



Abordagem da esteatose hepática não alcoólica nos cuidados de saúde primários

Sara Sapage¹

RESUMO

Introdução: A nova epidemia da doença hepática crónica está relacionada com a esteatose hepática não alcoólica, que aumenta paralelamente ao aumento da obesidade a nível mundial. A prevalência global é atualmente estimada em 24%, sendo mais comum no sexo masculino. A maioria destes doentes pode ser seguida nos cuidados de saúde primários; contudo, estudos recentes têm demonstrado conhecimento insuficiente acerca desta patologia entre os médicos de família com dificuldade em identificar os doentes com fibrose significativa que precisam de intervenção por parte do gastroenterologista.

Objetivo: Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão da abordagem da esteatose hepática não alcoólica nos cuidados de saúde primários.

Métodos: Para a realização deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed em outubro/2021, utilizando os termos MeSH *non-alcoholic fatty liver* e *primary care*. Foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2021, redigidos em português, inglês ou espanhol e com texto integral disponível na íntegra. Foram obtidos 122 resultados, considerando-se numa fase final que apenas 22 se enquadravam nos objetivos do estudo.

Resultados: Os doentes com esta patologia identificada devem ser avaliados quanto ao estadió de fibrose hepática, sendo nesta fase que reside a maior dificuldade. Doentes com fibrose avançada têm risco de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. Existem inúmeros métodos de diagnóstico de fibrose em doentes com esteatose hepática não alcoólica diagnosticada que podem ser aplicados nos cuidados de saúde primários, devido à utilização de valores séricos fáceis de obter e com baixos custos, permitindo o cálculo de scores facilmente acessíveis. Dos scores estudados estão recomendados para deteção de fibrose avançada o *FIB-4* e o *NFS*.

Conclusão: A sugestão deste estudo para a abordagem desta patologia nos cuidados de saúde primários passa pela criação de um algoritmo de seguimento e encaminhamento dos doentes de acordo com os valores obtidos pelo cálculo dos scores e critérios clínicos.

Palavras-chave: Fígado gordo não alcoólico; Cuidados de saúde primários.

INTRODUÇÃO

A nova epidemia da doença hepática crónica está relacionada com a esteatose hepática não alcoólica (EHNA), paralelamente ao aumento da obesidade a nível mundial. A sua prevalência global é atualmente estimada em 24%, representando praticamente $\frac{1}{4}$ da população,¹ sendo mais comum no sexo masculino.² Esta está a tornar-se rapidamente a causa mais comum de doença hepática a nível mundial,⁵⁻⁶ estimando-se que nos próximos 20 anos se torne a principal causa de transplante hepático.⁷⁻⁸

Prevê-se que a sua prevalência continue a aumentar exponencialmente nas próximas décadas, concomitantemente com a epidemia global da obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e estilo de vida sedentário.⁹ No entanto, é importante salientar que esta patologia não ocorre apenas em indivíduos obesos.⁵

Trata-se de uma patologia tipicamente assintomática.¹⁰⁻¹¹ Assim, o seu diagnóstico muitas vezes é realizado de forma acidental após deteção de valores anormais em estudos de rotina da função hepática ou através da realização de exames de imagem abdominal.⁹

De acordo com a Associação Americana de Estudos da Doença Hepática, o Colégio Americano de

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF Fonte do Rei, ACeS Pinhal Litoral. Maceira, Leiria, Portugal.



Gastroenterologia e a Associação Americana de Gastroenterologia, para definir a EHNA é necessário verificar-se a presença de esteatose hepática por exames de imagem ou histologia,^{9,12} que se define como a presença de conteúdo de gordura hepática excessivo acima de 5%, sem evidência de dano hepatocelular.^{5,12} Também é necessário que sejam excluídas outras causas de esteatose hepática, como o consumo de bebidas alcoólicas, utilização prolongada de medicação que promova a esteatose (e.g., amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, valproato de sódio, estrogénios e nifedipina),¹³⁻¹⁴ hepatite C e hepatite B.^{5,9,12}

A EHNA tem dois fenótipos distintos: o fígado gordo não alcoólico (FGNA) e a esteato-hepatite não alcoólica (ENA). O FGNA é uma condição com esteatose, mas na qual não existe inflamação, enquanto a ENA se refere a esteatose acompanhada de diferentes graus de dano hepatocelular e fibrose.³ Esta última pode progredir para doença hepática avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular.^{1,15}

Cerca de 30% dos casos de EHNA estão associados a ENA, o que lhes confere um risco aumentado de fibrose e, nestes doentes, o risco de desenvolverem carcinoma hepatocelular aumenta. Assim, a incidência de carcinoma hepatocelular em doentes com EHNA é de 0,04% em doentes sem cirrose e aumenta para 4% em doentes com cirrose.³

A maioria dos doentes com EHNA pode ser seguida nos cuidados de saúde primários.¹⁶ No entanto, estudos recentes têm demonstrado conhecimento insuficiente acerca desta patologia entre os médicos dos cuidados de saúde primários¹⁷ e dificuldade em identificar os doentes com fibrose significativa que precisam de intervenção por parte de consulta da especialidade.¹⁶

OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho é determinar a abordagem mais adequada da esteatose hepática não alcoólica nos cuidados de saúde primários.

MÉTODOS

Para a realização do presente artigo de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed em outubro de 2021, utilizando os termos MeSH *non-alcoholic fatty liver* e *primary care*.

Foram selecionados artigos publicados entre 2010 e

2021, redigidos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola e com texto integral disponível na íntegra. Foram obtidos 122 resultados. Após uma breve leitura do título e resumo dos artigos obtidos foram excluídos 18 por não se enquadrarem no objetivo do trabalho, ficando com um total de 104 artigos. Após leitura integral dos 104 artigos selecionados 82 referências foram excluídas, considerando-se que apenas 22 se enquadravam nos objetivos do estudo.

RESULTADOS

Muitos métodos têm sido utilizados para o diagnóstico e abordagem da EHNA, mas o problema principal reside na diferenciação entre FGNA da ENA e posterior estadiamento do grau de fibrose hepática nestes doentes.¹²

Os marcadores de fibrose não invasivos são ferramentas fundamentais,¹² sobretudo úteis para excluir fibrose.³ Vários marcadores séricos têm mostrado uma boa relação com a presença ou ausência de fibrose hepática.¹⁸

Estes têm a vantagem de serem fáceis de incorporar nas investigações de rotina nos cuidados de saúde primários e não requerem equipamento especializado ou treino dos profissionais e estão muitas vezes associados a baixos custos.^{16,19} Assim, devem ser calculados de forma a fazer uma estratificação inicial do estadiamento de fibrose.¹³

Ratio AST/plaquetas (APRI)

Existe uma relação inversa entre a progressão da fibrose hepática e a contagem de plaquetas, ou seja, doentes com ENA têm geralmente trombocitopenia.¹²

Este foi originalmente desenvolvido e validado para a hepatite C e a sua precisão tem sido questionada no contexto da EHNA.⁹ Tem uma precisão de 0,85 para fibrose avançada em pacientes com EHNA prévia.¹²

Uma relação APRI <1 indica uma baixa probabilidade de fibrose, sendo seguro excluí-la com estes limites e APRI >2 indica uma elevada probabilidade de fibrose.^{3,5,14,20}

Doseamento de transaminases

As enzimas hepáticas (AST e ALT) têm sido associadas a inflamação e esteatose. No entanto, cada marcador isolado não se relaciona com o grau de fibrose, sendo que 80% dos doentes com EHNA apresentam níveis de AST e ALT normais.^{2,5,12}

O *ratio* AST/ALT poderia ser considerado um biomarcador ideal para a deteção de fibrose hepática, uma



vez que aumenta com a progressão da doença.¹² O *ratio* AST/ALT normal é 0,8. Geralmente na EHNA é 1,0 ou inferior, mas quando a fibrose começa a avançar o *ratio* pode-se inverter, o que pode dificultar a sua interpretação.

No entanto, a idade é um fator confundidor, uma vez que com o avançar da idade os níveis de ALT diminuem, influenciando o *ratio* AST/ALT.²⁰ Assim, os níveis das transaminases não são preditores de confiança para a ENA.²⁰

Fibrosis-4 (FIB-4)

Este índice é calculado através de quatro variáveis (idade, AST, ALT e contagem de plaquetas) e tem uma elevada precisão para fibrose avançada em doentes com EHNA. Tem a vantagem de ser simples, barato¹⁰ e apresentar um elevado valor preditivo positivo (>95%).²¹ A sua principal desvantagem é o facto de a eficácia diagnóstica diminuir com a idade.¹²

O seu cálculo pode ser realizado através da seguinte fórmula: $Idade \text{ (anos)} \times AST \text{ (IU/L)} \div Contagem \text{ de plaquetas } (\times 10^9/L) \times \sqrt{ALT \text{ (IU/L)}}$.¹⁹

Um FIB-4 <1,45 tem um valor preditivo negativo de 90% para fibrose avançada com 81% de sensibilidade. Um FIB-4 >3,25 tem um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada com 97% de especificidade.²¹

NAFLD Fibrosis Score (NFS)

O seu cálculo é baseado em seis variáveis (idade, IMC, hiperglicemia, contagem de plaquetas, albumina e relação AST/ALT).^{12,14}

Pode ser calculado através da seguinte fórmula: $-1,675 + 0,037 \times idade \text{ (anos)} + 0,094 \times IMC \left(\frac{kg}{m^2}\right) + 1,13 \times aumento \text{ da glicémia em jejum (sim} = 1; \text{ não} = 0) + 0,99 \times AST/ALT \left(\frac{IU}{L}\right) - 0,013 \times contagem \text{ de plaquetas } (\times \frac{10^9}{L}) - 0,66 \times albumina \text{ (g/dL)}$.¹⁹

Em doentes com EHNA este é atualmente o marcador mais estudado.¹²

Tem uma precisão de 82-85% para detetar fibrose avançada e de 88% para a excluir.^{9,12}

Valores de NFS >0,676 indicam uma elevada probabilidade de fibrose, enquanto NFS <-1,455 indicam uma baixa probabilidade de fibrose, sendo seguro excluir-la com estes limites.^{3,5,14,20}

Contudo, este é menos útil para doentes com idade superior a 65 anos, por ter uma maior taxa de falsos positivos.¹³ Uma das propostas realizadas para contornar

este problema é utilizar *cut-offs* de 0,12 em vez de -1,455 em doentes com mais de 65 anos.²¹

Apesar dos vários biomarcadores estudados para a EHNA, apenas o FIB-4 e o NFS foram validados externamente em mais que um estudo com diferentes populações com resultados consistentes.¹² Numa meta-análise recente estes foram superiores aos restantes para deteção de fibrose avançada.⁹

DISCUSSÃO

Doentes com EHNA devem ser identificados não apenas devido ao risco de desenvolverem fibrose hepática, que consequentemente pode levar ao desenvolvimento de cirrose e CHC, mas também porque têm uma mortalidade aumentada devido a eventos cardiovasculares.²²

Após estabelecer o diagnóstico, o passo seguinte deve prender-se com a avaliação da necessidade de referência do utente a consulta especializada.¹⁸

Em casos de suspeita de EHNA é sempre necessário excluir outras causas de doença hepática. Assim, deve ser avaliado o consumo significativo de bebidas alcoólicas (definida como 21 bebidas ou mais por semana nos homens e 14 bebidas ou mais por semana nas mulheres)³ e a utilização de fármacos esteatogénicos, incluindo suplementos alimentares sem prescrição médica. Devem ser despistadas hepatites virais crónicas através de serologias para hepatite B e C,¹² sobrecarga de ferro¹¹ e avaliar a possibilidade de hepatite autoimune. Deve ainda ser realizada uma avaliação do risco cardiovascular com o doseamento da glicemia em jejum, HbA1c e ficha lipídica.³

Após esta primeira avaliação é fundamental diferenciar a FGNA da ENA e perceber qual o grau de fibrose hepática associada.¹² Esta torna-se impreterível, pois a presença de fibrose é o preditor mais importante de mau prognóstico em doentes com EHNA.³ Os doentes que apresentam ENA/fibrose avançada são os que têm um risco mais elevado de desenvolver cirrose, insuficiência hepática e CHC.¹²

Dos *scores* disponíveis para avaliação de fibrose nos doentes com esta patologia, os que parecem ser mais seguros e adequados são o FIB-4 e o NFS.

Os testes não invasivos de fibrose hepática fornecem uma sensibilidade aceitável para diagnóstico de fibrose hepática avançada em doentes de risco. No entanto, estes testes têm um valor preditivo positivo insuficiente

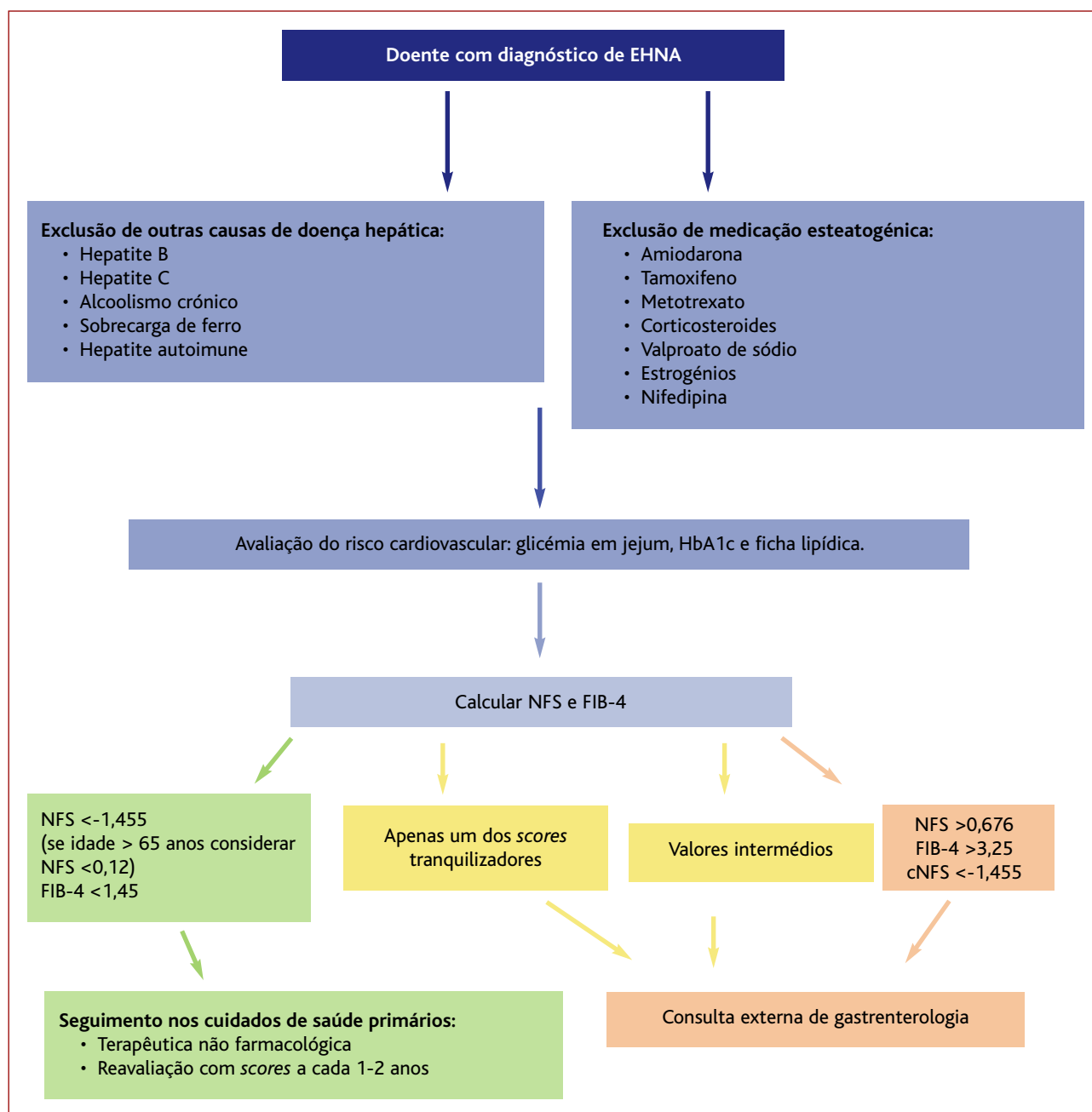


Figura 1. Diagrama de abordagem da esteatose hepática não alcoólica nos Cuidados de Saúde Primários.

Legenda: EHNA = Esteatose hepática não alcoólica; NFS = NAFLD Fibrosis Score; FIB-4 = Fibrosis-4.

te, especialmente em populações com baixa prevalência de alvo diagnóstico. Portanto, a estratégia mais apropriada parece ser a utilização destes testes como procedimento de primeira linha e, caso sejam positivos, de-

vem ser confirmados através de testes de segunda linha, como a elastografia, realizada a nível hospitalar.²¹

A vantagem de incorporar estes marcadores simples associa-se ao facto de serem métodos com custos



reduzidos e com ferramentas de cálculo gratuitas acessíveis *online* e em aplicações para os *smartphones*, tornando a sua implementação simples nos CSP.²¹

Na maioria dos casos de EHNA, a progressão dos estádios de fibrose é lenta. Assim, a maioria destes doentes pode ter seguimento nos cuidados de saúde primários.^{5,18}

Perante qualquer sinal clínico de evidência de cirrose (e.g., ascite, icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia), os doentes devem ser de imediato referenciados para cuidados especializados para melhor esclarecimento do quadro clínico e seguimento, uma vez que estes sinais são consistentes com doença hepática descompensada.¹⁵

Em doentes com estádios de fibrose ligeira não se prevê que tenham desenvolvimento de complicações hepáticas por um período de aproximadamente vinte anos, pelo que podem manter vigilância nos cuidados de saúde primários.⁶ Estes devem ser reavaliados a cada um⁹ a dois anos,⁵ utilizando os testes não invasivos.

Por sua vez, doentes com fibrose moderada a severa devem ser referenciados a consulta hospitalar, uma vez que devem realizar um estudo mais aprofundado com elastografia ou biópsia hepática.⁹

CONCLUSÃO

A EHNA é um problema de saúde cada vez mais frequente. No entanto, muitas vezes esta doença ainda é tratada como um problema ligeiro; deve, porém, ser encarado com maior gravidade pela possibilidade de evolução para cronicidade e cirrose hepática e, em última instância, para CHC.

Os cuidados de saúde primários são o local ideal para a identificação precoce de doentes com esta patologia;²² muitos dos doentes podem depois manter o seu seguimento adequado com o seu médico de família.

O NFS e FIB-4 são ferramentas úteis para uma avaliação inicial da fibrose em doentes com EHNA⁷ e facilitam muito a sua deteção nos cuidados de saúde primários.

Assim, os autores sugerem a aplicação do diagrama da Figura 1 com a aplicação dos *scores* FIB-4 e NFS nos doentes com EHNA. Assim, aqueles cujos valores sejam NFS >0,676 e FIB-4 >3,25 devem ser encaminhados para a consulta de especialidade. Nos casos em que NFS <1,455 e FIB-4 <1,45 dever-se-á manter o seguimento dos doentes nos cuidados de saúde primários, realizando uma reavaliação com os mesmos *scores* a cada

um a dois anos. Caso haja alteração dos mesmos para os valores anteriormente mencionados, devem então ser referenciados a consulta hospitalar. Por fim, em relação aos doentes cujos *scores* se encontram em intervalo duvidoso ou nos quais apenas um dos *scores* é tranquilizador, dever-se-á sempre encaminhar para a consulta externa de gastroenterologia, de forma a ser realizado um estudo complementar mais detalhado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora de formação, Dra. Natalina Rodrigues, pelo apoio prestado durante a realização do trabalho e motivação, bem como à minha orientadora do estágio de gastroenterologia, Dra. Liliانا Eliseu.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
2. Agganis B, Lee D, Sepe T. Liver enzymes: no trivial elevations, even is asymptomatic. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(8):612-7.
3. Pattison RJ, Esteban JP, Sempokuya T, Kewcharoen J, Kalathil S, Kuwada SK. Nonalcoholic fatty liver disease: an important consideration for primary care providers in Hawaii. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2020;79(6):180-6.
4. Sanyal AJ. Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing? *BMC Med*. 2018;16(1):148.
5. Ngu JH, Goh GB, Poh Z, Soetikno R. Managing non-alcoholic fatty liver disease. *Singapore Med J*. 2016;57(7):368-71.
6. Caballeria L, Tóran P. Epidemia de esteatosis hepática: un análisis desde la atención primaria [The fatty liver epidemic: an analysis from the primary care]. *Aten Primaria*. 2019;51(9):525-6. Spanish
7. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261-70.
8. Grgurevic I, Podrug K, Mikolasevic I, Kukla M, Madir A, Tsochatzis EA. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: implications for clinical practice and an individualized approach. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:9181368.
9. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-90.
10. Sheridan DA, Aithal G, Alazawi W, Allison M, Anstee Q, Cobbold J, et al. Care standards for non-alcoholic fatty liver disease in the United Kingdom 2016: a cross-sectional survey. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(4):252-9.
11. Samperio-González MA, Selvi-Blasco M, Manzano-Montero M, Méndez-Gómez J, Gil-Prades M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica em población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado em atención primaria [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in a population with elevated transaminases and level of accuracy of the diagnosis in primary care]. *Aten Primaria*. 2016;48(5):281-7. Spanish
12. Salva-Pastor N, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Núño-Lámbarrri N. The diag-



- nostic and initial approach of the patient with non-alcoholic fatty liver disease: role of the primary care provider. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(4):267-77.
13. Fowell AJ, Fancey K, Gamble K, Bicknell K, Dowman JK, Howden P, et al. Evaluation of a primary to secondary care referral pathway and novel nurse-led one-stop clinic for patients with suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(2):102-7.
 14. Caballería L, Auladell MA, Torán P, Pera G, Miranda D, Alumà A, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units: a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:44.
 15. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 2012;56(1):234-40.
 16. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71(2):371-8.
 17. Ghevariya V, Sandar N, Patel K, Ghevariya R, Aron J, Anand S. Knowing what's out there: awareness of non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med*. 2014;1:4.
 18. Kumar R, Teo EK, How CH, Wong TY, Ang TL. A practical clinical approach to liver fibrosis. *Singapore Med J*. 2018;59(12):628-33.
 19. Zain SM, Tan HL, Mohamed Z, Chan WK, Mahadeva S, Basu RC, et al. Use of simple scoring systems for a public health approach in the management of non-alcoholic fatty liver disease patients. *JGH Open*. 2020;4(6):1155-61.
 20. Yadav Y, Syn WK, Basu R. Evolving management strategies for nonalcoholic fatty liver disease-targeting primary care physicians. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(11):611-8.
 21. Boursier J, Tsochatzis EA. Case-finding strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2020;3(2):100219.
 22. Fabrellas N, Hernández R, Graupera I, Solà E, Ramos P, Martín N, et al. Prevalence of hepatic steatosis as assessed by controlled attenuation parameter (CAP) in subjects with metabolic risk factors in primary care: a population-based study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0200656.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, SS; metodologia, SS; recursos, SS; redação do *draft* original, SS; revisão, edição e validação do texto final, SS.

CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não existirem quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sara Sapage
E-mail: sara.m.sapage@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1709-1020>

Recebido em 03-08-2022

Aceite para publicação em 23-09-2023

ABSTRACT

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PRIMARY HEALTH CARE

Introduction: The new epidemic of chronic liver disease is related to non-alcoholic fatty liver disease, which is increasing in parallel with the increase in obesity worldwide. The global prevalence is currently estimated at 24% and is more common in males. Most of these patients can be followed up in primary care, however, recent studies have shown insufficient knowledge about this pathology among primary care physicians and difficulty in identifying patients with significant fibrosis who need intervention on the part of the gastroenterologist.

Objective: The aim of this work is to review the approach to non-alcoholic fatty liver disease in primary health care.

Methods: To carry out this review article, a bibliographic search was carried out in the PubMed database in October 2021, using the MeSH terms 'non-alcoholic fatty liver' and 'primary care'. Articles published between 2010 and 2021 were selected, written in Portuguese, English, or Spanish, and whose full text was available. One hundred and twenty-two results were obtained, considering in the final phase that only 22 fit the study objectives.

Results: Patients with this identified pathology should be evaluated for the stage of liver fibrosis, as this is the most difficult stage. Patients with advanced fibrosis are at risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. There are numerous methods for diagnosing fibrosis in patients with diagnosed non-alcoholic fatty liver disease that can be applied in primary health care due to the use of serum values that are easy to obtain and inexpensive, allowing the calculation of easily accessible scores. Of the studied scores, they are recommended for the detection of advanced fibrosis FIB-4 and the NFS.

Conclusion: The suggestion of this study for approaching this pathology in primary health care involves the creation of a follow-up algorithm and referral of patients according to the values obtained by calculating the scores and clinical criteria.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver; Primary health care.