

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

Vittoria Zambon Azevedo

**PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

Porto Alegre
2017

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba

Co-orientadora: M^a Juliana Paula Bruch

Porto Alegre

2017

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

Trabalho de conclusão de curso de graduação para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição.

Porto Alegre, 01 de agosto de 2017.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia “**PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**”, elaborada por VITTORIA ZAMBON AZEVEDO, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Professora Dr^a. Nutr. Gabriela Corrêa Souza (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

M^e Matheus Truccolo Michalczuk (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

Professora Dr^a. Nutr. Valesca Dall’Alba – Orientadora

Aos que amo.

AGRADECIMENTOS

Reservo, aqui, um espaço de agradecimento às pessoas que de alguma forma estiveram envolvidas no processo de construção deste trabalho. Gostaria de agradecer inicialmente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS pela excelência de ensino, e a todos os seus colaboradores, que possibilitam o reconhecimento da importância de uma universidade pública de extrema qualidade. Em especial, agradeço ao curso de Nutrição e a todos os profissionais a ele envolvidos, à coordenação e aos queridos mestres, que durante esses longos anos dedicaram seu tempo com carinho, a nos educar e nos instigar o pensar científico com criticidade aliado ao bem-estar humano, o que nos torna profissionais mais qualificados e preparados para os desafios que a profissão nos reserva.

Cabe também o agradecimento ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA pelo acolhimento, por permitir a prática e inserção profissional desde o início da Universidade, bem como sua maestria de atendimento hospitalar. Menciono aqui meu agradecimento aos pacientes que contribuíram voluntariamente para a elaboração deste projeto; ao fomento da pesquisa científica, através da concessão de bolsas de pesquisa a nível nacional e internacional, em especial ao FIPE/ HCPA pelo suporte financeiro que me possibilitou a realização deste projeto.

Faço um agradecimento em especial à minha amada orientadora, Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba, que me acompanha desde o início da graduação, confiando desde então na minha capacidade de pesquisa científica, demonstrando-me o valor da dedicação nos estudos. Obrigada pela amizade, pelos conselhos, pelas vibrações ao ver minhas conquistas e, principalmente, pela atenção que sempre dedicou a mim pelo incentivo e desenvolvimento às pesquisas.

À minha amada co-orientadora, M^a Juliana Paula Bruch, por todas as contribuições, conhecimentos compartilhados e pela amizade sincera, auxiliando-me na concretização deste trabalho. Às demais colegas pesquisadoras do nosso grupo de pesquisa, nutricionistas Bruna Cherubini Alves, Amanda Souza Silva, Cassia Medino Soares, Camila Saueressing e acadêmica Maitara Oliveira, pela alegria e pelo companheirismo.

Agradeço à banca examinadora, Prof^a Dr^a Gabriela Corrêa Souza e M^o Matheus Truccolo Michalczuk pela disponibilidade e por aceitar contribuir com leitura

atenta e crítica este trabalho. Obrigada por compartilharem seus conhecimentos e impressões.

Agradeço também aos colegas de curso pelos anseios e questionamentos ao decorrer da graduação, os quais contribuíram para ampliar minha visão quanto aos distintos campos de atuação, às responsabilidades e à ética profissionais.

Reservo para o fim as pessoas que mais amo e que estiveram ao meu lado em todos os momentos, minha família. Aos meus pais, Paulo Ricardo e Jussara, que me propiciaram a alegria de mais esta conquista, por todo o amor e compreensão, pelos valores morais que me passaram ao longo da minha jornada. À minha linda irmã Paola que a todo o momento esteve presente, auxiliando e confortando-me ao decorrer da graduação com seu amor e zelo nas horas mais difíceis. Ao meu namorado Guilherme, meu companheiro amado, por compreender minhas ausências, por me apoiar e dar força para que eu conquiste os meus sonhos de maneira incondicional. Sem vocês, nada seria tão lindo e intenso como foi, nem mesmo seria possível de ser concretizado.

Por fim, agradeço a Deus por todas as oportunidades maravilhosas que recebi na vida, por todas as pessoas que foram colocadas em meu caminho, e por todas as graças que alcancei, sua luz me deu força e me trouxe alento para as dificuldades.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

Dalai Lama

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esteatose caracteriza-se pelo acúmulo de triglicerídeos sob a forma de gotículas lipídicas no fígado. Esta condição, quando associada à ausência de consumo ou à ingestão de quantidades insignificativas de álcool, é denominada Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA). As lesões hepáticas decorrentes da DHGNA podem ser classificadas em esteatose simples, esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). O Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e o aumento da obesidade visceral são fatores de risco comumente documentados nesta população. **OBJETIVOS:** Avaliar e associar o perfil nutricional quanto ao grau de fibrose, ao perfil metabólico e à resistência insulínica em pacientes com DHGNA. **MÉTODOS:** Estudo transversal com coleta de dados retrospectiva e prospectiva apresentando dados parciais referentes a 68 pacientes ambulatoriais de um total de 123 sujeitos, com diagnóstico prévio de esteatose hepática, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram classificados segundo seu risco de progressão da DHGNA e passaram por avaliação clínica, dietética, antropométrica e funcional. **RESULTADOS:** Dentre os sujeitos da pesquisa, houve prevalência do gênero feminino (76,5%), de etnia branca (89,7%), com doenças crônicas não transmissíveis (54,4% com DM 2, 63,2% com HAS, 63,6% com dislipidemia, 82,5% com Síndrome Metabólica). O perfil encontrado foi de pacientes com elevado grau de fibrose (96,2%), dos quais 20,9% com cirrose hepática, 89,4% com sobrepeso/obesidade e 84,5% com elevada medida de circunferência da cintura e valores médios de FAM reduzidos. **CONCLUSÃO:** Conclui-se, até o presente momento, que os pacientes assistidos no ambulatório de DHGNA no HCPA têm a doença em grau avançado, o que se reflete em um pior perfil nutricional devido à elevada prevalência de excesso de peso, aos elevados valores de IMC e de CC; todavia, crê-se que uma abordagem de tratamento para intervenção do estilo de vida, incluindo o acompanhamento nutricional, é imprescindível para retardar ou evitar a sua progressão.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica. Fibrose Hepática. Obesidade. Síndrome Metabólica. Avaliação Nutricional.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Steatosis is characterized by the accumulation of triglycerides in the form of lipid droplets in the liver. This condition, when associated with the absence of consumption or the ingestion of insignificant amounts of alcohol, is denominated Fatty Non-Alcoholic Liver Disease (NAFLD). Hepatic lesions resulting from NAFLD can be classified as simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). High Body Mass Index (BMI) and increased visceral obesity are commonly documented risk factors in this population. **OBJECTIVES:** To evaluate and to associate the nutritional profile in relation to the degree of fibrosis, metabolic profile and insulin resistance in patients with NAFLD. **METHODS:** A cross-sectional study with retrospective and prospective data collection, presenting partial data from 68 outpatients, in a total of 123 individuals, with previous diagnosis of hepatic steatosis, attended at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The patients were classified according to their risk of NAFLD progression and underwent clinical, dietary, anthropometric and functional evaluation. **RESULTS:** Among the subjects of this research there was a prevalence of the female gender (76.5%), white ethnicity (89.7%), chronic noncommunicable diseases (54.4% with type 2 diabetes mellitus – T2DM, 63.2% with systemic arterial hypertension – SAH, 63.6% with dyslipidemia, 82.5% with metabolic syndrome). The profile found was of patients with a high degree of fibrosis (96.2%), of which 20.9% had hepatic cirrhosis, 89.4% with overweight/obesity, 84.5% with high waist circumference (WC) and reduced hand grip strength values. **CONCLUSION:** To date, it is concluded that patients seen at the NAFLD outpatient clinic at HCPA have the disease to an advanced degree, which is reflected in a poorer nutritional profile due to the high prevalence of overweight, high BMI and WC; however, it is believed that a treatment approach to lifestyle intervention along with nutritional monitoring is essential to delay or prevent its progression.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Hepatic Fibrosis. Obesity. Metabolic Syndrome. Nutritional Assessment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curso clínico da progressão da DHGNA: fígado saudável ao hepatocarcinoma celular.....	20
Figura 2	Hipótese de “Múltiplas causas” para o desenvolvimento da DHGNA.....	23
Figura 3	Fluxograma.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estratificação do risco de progressão da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica.....	33
Tabela 2	Classificação do estado nutricional de adultos e idosos de acordo com o Índice de Massa Corporal (Kg/m ²).....	34
Tabela 3	Valores dos percentis para força do aperto de mão não dominante (Kgf) estratificados nas categorias gênero e idade.....	35
Tabela 4	Caracterização geral dos pacientes com DHGNA atendidos no HCPA: variáveis demográficas e clínicas.....	38
Tabela 5	Distintos métodos diagnósticos para a DHGNA.....	40
Tabela 6	Classificação do Índice de Massa Corporal e Circunferência da Cintura de acordo com a idade em pacientes com DHGNA.....	41
Tabela 7	Avaliação funcional de desnutrição pela Força do Aperto de Mão de acordo com a idade.....	42
Tabela 8	Análise da variação dos valores de diferentes exames bioquímicos.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
Anti-HCV	Antivírus da hepatite C
AST	Aspartato Aminotransferase
CC / WC	Circunferência da Cintura / Waist Circumference
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHGNA / NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica / <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
DM	Diabetes Mellitus
EHNA / NASH	Esteatohepatite não alcoólica / <i>Non-alcoholic steatohepatitis</i>
EHT	Elastografia Hepática Transitória
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
FA	Fosfatase Alcalina
FAM	Força do Aperto de Mão
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
GGT	Gama Glutamil Transferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA _{1c}	Hemoglobina glicada
HBsAG	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL-6	Interleucina-6
IMC / BMI	Índice de Massa Corporal / <i>Body Mass Index</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MEC	Matriz extracelular
MEV	Mudança de estilo de vida
MUFA	Ácidos graxos monoinsaturados
NAFLD score	Grau de Fibrose em Pacientes com DHGNA
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados

QV	Qualidade de vida
RE	Retículo endoplasmático
RI	Resistência à Insulina
RM	Ressonância Magnética
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
US	Ultrassonografia
VET	Valor Energético Total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA: DEFINIÇÃO E PROGRESSÃO.....	18
2.2	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA: EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA.....	20
2.3	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA: FISIOPATOGÊNESE E FATORES DE RISCO.....	21
2.4	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	23
2.5	DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA: TRATAMENTO.....	25
2.6	PERFIL ANTROPOMÉTRICO E METABÓLICO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA.....	27
3	PROBLEMA DE PESQUISA.....	29
4	JUSTIFICATIVA.....	29
5	HIPÓTESE.....	30
6	OBJETIVOS.....	30
6.1	OBJETIVO GERAL.....	30
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
7	PACIENTES E MÉTODOS.....	31
7.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	31
7.2	POPULAÇÃO.....	31
7.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
7.4	CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO.....	32
7.5	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	32
7.6	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	33
7.7	AVALIAÇÃO FUNCIONAL.....	34
7.8	AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA.....	35
7.9	FLUXOGRAMA.....	36
7.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
7.10.1	Cálculo amostral.....	36
7.10.2	Tratamento estatístico amostral.....	37
7.11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	37

7.12	FINANCIAMENTO.....	37
8	RESULTADOS.....	38
9	DISCUSSÃO.....	44
10	CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE A – Termo de Compromisso para Utilização de Dados.....	62
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	63
	ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	65
	ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP: Plataforma Brasil.....	66

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado sem correlação com o consumo de bebidas alcoólicas. Esta doença possui distintos níveis de gravidade conforme sua evolução, a qual pode chegar a estágios mais avançados, conhecidos como: esteatose simples, esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (SANYAL et al., 2011).

Estudos epidemiológicos descrevem-na como um dos principais problemas de saúde pública, visto ser a doença hepática mais prevalente em distintas localidades do mundo. Conforme exposto por Leon et al. (2014), estima-se que em torno de 20 a 30% da população ocidental e em 15% nos países asiáticos são por ela afetados. A frequência é ainda maior quando vinculada a complicações metabólicas, tais como diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), alteração da glicemia em jejum, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e demais comorbidades.

Os pacientes com DHGNA detêm majoritariamente sobrepeso ou obesidade, um dos fatores característicos da Síndrome Metabólica (SM), além dos citados anteriormente, os quais a configuram como a manifestação hepática da SM. Os demais elementos de risco são a adoção de um estilo de vida sedentário, contribuindo para a perda de massa muscular, além da monotonia dietética – demasiadamente com base lipídica, configurando-se como o quadro de descompensação metabólica que ocasiona a deposição de gordura hepática (PEVERILL; POWELL; SKOIEN, 2014; BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016).

O método diagnóstico considerado como o ideal para fazer o estadiamento da DHGNA é a biópsia hepática (CHALASANI et al., 2012; BUZZETTI et al., 2015). Entretanto, o exame de imagem conhecido como ultrassonografia (US) abdominal tem sido o mais utilizado, devido ao seu baixo custo e caráter menos invasivo (WGO, 2012).

Consoante Majumdar et al. (2016), a DHGNA deve ser analisada de forma macro no que se refere ao seu tratamento, posto sua relação com demais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Portanto, cabe o apoio integrado de profissionais da saúde a esses pacientes, uma vez que serão auxiliados quanto ao

quadro clínico da doença, a orientações dietéticas e de atividades físicas essencialmente.

A avaliação do perfil nutricional, a fim de se identificar possíveis fatores que possam estar ocasionando a descompensação clínica e metabólica dos pacientes atendidos no ambulatório de DHGNA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) tem como perspectiva a otimização do estadiamento da doença de forma concomitante à mudança do estilo de vida (MEV). A partir da associação do perfil nutricional destes pacientes quanto ao risco de fibrose a partir do cálculo *NAFLD score*; ao perfil metabólico e à resistência insulínica através do HOMA-IR será possível o levantamento de dados para posterior análise dos principais pontos a serem abordados como desencadeadores da evolução e piora da DHGNA.

O aumento exponencial da obesidade, fator desencadeador de outras inúmeras doenças, sendo a DHGNA uma dentre elas (SAYINER et al., 2016), deve ser extremamente estudada, a fim de se encontrarem estratégias de ação que auxiliem na redução deste dimensionamento. Para tal, o acompanhamento e a intervenção dietoterápicos, aliados à adequada abordagem nutricional com estes pacientes, poderão ser uma ferramenta de grande valia para retardar ou amenizar a evolução da DHGNA.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: DEFINIÇÃO E PROGRESSÃO

A esteatose hepática caracteriza-se pelo acúmulo de triglicerídeos sob a forma de gotículas lipídicas no fígado. Esta condição, quando associada à ausência ou à ingestão de quantidades insignificativas de consumo de álcool, é denominada Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) (CHALASANI et al., 2012), sendo considerada a anormalidade hepática mais comum nos países ocidentais (NHANES, 2010). Para os ensaios clínicos com fins de elegibilidade do candidato, o consumo de álcool é considerado significativo se definido como > 21 doses por semana em homens e > 14 doses por semana em mulheres, em um período de dois anos antes da histologia basal do fígado (CHALASANI et al., 2012).

A DHGNA chamou a atenção de profissionais da saúde no final da década de 1980 quando coincidiu com uma epidemia de obesidade nos Estados Unidos da América (EUA). Ludwig et al. (1980) descreveram com o nome de esteatohepatite não alcoólica (EHNA) uma síndrome caracterizada por mulheres obesas e diabéticas que negavam o uso de álcool, porém apresentavam alterações no fígado semelhantes aos da hepatite alcoólica, como aumento do volume do fígado, alterações em exames laboratoriais, além de biópsias com macrovesículas de gordura nos hepatócitos, necrose (morte celular) focal, inflamação e lesões chamadas de corpúsculos de Mallory (JORGE, 2011).

A DHGNA é determinada pelo acúmulo de gordura no fígado quando este excede 5 a 10% do seu peso (FESTI et al., 2004). Ela refere-se a um amplo espectro de lesões hepáticas, podendo ser histologicamente classificada em esteatose simples e EHNA, sendo a primeira definida pela presença de depósitos de gordura sem dano hepatocelular e, a segunda, pela presença de esteatose hepática associada à lesão e à inflamação dos hepatócitos, com risco de desenvolvimento de fibrose avançada, de cirrose e de carcinoma hepatocelular (CHC) (ANGULO, 2002; CHALASANI et al., 2012).

A EHNA é caracterizada como uma doença hepática crônica, diferentemente da doença hepática viral e da doença hepática alcoólica, sendo considerada a

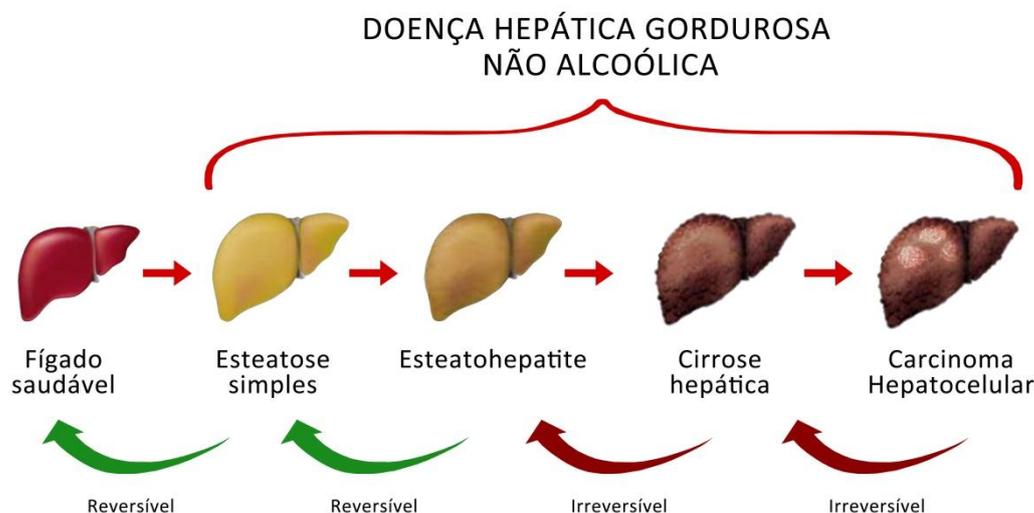
manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM). O seu mecanismo exato ainda é mal compreendido, embora já haja correlação com a resistência à insulina (RI), o estresse oxidativo e a teoria das “múltiplas causas” (RYANG KIM; IH KIM, 2016), que será detalhada no subcapítulo 2.3 deste trabalho.

A fibrose hepática é uma resposta reversível de cicatrização de feridas causadas pelo acúmulo de matriz extracelular (MEC) após a lesão hepática. Se o insulto é agudo ou autolimitado, essas mudanças são transitórias e a arquitetura do fígado é restaurada para sua composição normal. No entanto, se a lesão é sustentada, com inflamação crônica e acúmulo de MEC persistentes, ocorrerá a substituição progressiva do parênquima hepático por tecido cicatricial, resultando em cirrose. A progressão para este estágio final de doença hepática é lenta na maioria das vezes, já que se desenvolve ao longo de 20 a 40 anos nos pacientes com lesão hepática crônica (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011).

O avanço da cirrose tem potencial carcinogênico devido à hiperplasia e à displasia epiteliais, provocando tumores que causam CHC (KIKUCHI; OLIVEIRA; CARRILHO, 2014), sendo apresentado na Figura 1 o curso clínico da doença. De acordo com Hashimoto et al. (2009) o CHC contribui para a acentuação da mortalidade na EHNA e na fibrose avançada. Ao ser evidenciado o CHC, o transplante hepático pode ser indicado.

Estudo realizado por Charlton et al. (2011) aponta a EHNA como a terceira causa de indicação para transplante hepático nos Estados Unidos, com forte tendência de se tornar a primeira. Entretanto, segundo *World Gastroenterology Organization* (WHO, 2012) a cirrose por EHNA já se tornou a principal causa de indicação para o transplante hepático.

Figura 1 – Curso clínico da progressão da DHGNA: fígado saudável ao hepatocarcinoma celular



Fonte: Elaborado pela autora, 2017, adaptado de IMEB (1988).

2.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA

A DHGNA é uma preocupação emergente de saúde global, visto ser a forma mais comum de doença hepática crônica nos países ocidentais e asiáticos (CONLON et al., 2013; HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011); além disso, sua prevalência nos países em desenvolvimento tem aumentado (MAJUMDAR et al., 2016). Diversos estudos que analisaram pacientes obesos com DHGNA evidenciaram que quanto maior a categoria de Índice de Massa Corporal (IMC), maior a progressão da doença hepática. Além da associação com demais fatores, como o comprometimento da glicemia em jejum, a presença de DM 2 e de HAS (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011).

A prevalência de EHNA foi estimada entre 2,8% a 46% em todo o mundo, podendo variar dependendo da população estudada e da ferramenta de diagnóstico utilizada como, por exemplo, as enzimas hepáticas, a imagem latente e a biópsia hepática (WILLIAMS et al., 2010).

No Japão, estima-se que o número de pacientes com EHNA seja de 1 milhão, (RYANG KIM; IH KIM, 2016). Segundo Bellentani et al. (2010), esta patologia possui variações na prevalência, chegando a cerca de 20 a 30% nos países ocidentais.

Estima-se que haja aproximadamente 1,46 bilhão de adultos obesos no mundo, os quais 6 milhões de indivíduos dos EUA tinham um fígado normal e progrediram para EHNA, assim como em torno de 600 mil evoluíram para cirrose (WGO, 2012).

No Brasil há poucos estudos sobre a prevalência de DHGNA em nossa população. Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, com 60 pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 37 a 71 anos, encontrou-se DHGNA diagnosticada via ultrassonografia (US) em 37%, sendo a maioria (91%) classificada como leve e moderada (SOLER et al., 2008). Outro estudo, feito na região do Nordeste avaliou 244 indivíduos diagnosticando 42,2% com DHGNA (VILAR et al., 2015). E, recente revisão sobre DHGNA, em uma população com obesidade grau III, revelou que a prevalência de fibrose hepática varia de 6 a 74%, e a de EHNA entre 26 a 55% (CAZZO; PAREJA; CHAIM, 2017).

Conforme Cotrim, et al. (2011), mudanças no comportamento humano e no estilo de vida dos brasileiros nas últimas duas décadas acarretaram um aumento dramático na prevalência da obesidade, assim como se observou um aumento na incidência da DHGNA na população mundial, decorrente, principalmente, da ocidentalização da dieta e do sedentarismo. A sobrecarga dietética aliada ao descuido clínico por parte dos pacientes, corrobora para a progressão da doença, por causar desequilíbrio do metabolismo hepático e endócrino – aumentando a reação inflamatória e, conseqüentemente, causando maior acúmulo de gordura no fígado e demais depósitos extra-hepáticos.

2.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: FISIOPATOGÊNESE E FATORES DE RISCO

A DHGNA pode ser caracterizada de acordo com as patologias subjacentes como sendo de origem primária ou secundária, por isso tem uma progressão complexa e multifatorial. A primária está associada com obesidade, DM 2, HAS, dislipidemia, RI e SM. Já a secundária é mais rara, porém está associada a muitas condições, tais como: cirurgias abdominais prévias (por exemplo, ressecção extensa do intestino delgado, desvio biliopancreático e derivação jejunal); doenças metabólicas (hipobetalipoproteinemia, lipodistrofia, hipopituitarismo, obesidade hipotalâmica, síndrome de Weber-Christian, síndrome de Reyes e síndrome de

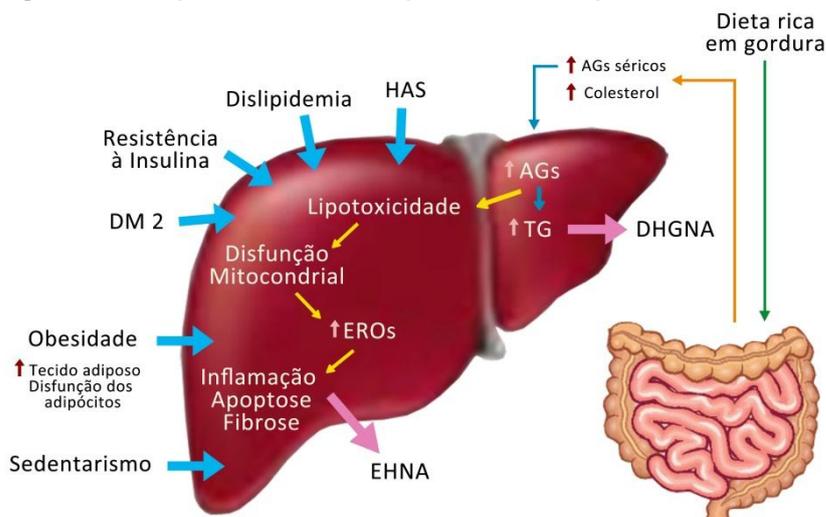
Mauriac); hepatite C; Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); nutrição parenteral total; síndrome do ovário policístico; apneia do sono; medicamentos com ação hepatotóxica (amiodarona, tamoxifeno, glicocorticoides, estrogênio sintético, diltiazem, aspirina, metotrexato, terapia antirretroviral altamente ativa) (PACHOS; PALETAS, 2009).

A hipótese de "duas causas" é considerada atualmente como ultrapassada, por ser inadequada para explicar as inúmeras mudanças moleculares e metabólicas que ocorrem na DHGNA (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016). A acumulação hepática de lipídios decorrentes do estilo de vida sedentário, da dieta rica em gordura, da obesidade e da resistência à insulina (RI), atua como o primeiro ataque, sensibilizando o fígado para insultos adicionais agindo como uma "segunda injúria", esta que é a responsável por ativar as cascatas inflamatórias e causar a fibrogênese (PEVERILL; POWELL; SKOIEN, 2014).

Já a hipótese de "múltiplas causas" cogita que vários insultos agem em conjunto nos indivíduos com predisposição genética e, portanto, induzem a DHGNA, conforme apresentado na Figura 2. Algumas dessas injúrias são: RI, hormônios secretados pelo tecido adiposo, fatores nutricionais, microbiota intestinal e fatores genéticos e epigenéticos / ambientais (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016).

A RI provoca ativação da lipogênese e inibição parcial da lipólise no tecido adiposo provocando um maior fluxo de ácidos graxos para o fígado que se acumulam sob a forma de triglicerídeos, além de alterar a produção. A alteração da microbiota intestinal decorrente da desordem do metabolismo hepático leva à produção de metabólitos tóxicos, aumentando a permeabilidade intestinal, ativando a secreção de moléculas inflamatórias, como as adipocinas e de vias pró-inflamatórias – citocinas, tais como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Estas alterações provocam uma toxicidade de origem lipídica no órgão, visto a elevação dos níveis de ácidos graxos livres, de colesterol e demais metabólitos lipídicos que, em conjunto, acarretam disfunção mitocondrial devido ao estresse oxidativo, à produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), bem como a ativação de mecanismos do retículo endoplasmático (RE) associados ao estresse (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016).

Figura 2 – Hipótese de “Múltiplas causas” para o desenvolvimento da DHGNA



Fonte: Elaborado pela autora, 2017, adaptado de Rinella; Sanyal (2016).

A patogênese da DHGNA e da SM parece ter mecanismos fisiopatológicos comuns, considerando a RI como um fator chave (PACHOS; PALETAS, 2009). Os indivíduos com SM (DM 2, obesidade, dislipidemia) são pacientes em risco com a maior prevalência de DHGNA (RAU; WEISS; GEIER, 2015).

Os fatores de risco para desenvolver DHGNA incluem estilo de vida, nomeadamente a adoção de dietas ricas em gorduras, a inatividade física e a presença de SM ou dos seus componentes. Sendo os itens determinantes: a obesidade abdominal e/ou central, o DM 2, a HAS, a dislipidemia e a hipertrigliceridemia (FAN et al., 2007).

2.4 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Inúmeros fatores podem confundir potencialmente a análise e a interpretação de dados em ensaios clínicos com doenças hepáticas de origem não alcoólica. Estes incluem o IMC; a distribuição de gordura, especialmente na região da circunferência da cintura (CC); o controle glicêmico; a dieta, incluindo o total de calorias, de gordura saturada, de carboidratos, de colina e de alimentos com diferentes graus de índice glicêmico; a atividade física; o uso de medicamentos para diabetes; dislipidemia e a quantidade de álcool consumido (SANYAL et al., 2011).

Os pacientes com DHGNA são geralmente assintomáticos e, considerando-se apenas os níveis das transaminases para diagnosticar a doença, eles não são úteis uma vez que 50 a 80% dos pacientes apresentam níveis normais dessas variáveis (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011). Portanto, os exames laboratoriais rotineiramente solicitados para auxiliar no diagnóstico são: níveis séricos das enzimas hepáticas – alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) –, ferritina, gama glutamil transferase (GGT), bilirrubina total e frações, perfil lipídico – colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG) –, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), insulina, albumina e hemograma completo. Demais exames requeridos são os de sorologia para excluir possíveis casos de hepatites virais, sendo eles: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e anticorpo do vírus da hepatite C (anti-HCV) (WGO, 2012).

A identificação da presença, assim como a gravidade da fibrose hepática em pacientes com DHGNA, é de suma relevância para orientar a conduta adequada a ser seguida para esta população afetada (ÂNGULO et al., 2007). O diagnóstico da DHGNA continua sendo o de exclusão, ou seja, ausência de causas secundárias para o acúmulo de gordura hepática – consumo excessivo de álcool, uso de medicação esteatogênica ou doenças hereditárias. A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA, embora outros métodos menos invasivos estejam sendo utilizados na prática clínica para identificar a presença de esteatohepatite e de fibrose (CHALASANI et al., 2012; BUZZETTI et al., 2015). Entretanto, a biópsia hepática é um procedimento de custo elevado, invasivo, associada a complicações e à propensão de erros de amostragem, portanto deve ser realizada em quem poderá beneficiar-se em um tempo máximo de diagnóstico, recebendo orientação terapêutica e perspectivas de prognóstico (CHALASANI et al., 2012).

Outro método de diagnóstico, a elastografia hepática transitória (EHT), foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas, assim como estimar o grau de fibrose, visto ser um método não invasivo e indolor. O FibroScan[®] foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática e a quantidade de gordura acumulada no fígado como alternativa à biópsia (BRASIL, 2015). É importante destacar que o estadiamento de

danos hepáticos por biópsia hepática ou por métodos não invasivos, como a elastografia transitória utilizada mais recentemente, devem ser realizados entre um período de três ou cinco anos (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014).

A tomografia computadorizada (TC) e a US são realizadas para detectar a DHGNA, todavia, não são suficientes para discriminá-la de EHNA. As limitações de ambos os exames de imagem são a não detecção da esteatose leve e, sim somente da grave quando já há um comprometimento maior do que um terço dos hepatócitos (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011; RYANG KIM; IH KIM, 2016). Embora a US seja o exame mais utilizado para rastreamento do fígado gorduroso (WGO, 2012).

A ressonância magnética (RM), técnica de análise de imagens com maior acurácia, detecta a quantidade de gordura inferior a 0,5%, diferenciando uma esteatose moderada da grave, bem como da leve; além de não expor o paciente à radiação como na TC. O uso da RM no diagnóstico e no monitoramento de pacientes com esteatose hepática tem sido limitado em parte devido ao seu custo relativamente alto, à experiência do operador, à capacidade de interpretação dos resultados; à cooperação do paciente e ao tempo prolongado para realização (ALSHAALAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2015).

2.5 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: TRATAMENTO

Como a relação entre as doenças não transmissíveis com a DHGNA é comprovada, há uma necessidade de tratá-la como um problema de saúde pública (MAJUMDAR et al., 2016). De acordo com Gao e Fan (2013), a esteatose hepática e suas doenças metabólicas associadas devem ser abordadas de uma forma abrangente para melhorar tanto o perfil hepático, como os resultados globais dos pacientes. Para este fim, esses autores sugerem que um trabalho em equipe multidisciplinar entre os especialistas dos campos da endocrinologia, diabetes e gastroenterologia, seria o ideal para chegar a um consenso em relação ao manejo da DHGNA e dos distúrbios metabólicos relacionados ao aspecto clínico destes pacientes.

O tratamento recomendado para a EHNA é o que promova uma melhora não apenas hepática, mas que também tenha impacto na redução do risco para doenças

cardiovasculares e no desenvolvimento de diabetes (SANYAL et al., 2011). A conduta com os pacientes com EHNA consiste em tratar as comorbidades metabólicas associadas, tais como obesidade, hiperlipidemia, RI e DM 2 (CHALASANI et al., 2012). O tratamento deve compreender mudanças no estilo de vida, incluindo hábitos alimentares/ dieta e exercício para promover a perda de peso (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014; RYANG KIM; IH KIM, 2016).

A sociedade canadense desenvolveu, no ano de 2009, uma estratificação de risco cardiovascular para diagnóstico e para tratamento de dislipidemia, assim como para prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) em adultos. Esta é separada em alto, médio e baixo risco; sendo baseada no Escore de Framingham – *Reynolds Risk Score* (D'AGOSTINO et al., 2008), como também na presença de diabetes, de doença arterial coronariana, de doença vascular periférica e de aterosclerose (GENEST et al., 2009). As mudanças no estilo de vida recomendadas nestas diretrizes podem ser aplicadas com algumas modificações a pacientes com DHGNA para melhorar a dislipidemia e o risco cardiovascular, através de:

- Dieta pobre em sódio e açúcares simples, com substituição de gorduras saturada e trans por insaturada, com aumento do consumo de frutas e legumes. Dentre os indivíduos com hipertrigliceridemia, o consumo de produtos alimentares enriquecidos com os ácidos graxos ômega-3 deve ser incentivado;

- A restrição calórica para atingir e manter um peso corporal ideal;
- Exercício moderado a vigoroso durante 30 a 60 minutos por dia na maioria dos dias da semana;
- Cessação do tabagismo;
- Controle do stress psicológico;
- Consumo de álcool deve ser evitado em pacientes com esteatose hepática (CHATRATH; VUPPALANCHI; CHALASANI, 2012).

Rinella e Sanyal (2016) indicam redução do peso corporal de 5 a 10% do peso corporal inicial, mantendo-o ao decorrer do tempo, associado à prática de atividade física de acordo com o condicionamento de cada indivíduo como os pilares essenciais para tratar todos os pacientes com DHGNA, independentemente do grau de fibrose encontrado. O mesmo é apresentado por Chalasani et al. (2012) quanto à

perda de peso, sendo alcançada por dieta hipocalórica, isoladamente, ou em companhia com a prática de atividade física adequada como fatores indispensáveis na redução da esteatose hepática. Em conjunto a essas orientações, encontram-se a identificação de barreiras psicológicas e de barreiras físicas para possibilitarem a mudança do estilo de vida (MEV), tal qual manter uma rotina de sono adequada e suficiente para o descanso fisiológico (RINELLA; SANYAL, 2016).

A adoção de uma dieta com restrição calórica entre 500 a 1000 quilocalorias (Kcal) diárias, evitando alimentos de alto teor calórico e bebidas com alto teor de açúcar. Quanto ao teor dos carboidratos, manter uma dieta com < 40 a 45% do valor energético total (VET), a partir de escolhas mais saudáveis como três a cinco porções diárias de legumes e duas a quatro porções diárias de frutas, evitando os carboidratos simples, bem como ricos em frutose. Substituir as calorias por ácidos graxos poli (PUFA) e monoinsaturados (MUFA) através de azeite extra virgem, nozes, abacate, azeitona, peixes (salmão, atum, cavala, sardinha), refutando suplementos e vitaminas não prescritas, evitando gorduras trans, frituras e *fast foods*, mantendo uma restrição de 7 a 10% de gorduras saturadas. Por conseguinte, o importante é manter/ sustentar uma mudança nos hábitos alimentares (RINELLA; SANYAL, 2016).

2.6 PERFIL ANTROPOMÉTRICO E METABÓLICO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A obesidade é uma condição comum e bem documentada nos indivíduos com DHGNA. O IMC elevado e o aumento da obesidade visceral são fatores de risco reconhecidos na população afetada pela doença. Em pacientes com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica, a prevalência de DHGNA pode ser superior a 90%, sendo que até 5% destes pacientes já podem ter desenvolvido cirrose (CHALASANI et al., 2012).

A obesidade reflete um estado pró-inflamatório generalizado com alto risco de comorbidades metabólicas, como a DHGNA, que é altamente influenciada pela distribuição do tecido adiposo (KIKUCHI; OLIVEIRA; CARRILHO, 2014). Pacientes obesos com DHGNA geralmente não apresentam sintomas específicos além de um IMC elevado, manifestações de SM e níveis normais ou moderadamente elevados

de enzimas hepáticas (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014). Estima-se que aproximadamente 70% dos pacientes com esteatose são obesos. Portanto, quanto maior o sobrepeso, maior o risco, corroborando ainda mais quando associado a demais fatores de risco para o desenvolvimento de gordura hepática: DM 2, RI e hipercolesterolemia (JORGE, 2011).

A obesidade quando associada com o envelhecimento fisiológico em concomitância com a perda de massa corporal magra, enquanto a massa corporal gorda é preservada ou, até mesmo, aumentada é denominada de obesidade sarcopênica. Conseqüentemente, a relação entre a redução de massa muscular e de força é muitas vezes independente do IMC, visto que, por exemplo, pode haver infiltração de gordura no músculo, diminuindo a qualidade muscular e sua funcionalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

A capacidade funcional aferida pelo dinamômetro ao mensurar a força do aperto de mão (FAM) é um método não invasivo, simples, rápido e objetivo, possibilitando a detecção precoce do comprometimento ou da perda de função muscular em indivíduos que apresentam valores antropométricos normais (SCHLUSSEL, 2008). A redução da força muscular é, por sua vez, associada a menor funcionalidade física e com impacto negativo na recuperação da saúde após uma doença ou cirurgia, o que explica em parte o alto poder preditivo dos testes de função muscular (NORMAN et al., 2011).

3 PROBLEMA DE PESQUISA

Qual o perfil metabólico e nutricional de pacientes com sobrepeso/ obesidade portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) atendidos no ambulatório de DHGNA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)?

4 JUSTIFICATIVA

Este estudo iniciou-se no período em que fui Bolsista de Extensão vinculado ao Ambulatório de Nutrição em Gastroenterologia para pacientes portadores de hepatite C crônica e/ou esteatohepatite não alcoólica, dentre maio a dezembro de 2016, sob coordenação da prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba, no qual se instigou a possibilidade de realizar uma monografia a partir da captação de dados dos pacientes usuários deste serviço. Esta ideia impulsionou o desenvolvimento de um projeto de pesquisa sobre o Perfil Nutricional dos Pacientes com DHGNA atendidos no HCPA, a partir dos dados antropométricos e bioquímicos destes pacientes antes de ser iniciado o acompanhamento e a intervenção nutricionais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é registrado um constante crescimento do número de doenças hepáticas crônicas. Tal informação incluiu nesta propagação a DHGNA (LAZEBNIK et al., 2016). Em função da epidemia de obesidade e do aumento da prevalência de SM, a esteatose hepática e sua forma progressiva, esteatohepatite não alcoólica, que pode progredir para cirrose, hepatocarcinoma e insuficiência hepática, estão ainda mais frequentes em diferentes partes do mundo (SAYINER et al., 2016).

A realização desta pesquisa, através da caracterização do perfil nutricional de pacientes ambulatoriais com DHGNA, poderá auxiliar na identificação de fatores potencialmente modificáveis, através de mudança no estilo de vida. Justifica-se, portanto, que a avaliação nutricional destes pacientes é relevante, ressaltando a importância da abordagem nutricional adequada, desde o acolhimento dos pacientes até o consequente acompanhamento e intervenção dietoterápicos.

5 HIPÓTESE

Pacientes com DHGNA apresentam alteração de perfil metabólico, com elevada prevalência de DM 2, dislipidemia e HAS, associado a alterações no estado nutricional. Hábitos alimentares inadequados estariam associados ao sobrepeso e à obesidade e conseqüentemente a este perfil metabólico.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo possui como objetivo geral avaliar o perfil nutricional de pacientes do Ambulatório de DHGNA do HCPA.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Associar o perfil nutricional dos pacientes portadores de DHGNA em relação:

- Ao risco de fibrose a partir do cálculo *NAFLD score*;
- Ao perfil metabólico;
- À resistência insulínica através do HOMA-IR.

7 PACIENTES E MÉTODOS

7.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo transversal, sendo que uma parte dos dados foi coletada retrospectivamente a partir de análise de prontuários e a outra parte está sendo coletada prospectivamente. A presente monografia é parte de um projeto maior e, portanto, aqui serão apresentados dados parciais, uma vez que a coleta ainda não foi finalizada.

7.2 POPULAÇÃO

Pacientes portadores de DHGNA, adultos, de ambos os gêneros, provenientes dos Ambulatórios de Gastroenterologia, de Medicina Interna e de Nutrição em Hepatologia do HCPA.

Os dados retrospectivos foram coletados a partir de revisão prévia de prontuários eletrônicos. Já para os dados prospectivos está sendo feita a captação de pacientes que apresentam diagnóstico de esteatose hepática, atendidos nos ambulatórios citados anteriormente.

7.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes ambulatoriais os quais o diagnóstico de DHGNA foi dado pela presença de esteatose através de ecografia com ou sem alterações de AST e/ou ALT, associada à presença de SM. Foram consideradas válidas as ecografias com menos de seis meses até o momento da inclusão no estudo. Os pacientes foram classificados segundo seu risco de progressão da DHGNA (probabilidade de fibrose hepática avançada) entre as categorias de risco – baixo, intermediário e alto (RINELLA; SANYAL, 2016).

7.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Não foram incluídos no estudo pacientes que apresentaram acúmulo de gordura hepática por causas secundárias, como uso de medicamentos esteatogênicos ou doenças hereditárias, bem como pacientes que relataram uma ingestão alcoólica de frequência assídua. Portadores de sorologia positiva para hepatites B e C, HIV, assim como pacientes com doenças disabsortivas (Doença de Chron, Doença Celíaca), com doenças renais crônicas, que estão na lista de espera para a cirurgia bariátrica, gestantes e lactantes, além daqueles que se recusaram a participar do projeto de pesquisa através do contato telefônico ou de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) também não foram inclusos.

7.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A presença de esteatose hepática foi observada através da classificação clínica de DHGNA, ou ecografia abdominal, ou elastografia hepática transitória pelo FibroScan[®], ou tomografia computadorizada do abdômen e/ou ressonância magnética de abdômen; já o diagnóstico de esteatohepatite foi consolidado pela análise histológica por biópsia hepática.

A obtenção do nível de fibrose se deu a partir de uma ferramenta nomeada *NAFLD fibrosis score – Online calculator*. O *NAFLD score* é um método não invasivo que utiliza um sistema de pontuação através de variáveis clínicas (idade em anos, IMC em Kg/m²) e bioquímicas (glicemia de jejum alterada, presença de diabetes, AST, ALT, Plaquetas x 10⁹L e Albumina em g/L) determinadas e solicitadas rotineiramente na prática clínica para classificar pacientes com DHGNA ao que se concerne à presença, à gravidade ou à ausência de fibrose hepática (ANGULO et al., 2007).

Para a classificação clínica de DHGNA cada paciente foi estratificado segundo seu risco de progressão da doença, baseado nos seus fatores de risco apresentados na **Tabela 1** (RINELLA; SANYAL, 2016).

Tabela 1 – Estratificação do risco de progressão da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

Estratificação do Risco de Progressão da DHGNA		
BAIXO RISCO	RISCO INTERMEDIÁRIO	ALTO RISCO
IMC < 29,9 Kg/m ²	IMC > 29,9 Kg/m ²	
Idade < 40 anos	Idade > 40 anos	Nível AST sérico > Nível AST
Sem Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ou Síndrome Metabólica (SM)	Presença de vários fatores da SM	limítrofe (40 UI/L) Plaquetas < 150.000/mm ³
Estimação não invasiva de Fibrose:	Estimação não invasiva de Fibrose:	Estimação não invasiva de Fibrose:
- Fibrose-4-index < 1,30	- Fibrose-4-index: 1,30 a 2,67	- Fibrose-4-index > 2,67
- APRI < 0,5	- APRI: 0,5 a 1,5	- APRI > 1,5
- NAFLD score < -1,455	- NAFLD score: -1,455 a 0,675	- NAFLD score > 0,675
- Fibroscan < 5 KPa	- Fibroscan: 6 a 11 KPa	- Fibroscan > 11 KPa

Fonte: Elaborado pela autora, 2017, adaptado de Rinella; Sanyal (2016).

7.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas antropométricas utilizadas para a avaliação do estado nutricional compreenderam:

- **Peso:** balança digital de pé, com capacidade para 150 kg, aferido com o paciente descalço, com roupas leves e livre de adereços (carteira, relógio, telefone celular, chaves, entre outros);
- **Altura:** estadiômetro de metal, com 200 cm e precisão de 1 mm, fixado à parede, aferida com o paciente descalço, ereto, com peso igualmente distribuído nos dois pés, com as pernas juntas, olhando para frente com a linha da visão perpendicular ao corpo (no plano horizontal de Frankfurt);
- **Circunferência da cintura:** fita métrica de fibra de vidro para medir o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (WHO, 1995);
- **Índice de Massa Corporal (IMC):** calculado a partir do quociente do peso (em Kg - quilogramas) dividido pela estatura (em m - metros) ao quadrado (²), conforme proposto pela FAO/OMS (1985) e classificado conforme os pontos de corte sugeridos para adultos (WHO, 1995) e para idosos (Lipschitz, 1994).

Para os indivíduos com idade entre 19 a 59 anos, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995); já para os com idade igual ou superior a 60 anos, foi utilizada a classificação sugerida por Lipschitz (1994).

Tabela 2 – Classificação do estado nutricional de adultos e idosos de acordo com o Índice de Massa Corporal (Kg/m²)

Classificação	Adultos	Idosos
Baixo peso	< 18,5	≤ 22
Eutrofia	18,5 e ≤ 24,9	≥ 22 e ≤ 27
Sobrepeso / Excesso de peso	≥ 25 e ≤ 29,9	≥ 27
Obesidade grau I	≥ 30 e ≤ 34,9	NA
Obesidade grau II	≥ 35 e ≤ 39,9	NA
Obesidade grau III	≥ 40	NA

Fonte: Elaborado pela autora, 2017, adaptada de WHO (1995); Lipschitz (1994).

7.7 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A aferição da força do aperto de mão (FAM) foi realizada utilizando o dinamômetro mecânico *JAMAR*[®] que registra o valor em quilograma força (Kgf) (SCHLUSSEL, 2008) através da pressão máxima exercida pela mão não dominante do indivíduo. Os pacientes do estudo foram posicionados sentados em uma cadeira de encosto reto e sem suporte para braços, cotovelo flexionado a 90°, e instruídos sobre seu uso utilizando a mão dominante para familiarizar-se com o aparelho. Após, os pacientes foram informados a segurar o dinamômetro com a mão não dominante com a força máxima por três (3) segundos. Realizaram-se três (3) repetições com intervalo de um (1) minuto, sendo o valor mais elevado dentre os três o registrado para avaliação.

Tabela 3 – Valores dos percentis para força do aperto de mão não dominante (Kgf) estratificados nas categorias gênero e idade

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino	
	p10	p50	p10	p50
20 - 29	34,0	43,6	18,6	25,8
30 - 39	34,7	44,1	20,1	26,4
40 - 49	32,4	40,9	18,4	25,7
50 - 59	29,6	38,9	15,4	23,0
60 - 69	26,4	34,4	15,0	20,5
≥ 70	21,0	28,9	9,0	16,0

Fonte: Elaborado pela autora, 2017, adaptada de Schlussek (2008).

7.8 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

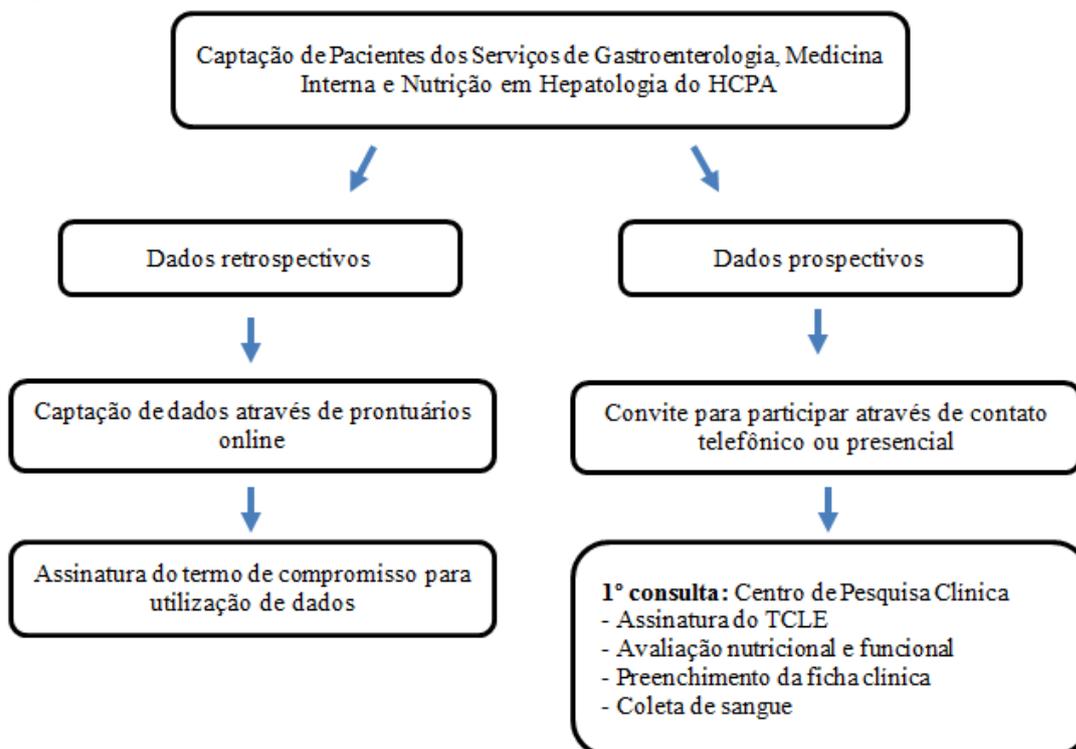
Os exames de rotina solicitados no Ambulatório de DHGNA no HCPA são:

- Bilirrubinas, ALT, AST, GGT, albumina, fosfatase alcalina, ferritina;
- Triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol não HDL, colesterol LDL;
- Hemograma completo;
- Anti-HCV, HBsAg;
- Glicemia de jejum, HbA_{1c}, insulina e índice HOMA que será utilizado como estimativa da resistência insulínica e calculado pela seguinte fórmula:

HOMA = insulina jejum (μU/ml) X glicemia jejum (mmol/l) / 22,5 (GALVIN et al., 1992).

7.9 FLUXOGRAMA

Figura 3 – Fluxograma



Fonte: Elaborado pela autora (2017).

7.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

7.10.1 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho total de amostra foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.62. Considerando confiança de 95%, margem de erro de cinco unidades e desvio padrão de 26,4 como é referido por Thuy et al. (2008) chegou-se ao tamanho de amostra de 110 sujeitos. Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser de 123 sujeitos. Faz-se importante lembrar que esta monografia traz apenas dados parciais, uma vez que os dados seguem sendo coletados.

7.10.2 Tratamento estatístico amostral

Os resultados foram descritos com distribuição normal através de média \pm DP para as variáveis quantitativas, distribuição assimétrica através de mediana e percentis, e como frequências e percentuais para as variáveis qualitativas. A avaliação das diferenças entre as variáveis quantitativas foi analisada com teste t ou Mann-Whitney. Para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher quando adequado. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. O software utilizado para fazer as análises foi o SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

7.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 16-0386 (Anexo A), tal como com o número de CAAE 58115416.6.0000.5327 (Anexo B).

Na pesquisa, foi garantida a privacidade dos participantes por meio de anonimato e do caráter confidencial das informações conforme o Termo de Consentimento de Utilização de Dados (Apêndice A). Os pacientes captados prospectivamente foram convidados via telefone ou presencialmente, e os que concordaram em participar do estudo, assinaram duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), uma ficando em poder do participante e a outra com a pesquisadora.

7.12 FINANCIAMENTO

A realização da pesquisa completa, a qual este trabalho apresenta alguns dados parciais, totalizou R\$ 5.457,30 (cinco mil quatrocentos e cinquenta e sete reais com trinta centavos). A fonte financiadora foi o FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) do HCPA e este orçamento é vigente.

8 RESULTADOS

Os principais dados referentes às características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos na pesquisa até o momento estão descritos na **Tabela 4**. A população da pesquisa foi classificada por gênero; idade (população adulta de 18 a 59 anos de idade e população idosa com 60 anos ou mais de idade); etnia (branco, negro, mulato, oriental, índio ou outra) e grau de escolaridade (analfabeto, alfabetizado, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, 3º grau ou mais, superior incompleto ou ignorado).

Ao que se concerne à classificação *NAFLD score*, 51 dentre 53 pacientes (96,2%) apresentaram risco de fibrose avançada entre F3-F4. Já no parâmetro de classificação clínica quanto à progressão de DHGNA para fibrose avançada, 61 dentre 66 pacientes (92,4%) detêm risco intermediário a alto. A relação entre presença de cirrose e risco clínico intermediário a alto não apresentou uma significância estatística ($p = 0,574$).

Em relação às variáveis antropométricas, 89,4% dos sujeitos do estudo encontram-se na categoria de IMC que compreende sobrepeso e obesidade, independentemente da faixa etária. No quesito circunferência da cintura, 49 dentre 58 pacientes (84,5%) apontaram valores aumentados; já para a força do aperto de mão – FAM, 68% da população do estudo apresentou desnutrição ao considerar-se $p < 10$.

Tabela 4 – Caracterização geral dos pacientes com DHGNA atendidos no HCPA: variáveis demográficas e clínicas

CARACTERÍSTICAS	
GÊNERO – Feminino (n/%)	52 (76,5)
IDADE – (média ± DP)	54 ± 12
Idosos (n/%)	27 (39,7)
GRAU DE ESCOLARIDADE – 1º completo (n/%)	20 (29,4)
ANOS DE ESTUDO – Mediana (p25-p75)	8 (8-11)
ETNIA – Branca (n/%)	61 (89,7)
TABAGISMO ATIVO – (n/%)	8 (18,2)

IMC – Sobrepeso/ excesso de peso e obesidade (n/%)	59 (89,4)
CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA – (n/%)	
Alterada (>102 para homens ♂ e > 88 para mulheres ♀)	49/ 58 (84,5)
HIPERTENSÃO ARTERIAL – (n/%)	43 (63,2)
DIABETES MELLITUS TIPO 2 – (n/%)	37 (54,4)
GLICEMIA ALTERADA (≥ 100 mg/dL) – (n/%)	42 (62,7)
TRIGLICERÍDEOS ALETRADOS (≥ 150 mg/dL) – (n/%)	36 (55,4)
DISLIPIDEMIA – (n/%)	42 (63,6)
SÍNDROME METABÓLICA – (n/%)	52/ 63 (82,5)
NÚMEROS DE FATORES DA SM ≥ 4 – (n/%)	37/ 63 (58,7)
CLASSIFICAÇÃO NAFLD SCORE – (n/%)	
F0 – F2	2/ 53 (3,7)
F3 – F4	51/ 53 (96,2)
PRESENÇA DE EHNA – (n/%)	42/ 68 (61,7)
PRESENÇA DE CIRROSE – (n/%)	14/ 68 (20,9)
PROGRESSÃO PARA FIBROSE AVANÇADA	
Risco intermediário a alto	61/ 66 (92,4)

Fonte: Elaborado pela autora (2017).

A **Tabela 5** expõe de forma descritiva os diferentes métodos de diagnósticos para DHGNA, onde se verifica que a ecografia abdominal é a ferramenta mais utilizada. O diagnóstico clínico pode ser aplicado em 66 dos 68 pacientes, visto que faltaram dados para a determinação nos demais.

Tabela 5 – Distintos métodos diagnósticos para a DHGNA

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DHGNA	n (%)
Diagnóstico clínico	
Baixo risco	5/66 (7,6)
Risco intermediário	51/66 (77,3)
Alto risco	10/66 (15,2)
Ressonância Magnética de abdômen	3/68 (4,5)
Tomografia Computadorizada de abdômen	15/68 (22,7)
Ecografia abdominal	57/68 (83,8)
Biópsia Hepática	23/68 (34,3)
Elastografia Hepática Transitória – FibroScan[®]	17/68 (25,8)

Fonte: Elaborado pela autora (2017).

Os pacientes com idade superior a 60 anos apresentaram menores índices de sobrepeso/ obesidade (37,3%) quando comparados aos sujeitos com idade inferior a 60 anos (62,7%), todavia não foi considerado um dado estatisticamente significativo ($p = 0,113$). O parâmetro antropométrico analisado demonstra que 59 (89,4%) dos pacientes estão acima do peso estimado como saudável para sua faixa etária.

Em relação à circunferência da cintura, somente nove (15,3%) indivíduos exibiram valores adequados. Os pacientes do gênero masculino têm um percentual de adequação da medida de 46,2%, em contraponto a 6,9% do gênero feminino (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Classificação do Índice de Massa Corporal e Circunferência da Cintura de acordo com a idade em pacientes com DHGNA

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	n (%)	
		Idade < 60 anos	Idade > 60 anos
IMC (Kg/m²) n = 66	Eutrofia	2 (3,0)	5 (7,6)
	Sobrepeso	8 (12,1)	22 (33,3)
	Obesidade grau I	13 (19,7)	NA
	Obesidade grau II	12 (18,2)	NA
	Obesidade grau III	4 (6,1)	NA
CC (cm) n = 59	Homens		
	CC Adequada	6 (10,2)	
	CC Alterada	7 (11,8)	
	Mulheres		
	CC Adequada	3 (5,1)	
	CC Alterada	43 (72,9)	

Fonte: Elaborado pela autora (2017).

Variáveis categóricas expressas como n (%). *Teste t para amostras independentes, p estatisticamente significativo se $\leq 0,05$. CC: circunferência da cintura; IMC: índice de massa corporal; NA: não se aplica.

A avaliação funcional foi aferida pela FAM conforme retratado na **Tabela 7**. Encontrou-se uma prevalência de 68% de desnutrição representando 34 dentre os 50 pacientes avaliados, com valores em média de $17,18 \pm 9,17$ dos quais 23 são adultos – idade < 60 anos. Não foi encontrado resultado estatístico significativo ($p = 0,757$) entre as variáveis da FAM associadas às diferentes categorias de idades. O gênero masculino diferiu do feminino na categoria idade, por apresentar valores mínimos e máximos bem distintos para menores (16 - 42) e maiores (15 - 26) de 60 anos de idade respectivamente, porém não houve significância estatística entre os gêneros.

Tabela 7 – Avaliação funcional de desnutrição pela Força do Aperto de Mão de acordo com a idade

CLASSIFICAÇÃO DA FAM (n = 50)	n (%)
Pacientes com valores de FAM $p < 10$	34 (68)
Homens Adultos	5 (71,4)
Mulheres Adultas	18 (66,7)
Homens Idosos	2 (28,6)
Mulheres Idosas	9 (33,3)

Fonte: Elaborado pela autora (2017).

A **Tabela 8** apresenta a variação nos parâmetros clínicos, especificamente no quesito exames bioquímicos laboratoriais.

Tabela 8 – Análise da variação dos valores de diferentes exames bioquímicos

CLASSIFICAÇÃO	Valores de referência (HCPA)	Média \pm DP	Mediana	P25	P75
Glicemia (n = 67)	60 – 100 mg/dL	133,91 \pm 61,91	-	-	-
HbA_{1c} (n = 61)	4,8 – 6,0 %	6,99 \pm 1,78	-	-	-
Triglicerídeos (n = 65)	< 150 mg/dL	-	157	116	222
Colesterol total (n = 65)	< 200 mg/dL	193,34 \pm 36,95	-	-	-
Colesterol HDL (n = 65)	> 60 mg/dL	45,20 \pm 11,09	-	-	-
Colesterol LDL calculado (n = 57)	< 100 mg/dL	113,13 \pm 31,29	-	-	-
Colesterol LDL (n = 17)	< 100 mg/dL	112,51 \pm 30,78	-	-	-
Insulina (n = 30)	2,6 – 24,9 μ UI/mL	-	17,93	10,70	24,80
Ferritina (n = 36)	♂: 30 – 400 ng/mL	-	448,60*	291,85	586,60
	♀: 13 – 150 ng/mL	-	117,40*	39,50	359,87
Albumina (n = 61)	3,8 – 5,0 g/dL	4,34 \pm 0,44	-	-	-
Hematócrito (n = 68)	♂: 39 – 53 %	43,96 \pm 2,55	-	-	-
	♀: 36 – 48 %	38,80 \pm 2,93	-	-	-

Hemoglobina (n = 68)	♂: 12,8 – 17,8 g/dL	15,08 ± 0,96	-	-	-
	♀: 11,6 – 15,6 g/dL	13,08 ± 1,13	-	-	-
Plaquetas (n = 68)	150 – 400 x10 ³ /μL	223,40 ± 70,98	-	-	-
AST (n = 66)	♂: 15 – 40 U/L	-	26,00*	22,50	43,50
	♀: 13 – 35 U/L	-	34,00*	23,00	48,50
ALT (n = 67)	♂: 10 – 40 U/L	-	42,50*	30,25	58,00
	♀: 7 – 35 U/L	-	41,00*	23,00	60,00
Bilirrubina direta (n = 65)	Até 0,2 mg/dL	-	0,20	0,10	0,20
Bilirrubina indireta (n = 65)	-	-	0,30	0,20	0,40
Bilirrubina total (n = 65)	0,3 – 1,2 mg/dL	-	0,40	0,30	0,70
GGT (n = 62)	♂: 2 – 30 U/L	-	74,50*	40,50	157,00
	♀: 1 – 24 U/L	-	75,00*	36,75	118,50
Fosfatase alcalina (n = 64)	♂: 40 – 129 U/L	87,37 ± 42,79	-	-	-
	♀: 35 – 104 U/L	94,89 ± 31,25	-	-	-
HOMA – IR (n = 27)	> 4,65 ou > 3,60 com IMC > 27,5 Kg/m ²	-	4,86	2,90	8,76

Fonte: Elaborado pela autora (2017).

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio-padrão e mediana (p25-p75) e categóricas expressas como n (%). *Percentil 50 (p50).

9 DISCUSSÃO

No presente trabalho, infere-se que o risco elevado de fibrose seja decorrente do pior estado metabólico e antropométrico da população de estudo. A pesquisa possibilitou o reconhecimento do perfil nutricional de pacientes portadores da DHGNA assistidos nos Ambulatórios de Gastroenterologia, de Medicina Interna e de Nutrição em Hepatologia do HCPA, o que será um fator contribuinte para melhor abordagem clínica e nutricional de acordo com o estadiamento da patologia.

A população em estudo encontrava-se com alterações consideráveis no perfil metabólico, decorrentes do metabolismo hepático descompensado, das demais patologias associadas ou pela ausência de controle e/ou de restrição dietéticos. Uma vez que os níveis de fibrose, os exames bioquímicos, antropométricos e funcionais encontraram-se significativamente alterados quando comparados aos valores de referência para uma população considerada saudável.

A prevalência e a gravidade da DHGNA apresentam diferenças nos quesitos idade e gênero, posto que entre pacientes mais jovens, essas condições são mais comuns em homens (2-3 vezes); entretanto, após os 60 anos de idade, a prevalência de EHNA é maior entre as mulheres (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011). Em um estudo, com população de 302 pacientes com DHGNA, com idade média 47 ± 13 anos (variação de 21-86 anos), 95% de etnia branca, 56% do gênero feminino, 73% com excesso de peso/ obesidade, 16% com DM 2 e 41% com HAS – observou-se que quanto mais avançada a fibrose hepática, maiores os valores de IMC, de glicemia em jejum alterada e presença de DM 2 (TREEPRASERTSUK et al., 2013).

Uma coorte realizada na cidade de Olmsted em Minnesota, com 435 pacientes diagnosticados com DHGNA via exames de imagem ou biópsia hepática, apresentou características semelhantes às obtidas no estudo em questão, por contar com uma população de etnia predominantemente branca, representada 51% por mulheres, com mais de 2/3 (71%) dos participantes com obesidade, 37% pacientes com glicemia alterada, 26% diabéticos, 36% hipertensos, 68% com perfil lipídico alterado e 85% com FA elevada (ADAMS et al., 2005). Neste estudo, Adams et al. (2005), apontam como fator contribuinte à progressão da fibrose hepática a falta de exame diagnóstico precoce, já que a biópsia hepática foi realizada apenas em

65/435 pacientes, dos quais 49 foram detectados com EHNA e seis com cirrose, assemelhando-se aos resultados obtidos neste projeto. Cabe a discussão futura do que leva os indivíduos a procurarem por auxílio médico/ nutricional apenas quando a doença se encontra em estágio mais avançado.

A biópsia hepática, padrão ouro para diagnóstico da DHGNA, seria indicada para a grande maioria dos participantes, porém apenas 23 a executaram. A maioria dos pacientes deste estudo apresenta risco avançado de fibrose (F3-F4). No estudo feito por Treeprasertsuk et al. (2013) com 302 pacientes, apenas 15% da população (n = 46) do estudo realizou biópsia, sendo 85% dos pacientes (n = 256) diagnosticados via exames de imagens – ecografia, TC e RM. Em contraponto, o estadiamento de fibrose hepática diferiu da nossa pesquisa, visto que no trabalho deles, 74% se encontraram em F0-F1 e apenas 26% em F3-F4. A associação do perfil nutricional dos participantes com o risco de fibrose a partir do cálculo *NAFLD score* demonstra que o instrumento de avaliação, aliado ao padrão antropométrico desta população, pode não ser o mais adequado para estimar a fibrose, visto esta ferramenta conter menor acurácia quando comparada à biópsia hepática.

Os exames que estimam o grau de fibrose hepática são essenciais na prática clínica diária, pois norteiam o manejo adequado da DHGNA. O risco moderadamente aumentado de mortalidade por todas as causas clínicas já expostas, mas com baixo risco absoluto de morte relacionada ao fígado gorduroso é interpretado como um desafio significativo para a saúde pública. A disponibilidade de verba pública suficiente destinada ao Sistema Único de Saúde (SUS) para possibilitar o acesso a todo e qualquer cidadão a estes recursos pode ser um dos fatores que retardam este diagnóstico precoce.

Os resultados obtidos na pesquisa vão ao encontro do que é descrito na literatura quanto à relação da obesidade vinculada ao avançado risco de fibrose, à presença de DM 2 e/ ou alteração da glicemia em jejum, à HAS, à SM, à dislipidemia, à CC elevada e à FAM reduzida, ou seja, o desencadeamento de descompensação metabólica caracterizada pela população do estudo. Um ponto importante a ser discutido é a elevada incidência de glicemia alterada, enquanto muitos dos pacientes não possuem o diagnóstico de DM 2.

A presença acentuada de DM 2, diagnosticado ou não, bem como os elevados níveis séricos de HbA1c ou alterações da glicemia de jejum associados à

doença hepática, são fatores contribuintes para a obtenção majoritária de risco de fibrose avançada nos sujeitos da pesquisa. Diversos estudos descrevem que a hiperglicemia aumenta substancialmente a prevalência de DHGNA. Nesse sentido, Jimba et al. (2005), identificou em estudo com 1950 indivíduos dos quais 29% tinham diagnóstico de DHGNA, porém, a prevalência da doença aumentou proporcionalmente conforme alteração da glicemia na população total. Entre estes, 27% dos indivíduos sem glicemia de jejum alterada também apresentaram DHGNA, bem como 46% dos que tinham glicemia de jejum alterada e 62% da população que havia recém sido diagnosticada com DM 2.

Em um estudo transversal retrospectivo realizado em Caxias do Sul/ RS, a partir da avaliação de 68 prontuários, com características gerais da população também muito próximas a este trabalho, evidenciou-se a presença de SM em 66,2% dos participantes (SCHILD; SANTOS; ALVES, 2013). Neste estudo, também observou-se perfil lipídico alterado, o que contribui para o maior número de portadores da SM, sendo outro fator preditor para o desenvolvimento de DCV, devido à forte associação com a disfunção metabólica apresentada. Nossos resultados são consistentes com os relatados por Chen et. al. (2016), que exibiram níveis elevados de CT, de TG, de LDL e reduzidos de HDL associados à maior prevalência de SM.

A RI é uma característica ímpar compartilhada entre DHGNA, SM e DM 2 (AHMED; HUSAIN; ALMOBARAK, 2015). Desta forma, não é surpreendente que a SM esteja presente em 82,5% dos pacientes, assim como o DM 2 foi encontrado em 54,4% e a glicemia de jejum alterada em 62,7% da nossa população. O cálculo HOMA-IR que possui ponto de corte $> 4,65$ mmol/L pode não ser a ferramenta ideal para a detecção de pacientes com intolerância à glicose, visto que detectou 48,1% da população com alteração em comparação a 70% quando aliada ao IMC $> 27,5\%$ com ponto de corte reduzido para 3,60 mmol/L (STERN et al., 2005).

Fan (2008) e demais estudos relatam a associação entre os elevados níveis séricos de GGT e o tecido adiposo visceral no favorecimento do acúmulo de gordura no fígado. Evidências que o tornam um fator de risco significativo e preditor independente para alterações metabólicas, como o DM 2, a SM e a DHGNA. Resultados os quais foram encontrados neste estudo, uma vez que grande parte dos

pacientes apresentou níveis elevados de GGT, bem como presença de DM 2 aliados à DHGNA.

O fato de a enzima hepática ALT ser um marcador mais específico da patologia hepática, por ser encontrada principalmente neste órgão, quando comparada ao AST e ao GGT que são encontrados também em outros tecidos e por isso considerados menos específicos (AHN et al., 2014; KUNUTSOR; SEDDOH, 2014), torna mais evidente que este estudo obteve uma amostra característica de portadores da DHGNA. Os valores mínimos e máximos de ALT encontrados foram superiores aos de referência, em ambos os gêneros, confrontando com os de AST que ao considerarmos o p50 encontraram-se adequados.

É evidente a sinergia entre a incidência de EHNA e os efeitos da obesidade, concebida pela permanência do peso corporal em excesso, desencadeado por uma série de fatores relacionados ao estilo de vida, como o sedentarismo e a má adesão dietética, que aumentam a probabilidade de progressão da DHGNA (PEVERILL; POWELL; SKOEN, 2014; BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016). O reflexo do perfil antropométrico encontrado nos pacientes, onde a maioria apresentou excesso de peso, elevada circunferência da cintura e perda da funcionalidade muscular, denota o quão impactante é a não intervenção dietética como terapêutica imprescindível ao decorrer da evolução da doença hepática.

Em um estudo realizado por Alam et al., (2014), foi observada a prevalência de mulheres com sobrepeso/ obesidade quando comparada com homens, já os níveis de progressão da fibrose hepática foram semelhantes entre os gêneros, substanciado também neste projeto. A abordagem nutricional torna-se um auxílio fundamental para a melhora destes parâmetros, porquanto que a obesidade está vinculada ao aumento do IMC e da CC.

Em outro estudo, Subramanian et al. (2013), observaram que a distribuição de gordura na região visceral das mulheres avaliadas foi positivamente correlacionada com a gravidade da DHGNA, sendo significativamente associada ao risco de progressão da fibrose. A variável CC tem melhor sensibilidade para detecção da gordura visceral do que o IMC, sendo que o seu aumento em 1% pode aumentar o risco de fibrose em mais de três vezes. Esta informação vai ao encontro dos resultados aqui apresentados, uma vez que mais de 2/3 das mulheres apresentou a

variável CC elevada e, no âmbito geral, 92,4% dos indivíduos têm risco de fibrose intermediária à avançada segundo a avaliação clínica.

A priori, a CC é uma medida muito simples e rápida de ser aferida e classificada, entretanto, pode haver controvérsias quanto à forma de aferição, bem como de interpretação destes resultados. Consoante Keating et al. (2017), o controle da CC pode ser uma ferramenta útil a fim de promover MEV a qual acarretaria na redução da gordura hepática. Estas considerações são extremamente válidas para este estudo, visto que 84,75% da população retrata alteração na CC, o que poderá auxiliar na reprodutibilidade de estudos clínicos posteriores que considerem a variação desta variável antes e após a intervenção dietética, colaborando para consolidar os resultados.

Em um estudo de coorte norte-americano, Rachakonda et al. (2017), analisaram pacientes obesos com e sem DHGNA que estavam matriculados em um programa de MEV a fim de determinar o impacto da perda de peso nesta doença, bem como a sua associação com a sarcopenia durante os seis meses de intervenção. Os resultados demonstraram que antes de iniciado o programa, os integrantes com DHGNA tinham maior tecido adiposo visceral do que o grupo sem DHGNA e ambos os grupos apresentaram áreas de músculo esquelético semelhantes. Já após a MEV, mesmo com perda de peso próximas entre os grupos, houve maior perda da medida CC nos participantes com DHGNA do que no grupo controle.

Schlusssel (2008) afirma que a função do músculo esquelético obtida pela força do aperto de mão é considerada como um indicador útil de desnutrição, em conjunto a dados obtidos na literatura os quais apresentam uma correlação fraca, mas geralmente significativa, entre o IMC e a FAM, podendo ter relação com a falta de acurácia do cálculo de IMC em distinguir massa corporal livre ou não de gordura. O autor Norman et al. (2011) discute sobre a função muscular estar afetada em indivíduos obesos, abordando que o alto peso corporal está associado ao estilo de vida sedentário, bem como à redução da atividade física e da mobilidade. Dados encontrados na pesquisa em questão expressam a perda da função muscular em 68% dos participantes, o que pode ter relação com a dificuldade de deambulação por parte de alguns integrantes e, conseqüentemente, incapacidade de realizarem atividade física, favorecendo a perda de massa muscular.

O estudo tem como limitações a coleta das informações a partir de dados históricos, já informados nos prontuários *online*, o que inviabiliza retornar ao basal do paciente, caso haja alguma informação incompleta que precisava ser resgatada, possibilitando maiores investigações científicas. Como por exemplo, a aferição da pressão arterial, os exames diagnósticos que não constam data de realização, assim como os exames bioquímicos por terem sido realizados fora do HCPA. Outra variável interessante de ser verificada é quanto à prática de atividade física de cada paciente, a fim de mensurarmos o fator de atividade física que poderia ser utilizado em demais estudos científicos auxiliando na compreensão dos resultados; entretanto, é um dado rotineiramente não avaliado nos atendimentos ambulatoriais devido ao tempo reduzido das consultas. Da mesma maneira se a amostra estivesse completa, não apresentando somente os dados parciais, provavelmente demais variáveis teriam outros valores, podendo obter alguma significância estatística e, não apenas clínica.

10 CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

A pesquisa clínica e as análises executadas até o momento neste trabalho, acrescidas à revisão de literatura, levam à conclusão de que os pacientes assistidos no ambulatório de DHGNA no HCPA apresentam avançado risco para a progressão da doença hepática, bem como elevada prevalência de DM 2, dislipidemia, SM e HAS, associados a alterações no estado nutricional. Os hábitos alimentares inadequados favorecem ao ganho de peso inadequado, associados ao sobrepeso e à obesidade e, conseqüentemente, ao perfil metabólico por eles apresentado.

A avaliação do perfil nutricional da população de estudo, com predomínio de excesso de peso, de CC aumentada e de FAM abaixo dos valores médios esperados salienta a diminuição da massa muscular, associada à redução da força muscular podendo ser futuramente discutido o conceito de obesidade dinapênica, confirmando a elevada prevalência de alteração metabólica nos pacientes com DHGNA. Além disso, a população encaminhada ao ambulatório de DHGNA possui grande potencial de apresentar a doença na sua forma mais grave corroborando para a descompensação do perfil metabólico e elevados valores de HOMA-IR. Para tal, a realização da biópsia hepática torna-se necessária a fim de auxiliar na precisão do estadiamento da DHGNA.

O conhecimento destes resultados poderá contribuir para aperfeiçoar o atendimento destes e demais pacientes com este perfil proporcionando uma melhor qualidade de vida. Um protocolo de atendimento clínico pode ser elaborado, a fim de que os dados de cada usuário do sistema ambulatorial estejam completos, auxiliando no rastreamento do estadiamento da doença hepática. Logo, este trabalho poderá contribuir para a otimização do serviço, posto que realizou um levantamento dos principais fatores de risco apresentados de forma majoritária pelos pacientes.

Sendo a dieta um elemento determinante para o aumento do peso corporal, futuros estudos são necessários para evidenciar quais as alterações, bem como qual a composição alimentar que têm efeitos deletérios e/ ou hepatoprotetores. Desta maneira, poderão ser mapeados os resultados da pesquisa, encontrando relações entre a ingestão dietética, possíveis possibilidades de intervenção dietoterápicas e demais fatores modificáveis os quais objetivam a melhora do perfil nutricional e

metabólico dos sujeitos de pesquisa, evidenciando-se que a intervenção nutricional é um fator decisivo na melhora da DHGNA.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, L.A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. **Gastroenterology**, v.129, p. 113 - 121, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012941>>. Acesso em: 17 jun. 2017.
- AHMED, M.H.; HUSAIN, N.E.O.; ALMOBARAK, A.O. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease: What Is Important for Primary Care Physicians? **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.4 (1), p. 45 - 52, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367006/?report=classic>>. Acesso em: 17 jun. 2017.
- AHN, H.R. et al. The association between liver enzymes and risk of type 2 diabetes: the Namwon study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, p. 14, 2014. Disponível em: <<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-14>>. Acesso em: 29 jun. 2017.
- ALAM. S. et. Al. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 33 (5), p. 452 - 457, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023045>>. Acesso em: 29 jun. 2017.
- ALSHAALAN, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 21 (2), p. 64 – 70, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392577/>>. Acesso em: 29 maio 2017.
- ANGULO, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 346 (16), p. 1221 - 1231, 2002. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra011775>>. Acesso em: 02 abril 2017.

ANGULO, P. et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, v. 45 (4), p. 846 - 854, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393509>>. Acesso em: 21 mar. 2017.

BELLENTANI, S. et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Digestive Diseases**, v. 28 (1), p. 155 - 161, 2010. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Pdf/282080>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática**. Relatório de Recomendação, v.170, 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Elastografia_final.pdf>. Acesso em: 21 mar 2017.

BUZZETTI, E. et al. Noninvasive assessment of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, p. 1 - 9, 2015. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/343828/>>. Acesso em: 28 maio 2017.

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 65 (8), p. 1038 - 1048, 2016. Disponível em: <[http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(15\)00383-2/fulltext](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(15)00383-2/fulltext)>. Acesso em: 28 maio 2017.

CAZZO, E.; PAREJA, J.C.; CHAIM, E.A. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. **São Paulo Medical Journal**, p. 1 - 19, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562737>>. Acesso em: 02 jun. 2017.

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. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 107 (6), p. 2005 - 2023, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488764>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

CHARLTON, M.R. et al. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. **The American Gastroenterological Association – AGA Gastroenterology**, v. 141 (4), p. 1249 - 1253, 2011. Disponível em: <[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-085\(11\)00911-5/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-085(11)00911-5/abstract)>. Acesso em: 16 abr. 2017.

CHATRATH, H.; VUPPALANCHI, R.; CHALASANI, N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Seminars in liver disease**, v. 32 (1), p. 22 - 29, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418885>>. Acesso em: 7 maio 2016.

CHEN, S. et al. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes in the General Chinese Population. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13 (2), p. 223, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772243/#!po=2.38095>>. Acesso em: 27 de jun. 2017.

CONLON, B.A. et al. Nutritional management of insulin resistance in Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Nutrients**, v.5 (10), p. 4093 - 4114, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152749>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

COTRIM, H.P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Annals of Hepatology**, v. 10 (1), p. 33 - 37, 2011. Disponível em: <<http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2011/HP111-06-Nonalcoholic.pdf>>. Acesso em: 5 jun. 2016.

CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39 (4), p. 412 - 423, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afq034>>. Acesso em: 30 maio 2017.

D'AGOSTINO, R.B., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.117, p. 743 - 53, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212285>>. Acesso em: 05 maio 2016.

FAN, J.G. et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22 (6), p. 794 - 800, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498218>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

FAN, J.G. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on accelerated metabolic complications. **Journal of Digestive Diseases**, v.9, p. 63 - 67, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-2980.2008.00323.x/epdf>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

FESTI, D. et al. Hepatic steatosis in obese patients: Clinical aspects and prognostic significance. **Obesity Reviews**, v.5 (1), p. 27 - 42, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14969505>>. Acesso em: 7 maio 2016.

GALVIN, P. et al. A simple method for quantitation of insulin sensitivity and insulin release from a intravenous glucose tolerance test. **Diabetic Medicine**, v. 9 (10), p. 921 - 928, 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1478037>>. Acesso em: 7 maio 2016.

GAO, X.; FAN, J.G. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: Consensus statement from the study group of liver and metabolism, Chinese society of Endocrinology. **Journal of Diabetes**, v. 5 (4), p. 406 - 415, 2013. Disponível em: <<https://tinyurl.com/lo55djo>>. Acesso em: 5 jun. 2016.

GENEST, J. et al. Canadian cardiovascular society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult 2009 recommendations. **The Canadian Journal of Cardiology**, v. 25 (10), p. 567 - 579, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782500/pdf/cjc25567.pdf>>. Acesso em: 5 jun 2016.

HASHIMOTO, E. et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Journal of Gastroenterology**, v. 44 (19), p. 89 - 95, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148800>>. Acesso em: 16 abr. 2017.

HASHIMOTO, E.; TOKUSHIGE, K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. **Journal of Gastroenterology**, v. 46 (1), p. 63 - 69, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844903>>. Acesso em: 09 abril 2017.

HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMAN, S.L. Pathogenesis of liver fibrosis. **Annual Review of Pathology**, v. 6, p. 425 - 456, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073339>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

IMEB: Imagens Médicas de Brasília, 1988. Disponível em: <<http://www.imeb.com.br/>>. Acesso em: 5 jun. 2017.

JIMBA, S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. **Diabetic Medicine**, v. 22, p. 1141 -1145, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x/abstract>>. Acesso em: 17 jun. 2017.

JORGE, S.G. **Hepcentro – Hepatologia Médica. Esteatose Hepática e Esteatohepatite não alcoólica**, 2011. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/esteatose.htm>>. Acesso em: 01 maio 2016.

KEATING, S.E. et al. NAFLD in clinical practice: can simple blood and anthropometric markers be used to detect change in liver fat measured by 1 H-MRS? **Liver International**, p. 1 - 9, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581252>>. Acesso em: 01 jul. 2017.

KIKUCHI, L.; OLIVEIRA, C.P.; CARRILHO, F.J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. **BioMed Research International**, p. 6, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971490/pdf/BMRI2014-106247.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2017.

KUNUTSOR, S.K.; SEDDOH, D. Alanine Aminotransferase and Risk of the Metabolic Syndrome: A Linear Dose-Response Relationship. **Plos One**, v. 9 (4): e96068, 2014. Disponível em:

<<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0096068&type=printable>>. Acesso em: 28 jun. 2017.

LAZEBNIK, L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic, symptoms, treatment. Guidelines were approved by the XV gastroenterological scientific society of Russia in 2015. **Experimental & Clinical Gastroenterology**, v. 7, p. 85 - 96, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817127#>>. Acesso em: 01 maio 2016.

LEON et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com índice de massa corporal normal: etiologia e fatores de risco associados em um hospital terciário. **Revista da AMRIGS**. Porto Alegre, v. 58 (1), p. 44 - 48, 2014. Disponível em: <http://www.amrigs.org.br/revista/58-01/0000087394-07_1307_Revista%20AMRIGS.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2017.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21 (1), p. 55 - 67, 1994.

LUDWIG, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 55 (7), p. 434 - 438, 1980. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7382552>>. Acesso em: 9 abr. 2017.

MAJUMDAR, A. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in a rural community of Haryana, India. **Indian Journal of Public Health**, v. 60 (1), p. 26, 2016. Disponível em: <http://www.ijph.in/temp/IndianJPublicHealth60126-3893313_104853.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2016.

MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20 (28), p. 9330 - 9337, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110564/>>. Acesso em: 28 maio 2017.

NASCIMENTO, J.H.R. et al. Acurácia do ultrassom, utilizando a técnica computadorizada, na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em

adolescentes obesos e eutróficos, comparativamente com a ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, v. 48 (4), p. 225 - 232, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v48n4/pt_0100-3984-rb-48-04-0225.pdf>. Acesso em: 29 maio 2017.

National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III. Hepatic Steatosis Ultrasound Images Assessment, 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/hepatic_steatosis_ultrasound_procedures_manual.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2017.

NORMAN, K. et al. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. **Clinical Nutrition**, v. 30 (2), p. 135 - 142, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035927>>. Acesso em: 30 maio 2017.

PASCHOS, P.; PALETAS, K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. **Hippokratia**, v. 13 (1), p. 9 - 19, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240815>>. Acesso em: 28 maio 2017.

PEVERILL, W.; POWELL, L.W.; SKOIEN, R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15 (5), p. 8591 - 8638, 2014. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/15/5/8591>>. Acesso em: 28 maio 2017.

RACHAKONDA, V., et al. Differential impact of weight loss on nonalcoholic fatty liver resolution in a North American cohort with obesity. **Obesity Journal**, v. 00, p. 1 - 9, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605159>>. Acesso em: 01 jul. 2017.

RAU, M.; WEISS, J.; GEIER, A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Dtsch Med Wochenschr**, v. 140 (14), p. 1051 - 1055, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182253>>. Acesso em: 09 abril 2017.

RINELLA, M.E.; SANYAL, A.J. Management of NAFLD: a stage-based approach. **Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology**, v. 13, p. 196 - 205, 2016. Disponível em:

<<https://www.nature.com/nrgastro/journal/v13/n4/full/nrgastro.2016.3.html>>.

Acesso em: 28 maio 2017.

RYANG KIM, S.; IH KIM, K. An Overview of NAFLD/NASH in Japan. **Yakugaku Zasshi**, v. 136 (4), p. 565 - 572, 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040340>>. Acesso em: 21 mar 2017.

SANYAL, A.J. et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 54 (1), p. 344 - 353, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014460/pdf/nihms289374.pdf>>.

Acesso em: 29 abr. 2016.

SAYINER, M. et al. Epidemiology of Nonalcoholic fatty liver disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the rest of the world. **Clinics in liver disease**, v. 20 (2), p. 205 - 214, 2016. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326115000987>>. Acesso em: 6 jun. 2016.

SCHILD, B.Z.; SANTOS, L.N.; ALVES, M.K. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59 (2), p. 155 - 160, 2013. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000200015>. Acesso em: 17 de jun. 2017.

SCHLUSSEL, M.M; ANJOS L.A; KAC, G. A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, p. 223 – 235, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v21n2/v21n2a09.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2016.

SOLER, G.L.N. et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Revista SOCERJ**, v. 21 (2), p. 94 - 100, 2008. Disponível em:

<http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2008_02/a2008_v21_n02_a04gisele.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2017.

STERN, S.E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54 (2), p. 333 - 339, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677489>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

SUBRAMANIAN, V. et al. Regional anthropometric measures associated with the severity of liver injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 455 - 463, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293873>>. Acesso em: 29 jun. 2017.

THUY, S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. **The Journal of Nutrition**, v. 138 (8), p. 1452 - 1455, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641190>>. Acesso em: 29 abr. 2016.

TREEPRASERTSUK, S. et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19 (8), p. 1219 - 1229, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587478/>>. Acesso em: 24 maio 2017.

VILAR, C.P. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Coronary Disease from a Brazil Northeast Area. **Archives of Gastroenterology**, v. 52 (2), p. 111 - 116, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v52n2/0004-2803-ag-52-02-111.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2017.

WGO: World Gastroenterology Organization Global Guideline. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica, 2012. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/naflid-nash/naflid-nash-portuguese>>. Acesso em: 09 abr. 2017.

WHO: World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report series, v. 845, 1995. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2017.

WHO: World Health Organization. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series, v. 724, p. 206, 1985, Geneva. Disponível em:

<<http://www.fao.org/docrep/003/AA040E/AA040E00.HTM>>. Acesso em: 19 mar. 2017.

WILLIAMS, C. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. **Gastroenterology**, v. 140 (1), p. 124 - 131, 2010.

Disponível em: < [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)01416-2/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)01416-2/pdf) >. Acesso em: 29 abr. 2016.

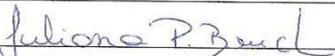
APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Compromisso para a Utilização de Dados

TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DE DADOS

Nós, Vivian Pierobom Stein, Vittoria Zambon Azevedo, Cassia Medino Soares, Valesca Dall Alba e Juliana Paula Bruch, abaixo assinados, pesquisadores envolvidos no projeto de título: “Avaliação do consumo de frutose em pacientes com Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica”, nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como a privacidade de seus conteúdos.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
JULIANA PAULA BRUCH	
VITTORIA ZAMBON AZEVEDO	
VALESCA DALL'ALBA	
CASSIA MEDINO SOARES	
VIVIAN PIEROBOM STEIN	

Porto Alegre, 06 de outubro de 2016

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG HCPA: 16-0386

CAAE: 58115416.6.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação do consumo de frutose em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é caracterizar o consumo quali e quantitativo de frutose em pacientes com DHGNA. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: aferição da pressão arterial e avaliação nutricional, onde iremos avaliar seu peso, altura e circunferência da cintura. Para realizar a avaliação nutricional você permanecerá vestido com roupas leves. Além disso, você será orientado (a) a preencher um registro de três dias sobre sua alimentação, onde você irá anotar em um formulário tudo o que for consumido (comidas e bebidas) naqueles dias. Será realizada uma coleta de sangue, correspondente a 20 ml. Pedimos, ainda, sua permissão para a utilização dos resultados dos seus exames de rotina, através da revisão de seu prontuário.

Poderá ocorrer um pequeno desconforto durante a coleta de sangue como dor ou mancha roxa no local.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: contribuição para o melhor entendimento sobre o a quantidade e qualidade do consumo de frutose dos pacientes com DHGNA. A associação de fatores dietéticos, bioquímicos, funcionais e antropométricos com a presença da doença poderá nortear as orientações nutricionais tanto na prevenção quanto para que possa ser efetiva no controle e até mesmo na possível regressão da doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Valesca Dall'Alba, pelo telefone 3359-8307, com os demais pesquisadores Juliana Paula Bruch, Vivian Pierobom Stein ou Vittoria Zambon Azevedo, pelo telefone 3359-8307 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXOS

ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 160386

Data da Versão do Projeto: 27/07/2016

Pesquisadores:

VALESCA DALL ALBA

VIVIAN PIEROBOM STEIN

CASSIA MEDINO SOARES

JULIANA PAULA BRUCH

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

Título: Avaliação do consumo de frutose e do estado nutricional em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

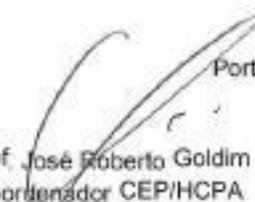
Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 27 de outubro de 2016.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP: Plataforma Brasil

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do consumo de frutose e do estado nutricional em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Pesquisador: Valesca Dall'Alba

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58115416.6.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.790.857