

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

**Avaliação da prevalência e dos fatores de risco associados à doença hepática
gordurosa não-alcoólica em serviço de atenção primária à saúde**

SOHEYLA MOHD SOUZA RABIE

Tese de Doutorado

PORTO ALEGRE

2020

Soheyla Mohd Souza Rabie

Avaliação da prevalência e dos fatores de risco associados à doença hepática gordurosa não-alcoólica em serviço de atenção primária à saúde

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. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva

PORTO ALEGRE, BRASIL 2020

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

RABIE, SOHEYLA MOHD SOUZA
Avaliação da prevalência e dos fatores de risco
associados à doença hepática gordurosa não-alcoólica
em serviço de atenção primária à saúde / SOHEYLA MOHD
SOUZA RABIE. -- 2020.
73 f.
Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

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, 2020.

1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. I.
Álvares-da-Silva, Mário Reis, orient. II. Título.

Álvares-da-Silva, Mário Reis, orient. II.
Título.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

À minha família por entenderem e me apoiarem em todos os momentos e por me ajudarem a superar os obstáculos com incentivo e amor.

Ao Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva, meu orientador, que foi essencial na realização deste trabalho. Obrigada pela dedicação e por acreditar na minha capacidade. Sinto muito orgulho em ter sido sua aluna.

À Profa. Dra. Vivian Luft pela colaboração e ajuda em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Gonçalves pela disponibilidade, apoio e colaboração.

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pelo oportunidade, aprendizado e auxílio nesta caminhada.

À Gabriella Soares Jonko e Camila da Rocha por toda a dedicação e ajuda na realização deste trabalho e a Larisse Longo pela disponibilidade e paciência.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por acreditar na pesquisa e proporcionar o desenvolvimento deste estudo.

Aos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica obrigada pela disponibilidade e dedicação para com os pesquisadores e participantes.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo aporte financeiro para que esse estudo fosse concluído.

Enfim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1. <i>Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica</i>	<i>12</i>
2.2. <i>Epidemiologia e Fatores de Risco</i>	<i>13</i>
2.3. <i>Aspectos fisiopatológico da DHGNA</i>	<i>15</i>
2.4. <i>Métodos diagnósticos</i>	<i>19</i>
2.5. <i>Polimorfismos genéticos associados à DHGNA.....</i>	<i>22</i>
2.6. <i>Alimentação e DHGNA.....</i>	<i>23</i>
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. QUESTÃO DE PESQUISA.....	30
5. HIPÓTESE	31
6. OBJETIVOS.....	32
6.1. <i>Geral</i>	<i>32</i>
6.2. <i>Específicos</i>	<i>32</i>
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	34
8. CONCLUSÕES	52
9. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
10. REFERÊNCIAS	57
11. ANEXOS	62
11.1. <i>Questionário de coleta de dados</i>	<i>62</i>
11.2. <i>Questionário de frequência alimentar</i>	<i>63</i>

RESUMO

A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) já é a maior causa de doença hepática em todo o mundo, e é esperado um aumento em sua incidência nos próximos anos. A síndrome metabólica (SM) é um componente importante para o seu desenvolvimento. O espectro da doença inclui esteatose, esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular, mas a principal causa de óbito é a doença cardiovascular. Embora a maior parte dos pacientes com SM esteja em acompanhamento clínico não especializado, o rastreamento da DHGNA em população de risco ainda não está estabelecido. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de DHGNA em Serviço de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e os fatores associados à essa condição. Foram aleatoriamente selecionados 330 indivíduos em acompanhamento no SAPS Hospital de Clínicas de Porto Alegre submetidos à avaliação clínica e nutricional, incluindo questionário de frequência alimentar e questionário específico para carnes. A presença de esteatose hepática foi estimada através do *Fatty Liver Index* (FLI) e o risco de fibrose hepática pelo *NAFLD Fibrosis Score* (NFS). O escore *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) foi aplicado na estimativa do risco cardiovascular (RCV). Na amostra, 71,8% eram mulheres, com média de idade de 58 anos, sendo 90,9% de cor branca. Obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) esteve presente em 31,8% dos indivíduos, sendo que em 75,5% a circunferência da cintura era elevada. Em 47,6% dos pacientes foi determinada a presença de SM. A frequência de glicemia de jejum elevada ou diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial e hipertrigliceridemia foi de 32,1%, 52,1% e 29,4%, respectivamente. Em 39,4% dos indivíduos FLI foi ≥ 60 , indicando a presença de esteatose, e, dentre estes, em 50% o NFS foi compatível com risco intermediário e em 9,2%, com risco avançado de fibrose. Os pacientes com esteatose eram mais velhos ($p 0,002$), de cor não branca ($p 0,003$), com SM mais frequente ($p < 0,001$), bem como foram mais elevados os níveis séricos de glicemia em

jejum, triglicéridos, aminotransferases e gama glutamil transferase ($p < 0,001$ para todos) e inferiores os níveis de HDL-colesterol ($p = 0,038$). Os pacientes com esteatose apresentaram RCV mais elevado, de acordo com ASCVD ($p < 0,001$). Não houve diferença entre pacientes com e sem esteatose no que se refere à ingestão calórica e macronutrientes da dieta. Entretanto, o consumo de carnes brancas foi maior nos pacientes sem esteatose ($p = 0,04$). Em conclusão, é alta a prevalência de SM e esteatose hepática em pacientes em acompanhamento clínico em SAPS, com risco significativo de fibrose hepática e de doença cardiovascular no futuro.

Palavras-chave: DHGNA, síndrome metabólica, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis.

ABSTRACT

Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is most prevalent cause of liver disease worldwide, and its incidence is expected to increase in the coming years. Metabolic syndrome (MS) is an important component for its development. The spectrum of the disease includes steatosis, steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but the main cause of death is cardiovascular disease. Although most patients with MS are undergoing non-specialized clinical follow-up, screening for NAFLD in at-risk populations is not yet established. The aim of this study was to assess the prevalence of NAFLD in a Primary Health Care Service (SAPS) and the factors associated with the condition. 330 individuals were randomly selected at the SAPS Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and submitted to clinical and nutritional assessment, including food frequency questionnaire and a specific meat survey. The presence of hepatic steatosis and the risk of liver fibrosis were established through the Fatty Liver Index (FLI) and the NAFLD Fibrosis Score (NFS), respectively. The Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) score was applied to estimate cardiovascular risk (CVR). In the studied sample, 71.8% were women, with an average age of 58 years, 90.9% being white. Obesity (BMI \geq 30kg / m²) was present in 31.8% of those, and in 75.5% waist circumference was high. MS was detected in 47.6%. The frequency of elevated fasting blood glucose or type 2 diabetes mellitus, hypertension and hypertriglyceridemia was 32.1%, 52.1%, 29.4%, respectively. In 39.4% of individuals, FLI was \geq 60, indicating the presence of steatosis, and among these, NFS was compatible with intermediate and high risk of fibrosis in 50.0% and 9.2%, respectively. Patients with steatosis were older (p 0.002), non-white (p 0.003), more often presenting MS (p <0.001), as well as showing higher levels of fasting glucose, triglycerides, aminotransferases and gammaglutamyltranspeptidase (p <0.001 for all), and lower HDL-cholesterol (p 0.038).

Patients with steatosis had a higher CVR, according to ASCVD ($p < 0.001$). There was no difference between patients with and without steatosis in terms of caloric intake and dietary macronutrients. However, the consumption of white meat was higher in patients without steatosis ($p = 0.04$). In conclusion, the prevalence of SM and hepatic steatosis in patients undergoing clinical follow-up in SAPS is high, with a significant risk of liver fibrosis and cardiovascular disease in the future.

Keywords: NAFLD, metabolic syndrome, Fatty Liver Index, NAFLD Fibrosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*

ACC/AHA - *American College of Cardiology/American Heart Association*

AGEs - do inglês *advanced glycation end products*, produtos finais de glicação avançada

AGL - Ácidos graxos livres

ALEH - *Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado*

ALT - Alanina aminotransferase

ARFI - *Acoustic Radiation Force Image*

ASCVD - *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

AST - Aspartato aminotransferase

CA - Circunferência abdominal

CHC - Carcinoma hepatocelular

CT - Colesterol total

DCV - Doença cardiovascular

DHGNA - Doença hepática não alcoólica

DM - Diabete melittus

DM2 - Diabete melittus tipo 2

EASL - *European Association for the Study of the Liver*

ERMO - Espécies reativas de oxigênio

FLI - *Fatty liver index*

GGT - Gamma-glutamil-transferase

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IMC - Índice de massa corporal

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MAFLD - do inglês *Metabolic associated fatty liver disease*, doença hepática gordurosa

associada à disfunção metabólica

NASH - Esteato-hepatite não-alcoólica

NFS - *NAFLD fibrosis score*

PA - Pressão arterial

PNPLA3 - *Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*

RI - Resistência à insulina

SM - Síndrome metabólica

SUS - Sistema Único de Saúde

TG - Triglicerídeos

TM6SF2 - *Transmembrane 6 superfamily member 2*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de formação e armazenamento de lipídeos pelo fígado.....	17
Figura 2 – História natural da doença hepática não alcoólica	18
Figura 3 – Critérios para diagnóstico de MAFLD	19
Figura 4 – Pirâmide da dieta mediterrânea	26

1. INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é reconhecida como a causa mais importante e mais comum das doenças hepáticas crônicas no mundo (GLOBAL, 2012; PINTO et al., 2012; CHALASANI et al., 2018). Possui um elevado potencial patológico, sendo a síndrome metabólica (SM) um componente reconhecido para o seu desenvolvimento (RINELLA E SANYAL, 2016) caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos, associada à resistência à insulina (RI) e pode ser classificada histologicamente em duas condições distintas com prognósticos diferentes, a esteatose hepática e a esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) (RINELLA, 2015; EASL-EASD-EASO, 2016; YOUNOSSI et al., 2016).

Quando há sobreposto ao acúmulo de gordura, lesão hepatocitária e infiltrado inflamatório, a doença é chamada NASH, o que aumenta o risco do desenvolvimento de condições mais severas como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

Em função dos seus riscos, é importante detectar a doença o mais cedo possível, sendo um dos fatores mais importantes, a identificação daqueles pacientes que possuem maior risco de desenvolver doenças graves para direcioná-los à terapia adequada. Equações preditivas com o intuito de detectar pacientes que possam estar em risco de desenvolver esteatose e fibrose foram validadas previamente (FESTI, et al., 2013; HUANG, et al., 2015; CHALASANI, et al., 2012) assim como têm sido utilizadas técnicas de imagens como a elastografia (GARG, et al., 2018). Ademais, estudos têm demonstrado uma forte correlação entre DHGNA e as doenças cardiovasculares (DCV), o que colabora definitivamente para o aumento da morbimortalidade (GLOBAL, 2012; FRANCQUE, et al., 2016). Igualmente o risco para o desenvolvimento de DCV também pode ser avaliado através de equações preditivas que fornecem estimativas específicas de risco em 10 anos, como o escore de

Framingham ou o *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) (GOFF, et al., 2014; STONE, et al., 2014; CHEW, et al., 2017).

Segundo recomendações internacionais, o rastreamento de DHGNA não está bem estabelecido (CHALASANI, et al., 2018), entretanto são claras as evidências demonstrando o crescente aumento de doenças hepáticas em todo o mundo e sua associação às doenças crônicas não transmissíveis como obesidade, RI e SM. Assim, o controle dessas condições clínicas poderiam reduzir a progressão na incidência de NASH e os casos de cirrose e CHC a ela associados, podendo contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, desafogar o sistema terciário de cuidados e reduzir custos no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

A DHGNA é conhecida como uma das doenças mais comuns no mundo, sendo reconhecida como a causa mais importante de mortalidade e morbidade das doenças hepáticas crônicas (CHALASANI, et al, 2018; YOUNOSSI, et al, 2016). Com o aumento da prevalência da obesidade, principalmente no mundo ocidental, a incidência de DHGNA tem aumentado, sendo que, aproximadamente 15 a 20% dos pacientes, progridem para estágios mais avançados da doença (CHALASANI, et al, 2018). Atualmente, NASH é a segunda causa de indicação de transplante hepático nos Estados Unidos (SAYINER, et al., 2016; CHOLANKERIL, et al, 2017; CHALASANI, et al., 2018) e a terceira causa mais comum de CHC (MOHAMAD, et al., 2016).

Sabe-se que a DHGNA é a manifestação hepática da SM, altamente prevalente em indivíduos obesos e diabéticos e conforme aumenta o número de componentes de SM no indivíduo, proporcionalmente parece ocorrer maior risco de progressão para NASH (CHALASANI, et al, 2018; GOLABI, et al, 2018).

Tanto a RI como as comorbidades que compõem a SM são consideradas causas primárias da DHGNA. Esta, por sua vez, é caracterizada pela presença de mais de 5% de gordura nos hepatócitos. Nos casos de NASH, que costuma ser considerada a forma progressiva da doença, associada à esteatose há presença de balonização hepatocitária e inflamação parenquimatosa, com ou sem fibrose presente (SHEKA, et al, 2020). Embora uma pequena parcela dos pacientes com esteatose progridam para cirrose, em torno de 20% dos que possuem NASH, chegam a essa condição.

Quando comparado à população geral, indivíduos com DHGNA apresentam maior mortalidade geral e específica do fígado (ANGULO, 2010). Apesar disso, a DCV é a causa mais comum de morte em pacientes com DHGNA (GLOBAL, 2012; FRANQUE, et al., 2016; CHALASANI, et al, 2018).

2.2. Epidemiologia e Fatores de Risco

Os casos de DHGNA têm aumentado de forma importante, atingindo uma prevalência mundial de 25%, variando de 13% na África, 24% na América do Norte, 30% na América do Sul e quase 32% no Oriente Médio (YOUNOSSI, et al, 2019). Entretanto, os diferentes parâmetros histológicos utilizados para o diagnóstico de DHGNA bem como as diferentes populações estudadas dificultam uma exata avaliação da prevalência. Dependendo da população e métodos utilizados, os estudos demonstraram resultados variando de 10 a 35%, sendo que em potenciais doadores de fígado nos EUA 20% foram diagnosticados com DHGNA, bem como na Coreia, onde 51% dos doadores apresentavam esteatose hepática (BANINI e SANYAL, 2016).

Estudos menos invasivos, usando ecografia abdominal como o realizado na Espanha mostrou prevalência de DHGNA em 33% dos homens e 20% das mulheres (CABALLERIA, et al., 2010). No Brasil, um estudo realizado com indivíduos de meia-idade e idosos encontrou uma alta frequência, representando 35,2% da amostra (KARNIKOWSKI, et al., 2007). Em uma metanálise envolvendo 35.599 pacientes foi verificada a prevalência de DHGNA em 59,67% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (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 (JARVIS, et al, 2020).

A relação entre obesidade, SM e esteatose hepática já é fortemente suportada pela literatura. Estima-se que 13% da população adulta mundial seja obesa e 39% esteja com sobrepeso, sendo a prevalência de DHGNA proporcional ao aumento do IMC, estima-se que a prevalência de DHGNA aumenta para mais de 90% em indivíduos muito obesos (YOUNOSSI, et al, 2018; YOUNOSSI, et al, 2019). Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, a prevalência de DHGNA variou de 37 a 91% (SAYINER, et al., 2016), sendo o aumento desta prevalência linearmente proporcional ao aumento do IMC, tendo como fator aditivo a essa condição, a presença de obesidade central (DUSEJA e CHALASANI, 2013).

Pacientes com DHGNA têm alta prevalência de SM, da mesma forma, pacientes com SM têm alta prevalência de DHGNA, sendo esta considerada uma manifestação hepática da SM. Uma coorte que analisou 3613 indivíduos com DHGNA, encontrou maior mortalidade nos que apresentaram SM e o aumento no número de componentes de SM foi associado a menor sobrevida (GOLABI, et al, 2018). A prevalência de SM em indivíduos com DHGNA encontrada na Ásia, Europa, Oriente Médio, América do Norte e América do Sul, foi de 34%, 62%, 31%, 33% e 37%, respectivamente, conforme relatou uma revisão sistemática recente (YOUNOSSI, et al, 2016).

A idade, conforme já demonstrado em outros estudos, também tem sido um fator predisponente de DHGNA, conforme a idade aumenta o risco de desenvolver DHGNA também se eleva, já em relação ao sexo, os dados são controversos (YOUNOSSI, et al., 2019).

Estudos tem avaliado a DHGNA em indivíduos com IMC <25 kg/m², embora seja prevalente em indivíduos com sobrepeso e/ou obesidade, indivíduos considerados magros também têm apresentado a doença, porém na ausência de fatores de risco tradicionais,

permanece pouco reconhecida. Cabe ressaltar que a DHGNA “no magro” engloba uma fisiopatologia diferente. À predisposição genética, alimentação rica em frutose e colesterol, adiposidade visceral, distúrbios endócrinos como síndrome do ovário policístico, hipotireoidismo e deficiência de hormônio do crescimento e dislipidemias poderiam ter um papel central no desenvolvimento. Essa população tende a desenvolver uma forma menos grave da doença, porém pode representar risco de distúrbios metabólicos, morbidade cardiovascular ou mortalidade geral (KUMAR e MOHAN, 2017). Uma metanálise com mais de 300 mil indivíduos encontrou na população geral, 11,2% de DHGNA nos indivíduos com IMC <25 kg/m² e 25,3% dos que apresentavam DHGNA, eram considerados magros (YOUNG, et al, 2020).

Um recente estudo, avaliando 139.104 pacientes em atendimento na atenção primária na região do Vêneto, Itália, mostrou que 1,3% dos pacientes apresentavam cirrose oculta, caracterizada por aminotransferases persistentemente elevadas e trombocitopenia. Interessante notar que esses pacientes apresentavam alta prevalência de fatores de risco metabólicos, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e DM2 (MARTINI, et al., 2017).

O consumo excessivo de álcool também leva a essa condição, sendo o limiar para o consumo de álcool confiável que poderia distinguir DHGNA de doença hepática alcoólica ainda controverso, mas a maioria dos estudos usa o ponto de corte ≥ 30 g/dia em homens ou ≥ 20 g/dia em mulheres (CHALASANI, et al, 2018).

2.3. Aspectos fisiopatológico da DHGNA

A DHGNA é um distúrbio metabólico e sua patogênese envolve a complexa interação entre fatores hormonais, nutricionais e genéticos. A maioria dos pacientes com DHGNA sofrem com o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético acarretando no excesso de

peso e na deposição de gordura no fígado. Esse desequilíbrio pode estar relacionado a uma área no cérebro responsável pelo desenvolvimento de desejo e na ativação de centros de recompensa, além do desequilíbrio na produção de hormônios que levam a saciedade e inibem a fome, contribuindo para a obesidade e conseqüentemente para a patogênese da DHGNA (PELCHAT, et al, 2004; PAGE, et al, 2013).

De fato, esteatose hepática tem sido considerada uma resposta adaptativa benéfica para mitigar a lipotoxicidade do organismo; a entrada de ácidos graxos livres (AGL) provindos da dieta, a gordura produzida pelo excesso calórico, a lipólise do tecido adiposo em virtude da RI, a lipogênese “de novo”, formam, dentro do fígado, um ambiente carregado em AGL que por sua vez são empacotados em triacilgliceróis relativamente inertes e depositados nos hepatócitos, o que leva a degradação e formação de fibrose (HARDY, et al, 2016; FRIEDMAN, et al, 2018) (Figura 2).

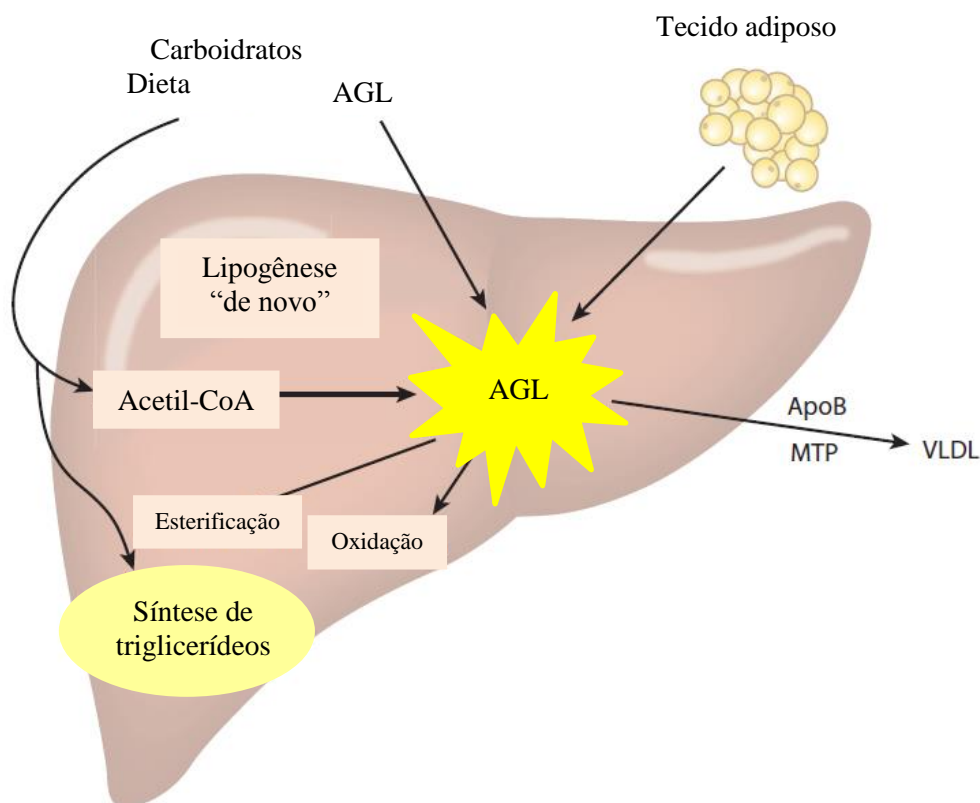


Figura 1. Processo de formação e armazenamento de lipídeos pelo fígado. AGL: ácidos graxos livres; Acetil-CoA: acetil-coenzima-A; ApoB: apolipoproteína B; MTP: proteína de transferência microssomal; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. (Adaptada de HARDY, et al, 2016).

Conforme descrito anteriormente, a DHGNA é uma doença complexa com forte componente genético em combinação com o ambiente e fatores nutricionais, diante disso, a RI tem sido reconhecida como fundamental no desenvolvimento da esteatose deixando o parênquima hepático suscetível a agressões como o bombardeio de AGL e estresse oxidativo, o que favorece a lesão celular e a NASH (HARRISON, et al, 2008, FRIEDMAN, et al, 2018). A esteatose hepática é frequentemente inócua e reversível, já a NASH apresenta-se com um comprometimento em maior intensidade, persistência da causa e maior sensibilidade, mas também passível de cura se tratada nos estágios iniciais da doença (RINELLA E SANYAL, 2016) (Figura 2).

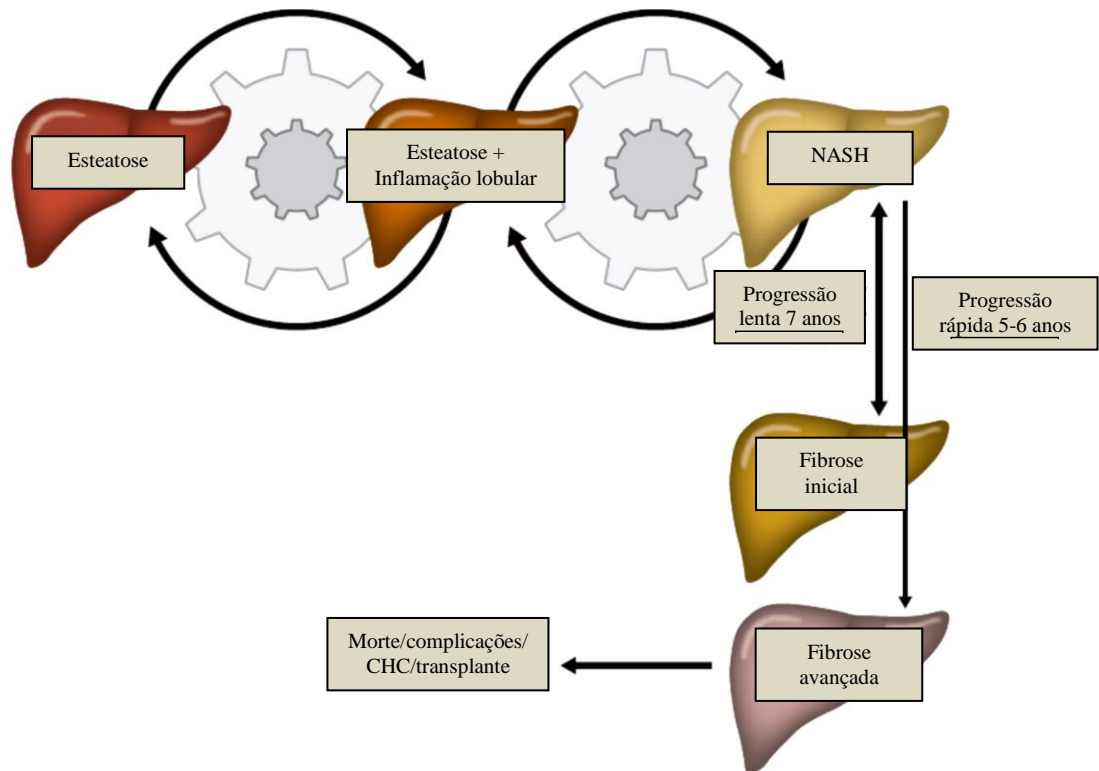


Figura 2. História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica. NASH: esteatohepatite não alcoólica; CHC: carcinoma hepatocelular (Adaptado de HARDY, et al, 2016).

Recentemente, uma nova proposta de nomenclatura foi sugerida em mudança a DHGNA para *Metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD) que pressupõe a presença de esteatose, avaliada por qualquer método, como o fator inicial para a identificação da doença.

O conceito de MAFLD não exclui a presença de outras doenças hepáticas ou a ingestão excessiva de álcool (ESLAM, et al., 2020). Entretanto ainda não existe consenso entre as sociedades médicas dedicadas ao fígado e há a necessidade de uma avaliação mais aprofundada sobre o assunto. Ver Figura 3.

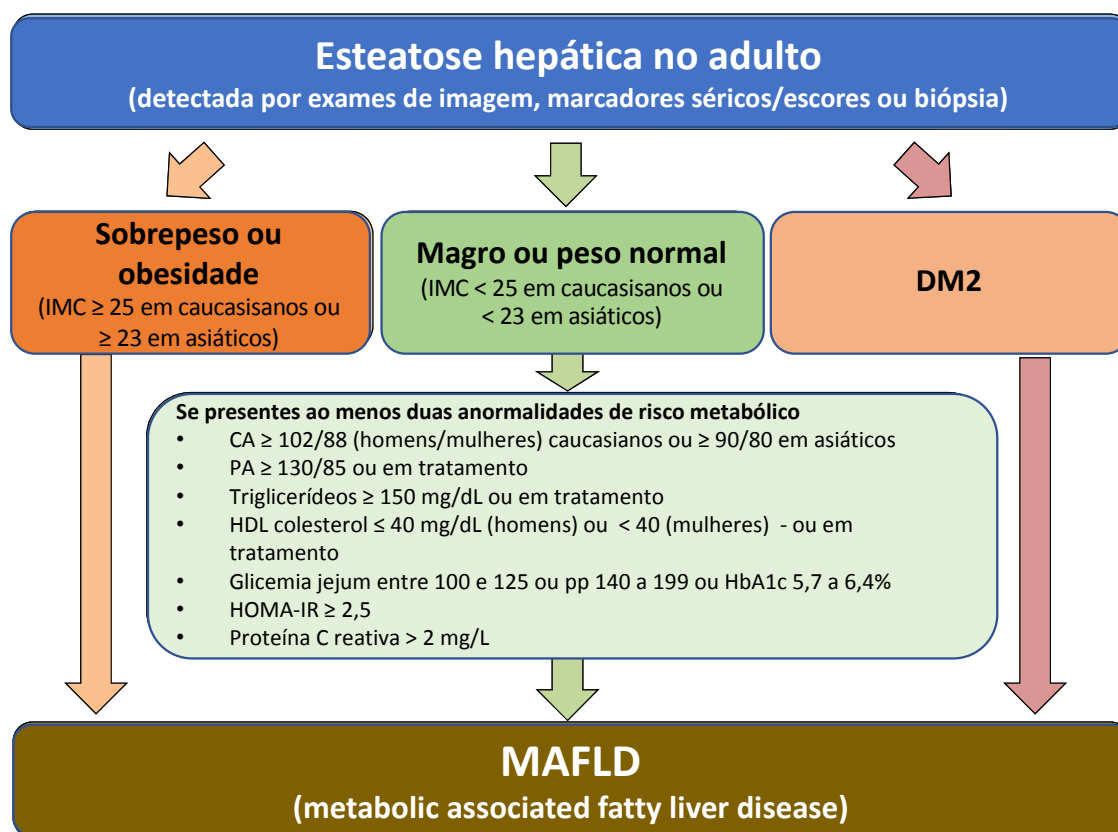


Figura 3. Critérios para diagnóstico de MAFLD. IMC: índice de massa corporal; DM2: diabetes Mellitus 2; CA: circunferência abdominal; PA: pressão arterial; HbA1c: hemoglobina glicada (Modificada de ESLAM et al, 2020).

2.4. Métodos diagnósticos

A DHGNA é clinicamente silenciosa, algumas vezes detectada pelo nível anormal de enzimas hepáticas na avaliação clínica de rotina ou a presença de esteatose em ultrassonografia (LI, et al., 2018; MUSSO, et al, 2011). É importante salientar que as enzimas hepáticas podem estar dentro dos valores de referência em até 78% dos pacientes com DHGNA (TORRES, et al, 2008; OBIKA e NOGUCHI, 2012; TSAI e LEE, 2018). Quando presentes, os achados clínicos são inespecíficos e pouco confiáveis para diagnóstico da gravidade da doença. Os pacientes podem apresentar hepatomegalia, mal estar, desconforto abdominal no quadrante superior, náuseas, entre outros. Também, é sabido que não existe um

marcador bioquímico que possa confirmar o diagnóstico de DHGNA ou distinguir entre esteatose e NASH. Assim, a biópsia hepática ainda tem seu papel. De fato, ela ainda é o padrão para diferenciar esteatose de NASH. Como é um método invasivo, caro e com variabilidade amostral, além de não isento de riscos, não costuma ser utilizada em todos os casos (ROCKEY, et al., 2009; CASTERA, et al, 2019). A presença de doenças crônicas como SM, DM2, elevação persistente das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), idade e IMC elevados são fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento de NASH, o que poderia identificar quais indivíduos devem ser encaminhados para realização de biópsia (RINELLA e SANYAL, 2016; YOUNOSSI, et al., 2016).

Técnicas não invasivas como a elastografia transitória controlada por vibração (FibroScan[®]) têm sido utilizadas para detecção de fibrose hepática e esteatose e já foram validadas para hepatite B e C crônicas e DHGNA (GARG, et al., 2018). É considerado um método objetivo e eficiente para detectar e quantificar esteatose hepática (EDDOWES, et al., 2019). A elastografia realizada com software acoplado ao ultrassom hepático ou ARFI (*Acoustic Radiation Force Image*) é uma opção ao FibroScan[®], mas a ressonância magnética com quantificação de gordura é o principal método para determinar a gravidade da esteatose (LOOMBA, 2018).

Equações preditivas como *Fatty Liver Index* (FLI) e *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) foram validadas para detectar pacientes com esteatose (FLI) ou que possam estar em risco para o desenvolvimento de fibrose (NFS). O FLI é um algoritmo baseado na circunferência abdominal (CA), IMC, triglicérides (TG) e gamma-glutamil-transferase (GGT) para a predição de esteatose, considerado um método fácil de empregar como uma medida de rotina na prática clínica e tem sido validado como uma técnica prática, confiável e econômica com uma precisão de 84% (FESTI, et al., 2013; FEDCHUK, et al., 2014; HUANG, et al., 2015). O

NFS é um método usado para identificar a fibrose avançada em pacientes com DHGNA sendo recomendado pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) para o manejo de DHGNA como uma ferramenta de triagem para identificar fibrose avançada através da análise de parâmetros clínicos e laboratoriais (CHALASANI, et al., 2012). Uma pontuação elevada está associada ao aumento do risco de mortalidade entre os pacientes com DHGNA, podendo ser considerado como uma alternativa à biópsia hepática para predição do resultado da morbidade. O NFS compreende seis variáveis, incluindo idade, hiperglicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina e a relação AST/ALT (JARUVONGVANICH, et al., 2017).

Ainda não existe um consenso em relação à realização de triagem de rotina para DHGNA. A AASLD recomenda a estratégia de não rastreamento, já a *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e a *Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado* (ALEH) recomendam que o rastreamento seja direcionado à população de alto risco, ou seja, obesos e pacientes com SM (PANDARYAN, et al, 2019; ARAB, et al, 2020). Embora o rastreio de rotina para DHGNA, em pacientes de alto risco, na atenção primária não seja aconselhado devido às incertezas dos testes de diagnóstico e opções de tratamento bem como, custo-efetividade da triagem (CHALASANI, et al, 2018), é importante detectar a doença o mais cedo possível, em face dos riscos associados, sendo um dos fatores mais importantes, a identificação daqueles pacientes que possuem maior risco de desenvolver doenças graves para direcioná-los à terapia adequada. Neste sentido, a diferenciação entre esteatose hepática e NASH é essencial, visto que esta última tem maior risco de desenvolver cirrose do que a primeira condição (RINELLA e SANYAL, 2016).

O risco para o desenvolvimento de DCV em 10 anos pode ser avaliado pela equação de risco recomendada pela Diretriz da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), a ASCVD, que fornece estimativas específicas considerando sexo,

raça, idade, colesterol total (CT), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), pressão arterial (PA), incluindo estado tratado ou não tratado, diabetes mellitus (DM) e status de tabagismo atual (GOFF, et al., 2014; STONE, et al., 2014; CHEW, et al., 2017).

2.5. Polimorfismos genéticos associados à DHGNA

A presença de DHGNA é determinada por fatores ambientais, mas como os indivíduos respondem ao desafio do excesso de calorias ingeridas e estressores metabólicos consequentes pode ter um contribuinte genético. Sendo assim, o papel dos fatores genéticos na DHGNA vem ganhando maior atenção. Estudos recentes têm demonstrado que o gene *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily member 2*) e o gene *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*) estão associados com a progressão da doença (EASL-EASD-EASO, 2016; CHEN, et al., 2017) e que a inibição de *TM6SF2* reduziu significativamente a expressão de *PNPLA3*, proteína que desempenha um papel importante na síntese de TG, sendo os dois, reguladores importantes do metabolismo da gordura hepática (CHEN, et al., 2017).

Um polimorfismo no gene *PNPLA3*, leva à mutação em rs738409 C>G, promovendo a substituição da isoleucina pela metionina, no codão 148 (I148M), responsável por codificar a adiponutrina. Esta proteína é expressa nos hepatócitos e adipócitos, sendo que no ser humano a sua expressão predomina no tecido hepático, atuando sobre os TG, sobre a mobilização de energia e no armazenamento dos lipídeos. Este polimorfismo é responsável pela diminuição da atividade lipolítica da enzima, levando à diminuição da hidrólise de TG nos hepatócitos e consequente acúmulo de gordura no fígado, propiciando assim o desenvolvimento da doença hepática (HE, et al., 2010; BRUNT et al., 2015).

O polimorfismo em TM6SF2, com mutação em rs58542926 C>T, no códon E167K, também está associado à progressão da DHGNA, por aumentar os níveis de CT e TG, ou seja, a dislipidemia. Estudos sugerem que o TM6SF2 regula o efluxo lipídico hepático, com a sua eliminação ou mutação, resultando em uma redução na secreção de lipoproteínas levando ao aumento dos lipídeos intra-hepáticos e acúmulo de TG (BRUNT, et al., 2015). Os polimorfismos podem ter efeitos aditivos sobre o metabolismo dos lipídeos e o desenvolvimento de DHGNA (CHEN, et al., 2017; KOO, et al., 2017).

2.6. Alimentação e DHGNA

A DHGNA tornou-se um grande problema de saúde global em todo o mundo e pode atingir proporções de pandemia. Nos últimos anos observa-se aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como obesidade, DM2 e DCV em países desenvolvidos ou com rápido desenvolvimento econômico. Muito provavelmente devido ao fenômeno de urbanização que promoveu mudanças significativas no estilo de vida das pessoas como a forma de locomoção, a estrutura familiar e a facilidade na aquisição de alimentos. O elevado número de pessoas com peso acima do saudável associado à crescente prevalência de obesidade poderia ser explicado pelo aumento no consumo de alimentos com alto teor de gorduras e baixo em fibras, como os industrializados, pela redução na prática de atividade física, tabagismo, consumo de álcool excessivo e estresse (WANG, et al., 2008; BRUNT, et al., 2015; CHALASANI, et al., 2018). A intervenção no estilo de vida visando à redução de peso é o tratamento mais efetivo para reverter o quadro de esteatose e o risco de progressão da doença nos estágios iniciais.

Quando pensamos em padrão alimentar, precisamos lembrar que os alimentos podem interferir produzindo além de energia, necessária à vida, substâncias potencialmente

prejudiciais ao organismo, como, por exemplo, as espécies reativas de oxigênio (ERMO) e os produtos finais de glicação avançada (AGEs), levando o organismo a um estado pró-inflamatório constante. As ERMO fazem parte das condições fisiológicas do metabolismo celular e são encontradas em todo o organismo. Necessárias na defesa contra infecções tornam-se prejudiciais quando produzidas em excesso ou quando há falha no sistema antioxidante, por exemplo, nesse sentido, levam a lipoperoxidação da membrana plasmática, com alterações na estrutura, na permeabilidade e morte celular (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

Os AGEs são substâncias formadas a partir de interações amino carbonilo, de natureza não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos. Por meio da geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares, os AGEs promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios. A formação de AGEs ocorre vagarosamente sob condições fisiológicas, e afeta predominantemente moléculas de meia-vida longa, como o colágeno, exercendo importante função no processo de envelhecimento (FORBES, et al, 2005).

No entanto, sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, a geração de AGEs aumenta intensamente. A dieta é considerada a principal fonte exógena de AGEs, e a formação nos alimentos é potencializada por métodos de preparo que utilizam altas temperaturas e baixa umidade (fritar, assar ou grelhar), sendo os alimentos ricos em lipídeos os principais contribuintes. Sabe-se que aproximadamente 10% dos AGEs ingeridos com a dieta são absorvidos (VLASSARA, 2005).

Alimentos ultraprocessados são ricos em ácidos graxos saturados, colesterol, ferro-heme, sódio, conservantes e AGEs. Desde 2014, O Guia Alimentar para a População Brasileira, do Ministério da Saúde, desaconselha o consumo de alimentos ultraprocessados.

De acordo com o guia *“Alimentos ultraprocessados são formulações industriais feitas inteiramente ou majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas como petróleo e carvão (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários tipos de aditivos usados para dotar os produtos de propriedades sensoriais atraentes). Técnicas de manufatura incluem extrusão, moldagem, e pré-processamento por fritura ou cozimento”*. Nesse perfil enquadram-se os seguintes alimentos: biscoitos, sorvetes, balas e guloseimas em geral, cereais açucarados, bolos e misturas para bolo, barras de cereal, sopas, macarrão e temperos instantâneos, molhos, salgadinhos de pacote, refrescos e refrigerantes, iogurtes e bebidas lácteas adoçados e aromatizados, *nuggets*, salsichas e outros embutidos, pães de forma, pães para hambúrguer ou *hot dog*, pães doces e produtos panificados cujos ingredientes incluam substâncias como gordura vegetal hidrogenada, açúcar, amido, soro de leite, emulsificantes e outros aditivos (BRASIL, 2014).

Estudos recentes têm associado o consumo de carne vermelha e processada ao aumento de DHGNA, o que poderia ser explicado pela quantidade excessiva de ácidos graxos saturados, colesterol, ferro-heme, sódio, conservantes e AGEs, existente nesses alimentos, potencialmente prejudiciais à saúde. Já foi demonstrada a associação do alto consumo com RI, DM2, SM, e estresse oxidativo, além do maior risco de mortalidade devido à doença hepática crônica e CHC. Os métodos de cocção também têm sido descritos como significativos, uma vez que a cocção seca, em altas temperaturas e elevado tempo de cocção produzem altas quantidades de aminas heterocíclicas, conhecidas por aumentarem o estresse oxidativo e o risco de diversos tipos de câncer (ZELBER-SAGI, et al., 2018).

Outro estudo avaliou o padrão inflamatório da dieta e encontrou uma correlação positiva entre danos ao fígado e nutrientes e alimentos ligados a um padrão alimentar pró-

inflamatório, reforçando que esse padrão pode contribuir para as características da obesidade e da DHGNA (CANTERO, et al, 2018).

Deste modo, a dieta ideal não só deveria levar à redução e manutenção do peso em longo prazo, mas reduzir com eficácia a esteatose, a inflamação e a fibrose sem depender da perda de peso. Um padrão alimentar que tem sido muito estudado é a dieta mediterrânea, pobre em ácidos graxos saturados, fornece grandes quantidades de antioxidantes, carboidratos e fibras e, acima de tudo, possui alto teor de ácidos graxos monoinsaturados. Reconhecida pelo seu potencial imunomodulador e anti-inflamatório, é recomendada para diversos tipos de doenças, entre elas, DM e DCV (MAZZOCCHI, et al, 2019). Estudos encontraram na dieta mediterrânea, potencial de melhorar o estado do fígado, mesmo sem a redução de peso associada, o que poderia ser uma estratégia para pacientes portadores de DHGNA, visto que um dos principais obstáculos na modificação do estilo de vida é a redução de peso corporal (ZELBER-SAGI, et al, 2017). A pirâmide alimentar da dieta mediterrânea pode ser observada na Figura 4.

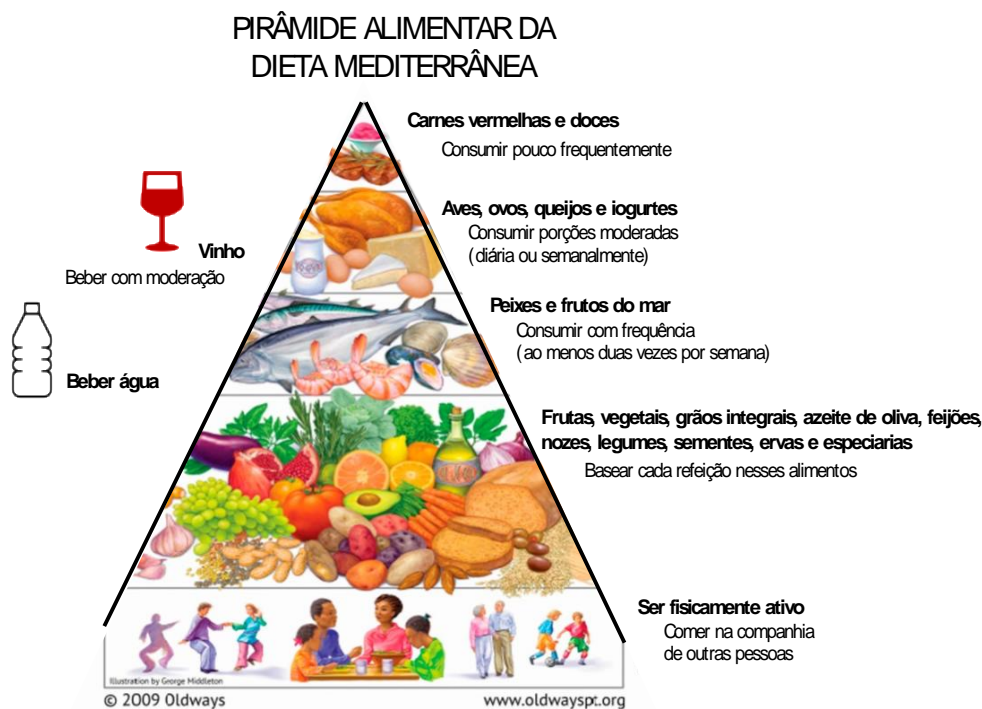


Figura 4 – Pirâmide da dieta mediterrânea (Modificada de oldwayspt.org/traditional-diets/mediterranean-diet)

Adotar uma alimentação saudável não é simplesmente uma questão de escolha individual. Fatores de natureza física, econômica, política, cultural ou social influenciam diretamente, tanto de forma positiva como negativa, essas escolhas. O custo mais elevado dos alimentos minimamente processados diante dos ultraprocessados, a necessidade de fazer refeições em locais onde não são oferecidas opções saudáveis de alimentação e a exposição intensa à publicidade de alimentos não saudáveis, fazem com que a mudança no estilo de vida, tratamento mais eficaz na DHGNA, seja um processo árduo e difícil de atingir (BRASIL, 2014).

O tratamento mais eficaz para a DHGNA é a perda de peso. A redução de 5 a 10% no peso corporal promove redução da gordura hepática e conseqüentemente, melhora da esteatose hepática. Essa redução deve ser realizada de forma lenta e gradual não ultrapassando 1,6 kg por semana, pois a rápida mobilização dos ácidos graxos armazenados no tecido adiposo e no próprio fígado poderia aumentar o processo inflamatório nos hepatócitos, promovendo uma resposta tóxica ao fígado (SUZUKI, et al., 2005; CHALASANI, et al., 2012; MONTESI, et al., 2014; GLASS, et al., 2015; VILAR-GOMEZ, et al., 2015).

A prática regular de atividade física, 150-300 minutos semanais em intensidade moderada ou 75-150 minutos semanais em intensidade vigorosa, associada a uma alimentação saudável, rica em vegetais, legumes, frutas e ácidos graxos polinsaturados parecem ser suficientes para o indivíduo conseguir alcançar essa redução gradual de peso (MONTESI, et al., 2014; RINELLA e SANYAL, 2016). Contudo, a perda de peso e as mudanças no estilo de vida são difíceis de serem alcançadas e mais ainda de serem mantidas, principalmente em pacientes obesos mórbidos onde o uso de medicamentos pode fazer-se necessário, além de apoio psicológico e possivelmente intervenção cirúrgica através da cirurgia bariátrica. Não só a mudança de comportamento é difícil, mas também as barreiras físicas, sociais e econômicas podem representar um desafio para a sua efetivação (BRUNT, et al., 2015).

A suplementação de vitamina E e o uso de pioglitazona fazem parte do tratamento específico da DHGNA desde 2010, embora com utilidade limitada e alguma controvérsia (SANYAL, et al., 2010), porém são drogas recomendadas nos consensos de associações que se dedicam ao estudo do fígado, como o recente consenso da ALEH (ARAB, et al., 2020). Várias drogas estão sendo recentemente investigadas, algumas em estudos de fase III de longo prazo tanto em andamento, a saber, elafibranor, liraglutida e cenicriviroc, quanto já concluído, como ácido obeticólico e selonsertibe (ARAB, et al., 2020).

3. JUSTIFICATIVA

A DHGNA é comum e é esperado que sua incidência se eleve ainda mais nos próximos anos em função do crescente número de casos de doenças crônicas não transmissíveis, como DM, obesidade, HAS e dislipidemia. Faltam em todo o mundo estudos populacionais na DHGNA e até o momento não existe recomendação para seu rastreamento. Por outro lado, exatamente esta falta tem sido apontada como uma lacuna na considerável produção acadêmica sobre a doença. No Brasil, a DHGNA já é uma das principais causas de doença hepática avançada e transplante hepático. Entretanto, ainda é desconhecida no país a sua prevalência na atenção primária à saúde. Uma vez que os pacientes com esteatose são comumente assintomáticos e assistidos por médicos não especialistas, já que suas comorbidades metabólicas chamam mais atenção, determinar a prevalência de fatores de risco estabelecidos para a DHGNA e a presença de esteatose hepática na atenção primária pode ser útil no desenho de políticas de saúde pública eficazes na área.

4. QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a prevalência de esteatose hepática entre pacientes não selecionados, atendidos em serviço de atenção primária à saúde?

5. HIPÓTESE

É alta a prevalência de esteatose hepática entre pacientes não selecionados, atendidos em serviço de atenção primária à saúde.

6. OBJETIVOS

6.1. Geral

Avaliar a prevalência de DHGNA e dos fatores de risco associados, em indivíduos em acompanhamento médico na atenção primária à saúde.

6.2. Específicos

- Determinar a prevalência de esteatose hepática nesta população, através do escore *Fatty Liver Index (FLI)*;
- Identificar o risco de fibrose hepática nesta população, através do cálculo do escore *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*;
- Determinar a prevalência de SM, de acordo com os critérios definidos pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO, 2016);
- Avaliar e classificar o estado nutricional através da avaliação do índice de massa corporal e circunferência da cintura;
- Estimar o número de pacientes que se sabem portadores de doença hepática e que foram encaminhados para consulta especializada;
- Identificar o risco cardiovascular através da aplicação do escore *Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD)*;
- Avaliar a associação entre esteatose hepática, risco de fibrose e estimativa de risco cardiovascular;
- Avaliar a associação entre esteatose hepática e o consumo alimentar;

- Avaliar a associação entre esteatose hepática e o consumo de carnes.

7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

AN EXPLORATORY STUDY OF NAFLD IN PRIMARY HEALTHCARE: THERE IS A HIGH PREVALENCE OF STEATOSIS WITH A SIGNIFICANT RISK OF FIBROSIS

Soheyla Mohd Souza Rabie,

Gabriella Soares Jonko, Camila da Rocha, Scheine Canhada,

Marcelo Rodrigues Gonçalves, Dvora Joveleviths, Vivian Cristine Luft,

Mario Reis Alvares-da-Silva

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in the world. Metabolic Syndrome (MS) and Insulin Resistance (IR) are key factors in its development, and fibrosis the main factor linked to its progression. Currently, populational screening is not recommended. **Objective:** to evaluate the prevalence of NAFLD within Primary Healthcare (PHC) and estimate its risk of progression. **Methods:** From 7519 patients who attended PHC in 2018, 350 were randomly selected, and submitted to a clinical and nutritional assessment. *Fatty Liver Index (FLI)* and *NAFLD Fibrosis Score (NFS)* results were used to identify hepatic steatosis and estimate fibrosis risk, respectively. Cardiovascular risk (CVR) was assessed through Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) score. A food frequency questionnaire (FFQ) was applied. **Results:** 71.8% of the individuals were women, average age of 58 years-old, and 90.9% were white. Body mass index (BMI) was ≥ 30 kg / m² in 31.8%. Steatosis (FLI ≥ 60) occurred in 39.4% of patients, most of them non-whites and aged over 60. Patients with steatosis had more MS, higher BMI, waist circumference, fasting glycemia, triglycerides, AST, ALT and GGT, as well as lower

levels of HDL-cholesterol ($p < 0.001$). Also, NFS indicating intermediate/high fibrosis risk was found in 59.2% of steatotic patients, who presented a higher CVR ($p < 0.001$). There was no difference in daily total calories and macronutrients between the groups, but the consumption of white meat (fish and chicken) was lower in patients with steatosis ($p = 0.04$).

Conclusions: In a random sample of PHC patients, there was a high prevalence of steatosis, especially in elderly, non-whites and those with MS, carrying out a significant risk of fibrosis and CVR.

Keywords: NAFLD, metabolic syndrome, *Fatty Liver Index*, *NAFLD Fibrosis Score*, primary care.

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as the most common cause of chronic liver disease in the world^{1,2,3}. It is estimated that around 24% of the American population has NAFLD and in Latin America, this number is even higher⁴. Metabolic syndrome (MS) is recognized as being a component in its development⁵. NAFLD is usually linked to a poor diet and sedentary lifestyle. It is characterized by the excessive accumulation of fat in hepatocytes and linked to insulin resistance (IR). It can be classified histologically into two different conditions with diverse prognosis: steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH)^{6,7,8}. NASH increases the risk of developing more severe conditions such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Recently, a new denomination was suggested for the disease - *Metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD), which reflects a re-evaluation of its diagnosis, but this still needs to be assessed in-depth by the expert liver organizations⁹.

It is important to detect the disease as early as possible. To do so, one must identify, among the countless patients with MS, those who are at greatest risk of it developing

into fibrosis, which is the best indicator of developing NAFLD¹⁰. Therefore, the indicators based on clinical and laboratory data, which are useful for this, include *AST to Platelet Ratio Index* (APRI), *Fibrosis-4* (FIB-4), *NAFLD fibrosis score* (NFS) and, the more recently, *Hepamet fibrosis score*^{11,12,13,14}. Imaging techniques, such as transient hepatic elastography or magnetic resonance imaging, are ways one can assess the presence of fibrosis without the need for liver biopsy, which is still the standard for diagnosis, as it which is still the standard for diagnosis, as it enables inflammatory activity to be¹⁵. However, it is an invasive method and cannot be used on a large scale. Also, it is important that attention is paid to the risk of developing cardiovascular disease (CVD), which can also be assessed by using predictive equations that can estimate the specific risk over a period of 10 years, such as the *Framingham* score or the *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) score^{16,17,18}.

There is no well-established screening system for NAFLD, based on international recommendations³, although there is clear evidence that liver disease is increasing worldwide and that it is linked to chronic non-communicable diseases such as obesity, IR and MS. There is a lack of epidemiological studies on NAFLD, as well its examination in patients in primary healthcare (PHC), an area of increasing interest in the last few years¹⁰. Early diagnosis of this clinical condition could help to reduce liver damage from steatohepatitis, cirrhosis or HCC, which would improve the quality of life of patients, relieving the pressure on the tertiary care system and reducing costs to the public health system. The aim of this study is to assess the prevalence of NAFLD in individuals undergoing medical care in PHC and to estimate the risk factors involved.

Patients and Methods

The Sample

This was treated as a cross-sectional study from an exploratory perspective. A random sample was taken, based on a search of 7519 patients who were seen between January and December 2018 at the PHC Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SAPS / HCPA) and were not referred to a specialist, were randomly selected by drawing by simple sampling. This gave us a group of 350 individuals of both sexes, over 18 years of age. The patients were invited to take part by telephone between June 2019 and February 2020. They were asked to a specialized consultation. Patients were enrolled after signing an informed consent form. Patients with one or more of the following characteristics were excluded from the study: presence of antibodies for hepatitis B and C or human immunodeficiency virus (HIV), suspected secondary steatosis due to the use of medication (systemic corticosteroids, chemotherapy and immune-suppressants, valproic acid, amiodarone etc.) or due to exposure at work, inflammatory bowel disease or excessive alcohol consumption (above 30g/day for men and 20g/day for women).

Clinical consultation

Participants underwent a consultation, including an anthropometric assessment, a food frequency questionnaire (FFQ), rapid testing for Hepatitis-C (HCV) and Hepatitis-B (HBV) and they were given nutritional guidance. Blood was taken to assess fasting glycemia (IFG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-c), LDL-cholesterol (LDL-c), Aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), Gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin and platelets. In respect of physical activity, an

individual was treated as such a practitioner, if they undertook 150-300 minutes per week of moderately intense activity or 75-150 minutes per week of vigorous activity⁵.

Diagnosis

The anthropometric assessment consisted of weight and height measurements using a leading make of scales, a model P-200 C, which has a capacity of 200 kg and a accuracy of 1.5 kg, coupled with a 200 cm stadiometer, with an accuracy of 1 mm. The body mass index (BMI) was calculated using the *Quetelet* formula. The classification of the BMI was based on the cutoff points established by the World Health Organization¹⁹ for non-elderly adults and for the elderly according to Lipschitz (1994)²⁰. Waist circumference (WC) was measured using a flexible and inelastic measuring tape, 150 cm long with 1 mm increments, at the midpoint between the lower limit of the rib cage and the iliac crest. Classification was completed in accordance with the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome²¹.

The diagnosis for MS was based primarily on a WC value ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women, modified by two or more of the following criteria: An IFG ≥ 100 mg / dL or a previous diagnosis of DM, TG ≥ 150 mg / dL or in treatment, systolic blood pressure ≥ 130 or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or in treatment for systemic arterial hypertension (SAH) and HDL-c < 40 mg / dL for men and < 50 mg / dL for women²¹.

The diagnosis for hepatic steatosis was based on the FLI score, which is based on the data relating to WC, BMI, TG and GGT. The score ranges from 0 to 100 and the interpretation is: < 30 no steatosis, while a result ≥ 60 confirms it as a suspect case^{22,23}. The assessment of the risk of liver fibrosis was based on the NFS, which is based on the variables: age, hyperglycemia, BMI, platelets, albumin, AST and ALT. A score ≤ -1.455 predicts that

there is no advanced fibrosis, while a score greater than 0.675 predicts that there is advanced fibrosis²⁴.

The risk of developing cardiovascular disease in 10 years was estimated using the ASCVD score, according to the recommendation from the American Heart Association and the American College of Cardiology. This is based on sex, race, age (40-75 years old), TC, HDL-c, SAH (treated or untreated), DM and whether they are a current smoker^{16,18}. Results of <7.5% are considered low risk and values $\geq 10\%$ high risk²⁵.

Food consumption assessment

An FFQ, including a total of 99 food types, was used, adapted from ELSA-Brasil²⁶, with more detailed meat categories, considering the degree of cooking, type of meat (white or red) and type of cooking. Participants were asked how regularly they consumed each food item over the last 12 months (based on 8 responses: > 3 times / day, 2-3 times / day, once a day, 5-6 times / week, 2-4 times / week, once a week, and never / almost never), this was based on standard portion size quantities. After answering the questionnaire, all patients were given dietary recommendations on how to prevent liver steatosis and to encourage healthy lifestyle habits.

Daily consumption, in grams, was calculated by multiplying the number of portions by the portion weight by the daily frequency of consumption (3 for “3 times / day”, 2.5 for “2-3 times / day”, 1 for “once a day”, 0.8 for “5-6 times / week”, 0.4 for “2-4 times / week”, 0.1 for “once a week”, 0.07 for “1- 3 times / month”, and 0 for “never / almost never”). For each food item in the FFQ, participants whose consumption was above the 99th percentile had the value of the respective 99th percentile imputed. The consumption of macronutrients was then calculated by multiplying food consumption in grams by the composition of 100g estimated by the Brazilian Food Composition Table (TACO). Where foods were not available from the

TACO, the US Department of Agriculture (USDA) Nutrient Data was used. Analysis was conducted with SAS software version 9.4.

Statistical Analysis

The quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range. Qualitative variables were described by absolute and relative frequencies. To compare means, a *t-student* test was used. In the event of any asymmetry, the *Mann-Whitney* test was applied. When comparing proportions, Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were used. To complement this analysis, the adjusted residuals were tested. The level of significance adopted was 5% ($p < 0.05$), and the analyses were performed using SPSS software, version 21.0. To calculate the sample size, the program WinPEPI, version 11.65, was used. Confidence confidence of 95%, margin of error of 5% and prevalence of NAFLD of 35% as it is based on Karnikowski (2007), the sample size of 350 subjects was reached.

Results

Of the 7519 patients who received consultations during this period, 350 participants were selected. Of these, 20 were excluded due to high alcohol consumption only verified by using the FFQ, in which the patient described the quantity, frequency and type of drink they ingested. Thus, 330 participants remained.

Of the general sample, 71.8% were female; the mean age was 58 years; 90.9% were white. In 31.8% of the patients, the BMI was ≥ 30 kg / m². When the FLI score was assessed, 130 (39.4%) of the patients had a score ≥ 60 . Only eight patients (2.4%) were known to have hepatic steatosis previously. Of those patients with steatosis, there was a significant

predominance of black and mixed race patients over 60 years old, as shown in Table 1, which describes the demographic and clinical characteristics of the patients in the study.

When the NFS score, to detect the risk of fibrosis, was assessed, 65 (50.0%) patients had an intermediate risk and 12 (9.2%) had a high risk of fibrosis or cirrhosis.

When individuals were divided according to their BMI, into lean (BMI <25 kg/m²) and not-lean (BMI ≥25 kg /m²) steatosis was significantly less common in the first group, who also presented a lower prevalence of IR, SAH and MS (Table 2).

The risk of a cardiovascular incident within 10 years, according to the ASCVD score, was significantly higher in patients with steatosis (Table 3).

The composition of the macronutrients of their diet was assessed using the FFQ and the intake profile of patients with and without steatosis was compared. The groups who ate meat were also compared by dividing this into red meat, white meat and offal and sausages and the pattern of meat consumption by each group was analyzed (Table 4).

Discussion

NAFLD has been increasing all over the world. It is estimated that by 2030 morbidity and mortality rates will have increased, along with an increase in the number of cases of decompensated cirrhosis of up to 168% and hepatocellular carcinoma of up to 137%, which will cause hepatic mortality to increase by 178%²⁷. However, there have been a lack of studies on populations to identify its real impact. NAFLD fulfills all the necessary criteria to be a clinical situation that warrants screening, i.e. it is a significant public health problem with an economic impact, which effects an already-identified at risk population, with a well-known natural history, a long latent stage, and there are easily available diagnostic measures and treatments. However, it remains often neglected, especially in PHC.

There is still no consensus regarding routine screening for NAFLD. The *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recommends a non-screening strategy, whereas the *European Association for the Study of the Liver* (EASL) and the *Asociación Latinoamericana para el estudio del hígado* (ALEH) recommend that screening should be aimed at high-risk groups, i.e. Obese patients and those with MS^{10,28}. The fact is that the time seems to have come to sound the alarm about this silent epidemic and to make NAFLD the target of government screening policies, as they don't currently exist^{29,30,31}.

The recent proposal to change the name of NAFLD to Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), is based on the assumption that the presence of steatosis, however assessed, is the initial factor when identifying the disease⁹. In this study, looking at a population based on selected patients in PHC, the prevalence of steatosis, assessed using a simple non-invasive method, the FLI score, was high, affecting more than 40% of the individuals. Since an FLI score of ≥ 60 was highly linked (86%) to the presence of steatosis and had a satisfactory sensitivity (87%) when excluded¹⁴, it can be inferred that the prevalence found is probably no less than the estimation made in this study, even without applying any other methods, such as ultrasound, or determining liver fat by transient elastography and CAP, using Fibroscan®, magnetic resonance or liver biopsy. These methods would undoubtedly have been useful to confirm the findings, but they are not appropriate in the context of screening people in PHC clinical practice, due to the cost, with the possible exception of ultrasound.

Urbanization, excessive consumption, unhealthy diet and sedentary lifestyles are the main factors in the development of chronic diseases such as DM, MS, SAH and, consequently, NAFLD^{32,3}. In this study, the prevalence of MS factors in the population with steatosis was quite different compared to the population without steatosis, as well as having significantly higher BMI, WC and serum levels of AST, ALT and GGT, which confirms the

consistency of the findings in relation to the FLI score. The current consensus in Latin America supports the use of FLI, as a non-invasive diagnosis for hepatic steatosis²⁸.

The presence of liver fibrosis is the main factor associated with the risk of developing NAFLD, as well as liver and cardiovascular mortality³³. Recent algorithms^{5,34} suggest that fibrosis should be identified using non-invasive indices, such as FIB-4, APRI and NFS. Cases of intermediate / high risk, according to Tomah et al, should be cause for further investigation by referring the patient to a specialist and the use of other methods, such as Fibroscan®, magnetic resonance imaging and liver biopsy. In this study, more than 59% of patients at high risk of steatosis had an NFS that indicated an intermediate or increased risk of fibrosis, which, in the context of public healthcare would require referral to a specialist and which was not done. The findings are consistent with a retrospective study by the same group, at SAPS / HCPA, which assessed more than 12000 patients, who had an equally prevalent degree of MS, and when assessed by FIB-4, the average found (1.33) identified patients as having an intermediate risk of fibrosis (personal data, unpublished). It is a concern that, in the study under discussion, around 9% of patients with steatosis had NFS that was consistent with advanced fibrosis / cirrhosis, since a recent meta-analysis showed that the rate for the index is 94.6%¹³. A recent Latin American multicenter study looked at the usefulness of predictive scores (FIB-4, NFS and Hepamet) for identifying liver fibrosis, based on almost 400 patients undergoing liver biopsies. This showed that Hepamet and FIB-4 were superior to NFS in detecting significant fibrosis, but that the three methods were similar when it came to advanced liver fibrosis and cirrhosis³⁵. These data reinforce the theory that the number of patients with liver disease and the number with advanced fibrosis, as demonstrated in the sample here, has a significant and highly probable connection, especially considering that the population came from PHC.

In this study, steatosis and a higher risk of liver fibrosis were more frequently found in overweight and obese patients. However, there was a high risk of steatosis present in around 10% of patients with a BMI below 25 kg / m². In fact, more and more people are referring to “thin people’s NAFLD”⁹. One study, which looked at patients from the Middle East, Asia and North America found that NAFLD was prevalent in 11%³⁶, while another study conducted in the United States found NAFLD in 18.8% of “thin” individuals³⁷. It wasn’t just a lower prevalence of hepatic steatosis in lean individuals that was noted in this study, the risk factors were also less frequently present in this population compared to the others. Even so, even in thin individuals, the prevalence of MS was high, around 30%. Age, as already demonstrated in other studies⁴, has also indicated a predisposition for NAFLD. In this study the prevalence of advanced fibrosis / cirrhosis was higher in patients over 60 years old. This is a concern, given the increasing elderly population of Brazil. We did not find significant prevalence when analyzing the sex of individuals, however previous studies have found some variation in the results⁴. This suggests that a predisposition to NAFLD is not related to an individual's sex, but to the factors that affect the risk.

According to data recently reported on, individuals suffering from NAFLD have a higher risk of having complications or even death from CVD³⁸. When examining the ASCVD score, 54.5% of individuals had steatosis. For this study, that indicated that they were at high risk of a cardiovascular incident in the next 10 years. The characteristics of MS are frequently present in NAFLD, which could be one of the causes of this association, but the mechanisms are not yet entirely clear.

As well as the clinical and laboratory data, nutritional data were used to investigate possible associations with NAFLD. The average consumption of macronutrients by patients within the sample was assessed, using an FFQ. No particular component of their diet was associated with the presence of steatosis. Previous studies have also found no such

association³⁷. As the results here suggest, the macronutrients' profile may not have a significant importance on the development of NAFLD, but since there are foods that can cause varying degrees of inflammation³⁹, it may be that the quality of their diet could be a direct influence on the development of liver disease.

Recent studies have linked the consumption of red and processed meat to increases in NAFLD⁴⁰. In fact, although there was no statistical significance, this study did indicate a tendency to eating greater quantities of red meat, offal and sausages by patients with steatosis. In contrast, patients who did not have steatosis consumed significantly more white meat. This result could be explained by the excessive amount of saturated fatty acids, cholesterol, heme iron, sodium, preservatives and advanced glycation end products (AGEs), existing in these foods, which could potentially be harmful to health.

This study has some strengths that need to be emphasized, especially regarding being focused on PHC population, which still represents a gap in the extensive NAFLD literature. To the best of our knowledge, there is no similar published study in Brazil. Also, this was a random sample of individuals who were given an exploratory assessment and stratified on the basis of their risk of steatosis, fibrosis and cardiovascular incidents. On the other hand, it has limitations, such as the the very simple methods for determining steatosis and fibrosis, without using additional diagnostic methods, such as elastography. In addition, patients were not biopsied, which would have strengthened the assumptions behind the findings.

Conclusions

The presence of risk factors for NAFLD was found to be very frequent in this exploratory analysis of randomly selected PHC patients. Around 39% of the individuals

presented hepatic steatosis and of these, more than 59% had a score consistent with a significant / high risk of liver fibrosis. Also, 10% of lean patients had scores compatible with the presence of NAFLD. CVR was significantly higher in patients with steatosis. Although there was no difference regarding the total consumption of calories or macronutrients, patients with steatosis consumed significantly less white meat. The findings of this study suggest that the prevalence of NAFLD in patients undergoing primary care is high and reinforces the need for government policies to address the disease, as well as determining a profile for individuals who should be screened and monitored, both by PHC teams, and alongside specialized care.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of the population sample studied and the prevalence of steatosis risk factors .

Variables	Total sample (n=330)	Steatosis positive (n=130)	Steatosis negative (n=200)	p
Sex - n(%)				0.086
Male	93 (28.2)	44 (47.3)	49 (52.7)	
Female	237 (71.8)	86 (36.3)	151 (63.7)	
Age (years) - average±SD	58.0 ± 13.5	60.8 ± 10.9	56.1 ± 14.6	0.002
Age range - n(%)	18-82			0.150
<50 years	81 (24.5)	24 (29.6)	57 (70.4)	
50 to 59 years	84 (25.5)	34 (40.5)	50 (59.5)	
60 to 69 years	98 (29.7)	40 (40.8)	58 (59.2)	
≥ 70 years	67 (20.3)	32 (47.8)	35 (52.2)	
Ethnicity - n(%)				0.003
White	300 (90.9)	110 (36.6)	190 (63.4)	
Non-white	30 (9.1)	20 (66.6)	10 (33.4)	
BMI ≥ 30 kg/m ² - n(%)	105 (31.8)	89 (84.8)	16 (15.2)	<0.001
High WC - n(%)	249 (75.5)	124 (95.3)	125 (62.5)	<0.001
Glycemia - n(%)				<0.001
Impaired Fasting Glucose***	80 (21.2)	48 (60.0)*	32 (40.0)	
T2DM - n(%)	36 (10.9)	27 (75.0)*	9 (25.0)	<0.001
Elevated TG - n(%)	97 (29.4)	67 (69.0)	30 (31.0)	<0.001
AH - n(%)	172 (52.1)	92 (53.4)	80 (46.6)	<0.001
MS - n(%)	157 (47.6)	96 (63.7)	61 (36.3)	<0.001
Laboratory - average ± SD				
Total cholesterol	200.2 ± 43.2	201.3 ± 41.9	199.5 ± 44.3	0.202
HDL-c	51.2 ± 13.6	46.2 ± 11.0	54.9 ± 14.0	0.038
LDL-c	122.4 ± 38.7	121.6 ± 35.6	122.9 ± 40.7	0.042
Platelets	248.1 ± 57.7	249.5 ± 59.5	247.1 ± 56.6	0.438
Albumin	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	0.725
AST	19.4 ± 6.3	21.3 ± 7.6	18.2 ± 4.5	<0.001
ALT**	17 (13 - 23)	20 (15 - 30)	15 (12 - 20)	<0.001
GGT**	23 (16 - 33)	30 (24 - 40)	19 (14 - 27)	<0.001
Smokers - n(%)	33 (10)	12 (36.3)	21 (63.7)	0.851
Physically Active - n(%)	85 (25.8)	32 (24.6)	53 (26.5)	0.800

Data expressed as mean ± standard deviation or median (25th - 75th percentiles), compared by Student's t-test or Mann-Whitney test, respectively, or N (%) with Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. * statistically significant association from residue test adjusted by 5% significance; ** described by median (25th - 75th percentiles); *** Fasting glycemia ≥ 100mg /dL; SD: standard deviation; BMI: body mass index; WC: waist circumference; T2DM: diabetes mellitus; TG: triglycerides; AH: systemic arterial hypertension; MS: metabolic syndrome; HDL-c: High density Lipoproteins; LDL-c: Low density Lipoprotein; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: Gamma-glutamyltransferase.

Table 2 - Presence of hepatic steatosis and metabolic risk factors, according to the body mass index values in the studied population.

Variables	Total Sample (n=330)	BMI≤25 kg/m² (n=115)	BMI>25 kg/m² (n=215)	p
Steatosis n(%)	130 (39.4)	9 (7.8)	121 (56.3)	<0.001
Impaired Fasting Glucose* (%)	119 (36.0)	28 (24.3)	91 (42.3)	0.002
MS – n(%)	157 (47.5)	30 (26.0)	127 (59.0)	<0.001
AH n(%)	173 (52.4)	46 (40)	127 (59.0)	<0.001

* Fasting glycemia ≥ 100mg /dL; BMI: body mass index; MS: metabolic syndrome; AH: systemic arterial hypertension. Data expressed as N (%), compared by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test.

Table 3 - Cardiovascular risk over next 10 years based on the presence of hepatic steatosis.

Cardiovascular risk (ASCVD)	Total Sample (n=255)	Steatosis positive (n=110)	Steatosis negative (n=145)	p
Low risk	125 (49.0)	37 (33.7)	88 (60.8)*	
Moderate risk	30 (11.7)	13 (11.8)	17 (11.7)	
High risk	100 (39.3)	60 (54.5)*	40 (27.5)	<0.001

Data expressed as N (%), compared by Pearson's chi-square test.

* statistically significant association by testing the residuals adjusted to 5% significance
ASCVD: *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

Table 4 - Evaluation of the consumption of calories, macronutrients and meat in patients with or without hepatic steatosis.

Variables	Steatosis positive (n=130)	Steatosis negative (n=200)	p
Composition			
Total Energy value (Kcal)	2072.8 ± 716.3	2031.5 ± 618.1	0.578
Carbohydrates (g)	236.0 ± 82.2	233.8 ± 80.8	0.807
Proteins (g)	114.5 ± 49.7	109.4 ± 41.1	0.308
Fats (g)	74.7 ± 29.1	73.2 ± 25.8	0.631
Type of Meat			
Red Meat (g/day)	98.1 ± 83.41	82.9 ± 74.3	0.074
White Meat (g/day)	62.7 ± 48.1	82.4 ± 70.6	0.043
Offal & Sausages (g/day)	33.7 ± 31.9	25.7 ± 21.8	0.104

REFERENCES

1. GLOBAL Guideline Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica Junho 2012.
2. PINTO, C. G. D. S. et al. Esteatose Hepática e Estilo de Vida Ativo: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 20, n. 3, p. 125-134, 2012.
3. CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, Jan 2018.
4. YOUNOSSI, Z. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. **Hepatology**, v. 69, n. 6, p. 2672-2682, 2019.
5. RINELLA, M. E.; SANYAL, A. J. Management of NAFLD: a stage-based approach. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 4, p. 196-205, Apr 2016.
6. RINELLA, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. **Jama**, v. 313, n. 22, p. 2263-73, 2015.
7. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **J Hepatol**, v. 64, n. 6, p. 1388-402, Jun 2016.
8. YOUNOSSI, Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73-84, Jul 2016.
9. ESLAM, M.; SANYAL, A.J.; GEORGE, J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 158, n.7, p. 1999-2014, 2020.
10. PANDYARAJAN, V. et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. **Gastroenterol Hepatol**, v.15, n.7, p. 357-365, 2019.
11. AMPUERO, J. et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n.1, p. 216-225, 2020.
12. CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005-23, Jun 2012.
13. 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**, v. 66, n. 5, p.1486-1501, 2017.
14. STERN, C.; CASTERA, L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. **Hepatol Int**, v. 11, n. 1, p. 70-78, 2017.

15. ANDRONESCU, I. C.; PURCAREA, R. M.; BABES, A. P. The role of noninvasive tests and liver biopsy in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. **J Med Life**, v. 11, n. 3, p.243-246, 2018.
16. GOFF, D. C. Jr. 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. **Circulation**, v. 129, n. 25, p. S49-73, Jun 24 2014.
17. STONE, N. J. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v. 63, n. 25 Pt B, p. 2889-934, Jul 1 2014.
18. CHEW, K. W. et al. Performance of the Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk score in hepatitis C virus-infected persons. **J Viral Hepat**, v. 24, n. 10, p. 814-822, Oct 2017.
19. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1995. Available at: < http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ >. Acesso em: setembro 2020.
20. LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, Mar 1994.
21. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. **ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, 4ª ed. São Paulo, 2016.
22. FESTI, D. et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 37, n. 4, p. 392-400, Feb 2013.
23. HUANG, X. et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 40, p. e1682, Oct 2015.
24. JARUVONGVANICH, V.; WIJARNPREECHA, K.; UNGPRASERT, P. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 41, n. 6, p. 629-634, 2017.
25. FINKEL, J. B.; DUFFY, D. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: Paradigm shifts in managing atherosclerotic cardiovascular disease risk. **Trends Cardiovasc Med**, v. 25, n. 4, p. 340-7, May 2015.
26. MOLINA, M. D. C. et al. Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 29, n. 2, p. 379-89, 2013.
27. ESTES C., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. **Hepatology**, v. 67(1), p. 123-133, 2018.
28. ARAB, J. P., 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**.

S1665-2681(20)30177-0, 2020.

29. YOUNOSSI, Z. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 15(1), p. 11-20, 2018.
30. LAZARUS, J. V. et al. EASL International Liver Foundation NAFLD Policy Review Collaborators. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. **J Hepatol**, v. 72(1), p. 14-24, 2020.
31. LAZARUS, J. V. et al. NAFLD — sounding the alarm on a silent epidemic. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 17, p. 377–379, 2020.
32. SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **Lancet**, v. 378, p. 804-814, 2011.
33. EKSTEDT, M. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. **Hepatology**, v. 61 (5), p. 1547-54, 2015.
34. TOMAH, S.; ALKHOURI, N.; HAMDY, O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? **Clin Diabetes Endocrinol**, v. 6, p. 9, 2020.
35. ZAMBRANO-HUAILLA R. et al. Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. **Ann Hepatol**. v. 9, S. 1665-2681(20)30163-0, 2020.
36. YOUNG, S. et al. Prevalence and profile of nonalcoholic fatty liver disease in lean adults: systemic review and meta-analysis. **Hepatol Commun**, v. 4, p. 953–72, 2020.
37. YOUNOSSI, Z. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. **Medicine**, v. 91, n. 6, p. 319-327, 2012.
38. ISMAIEL, A.; DUMITRAȘCU, D. L. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. **Frontiers in medicine**, v. 6, n. 202, 2019.
39. SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1689-1696, 2014.
40. ZELBER-SAGI, S. et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. **J Hepatol**, v. 68, n. 6, p. 1239-1246, Jun 2018.

8. CONCLUSÕES

- A prevalência de esteatose hepática, de acordo com o índice FLI, é alta em pacientes em acompanhamento em atenção primária à saúde; correspondendo a 39,4% dos indivíduos;
- O risco de fibrose hepática, avaliado pelo escore NFS, é alto, sendo que mais de 50% dos pacientes apresentavam risco intermediário e quase 10% risco de fibrose avançada;
- SM esteve presente em torno de metade da população, sendo significativamente mais prevalente nos pacientes com esteatose hepática;
- Obesidade e circunferência da cintura elevada foram frequentes na população geral, e mais especialmente em pacientes com esteatose hepática;
- Enquanto esteatose hepática foi encontrada em quase 40% dos pacientes avaliados, apenas 2,4% sabiam ser portadores de doença hepática mas até o momento não haviam sido encaminhados para consulta especializada;
- O risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 anos foi elevado na população estudada, e de forma mais significativa nos pacientes com esteatose;
 - Não houve associação entre o consumo calórico e de macronutrientes e a presença de esteatose hepática na amostra estudada;
 - O consumo de carnes vermelhas não diferiu entre pacientes com e sem esteatose, mas esses últimos tiveram um consumo significativamente maior de carnes brancas.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desse estudo mostram que a prevalência de DHGNA é alta em pacientes não selecionados em acompanhamento em SAPS e, dessa forma, trazem à luz um questionamento claro acerca da atual política de não incentivar o rastreamento desta doença na população. De fato, é alta e crescente a frequência com que chegam a ambulatórios especializados ou a serviços hospitalares de hospitais terciários pacientes com DHGNA avançada, muitas vezes com cirrose descompensada e/ou CHC, por vezes irrisecável. É comum que esses pacientes sejam portadores de SM e que estejam em tratamento para as suas comorbidades em acompanhamento médico com clínicos gerais, médicos de família, cardiologistas ou endocrinologistas, sem, no entanto, que o fígado tenha sido em nenhum momento avaliado. Demonstrar que pacientes em SAPS podem estar sob alto risco de doença hepática é uma forma de traçar um caminho diferente para esta pandemia silenciosa, que ainda é negligenciada. Determinar a presença de esteatose e o risco de fibrose a ela associada é o primeiro passo para mudar a história natural da DHGNA. Especula-se que uma estratégia de busca em SAPS possa trazer tanto benefícios aos pacientes como significativa economia aos cofres públicos, uma vez que o tratamento do paciente hepatopata avançado é caro, envolvendo suporte de alta complexidade e, por vezes, o transplante hepático.

Neste estudo foram avaliadas a presença de esteatose pelo FLI, e isso pode ser de certa forma questionado. Há outras maneiras de identificar esteatose hepática que por certo são melhores, mas o FLI é bastante fácil de ser determinado em qualquer serviço médico e apresenta acurácia que o qualifica como um método de triagem em pacientes sob risco de DHGNA. Além disso, o recente painel de *experts* que desenvolveu o conceito de MAFLD indica que esteatose deve ser identificada, independente da forma, com o uso de métodos de

imagem ou com a avaliação histológica do fígado, mas não exclui o diagnóstico por escores não-invasivos, como o FLI.

Identificar paciente com maior risco de progressão da fibrose hepática é um passo chave na decisão de encaminhar ou não um indivíduo para atenção especializada, uma vez que a DHGNA costuma evoluir nos pacientes com fibrose. Alguns escores podem ser usados com este intuito, dentre eles os mais comumente usados são o FIB-4 e o NFS. Chama atenção neste estudo o percentual alto de pacientes avaliados com escore sugestivo de fibrose avançada, o que costuma ter alta correlação com os achados de biópsia hepática. Identificar quase 10% de pacientes com fibrose avançada em SAPS preocupa, pois é esta a população que deve ter sua doença hepática tratada de uma forma intensiva, para evitar descompensação futura.

Pode-se argumentar que este estudo não trouxe nada de novo, e de fato, dizer que pacientes com esteatose têm mais SM, obesidade, DM, HAS e dislipidemia não é qualquer informação imprevista. O que este estudo traz é a observação evidente, em uma amostra selecionada de forma aleatória entre pacientes em acompanhamento em SAPS, de que a DHGNA é muito comum em nosso meio e que os médicos que ali trabalham têm que pensar também no fígado, e que métodos simples como FLI e NFS podem facilmente ajudá-los a identificar os casos que merecem a atenção do especialista.

Pacientes com DHGNA com RCV elevado não devem constituir surpresa, e de fato isso foi determinado neste estudo. Entretanto, discutir se esse risco é maior ou não em indivíduos com fibrose hepática estava além dos objetivos deste estudo, e ademais, isso já está demonstrado.

O risco de um indivíduo evoluir à DHGNA e à DCV a ela associada depende da resultante de fatores metabólicos, dietéticos e de atividade física, mas não só deles, pois fatores genéticos desempenham papel importante. Neste sentido, neste estudo serão ainda

avaliados polimorfismos de alguns genes envolvidos nesta progressão. Há material coletado e kits comerciais já disponíveis em nosso laboratório para a determinação de polimorfismos dos genes PNPLA3 e TM6SF2, o que ainda não foi feito, de acordo com nosso conhecimento, na população gaúcha. Além de identificar indivíduos com maior risco de progressão da doença, a determinação desses genes pode ser útil para o entendimento da ocorrência de esteatose em indivíduos magros neste estudo. Essas determinações não foram ainda realizadas em função das medidas de contingência do HCPA no combate à pandemia de COVID-19.

Neste estudo não houve diferença entre o consumo de calorias e macronutrientes entre indivíduos com e sem esteatose. É necessário, entretanto, que seja examinado com um pouco mais de atenção o seu extenso banco de dados, a fim de que seja avaliada a influência do consumo de alimentos processados e ultraprocessados, bem como do consumo de alimentos integrais, na esteatose hepática. Outro ponto a ser mais explorado é o consumo de carnes. Até o momento foi analisado o consumo de carnes brancas, vermelhas e embutidos, mas estão disponíveis muitos outros dados, derivados de um questionário específico que envolve detalhes, entre outros, do preparo das carnes. Esses dados serão utilizados em uma parceria internacional estabelecida com a Profa. Shira Zelber-Sagi, da School of Public Health, University of Haifa, Haifa, Israel, uma das principais pesquisadoras mundiais em nutrição e DHGNA, para que sejam comparadas na atenção primária à saúde a dieta de uma população mediterrânea com duas populações brasileiras, a avaliada neste estudo, e uma amostra da cidade de São Paulo, do serviço da Profa Cláudia Oliveira, da Universidade de São Paulo. Neste estudo serão ainda incluídos dados do polimorfismo do gene PNPLA3.

Por fim, abre-se a perspectiva de avaliar, em SAPS, métodos mais sofisticados de detecção de esteatose e fibrose, como a ressonância magnética com quantificação de gordura e a elastorressonância, como uma forma não-invasiva de validação dos resultados obtidos

neste estudo. Um projeto com esse desenho está sendo submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

10. REFERÊNCIAS

- Angulo P. Long-term mortality in NAFLD: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*. 2010; 51 (2): 373-375.
- Arab JP 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; 5: S1665-2681, (20) 30177-0.
- Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Clin Med Insights Ther*. 2016; 8: 75-84.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
- Brunt EM et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 17 (1): 15080.
- Caballería L et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22 (1): 24-32.
- Cantero I et al. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clin Nutr*. 2018; 37 (5): 1736-1743.
- Castera L et al. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1264-1281.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 2005-23.
- Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328-357.
- Chen L et al. The additive effects of the TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M polymorphisms on lipid metabolism. *Oncotarget*. 2017; 8 (43): 74209-74216.
- Chew KW et al. Performance of the Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk score in hepatitis C virus-infected persons. *J Viral Hepat*. 2017; 24 (10): 814-822.
- Cholankeril G et al. Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017; 62 (10): 2915-2922.
- Dai W et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes

mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (39): e8179.

Duseja A, Chalasani N. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatol Int*. 2013; 7 Suppl 2: 755-64.

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.

Eddowes PJ et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019; 156 (6): 1717-1730.

Eslam M et al. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999-2014.

Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 1997; 43 (1): 61-68.

Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, Scaioli E, Bonato G, Marchesini-Reggiani G, Colecchia A. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (4): 392-400.

Forbes JM et al. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes?. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26 (4): 123-134.

Francque SM et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016; 65 (2): 425-43.

Friedman SL et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018; 24 (7): 908-922.

Garg H et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2018; 14 (1): 81-91.

Glass LM et al. Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60 (4): 1024-30.

GLOBAL. Guideline Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica Junho 2012.

Goff DC Jr et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2014; 129 (25): S49-73.

- Golabi P et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (13): e0214.
- Hardy T et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol*. 2016; 23 (11): 451-96.
- Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007; 56 (12): 1760-9.
- He S et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2010; 285(9): 6706-15.
- Huang X et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (40): e1682.
- Jaruvongvanich V et al. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017; 41 (6): 629-634.
- 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 Med*. 2020; 30; 17 (4): e1003100.
- Karnikowski M et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J*. 2007; 1; 125 (6): 333-7.
- Koo BK et al. Additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33 (6): 1277-1285.
- Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Characteristics and Implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5 (3): 216-223.
- Fedchuk L et al. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40 (10): 1209-22.
- Li Q et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018; 10 (8): 530-542.
- Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol*. 2018; 68 (2): 296-304.
- Martini A et al. Occult liver disease burden: Analysis from a large general practitioners' database. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5 (7): 982-986.
- Mazzocchi A et al. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients*. 2019; 3; 11(12): 2941.
- Mohamad B et al. Caracterização do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) sem cirrose . *Hepatol Int*. 2016; 10: 632-639.

Montesi L et al. Physical activity support or weight loss counseling for nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2014; 7; 20 (29): 10128-36.

Musso G et al. Meta- analysis: natural history of non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non- invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617- 649.

Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012; 145754.

Page KA et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *Jama.* 2013; 309: 63–70.

Pandeyarajan V et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019; 15 (7): 357-365.

Pelchat ML et al. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage.* 2004; 23 (4): 1486-93.

Pinto CGDS et al. Esteatose Hepática e Estilo de Vida Ativo: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento.* 2012; 20 (3): 125-134.

Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 9; 313 (22): 2263-73.

Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13 (4): 196-205.

Rockey DC. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009; 49 (3): 1017-44.

Sanyal AJ et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 6; 362 (18): 1675-85.

Sayiner M et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016; 20 (2): 205-14.

Schild MH, Guy CD. Nonalcoholic Steatohepatitis: Histopathology Basics Within a Broader Context. *Surg Pathol Clin.* 2018; 11 (2): 267-285.

Sheka AC et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020; 323 (12): 1175–1183.

Stone NJ et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 1; 63 (25 Pt B): 2889-934.

Sung KC et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35 (4): 717-22.

Suzuki A et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2005; 43 (6): 1060-6.

Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (6): 1682–1698.

Tsai E, Lee TP. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clin Liver Dis*. 2018; 22 (1): 73-92.

Vilar-Gomez E et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367-78.

Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 452-60.

Wang Y et al. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (10): 2323-30.

Young S et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020; 4 (7): 953-972.

Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73-84.

Younossi Z et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15 (1): 11-20.

Younossi Z et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69 (6): 2672-2682.

Younossi ZM et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91 (6): 319-27.

Zelber-Sagi S et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018; 68 (6): 1239-1246.

Zelber-Sagi S et al. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017; 37 (7): 936-949.

11. ANEXOS

11.1 Questionário de coleta de dados

QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

INCLUIDO () EXCLUÍDO () NÃO POSSUI CRITÉRIOS ()

IDENTIFICAÇÃO	
NÚMERO: _____	DATA DA COLETA: _____
NOME: _____	
PRONTUÁRIO: _____	
ENDEREÇO: _____	
TELEFONES: _____	
SEXO: () FEMININO () MASCULINO	
REÇA: () BRANCA () NEGRA () AMARELA	
DATA DE NASCIMENTO: _____	IDADE (ANOS): _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS		
PESO (KG): _____	ESTATURA (CM): _____	IMC (KG/M ²): _____
() DESNUTRIÇÃO () EUTROFIA () SOBREPESO () OBES G1 () OBES G2 () OBES G3		
CC (CM): _____	(≥94cm H; ≥80cm M)	

EXAMES		
GLICEMIA: _____	HIPERGLICEMIA: () SIM () NÃO	
TRIGLICERÍDEOS: _____	TRATAMENTO: () SIM () NÃO	
COLESTEROL TOTAL: _____	HDL-c: _____	
CONTAGEM DE PLAQUETAS: _____	ALBUMINA: _____	
AST: _____	ALT: _____	GGT: _____
ANTI-HBV: () POSITIVO () NEGATIVO	ANTI-HCV: () POSITIVO () NEGATIVO	

HISTÓRICO	
DM: () SIM () NÃO	
PA: _____	TRATAMENTO: () SIM () NÃO
TABAGISTA: () SIM () NÃO	
JÁ FUMOU: () SIM, HÁ QUANTO TEMPO: _____	() NÃO
MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO: _____	
USO CRÔNICO DE ÁLCOOL: () SIM () NÃO DOSE: _____	

ESCORES DE RISCO	
<i>Fatty Liver Index</i>	
PONTUAÇÃO: _____	
() <30 - exclui DHGNA	() ≥60 - confirma diagnóstico de suspeita
<i>NAFLD Fibrosis Score</i>	
PONTUAÇÃO: _____	
() < -1,455 - preve ausência de fibrose avançada (F)-F2)	
() ≤ -1,455 a ≤ 0,675 - indeterminado -> deve ser monitorado	
() > 0,675 - prevê presença de fibrose avançada (F3-F4)	
<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease - ASCVD</i>	
PONTUAÇÃO: _____	
() <7,5% - baixo risco	

11.2. Questionário de frequência alimentar

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR											
"Agora vamos falar sobre a sua alimentação habitual dos últimos 12 meses. Gostaríamos de saber o que o(a) Sr(a) come e bebe por dia, por semana ou por mês.											
Vou ler alimento por alimento. Diga quais o(a) Sr(a) come ou bebe e em que quantidade.											
"Vou iniciar listando os alimentos do GRUPO dos PÃES, CEREAIS E TUBÉRCULOS. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"											
"Com que frequência o(a) Sr(a) come ou bebe [diga o nome do alimento]?" Se não especificar frequência, pergunte: "Quantas vezes por dia, semana ou mês?". "E quantas [diga a medida caseira correspondente] o(a) Sr(a) come ou bebe?"											
Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3x/dia	1x / dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca	Referiu consumo sazonal	
1 Arroz () Integral () Branco	Colher de servir ____										
2 Aveia/Granola/Farelos/Otros cereais	Colher sopa cheia ____										
3 Farofa/Cuscuz salgado/Cuscuz paulista	Colher sopa cheia ____										
4 Farinha de Mandioca/Farinha de Milho	Colher sopa cheia ____										
5 Pão light (branco ou integral)	Fatia (25g) ____										
6 Pão francês/pão de Forma/ Pão sírio/Pão torrado	Unidade (50g) ____										
7 Pão doce/Pão Caseiro	Unidade média ____										
8 Pão Integral/ Centeio	Fatia (30g) ____										
9 Pão de queijo	Unidade média ____										
10 Bolo simples (sem recheio)	Fatia média ____										
11 Biscoito salgado (tipo água e sal e outros)	Unidade ____										
12 Biscoito doce () c/recheio () s/recheio	Unidade ____										
13 Polenta/Angu/Pirão	Colher de servir ____										
14 Batata inglesa cozida/ Batata ensopada/purê	Colher sopa cheia ____										
15 Mandioca [Aipim]/Inhame/Cará, Banana da terra cozida/Batata doce cozida	Pedaço médio ____										

16	Laranja/Mexerica/Tangerina/Pokan [Bergamota]	Unidade média _____									
17	Banana	Unidade média _____									
18	Mamão/Papaia	Unidade média _____									
19	Maçã/Pêra	Unidade média _____									
20	Melancia	Fatia média _____									
21	Melão	Fatia média _____									
22	Abacaxi	Fatia média _____									
23	Manga	Fatia média _____									
24	Uva	Unidade _____									
25	Alface	Pegador cheio _____									
26	Couve/espinafre refogado	Colher sopa cheia _____									
27	Repolho	Pegador cheio _____									
28	Chicória/Agrião/Rúcula/Couve crua/Almeirão/Escarola/Ace lga crua/Espinafre cru	Pegador cheio _____									
	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3x/dia	1x / dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca / quase nunca	Referiu consumo sazonal
29	Tomate	Rodela média _____									
30	Abóbora [moranga]	Colher sopa cheia _____									
31	Abobrinha (italiana)/Chuchu/Berinjela	Colher sopa cheia _____									
32	Vagem	Colher sopa cheia _____									
33	Quiabo	Colher sopa cheia _____									
34	Cebola	Anoté só a frequência									
35	Alho										
36	Cenoura	Colher sopa cheia _____									
37	Beterraba	Rodela média _____									
38	Couve-flor	Ramo médio _____									
39	Brócolis	Ramo médio _____									
40	Milho Verde	Colher sopa cheia _____									
41	Feijão (preto, vermelho, branco, de corda, etc)	Concha Cheia _____									

4 2	Lentilha/Grão de bico/Ervilha	Concha Cheia_____											
4 3	Nozes/castanha de caju/castanha do Pará/Amendoim/Amêndoas/ Pistache	Punhado____ _											
4 4	Ovo	() cozido () Pochê () Frito () Mexido () omelete	Unidade_____										
4 5	Leite	() desnatado () semi-desnatado () integral () soja	Copo de requeijão____ —										
4 6	Iogurte	() light () normal	Unidade média_____										
4 7	Queijos Brancos (Minas frescal/Ricota/Cottage/muçarela de búfala)	Fatia média_____											
4 8	Queijos Amarelos (Minas padrão/Muçarela/Prato/Cheddar/Canastra processado tipo polenghi, etc.)	Fatia média_____											
4 9	Margarina/creme vegetal	Ponta de faca_____											
5 0	Bucho/dobradinha	Concha Cheia_____											
5 1	Pizza	Fatia_____											
5 2	Macarrão (caneloni, lasanha, ravioli, [torteij])	Escumadeira cheia_____											
5 3	Salgados assados (Esfirra./Empada/Empanada/Pastel de forno/etc)	Unidade média_____											
5 4	Estrogonofe	Colher de servir_____											
5 5	Sopa de Legumes	Concha Cheia_____											
5 6	Sorvete cremoso	Bola média_____											
	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3x/dia	1x / dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca	Referiu consumo sazonal		
5 7	Chocolate em barra/Bombom, Brigadeiro [Negrinho], Doce de leite/Docinho de festa	Bombom (20g)_____											
5 8	Pudim/Doce à base de leite/Mousse	Colher sopa cheia_____											
5 9	Refrigerante	() Diet/Light	Copo de requeijão____										

		t () normal											
60	Café	() c/ açúcar () s/ açúcar () com adoçante	Xícara de café _____										
61	Suco Natural	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão _____										
62	Suco industrializado	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão _____										
63	Suco Artificial	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão _____										
64	Chimarrão		Garrafa térmica _____										
65	Cerveja		Copo americano _____										
66	Vinho	() Tinto () Branco	Taça _____										
67	Bebidas alcoólicas destiladas (cachaça, whisky, vodka)		Dose _____										
Tipo de carne e método de preparação		Grau de cozimento	Tamanho da parcela OU unidades	Mais de 3x/dia	2 a 3x/dia	1x / dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca	Referiu consumo sazonal	
Carne vermelha													
68	Bife grelhado	Mal passado	Gramas _____ Unid _____										
		Médio	Gramas _____ Unid _____										
		Bem passado	Gramas _____ Unid _____										
		Muito bem passado	Gramas _____ Unid _____										
	Bife de panela	Mal passado	Gramas _____ Unid _____										
		Médio	Gramas _____ Unid _____										
		Bem passado	Gramas _____ Unid _____										
		Muito bem passado	Gramas _____ Unid _____										
69	Carne assada (churrasco)	Mal passado	Gramas _____ Unid _____										
		Médio	Gramas _____ Unid _____										
		Bem passado	Gramas _____ Unid _____										

		Muito bem passado	Gramas Unid									
<i>Tipo de carne e método de preparação</i>		<i>Grau de cozimento</i>	<i>Tamanho da parcela OU unidades</i>	<i>Mais de 3x/dia</i>	<i>2 a 3x/dia</i>	<i>1x / dia</i>	<i>5 a 6x semana</i>	<i>2 a 4x semana</i>	<i>1x semana</i>	<i>1 a 3x/mês</i>	<i>Nunca/quase nunca</i>	<i>Referiu consumo sazonal</i>
70	Carne assada (forno)	Mal passado	Gramas Unid									
		Médio	Gramas Unid									
		Bem passado	Gramas Unid									
		Muito bem passado	Gramas Unid									
71	Carne cozida com molho		Gramas Unid									
72	Visceras		Gramas Unid									
73	Hamburguer assado (churrasco)	Mal passado	Gramas Unid									
		Médio	Gramas Unid									
		Bem passado	Gramas Unid									
		Muito bem passado	Gramas Unid									
74	Hamburguer frito	Mal passado	Gramas Unid									
		Médio	Gramas Unid									
		Bem passado	Gramas Unid									
		Muito bem passado	Gramas Unid									
75	Almôndegas frita		Gramas Unid									
76	Carne picada com molho		Gramas Unid									
77	Carne picada sem molho		Gramas Unid									
78	Presunto/Mortadela/Copa/Salame/Patê/etc		Fatia média_____									
Aves												
79	Frango assado (forno)		Gramas Unid									
80	Frango frito		Gramas Unid									
81	Frango com molho		Gramas Unid									
82	Frango assado (churrasco)	Mal passado	Gramas Unid									
		Médio	Gramas Unid									
		Bem passado	Gramas Unid									
		Muito bem passado	Gramas Unid									
83	Frango cozido		Gramas Unid									
84	Nuggets		Gramas									

4			Unid___									
8	Frango		Gramas___									
5	empanado frito		Unid___									
8	Miúdos de		Gramas___									
5	frango		Unid___									
	Tipo de carne e método de preparação	Grau de cozimento	Tamanho da parcela OU unidades	Mais de 3x/dia	2 a 3x/dia	1x / dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca	Referiu consumo sazonal
8 7	Salsichão frango assado (churrasco)	Mal passado	Gramas___ Unid___									
		Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
8 8	Linguiça de frango frita	Mal passado	Gramas___ Unid___									
		Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
Peixe												
8 9	Peixe assado (forno)		Gramas___ Unid___									
9 0	Peixe assado (churrasco)		Gramas___ Unid___									
9 1	Peixe frito		Gramas___ Unid___									
9 2	Peixe com molho		Gramas___ Unid___									
Porco												
9 3	Costela de porco	Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
9 4	Costela de porco frita	Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
9 5	Costela de porco assado	Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
9 6	Costela de porco assado (churrasco)	Médio	Gramas___ Unid___									
		Bem passado	Gramas___ Unid___									
		Muito bem passado	Gramas___ Unid___									
9	Bacon frito	Médio	Gramas___									

