
Eutrophy	268 (20.6)
Overweight	392 (30.1)
Obesity grade I	349 (26.8)
Obesity Grade II	170 (13)
Obesity grade III	92 (7.1)

SD: standard deviation; BMI: body mass index

Table 2: Prevalence of the Risk Factors for DHGNA in the patients of the Santa Cecilia Health Unit (n = 12,054)

<b>Risk Factor</b>	<b>Frequency of Test Performed (n)</b>	<b>Frequency of Risk Factor n (%)</b>
<b>Dyslipidemia</b>		
Cholesterol > 200 mg/dl	5137	2,097 (40.8)
TG > 150 mg/dl	7,401	2,375(32.1)
HDL < 40 mg/dl	5,127	1,165 (22.7)
LDL >100 mg/dl	4,986	3125 (62.7)
Use of Hypolipemiant	12,054	1,599 (13.3)
<b>Pre-Diabetes</b>		
Glycated Hb > 5,7 %	4,161 (34.5)	2,146 (51.58)
Glucose > 100 mg/dl	8,533	2,948 (34.5)
<b>Diabetes</b>		
Glycated Hb> 6,5 %	4,161 (34.5)	1070 (25.7)
DM2	12,054	1469 (12.2)
Use of Hypoglycemiant	12,054	807 (6.7)
<b>BMI</b>		
BMI > 25 Kg/m <sup>2</sup>	1,303	1,003 (77)
BMI > 30 Kg/m <sup>2</sup>	1,303	611 (46.9)
<b>Hypertension</b>		
SAH	12,054	4,129 (34.3)
Use of Antihypertensive drugs	12,054	2,312 (19.2)
<b>Hepatic Alterations</b>		
AST > 32 U/L		
ALT > 33 U/L	4,207	436 (10.4)
GGT > 60 U/L	5,605	943 (16.8)
AP > 129 U/L	2,576	606 (23.5)
	2,602	236 (9.1)

TG: Triglycerídes; DM2: Diabetes Mellitus; Glycated Hb: Glycated Hemoglobin; BMI : Body Mass Index; SAH: Systemic Arterial Hypertension

Table 3: Noninvasive markers for the presence of hepatic fibrosis in the population of the Santa Cecilia Health Unit (n = 4,022)

<b>Noninvasive Markers</b>	<b>Frequency of Risk n (%)</b>
FIB-4 < 1.3	2,618 (65)
FIB-4 > 2.0 (+65 years)	375 (6)
FIB-4 > 2.67 – 3.25	207 (5)
	<b>N = 4,022</b>

## 4 DISCUSSION

In this study, the evaluation of a large population of non-selected patients seen in PHC showed that there is a high prevalence of metabolic risk factors, that Nonalcoholic Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is present, although it has not been evaluated, and that an intermediate risk of liver fibrosis is detected by the mean of FIB-4 in the population.

The high prevalences of MAFLD on all continents are intrinsically related to the development of obesity and diabetes mellitus type 2. Regional differences are emphasized, such as in the Middle East (31.8%), South America (30.5%) and Asia (27.4%), United States (24.1%), Europe (23.7%) and Africa (13.5%) (COTTER & RINELLA, 2020). As regards Latin America, population studies indicate that the prevalence of MAFLD varies from 14.3% to 35.2%, however, most of them were performed over 10 years ago. The variations in the prevalence of MAFLD/NASH may be related to the differences of genetic and environmental risk factors. Since the frequency both of obesity and of MS continues to rise, further studies on the prevalence of MAFLD should be performed in the general population of Latin America.

Even in national strategies and clinical guidelines for related conditions, such as obesity or DM2, MAFLD is rarely mentioned. These discoveries highlight the need for a joint effort to shape and supply a robust response of public health (LAZARUS et al., 2021). This study proposed to look at the topic of MAFLD, based on the data evaluated by the health professionals in clinical consultations of patients who seek attention in Primary Health Care (PHC). Despite the high prevalence of the disease, the literature focuses mainly on clinical and laboratory aspects and on the progression to liver fibrosis and hepatocellular carcinoma (LAZARUS et al., 2019). It was suggested to evaluate risk factors as predictors for MAFLD at the entry to the health system, aiming at their prevention, which makes this study relevant.

In this study, the population analyzed is composed by twelve thousand and fifty-two patients, among whom the female sex predominates, with a mean age of 55 years, majoritarily white. In a meta-analysis of 17 studies of a population base, the prevalence of MAFLD was 19% higher among men than among women. However, among the individuals with established MAFLD, women were just as propense as men to having NASH and more propense to having advanced fibrosis than the men. Thus, once MAFLD had been established, the risk of progressive disease (ie. EHNA and advanced fibrosis) is not different and may be slightly higher among women than among men. (BALAKRISHNAN et al., 2021). Race and ethnicity

may also be considered a risk for the development of MAFLD. In a study performed, a greater prevalence of MAFLD was observed in Hispanics, followed by non-Hispanic white individuals, and a lower prevalence in African-Americans (10%) (YOUNOSSI, 2019). As to the schooling of the population studied, little over half have complete high school and ¼ self-classified as having higher education.

In general, all diagnostic criteria of MS take into account the presence of dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low HDL), systemic arterial hypertension, obesity and hyperglycemia/diabetes. Clinical research studies highlight the participation of these same comorbidities in the evolution of MAFLD, and the latter is referred to as the major metabolic factor acting in the progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (PINHEIRO et al., 2019; DE CASTRO et al., 2019).

Studies have indicated that diabetes type 2 may remain undetected for several years, creating an opportunity for the development of its complications. This may occur as the result of a combination of factors that include low performance of the health systems, little awareness of diabetes among the general population and health professionals, as well as the insidious onset of the symptoms or progression of this condition. The diagnosis of the health unit listed as 12.2% of the diabetic patients is outstanding, even though the prevalence of pre-diabetes, when evaluated by glucose above 100 mg/dl and glycated hemoglobin greater than 5.7%, evidenced 34.5% and 51.5%, respectively. Thus, this percentage appears to be higher on considering the laboratory test. It is estimated that about 50% of the cases of diabetes in adults are not diagnosed and that 84.3% of all cases of undiagnosed diabetes occur in developing countries (LYRA et al., 2020).

Dyslipidemia was another serious finding, 40% of the population with high total cholesterol were identified and over half had high LDL. The changes in the lipoprotein metabolism increase the risk for cardiovascular diseases (CVD), and are responsible for 30% of the total number of deaths worldwide. Studies show that MAFLD affects the cardiovascular system in such a way that it causes death by damage associated with blood vessels and heart even before liver failure or hepatocellular carcinoma (Id et al., 2021). Therefore, early detection of dyslipidemias may contribute effectively to avoid the premature development of coronary events (DE OLIVEIRA et al., 2017).

As to hypertension, 34.3% were classified as hypertensive and 19.2% were using anti-hypertensive medication. The prevalence of hypertension was similar to that found in a cohort study performed in Brazil with 4 thousand individuals, estimated as 35% (CHOR et al.,

2015). Pre-hypertension and hypertension are significant risk factors for the development of MAFLD, independently of other risk factors (ARAB et al., 2020).

The BMI was observed in only 10% of the population, 77% of them were classified between overweight and obesity, which increases the risk of MAFLD. The percentage of obese adults in Brazil has more than doubled in 17 years, rising from 12.2%, between 2002 and 2003, to 26.8%, in 2019. During the same period, the proportion of the adult population with excess weight rose from 43.3% to 61.7%, representing almost two-thirds of the Brazilians. The data are from the second volume of the National Health Research (PNS-Pesquisa Nacional de Saúde), divulged by IBGE in partnership with the Ministry of Health. Thus, the classification of overweight and high obesity in this study is alarming and very close to the Brazilian population estimates.

The diagnostic criteria for MS include waist circumference measures instead of the BMI proving the importance of the distribution of intra-abdominal body fat (LONARDO et al., 2020). In this study there was no record of abdominal circumference of the patients, which would have served as an indicator of risk for metabolic syndrome. The fact that it could not be found limited a more adequate analysis.

The best way to identify the patients at risk of liver fibrosis at the beginning of primary care is still a challenge, but also an opportunity, since most are at a stage of the disease that is probably reversible with treatment (LOMONACO et al., 2021). Given the high world prevalence of individuals with MAFLD, it is not feasible to screen the populations at risk by means of liver biopsy and histological classification, which is currently the gold standard in clinical studies. It should be highlighted that MAFLD is different from other fibrotic liver diseases, since the general metabolic deregulation and the dysfunction of hepatocytes are the main contributors to progression. Certain indirect markers of fibrosis, may, therefore, increase the predictive power of the direct markers of fibrosis, in contrast with other fibrotic diseases of the liver (SCHUPPAN et al., 2022).

Much effort is being invested in the search for and validation of serum markers that predict the stage of fibrosis and the dynamics of fibrogenesis and fibrolysis in recent times, but there is a lack of noninvasive tests that could detect patients with MAFLD at greater risk for progression of the disease (SCHUPPAN et al., 2018).

Noninvasive scores, such as FIB-4, can be important tools used as a first stage by the primary care providers to identify individuals at risk of developing fibrosis or who have advanced fibrosis. The use of the FIB-4 score is attractive in primary care because it is based on common clinical parameters (age, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and

platelets) that are widely available and can be easily calculated during routine visits. Besides, compared to other non-invasive tests, the FIB-4 score showed the best diagnostic precision and a high negative predictive value ( $\geq 90\%$ ) to rule out advanced fibrosis. (VIEIRA BARBOSA e LAI, 2020). Other studies confirmed that the FIB-4 score is slightly better than the other noninvasive tests in the diagnosis of advanced fibrosis in MAFLD, including in individuals with normal levels of ALT (DYSON et al., 2014).

The available data allowed the calculation of the FIB-4 score in 4,022 patients; of these, around 5% were at risk of presenting advanced fibrosis and/or cirrhosis, considering the cutoff point of 2.67, as recommended in current studies (MÓZES et al., 2021). This finding was similar to the worldwide prevalence, estimated as about 3 to 5%. Due to the impossibility of calculating FIB-4 in 70% of the population, around one thousand patients were not diagnosed and referred to specialized services.

It should be emphasized that age has a significant effect on the performance of noninvasive scores in the diagnosis of advanced fibrosis. Current studies suggest optimized cutoff points to improve the specificity and, thus reduce the rate of false positives, such as the cutoff point of FIB-4  $> 2.0$  in patients aged  $\geq 65$  years. Utilizing the cutoff point corrected for age in this population, around 6% of the patients are at risk of advanced fibrosis. It is believed that the introduction of these new cutoff points for elderly patients will have a direct benefit for the patients, reducing the need for unnecessary and potentially invasive investigations, and will save costs by reducing the inadequate referral of elderly patients without advanced liver disease to secondary care, since MAFLD is also prevalent in older patients. It acts as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis (MCPHERSON et al., 2017).

These data show that part of the population had very high FIB-4, which leads to believe that, among the patients being followed, there were cases of advanced liver disease. In Brazil, the mortality rate from cirrhosis and other chronic liver diseases is 15.6 for every 100 thousand inhabitants. This disease affects the individuals in the most productive years of work, causing premature death, disease and/or invalidity and, in this way, having a strong impact on the economy (TSOCHATZIS et al., 2014). Sixty-five percent of the population was located with FIB-4  $< 1.3$ , which would favor early intervention, aiming to avoid unfavorable outcomes such as progression of the disease.

Among the hepatic alterations, the increase of transaminases in the population, especially alanine aminotransferase (ALT) was significant. Although a considerable number of people with steatosis have normal concentrations of ALT, this proportion becomes higher as



the ALT concentration increases (Sung et al., 2019). Nevertheless, even when the liver enzymes are normal, the possibility of chronic liver disease is not ruled out. Thus, this concept must be disseminated in PHC, since both in fatty liver disease and in NASH the patients appear not to be aware of the impact of metabolism on the health of their liver (CRYER, 2020).

A brief reflection on the different approaches to diagnose MAFLD is required to understand the results of the clinical studies and the relevance of the effects of treatments reported. Currently, liver biopsy is still the gold standard technique for comprehensive diagnosis of DHGNA, because it allows identifying the inflammation and classifying the F0-4 stages of fibrosis (ESLAM et al., 2020). On the other hand, in primary health care it is not easy to access and execute this diagnostic tool.

Imaging tests such as ultrasound and liver tomography were performed in only 12.6% of the population studied. Of these, steatosis was detected in 216 patients, representing 1.8% of the total. However, the term MAFLD was not found in the medical records, maybe because it is a relatively new term. A global study of 102 countries presented a similar picture to that found in this one, highlighting the lack of attention to MAFLD in primary care. (LAZARUS et al., 2021).

## 5 CONCLUSION

There is a high prevalence of risk factors for MAFLD in PHC. FIB-4 with the cutoff point of 2.67, associated with the high rates of metabolic risk, indicates that there is a significant chance of severe liver disease in this population and corroborates the idea that the disease is not adequately perceived at the entry to the system, and also that more than half the population evaluated by FIB-4 could have been benefited by the treatment from the treatment in primary health care. These findings reinforce the idea that it is necessary to train the health professionals and have clinical protocols turned toward these services.

## REFERENCES

1. Arab JP, Barrera F, Arrese M. The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *An Hepatol.* 2018 ;17(6): 899–902. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0012.7188>.
2. Chor D, Pinho RA, Sá CM et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. *PLoS.* 2015;10(6): 1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127382>

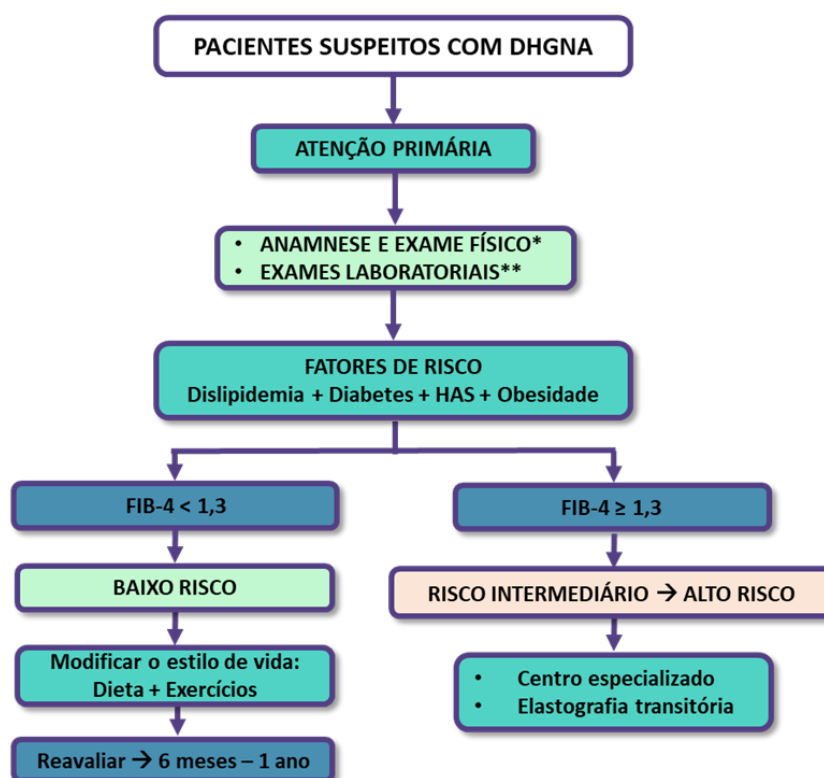
3. Cryer DR. NASH: Connecting the dots with patients in mind. *Endocrinol Diab Metabol.* 2020; 3(4):3–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/edm2.109>
4. Castro PCS, Alberton HCP, Pedroso MLA et al. Evaluation of progression of hepatic fibrosis in a group of patients with non-alcoholic fatty liver disease accompanied for 10 years. *Arq Gastroenterol.* 2019; 56(3): 256–260. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-48>
5. De Oliveira LB, De Carvalho IB, Dourado ME et al. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. *J Health Biol Scienc.* 2017; 5(4):320. Disponível em: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v5i4.1306.p320-325.2017>
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73(1):202–209. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
7. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018; 69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
8. Godoy-Matos A, Valério C, Júnior W, Araujo-Neto J, Giacaglia L, Bertoluci M. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes.* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-21>.
9. Kao, Ting-Wei, and Chin-Chou Huang. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13):6862. <https://doi.org/10.3390/ijms22136862>
10. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Cortez-Pinto H. Cross-Sectional Study of the Public Health Response to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Europe. *J Hepatol.* 2019; 72(1):14–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>.
11. Lazarus JV, Cortez-Pinto H, Anstee QM. Reply to: ‘Caveats for the Implementation of Global Strategies against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *J Hepatol.* 2020; 73(1):221–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.017>.
12. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19:60-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00523-4>
13. Li Zhanzhan, Xue J, Chen P et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mainland of China: A Meta-Analysis of Published Studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(1):42–51. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgh.12428>.
14. Lomonaco R, Leiva EG, Fernando B et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: The need for systematic screening. *Diab Care.* 2021; 44(2):399–406. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>

15. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *An Hepatol*. 2020; 19(4):359–366. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.001>
16. Lyra R, Loiveira M, Lins D. Sociedade Brasileira de Diabetes. In: Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo2 2020;5(3).
17. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2021;71(5):1006-1019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324243>.
18. Pinheiro IM, França SB, De Vasconcelos RNO, et al. Comparação entre quatro diferentes critérios de diagnóstico de síndrome metabólica em indivíduos do Arquipélago do Marajó (Pará, Brasil). *RASBRAN*. 2019; 10(1):96–102. Disponível em: <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/view/1242>
19. Tsochatziz EA, Bosch J, Burroughs AK. *Lancet*. 2014; 383(9930):1749–1761. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
20. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1):11–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
21. Younossi Z, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease - Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatol*. 2016; 64(1): 73–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
22. Zain SM, Tan H, Mohamed Z et al. Use of simple scoring systems for a public health approach in the management of non-alcoholic fatty liver disease patients. *JGH Open*. 2020; 4(6):1155–1161. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12414>
23. Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S et al. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(1): 61-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.067>
24. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterol*. 2020; 158(7):1851–1864. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
25. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(3): 211–218. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100403>
26. Nascimento M, Gregolin CS, Luvizotto RAM et al. Relação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e alterações cardíacas. *Sci Electr Arch*. 2020; 14(4). Disponível em: <https://doi.org/10.36560/14420211248>

27. Schuppan D, Myneni S, Surabattula R. Liquid biomarkers for fibrotic NASH – progress in a complex field. *J Hepatol.* 2022;76(1):5–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.005>
28. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol.* 2018; 68(2):238–250. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.012>
29. Sung KC, Lee MY, Lee J et al. Utility of ALT concentration in men and women with nonalcoholic fatty liver disease: Cohort study. *J Clin Medicine.* 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm8040445>

## 7 CONCLUSÕES DA TESE

- 1) Foi encontrada uma alta prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA na atenção primária à saúde. Dentre a população estudada, 34,3% eram hipertensos, 40,8%, dislipidêmicos e 12,2%, diabéticos; obteve-se um percentual de 51,5% dessa população com hemoglobina glicada superior a 5,7%; o cálculo de IMC detectou sobrepeso ou obesidade em 77% da população. Portanto os pacientes da atenção primária apresentam alto risco para o desenvolvimento da DHGNA;
- 2) Os profissionais da saúde na atenção primária não estão treinados a realizar o rastreio para a detecção da DHGNA.
- 3) Um fluxo de atendimento (conforme proposto abaixo, na figura 5) com dados clínicos, IMC, exames básicos e o FIB 4 ajudarão muito a prevenir e tratar mais precocemente esta doença.



**Figura 5:** Sugestão de fluxo de atendimento para pacientes da atenção primária. Fonte: adaptado de Castera et al.. Gastroent.v.156(5), 2019. \*TA, peso e altura (IMC), circunferência abdominal. \*\* ALT, AST, hemograma, perfil lipídico, glicemia, albumina e insulina.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A DHGNA apresenta-se em curva ascendente nos últimos anos, de tal forma que é previsto que seja a principal indicação para transplante de fígado dentro de uma década. Outrossim, a epidemia global de DHGNA está aumentando na mesma gravidade que as epidemias de obesidade e diabetes, destacando-se os casos de doença hepática avançada e mortalidade relacionada ao fígado. Devido à grande maioria dos pacientes com DHGNA ser acompanhada por médicos de família e comunidade a partir da atenção primária, o fato de identificar pacientes com risco para o desenvolvimento da doença é primordial para evitar a sua progressão. Pois se trata de uma doença com evolução silenciosa até os estágios de cirrose ou hepatocarcinoma.

Nesse estudo, com base no marcador não invasivo FIB-4, identificou-se que 65% da população avaliada poderia ser tratada e, se beneficiaria de medidas eficazes como a melhora do estilo de vida, por meio de estímulo a hábitos alimentares saudáveis e de prática de atividade física regular. Essas intervenções, que podem ser realizadas de forma eficaz na atenção primária, por uma equipe multidisciplinar composta por profissionais das diversas áreas, tais como médicos, enfermeiros, nutricionistas, educadores físicos, entre outros, trazem grande benefício aos pacientes com fatores de risco e/ou a doença leve. Por outro lado, pacientes com risco detectado de fibrose avançada ou cirrose, como os 5% identificados nesta população, beneficiar-se-ão de intervenções especializadas, incluindo a vigilância e o tratamento da cirrose e do carcinoma hepatocelular.

Quanto aos pontos fortes deste estudo, ressalta-se a avaliação dos dados efetivamente registrados dos pacientes, bem como o tamanho da amostra. Todavia, durante a sua realização, houveram muitos fatores limitantes, decorrentes de baixa quantidade de registros realizados nos prontuários, tais como a aferição de peso e de altura, ausência do registro de circunferência da

cintura, ausência de dados laboratoriais importantes como insulina, albumina, entre outros, o que impossibilitou uma avaliação mais criteriosa quanto à presença da DHGNA na população estudada. Essa ausência de diagnóstico serve como um sinalizador de que, no período da realização desse trabalho, a doença ainda era desconhecida, o que corrobora a necessidade de difusão sobre sua existência entre os profissionais de saúde na atenção primária.

Além de todas essas limitações, no decorrer desse estudo houve um período de adaptação a novas formas de trabalho, devido à pandemia da COVID-19. No pior momento do período pandêmico, somaram-se esforços de toda a população e profissionais das mais diversas áreas e que voltaram-se ao enfrentamento de uma emergência de saúde pública de importância mundial. Desenvolveram-se, assim, novas formas de trabalho, às quais foi preciso adaptação, como o trabalho remoto, as reuniões online, entre outras, que servem como novas ferramentas nos dias atuais.

Observou-se, contudo, que a equipe de profissionais de saúde da linha de frente para o enfrentamento da DHGNA não está devidamente amparada. Dessa forma, como contribuição para o enfrentamento e o combate à doença, propõe-se o fluxo descrito abaixo, que poderá ser implementada no momento de chegada do paciente nas agendas de saúde, durante a realização da triagem, e que poderá ser aplicado por qualquer profissional.

Cabe salientar também que, no decorrer do período desse trabalho, houve uma proposta de nova nomenclatura para a DHGNA realizada por um grupo de especialistas, a qual está associada a disfunção metabólica (MAFLD). porém, como esse conceito permanece em construção nos dias atuais, optou-se por utilizar predominantemente o termo DHGNA nestes achados, por ser o termo mais predominante na época. Isto não inviabiliza a possibilidade de troca de nomenclatura se assim for mais adequado.

Estima-se, por fim, contribuir no rastreio à doença, somando forças para evitar sua propagação e evolução futura na população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Silva Figueiredo P, Inada AC, Ribeiro Fernandes M et al. An Overview of Novel Dietary Supplements and Food Ingredients in Patients with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Molecules*. 2018;11;23(4):877.

<https://doi.org/10.3390/molecules23040877>.

Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting inflammation in metabolic syndrome. *Trans res*. 2016; 167(1):257-280. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.017>

Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab*. 2008; 7(2):95-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.12.009>

Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(9):353-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.04.007>

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1999; Jul;15(7):539-53. Disponível em:

[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096)

Freitas ED, et al. Síndrome metabólica: uma revisão dos critérios de diagnóstico. *Rev min enfer*. 2008; 12, (3):403-411.

Ogedengbe, OS, Ezeami IU. Metabolic syndrome: Performance of five different diagnostic criterias. *Ind J Endocrinol Metabol*. 2014;18,4:496–501. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.137494>.

Junior COM et al. Conceitos de Síndrome Metabólica e Sua Importância Clínica. In: LOPES e colaboradores. Síndrome Metabólica - uma visão para o clínico. São Paulo: Ed Atheneu, 2009.

Neves CVB, Mambrini JVDM, Torres, KC et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory markers in a sample of community-dwelling older adults. *Cad Saude Pub*. 2019;35(3):1–14.

Fan JG, Cao H. X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (Suppl 4):81-7. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/jgh.12244>

Harrison SA, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57(10):1441-1447. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.146019>

Zhang T, Zhang Y, Zhang C et al. Prediction of metabolic syndrome by non-alcoholic fatty liver disease in northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *PLoS*. 2014; 9(5):e96651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096651>.



Adams LA et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterol.* 2005;29(1):113–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>

Sharma B, John S. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470243>

Miquelito J, Siqueira EC. Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão de literatura. *Rev Saúde.* 2022; 13(1):34-40. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/rs.v13i1.2915>

Goff DC et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (25, Part B):2935-2959. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>

Arab JP et al. NAFLD: Challenges and opportunities to address the public health challenge in Latin America. *Ann Hepatol.* 2021; 24:100359. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100359>

Karnikowski M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med.* 2007 ; 125 (6): 333-337. Disponível em: <https://doi.org/110.1590/s1516-31802007000600006>

Dai W et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96(39): e8179. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008179>

Jarvis H, 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.* 2020; 17(4): e1003100. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>

Choudhary NS e Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Experim Hepatol.* 2019;9(4):506–514. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.005>

Estes C, Razavi H, Loomba R et al. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease. *Hepatol.* 2018;67(1):123–33.

Chalasanani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol.* 2018;67(1):328-357. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>

Farrel GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatol.* 2006;43(2), Suppl 1:S99-S112. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.20973>

Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim biophy Acta.* 2010;1801(3):299-310. Disponível em: <https://doi.org/0.1016/j.bbalip.2009.10.007>

- Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1877-1885e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.031>
- Smith GI et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J clin invest*. 2020;130(3):1453-1460. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI134165>
- Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol*. 2007; 17(11):863-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.05.013>
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Toshimitsu K et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007; 23(1):46-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.09.004>
- Franque SM, Van Der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016; 65(2):425-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
- Smith GI et al. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J clin invest*. 2019; 129(10):3978-3989. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
- Lonardo A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liv dis*. 2015; 47(3):181-190. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- Bianco C et al. MAFLD vs NAFLD: Let the contest begin! *Liv Internat*. 2020; 40(9):2079–2081. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/liv.14620>
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 3(1):202–209. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- Sheka AC et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *Jama*. 2020; 323(12):1175-1183. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
- Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, 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. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-690. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.006>.
- Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL Workshop. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol*. 2019;71(4):823-833. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.019>.

Antunes C, AzadfarM, Hoilat GJ, et al. Fatty Liver. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: [28723021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723021/)

Vusirikala A et al. Impact of obesity and metabolic health status in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A United Kingdom population-based cohort study using the health improvement network (THIN). *BMC endocrine disorders*. 2020; 20(1):1-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00582-9>

Pafili K; Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Molecular Metabolism*. 2021; 50:101122. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101122>

Vieira Barbosa J, Lai M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Screening in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Primary Care Setting. *Hepatol Commun*. 2020; 31;5(2):158-167. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep4.1618>.

Tang B, Kang P, Guo J, et al. Effects of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 on autophagy-associated proteins in neonatal rat myocardial fibroblasts cultured in high glucose. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019; 30;39(5):523-527. Disponível em: <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.04>.

Tsai LW, Lu YH, Dubey R, et al. Reenvisioning Traditional to Regenerative Therapeutic Advances in Managing Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2021; 2021:7692447. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/7692447>.

Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>.

Ali R e Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med*. 2009;41(4):265–278. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890802552437>

Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metabol*. 2000; 42:101092. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092>

Cusi K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liv Dis*. 2009;13(4):545–563. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.07.009>

Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - The heart of the matter. *W J Hepatol*. 2015; 7(10):1369–1376, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1369>

Sthal EP et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am coll cardiol*. 2019; 73(8):948-963. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050>

Vasunta R, et al. High ambulatory blood pressure values associated with non-alcoholic fatty liver in middle-aged adults. *J Hypert.* 2012; 30(10):2015-2019. Disponible em: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283576faf>

Kasper P et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Res Cardiol.* 2021; 110(7): 921-937. Disponible em: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>

Polyzoz SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019; 92:82–97. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>

Marchesini G, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388–1402. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

Lonardo A, Mantovani A, Lugari S. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *An Hepatol.* 2020; 19(4):359–366. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.001>

Zelber-Sagi S et al. Role of illness perception and self-efficacy in lifestyle modification among non-alcoholic fatty liver disease patients. *World j gastroenterol.* 2017; 23(10):1881, 2017. Disponible em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1881>

Parente DB. Imaging methods in the assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Radiol Bras.* 2020; 53(2): IX–X. Disponible em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e3>

Xiao G et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486-1501. Disponible em: <https://doi.org/10.1002/hep.29302>

Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol.* 2008; 47(2):373–375. Disponible em: <https://doi.org/10.1002/hep.22140>

Piazzola V, Annarita M. Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells.* 2020; 9(4):1005. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/cells9041005>

Schulz M, Tacke F. Identifying high-risk NASH patients: What we know so far. *Hepatic Medicine.* 2020;12:125. Disponible em: <https://doi.org/10.2147/HMER.S265473>.

Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2021;71(5):1006-1019. Disponible em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324243>.

Campos-Murguía et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *W J Gastroenterol.* 2020; 26(39):5919–5943, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i39.5919>

Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-54, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.21496>

Wright M et al. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut*. 2003; 52(4):574-579. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.52.4.574>

Mcpherson S et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am j gastroenterol*. 2017; 112(5):740. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453>

Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 61(5):1356-1364. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4079-4>.

Lifshitz A. Medicina ambulatorial. *Med Inter Mexico*. 2002;18(3):153–154.

Ngu JH, et al. Managing non-alcoholic fatty liver disease. *Singapore med j*. 2016; 57(7):368. Disponível em: <https://doi.org/110.11622/smedj.2016119>

Lazarus JV et al. A Cross-Sectional Study of the Public Health Response to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Europe. *J Hepatol*. 2019; 72(1):14–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.027>

Cryer DR. NASH: Connecting the dots with patients in mind. *Endocrinology. Diab Metabolism*. 2020; 3(4):3–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/edm2.109>

Romero-Gomez, Manuel et al. Disease severity predicts higher healthcare costs among hospitalized nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) patients in Spain. *Medicine*. 2020;99(50). Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023506>

Lazarus JV et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol*. 2022;76(4): 771-780. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.025>

Koehler EM, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016; 63(1): 138-147, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.27981>

Brain D et al. Protocol for a randomised trial testing a community fibrosis assessment service for patients with suspected non-alcoholic fatty liver disease: LOCAL assessment and triage evaluation of non-alcoholic fatty liver disease (LOCATE-NAFLD). *BMC Health Ser Res*. 2020; 20(1):1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05233-2>

OLIVEIRA EB, BOZZETTI MC, HAUSER L et al. Avaliação da qualidade do cuidado a idosos nos serviços da rede pública de atenção primária à saúde de Porto Alegre, Brasil. *Rev Bras Med Família Comunidade*. 2013;8(29):264–273. Disponível em: [https://doi.org/10.5712/rbmfc8\(29\)826](https://doi.org/10.5712/rbmfc8(29)826)

Shiha G, Korenjak M, Eskridge W, et al.. Redefining fatty liver disease: an international patient perspective. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6(1):73–79. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30294-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30294-6)


Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2020; 4(2):168. Disponível em: <https://doi.org/10.5009/gnl19069>

Dwyner JT, Melanson KJ, Sriprachy-anunt U, et al. Dietary Treatment of Obesity. [Updated 2015 Feb 28]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000 [. 2021 oct]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/>

Wang J et al. Mutual interaction between endoplasmic reticulum and mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):1-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01210-0>

## ANEXOS

## ANEXO A - Solicitação de dados do prontuário eletrônico dos pacientes

 <p>HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE - RS</p>	<b>Solicitação de Query</b>
<p>Enviar para <a href="mailto:L-CGTI-SOLIC-QUERY@hcpa.ufrgs.br">L-CGTI-SOLIC-QUERY@hcpa.ufrgs.br</a> após o preenchimento de todos os campos da solicitação. Entraremos em contato, caso seja necessário.</p>	

<b>Data Solicitação</b>	Abril/2018		
<b>Solicitante</b>	Márcia da Silva Vargas		
<b>E-mail</b>	mvargas@hcpa.edu.br	<b>Ramal /Fone</b>	991376521

<b>Finalidade</b>	
<b>Gestão Administrativa</b>	<b>Projeto de Pesquisa</b>
<b>Área: PPG - Gastroenterologia</b>	<b>Número do Projeto:</b>
<b>Motivo: Pesquisa para Doutorado</b>	

<b>Especificação da Query</b>
<b>Título: Fatores de risco para DHGNA</b>
<b>Período a ser analisado:</b> 1 de janeiro de 2015 a 18 de março de 2018
<b>Filtros a serem aplicados:</b>

Excluir: <18 anos, ambulatório, Especialidade – UBS Medicina de Família e Comunidade

**Colunas a serem recuperadas:**

Sexo

Data de nascimento

Número do prontuário

Cor

Grau de instrução

Diagnósticos

Agenda/data da consulta

Agenda/data do exame

Colesterol total

Glicose

Plaquetas

Triglicerídeos

Hemograma

Hemoglobina Glicada

Insulina

Colesterol HDL

Colesterol LDL

Anti-HCV

Anti-HBS

Alanina Aminotransferase (TGP)

Aspartato Aminotransferase (TGO)

Gama Glutamil Transferase

Fosfatase Alcalina

Albumina

Creatinina

Pesquisa de Helicobacter Pylori

Vitamina B12

Vitamina D3

Proteína C Reativa

Endoscopia



Ecografia de Abdômen

Tomografia Computadorizada de Abdômen Total

**E-PROCED**

E-PROCED Medição de altura

E-PROCED Medição de peso

E-PROG DM controlado 1E-PROG DM não controlado

E-PROG Desnutrição

E-PROG HAS controlada

E-PROG HAS não controlada

E-PROG Obesidade

**Restrições adicionais:**

Nenhuma

## ANEXO B - Processamento da *Query*

### Codificação dos dados:

COL- Colesterol total - CAL\_SEQ: 1378;  
GLIG - Glicose - CAL\_SEQ: 357;  
P - Plaquetas - CAL\_SEQ: 905;  
TRI - Triglicerídeos - CAL\_SEQ: 883;  
H - Hemograma - Hemoglobina: CAL\_SEQ: 930;  
H - Hemograma - Hematócrito: CAL\_SEQ: 931;  
H - Hemograma - VCM: CAL\_SEQ: 4933;  
H - Hemograma - CHCM- CAL\_SEQ: 932;  
H - Hemograma - Leucócitos Totais: CAL\_SEQ: 937  
H - Hemograma - Linfócitos: CAL\_SEQ: 948;  
A1C - Hemoglobina Glicada: CAL\_SEQ: 508;  
INS - Insulina: CAL\_SEQ: 3822;  
HDL - Colesterol HDL: CAL\_SEQ: 1386;  
LDL - Colesterol LDL: CAL\_SEQ: 4436  
HCV - Anti-HCV; CAL\_SEQ: 4529;  
ABH - Anti-HBS: CAL\_SEQ: 324;  
ALT - Alanina Aminotransferase (TGP): CAL\_SEQ: 130;  
AST - Aspartato Aminotransferase (TGO): CAL\_SEQ: 743;  
GGT - Gama Glutamil Transferase: CAL\_SEQ: 20;  
FAL - Fosfatase Alcalina: CAL\_SEQ: 125;  
ALB - Albumina: CAL\_SEQ: 133;  
CREAT - Creatinina: CAL\_SEQ: 1207  
HPYIG - Pesquisa de Helicobacter Pylori: CAL\_SEQ: 3661;  
B12 - Vitamina B12: CAL\_SEQ: 3822;  
B12 - Vitamina B12 pq/ml: CAL\_SEQ: 3644;  
HVD - Vitamina D3: CAL\_SEQ: 4592;  
VITD- Vitamina D3: CAL\_SEQ: 3736;  
T4 - T4L: CAL\_SEQ: 3822;  
T4 ug/ml: CAL\_SEQ: 3643;

### Um dos Primeiros formatos da *Query*:

COLESTEROL_TOTAL	GLICOSE	PLAQUETAS	TRIGLICERÍDEOS	HEMOGRAMA
16/05/2018 12:14:25 resultado 210	16/05/2018 12:04:33 resultado 83	16/05/2018 11:05:32 resultado 280 VPM 10,2	16/05/2018 12:04:33 resultado 96	16/05/2018 11:05:32 resultado : hemogloblina 14, hematocrito 41,9, V
16/05/2018 11:35:05 resultado 192	16/05/2018 11:35:05 resultado 97	16/05/2018 10:38:01 resultado 232 VPM 10,6	16/05/2018 11:35:05 resultado 69	16/05/2018 10:38:01 resultado : hemogloblina 14,2, hematocrito 44,2, V
		14/03/2018 16:50:43 resultado 275 VPM 11,7		14/03/2018 16:50:42 resultado : hemogloblina 12,6, hematocrito 38, V
10/04/2018 12:26:24 resultado 206	10/04/2018 12:26:24 resultado 88	10/04/2018 11:15:54 resultado 244 VPM 10	10/04/2018 12:29:20 resultado 136	10/04/2018 11:15:54 resultado : hemogloblina 14,3, hematocrito 43,8,
22/12/2017 13:17:39 resultado 170	22/12/2017 13:17:39 resultado 90	22/12/2017 11:04:42 resultado 257 VPM 9,9	22/12/2017 13:17:39 resultado 96	22/12/2017 11:04:41 resultado : hemogloblina 12,7, hematocrito 37,5,
13/04/2018 10:46:57 resultado 264	13/04/2018 10:42:20 resultado 111	13/04/2018 09:40:23 resultado 222 VPM 10,1	13/04/2018 10:42:20 resultado 131	13/04/2018 09:40:23 resultado : hemogloblina 14,7, hematocrito 44,3,
04/10/2017 13:16:38 resultado 158		05/03/2018 20:59:17 resultado 164 VPM 10,7	04/10/2017 13:16:38 resultado 96	05/03/2018 20:59:17 resultado : hemogloblina 11,2, hematocrito 32,1,
29/10/2016 10:07:53 resultado 213	02/01/2018 13:11:57 resultado 92		29/10/2016 10:07:53 resultado 119	
14/06/2018 10:54:20 resultado 212	22/02/2017 10:45:53 resultado 95	31/07/2017 13:03:33 resultado 219 VPM 10,4	14/06/2018 10:54:20 resultado 116	31/07/2017 13:03:33 resultado : hemogloblina 13,4, hematocrito 40,9,
26/04/2018 10:05:18 resultado 166	26/04/2018 10:05:18 resultado 101	26/04/2018 09:37:04 resultado 346 VPM 10,2	26/04/2018 10:05:18 resultado 151	26/04/2018 09:37:03 resultado : hemogloblina 12,2, hematocrito 36,7,
17/08/2018 11:57:35 resultado 157	17/08/2018 11:57:35 resultado 88		17/08/2018 12:05:06 resultado 53	
23/05/2017 12:04:28 resultado 180	23/05/2017 11:54:53 resultado 98	15/05/2018 16:31:24 resultado 207 VPM 11,6	23/05/2017 12:04:29 resultado 103	15/05/2018 16:31:24 resultado : hemogloblina 13,9, hematocrito 41,8,
18/05/2018 11:32:30 resultado 132		18/05/2018 09:07:14 resultado 319 VPM 9,1	18/05/2018 10:12:47 resultado 164	18/05/2018 09:07:14 resultado : hemogloblina 14,8, hematocrito 40, V
11/05/2018 10:48:53 resultado 158	11/05/2018 10:36:56 resultado 103	11/05/2018 09:36:47 resultado 143 VPM 9,7	11/05/2018 10:36:57 resultado 144	11/05/2018 09:36:47 resultado : hemogloblina 14,2, hematocrito 40,4,
25/05/2018 10:37:36 resultado 153	25/05/2018 10:34:01 resultado 87	25/05/2018 09:55:55 resultado 253 VPM 9,1	25/05/2018 10:34:01 resultado 60	25/05/2018 09:55:55 resultado : hemogloblina 15,5, hematocrito 45,6,
	23/05/2018 09:52:17 resultado 74	23/05/2018 08:50:19 resultado 291 VPM 11		23/05/2018 08:50:19 resultado : hemogloblina 13,6, hematocrito 40,3,
22/03/2018 15:08:38 resultado 231	22/03/2018 14:43:24 resultado 85	22/03/2018 12:50:13 resultado 288 VPM 11,8	22/03/2018 15:08:39 resultado 198	22/03/2018 12:50:13 resultado : hemogloblina 13,5, hematocrito 40,8,
11/08/2015 14:20:48 resultado 273	11/08/2015 14:20:48 resultado 98	20/04/2017 17:35:57 resultado 293 VPM 11,3	11/08/2015 14:20:48 resultado 113	20/04/2017 17:35:57 resultado : hemogloblina 13,3, hematocrito 39,6,

**Versão Query com os exames completos:**

COLESTEROL_TOTAL	GLICOSE	PLAQUETAS	TRIGLICERÍDEOS	HEMOGRAM_HEMOGLOBONA	HEMOGRAMA_HEMATOCRITO	HEMOGRAMA_VCM	HEMOGRAMA_CHCM	HEMOG_L	HEMOGR#	HEMOG_C
210	83	280	96	16/05/2018 11:05:32 resultado:14	41,9	89,5	33,4	7,93	24	
192	97	232	69	16/05/2018 10:38:01 resultado:14,2	44,2	86,5	32,1	4,63	28,9	5,2
192	97	232	69	16/05/2018 10:38:01 resultado:14,2	44,2	86,5	32,1	4,63	28,9	5,2
		275		14/03/2018 16:50:42 resultado:12,6	38	81,7	33,2	6,64	27,6	
206	88	244	136	10/04/2018 11:15:54 resultado:14,3	43,8	90,3	32,6	7,63	25	5,4
206	88	244	136	10/04/2018 11:15:54 resultado:14,3	43,8	90,3	32,6	7,63	25	5,4
170	90	257	96	22/12/2017 11:04:41 resultado:12,7	37,5	89,7	33,9	3,91	31,2	5,4
										5,9
163	103	181	82	16/11/2018 13:22:44 resultado:13,3	40,3	88,6	33	5,22	26,2	5,7
158		164	96	05/03/2018 20:59:17 resultado:11,2	32,1	88,4	34,9	8,74	28	
158		164	96	05/03/2018 20:59:17 resultado:11,2	32,1	88,4	34,9	8,74	28	
158		164	96	05/03/2018 20:59:17 resultado:11,2	32,1	88,4	34,9	8,74	28	
213	92		119							6,2
										5,7
199	97	205	140	29/11/2018 11:37:06 resultado:13,5	39,8	95,4	33,9	6,73	27,8	6,2
										5,8
166	101	346	151	26/04/2018 09:37:03 resultado:12,2	36,7	94,1	33,2	6,05	37	6,2
157	88		53							
157	88		53							
										5,8
180	98	207	103	15/05/2018 16:31:24 resultado:13,9	41,8	88,9	33,3	6,63	25	
180	98	207	103	15/05/2018 16:31:24 resultado:13,9	41,8	88,9	33,3	6,63	25	
132		319	164	18/05/2018 09:07:14 resultado:14,8	40	82,8	37	8,97	30,3	

## ANEXO C - Formato dos laudos dos exames de imagem

### Ecografia

ECO\_ABDOMEN

Exame realizado em caráter de urgência. Fígado de contornos regulares, dimensões preservadas e ecogenicidade do parênquima homogênea. Vesícula biliar normodistendida, com paredes delgadas, apresentando vários pequenos cálculos no seu interior.

Informação clínica: dor abdominal, PNA? Colecistite? Achados: Exame realizado em caráter de urgência. Fígado de forma, contornos e ecogenicidade usual, observando-se cisto hepático no lobo esquerdo com cerca de 2,2 cm. Na região do hilo hepático, c

Exame realizado em caráter de urgência, dentro das condições da paciente. Aumento difuso da ecogenicidade hepática, podendo haver esteatose moderada a severa, dificultando a avaliação do parênquima. Não há sinal de líquido livre, de dilatação de v

Informação clínica: dor em flanco direito/FID, apendicite? fechamento de colostomia em nov/2014 ## EXAMES ANTERIORES: EXAME FÍSICO ## DIAGNÓSTICO CLÍNICO: DOR ABDOMINAL INESPECÍFICA. Relatório: O ceco, o cólon ascendente e o segmento d

Informação clínica: História de cisto renal, dor lombar. Achados: Exame realizado em caráter de urgência. Fígado com dimensões normais, contornos regulares, apresentando aumento difuso da ecogenicidade, sugerindo esteatose. Não há evidência de dil

### Tomografia

TOMOGRAFIA

res. Porções visualizadas do baço e pâncreas com morfologia e ecogenicidade usuais. Os rins são tópicos, com contornos regulares, dimensões preservadas e relação córtico-medular usual, sem sinais de dilatação dos sistemas coletores ou de cálculos obs

Técnica: Exame realizado em aquisições helicoidais, antes e após o uso do meio de contraste endovenoso, em fases simples, arterial, venosa e tardia. Informação clínica: Paciente com dor em HD. Realizou Eco de abdome que mostrou: área heterôgena e  
Informação clínica: Dor abdominal + perda ponderal. Técnica: Trifásico. Relatório: Bases pulmonares: Áreas de infiltração em regiões caudais pulmonares, com estrias atelectásicas e espessamento de paredes com pequeno aumento de calibre de estruturas  
em mesmo alteração significativa no baço, rins, vesícula e regiões avaliadas do pâncreas. Retroperitônio oculto por gás. Bexiga pouco distendida. cl

Técnica: Exame realizado no plano axial, antes e após a utilização de contraste endovenoso. Relatório: Anastomose colometao-terminal-lateral, observando-se redução de calibre no local da anastomose. Distensão líquida dos cólons, especialmente cólon tra  
sísticas. Vesícula biliar normalmente distendida, sem espessamento parietal ou cálculos. O adequado estudo das estruturas retroperitoneais (especialmente o pâncreas e a aorta abdominal) foi prejudicado, tendo em vista a interposição gasosa intestinal f

### Formato de peso, altura e IMC

05/01/2017 14:20:00			
24/12/2014 10:00:00			
07/04/2015 08:00:00			
29/09/2017 10:30:00			
10/11/2017 10:30:00			
30/12/2016 08:00:00			
13/10/2017 08:00:00	: 94 kg // Altur: : 162 cm // IMC: 34,53		
18/12/2017 18:20:00	: 94,5 (camiseta, jeans e sapato)		
09/01/2015 08:40:00			
23/01/2015 13:40:00	: 45,900kg		
03/03/2015 08:20:00	44.6		
28/05/2015 09:20:00	45,5 kg		
29/07/2015 15:00:00			
09/11/2015 17:40:00			
19/02/2016 15:40:00	: 43,7 kg		
24/03/2016 14:00:00	91,20 Kg ---> 92,2Kg hj		
02/05/2016 16:40:00			
25/07/2016 13:40:00			
26/08/2016 17:00:00			
30/08/2016 12:03:00			
06/09/2016 09:40:00			
02/01/2017 15:20:00			
27/03/2017 17:00:00			
01/12/2015 10:00:00			
03/10/2017 10:40:00			
10/10/2017 09:30:00			
20/12/2017 11:00:00			
23/06/2017 14:00:00	: 47kg (fev/17) : 1,46m		
28/09/2017 14:15:00	: 47kg (fev/17) : 1,46m		

### Demais avaliações

ALTURA	PESO	DM_CONTROLADA	DM_NAO_CONTROLADO	DESNUTRICA0	HAS_CONTROLADA	HAS_NAO_CONTROLADA	OBESIDADE
					S		
S	S						S
		S	S		S		
S	S				S		
S	S					S	
					S		
S	S				S		
					S		
					S		
					S		
					S		
S	S		S		S	S	S
		S			S		
					S		
					S		
S	S		S		S		S
					S		
					S		