

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**ESTUDO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS A EXAME DE ULTRASSONOGRRAFIA
ABDOMINAL EM ARACAJU-SE**

JOSILDA FERREIRA CRUZ

Aracaju
Dezembro - 2014

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**ESTUDO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM
PACIENTES SUBMETIDOS A EXAME DE ULTRASSONOGRRAFIA
ABDOMINAL EM ARACAJU-SE**

Dissertação de Mestrado submetido à banca examinadora para obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente, linha de pesquisa Enfermidades e Agravos à Saúde de Impacto Regional.

JOSILDA FERREIRA CRUZ

Orientadoras

Prof. Dra. Sônia Oliveira Lima

Prof. Dra. Cristiane Costa da Cunha Oliveira

Aracaju
Dezembro - 2014

Cruz, Josilda Ferreira.
C955e Estudo da esteatose hepática não alcoólica em pacientes submetidos a exame de ultrassonografia abdominal em Aracaju Se. / Josilda Ferreira Cruz; orientação [de] Profª. Drª Sônia Oliveira Lima. – Aracaju: UNIT, 2014.

98 p: il.

**Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) -
Universidade Tiradentes, 2014.**

Inclui bibliografia.

1. Fígado gorduroso. 2. Prevalência. 3. Ultrassonografia. 4. Fatores de risco. I. Cruz, Josilda Ferreira. II. Lima, Sônia Oliveira (orient.). III. Universidade Tiradentes. IV. Título.

CDU: 616.36

Ficha catalográfica: Marcos Orestes de Santana Moraes Sampaio CRB/5 1296

**ESTUDO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES
SUBMETIDOS A EXAME DE ULTRASSONOGRRAFIA ABDOMINAL EM
ARACAJU-SE**

Josilda Ferreira Cruz


DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
AMBIENTE DA UNIVERSIDADE TIRADENTES COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE E AMBIENTE.

Aprovada por:

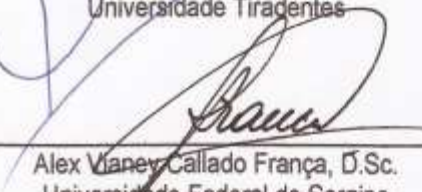


Sônia Oliveira Lima, D.Sc.
Orientadora

Cristiane Costa da Cunha Oliveira, D.Sc.
Orientadora



Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior, D.Sc.
Universidade Tiradentes



Alex Vianey Callado França, D.Sc.
Universidade Federal de Sergipe

Cláudia Moura de Melo, D.Sc.
Universidade Tiradentes (Suplente)

Aracaju
Dezembro - 2014

*A todos aqueles pacientes portadores de Esteatose
Hepática. Que este trabalho possibilite uma vida mais
saudável e plena.*

AGRADECIMENTOS

Não foram poucas as barreiras encontradas no curso do caminho, cuja superação de limites possibilitou-me uma experiência enriquecedora nos âmbitos pessoal e profissional. O sonho chamado Mestrado parecia ideal, embora inalcançável, especialmente após a longa jornada de trabalho. Mas há pessoas que apenas sonham, enquanto outras, ao acordar, executam. E eu fui à luta! Mas para alcançar o grande objetivo e sustentar o almejado título, necessário compartilhá-lo com pessoas que se fizeram imprescindíveis para o sucesso deste momento.

A Deus, o grande guia, que me concedeu a graça de formar uma família incrível: Mário Jorge um grande companheiro e meus filhos Mara e Marcelo, que motivam a inquietude do conhecimento e Guto, que segue os meus passos e é o maior incentivador das minhas pesquisas. Agradeço aos meus pais José e Reuza Ferreira, pessoas simples e batalhadoras, que me presentearam com um precioso bem: uma educação irretocável.

À dedicada e sempre presente Dra. Sônia Lima que me apresentou o caminho das pedras ao tornar possível a materialização da tese, com o incansável intercâmbio de conhecimento. Sempre presente, orientou-me com dedicação e dispensou-me um carinho de amiga, tornando-se grande conquista pessoal da pós-graduação.

À Profa. Dra. Cristiane Cunha uma pessoa admirável, que conquista todos os alunos. Minha simpatia por você foi imediata e lutei pela sua coorientação. Obrigada Cris, sei que torce por mim e vibra a cada conquista.

Ao Prof. Dr. Ricardo Albuquerque pelos ensinamentos e importantes contribuições em todas as bancas, sentirei falta das nossas maravilhosas aulas de Metodologia do Ensino Superior e Seminário de Pesquisa.

À Profa. Dra. Cláudia Moura, nossa coordenadora do mestrado, um grande exemplo de dedicação à pós-graduação.

À Profa. Dra. Karla Rezende, minha grande amiga desde os tempos de faculdade, que mesmo sem fazer parte da docência da UNIT, de lá da UFS acompanhava todos os meus passos. Obrigada amiga por acreditar no meu potencial.

Mas nada disso seria possível sem a compreensão e auxílio dos 800 pacientes examinados para levantamento dos dados, aos quais agradeço e dedico a minha grande conquista. Levarei vocês no projeto e no coração.

Agradeço às clínicas Cemise, Consultmed, Nossa Imagem e Unimed, extensões da minha própria casa, locais onde desempenho a profissão que escolhi para a vida, cujo apoio foi primordial. Por diversas oportunidades tive que me ausentar das consultas em prol

da qualificação profissional, o que pretendo sempre reverter em função de todos os pacientes.

Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização do sonho. E ele não acaba por aqui. Começo agora a viver os frutos desta conquista seguindo a vida como um eterno aprendiz.

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------|
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES..... | ix |
| RESUMO..... | xi |
| ABSTRACT..... | xii |
| APRESENTAÇÃO..... | xiii |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 2 OBJETIVOS..... | 03 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 03 |
| 2.2 Objetivos Específicos..... | 03 |
| 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 04 |
| 3.1 DHGNA, uma destruição insidiosa do fígado..... | 04 |
| 3.2 DHGNA e Síndrome Metabólica..... | 07 |
| 3.3 Genética, hábitos e ambiente na DHGNA..... | 08 |
| 3.4 Métodos de imagem e Biópsia hepática hepática na DHGNA | 10 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS..... | 15 |
| 4.1 Desenho do estudo..... | 15 |
| 4.2 Local..... | 15 |
| 4.3 População do estudo..... | 15 |
| 4.4 Critérios de inclusão..... | 15 |
| 4.5 Critérios de exclusão..... | 16 |
| 4.6 Aspectos éticos..... | 16 |
| 4.7 Variáveis analisadas..... | 16 |
| 4.8 Procedimento de coleta de dados..... | 16 |
| 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 21 |
| 6 RESULTADOS..... | 22 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 29 |
| 8 CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 33 |
| 9 CONCLUSÃO..... | 34 |
| REFERÊNCIAS | 35 |
| 10 ARTIGO 1..... | 44 |
| 11 ARTIGO 2..... | 60 |
| 12 ARTIGO 3..... | 75 |
| APÊNDICES/ANEXOS..... | 90 |
| APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 91 |

| | |
|---|-----------|
| APÊNDICE B – Questionário Sociodemográfico..... | 92 |
| ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIT..... | 94 |
| ANEXO B – Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIT..... | 95 |
| ANEXO C – Termo de Compromisso dos Pesquisadores..... | 96 |
| ANEXO D – Declaração dos Pesquisadores..... | 97 |
| ANEXO E – Declaração de Infra-estrutura e autorização para uso da mesma. | 98 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

| | |
|-----------------------------|---|
| AG | Ácido graxo |
| AGs | Ácidos graxos |
| AGL | Ácido graxo livre |
| AGLs | Ácidos graxos livres |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AMP- | |
| QUINASE | Proteína quinase dependente de AMP |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| B | Parâmetro da equação referente a cada variável e à constante do modelo gerado |
| CEP | Comitê de ética em pesquisa |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| DHGNA | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica |
| e | Coeficiente de Euler, base do logaritmo natural, aproximadamente 2,71828 |
| EP | Erro padrão |
| GGT | Gamaglutamiltranspeptidase |
| HDL | High density lipoprotein ou lipoproteína de densidade alta |
| HOMA-IR | Homeostasis model assessment ou modelo de avaliação da homeostase |
| UH | Unidade Hounsfield |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IDL | <i>intermediary density lipoprotein</i> ou lipoproteína de densidade intermediária |
| IDLs | <i>intermediary density lipoprotein</i> ou lipoproteínas de densidade intermediária |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| LDL | <i>Low density lipoprotein</i> ou lipoproteína de densidade baixa |
| LDLs | <i>Low density lipoprotein</i> ou lipoproteínas de densidade baixa |
| NCEP- | |
| ATP III | <i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i> |
| Ô | Chance |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| \hat{P} | Probabilidade ou risco |
| q CA/CQ | Razão cintura-quadril |
| RM | Ressonância magnética |

| | |
|--------------------------------|--|
| SM | Síndrome metabólica |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TG | Triglicerídeo |
| TGs | Triglicerídeos |
| TGP | Transaminase glutâmico-pirúvica |
| TGO | Transaminase glutâmica-oxaloacética |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral α |
| US | Ultrassonografia |
| VLDL | Very low density lipoprotein ou lipoproteína de densidade muito baixa |
| VLDLs | Very low density lipoprotein ou lipoproteínas de densidade muito baixa |

RESUMO

Estudo da esteatose hepática não alcoólica em pacientes submetidos a exame de ultrassonografia abdominal em Aracaju-SE

Josilda Ferreira Cruz

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um termo amplo que engloba alterações secundárias à infiltração gordurosa no fígado de pacientes não etilistas. O espectro evolutivo da DHGNA engloba esteatose, esteato-hepatite e cirrose sendo, atualmente, considerada a hepatopatia mais prevalente do adulto. A DHGNA está em ascensão e uma ampla variedade de fatores incluindo genético, ambiental e metabólico estão envolvidos. O presente estudo objetiva estimar a prevalência da esteatose hepática não alcoólica em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina em Aracaju-SE e analisar possíveis associações com variáveis quantitativas e categóricas fornecidas por meio de medidas antropométricas, resultados bioquímicos e questionário sociodemográfico. Trata-se de um estudo prospectivo, não experimental, descritivo tipo *survey* com abordagem analítica quantitativa. Os dados foram coletados em quatro centros de referência de ultrassonografia do município de Aracaju, após a aprovação do comitê de ética. Para o cálculo da amostra foi utilizado um valor de prevalência de 27,3%, um erro de 5%, uma perda de 10%, totalizando 335 pacientes. O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$ e o programa estatístico SPSS 22.0. Neste estudo foram avaliados 800 indivíduos, 561 mulheres e 239 homens, destes, 233 (29,1%) tiveram diagnóstico de esteatose hepática. A prevalência da infiltração gordurosa hepática com relação ao gênero foi de 33,4% no masculino e de 27,2% no feminino. Em relação aos graus 119 pacientes tinham grau 1 (51,0%), 94 grau 2 (40,4%) e 20 grau 3 (8,6%). Nos pacientes com infiltração gordurosa hepática foram observados valores elevados de IMC em 88,0 %, de circunferência da cintura em 95%, de LDL em 20,5%, de colesterol total em 63,4%, de HOMA-IR em 33,3% e de glicemia em 35,9%. A obesidade foi encontrada em 50,4% dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica, o diabetes mellitus tipo 2 em 13,7 %, a hipertrigliceridemia em 46,4% e baixos níveis de HDL em 61,1%. Houve associação estaticamente significativa entre variáveis como peso, circunferência da cintura, circunferência do quadril, AST, ALT, glicemia, triglicérides, insulina, HOMA-IR e os graus da esteatose hepática. Após a regressão logística evidenciou-se aumento na chance de se encontrar esteatose hepática com elevação de IMC, da qCACQ, da idade e com variações de gênero e renda. Assim como aumento na chance de se encontrar formas mais graves da doença com elevação dos triglicérides e diminuição desta chance com o aumento do LDL. A partir das variáveis estudadas, um modelo representativo final foi elaborado permitindo estimar a chance (\hat{O}) e, conseqüentemente, a probabilidade ou risco (\hat{P}) de se encontrar a esteatose hepática ou graus mais avançados desta. A ultrassonografia mostrou ser um bom método para detecção da esteatose hepática em todos os graus, 1 (leve), 2 (moderado) ou 3 (severo). Assim como associada a dados antropométricos e bioquímicos possibilitou a sugestão de pacientes que deveriam ser selecionados para realização de métodos diagnósticos invasivos como a biópsia hepática.

PALAVRAS-CHAVE: Fígado gorduroso; prevalência; ultrassonografia; fatores de risco.

ABSTRACT

Study of hepatic steatosis nonalcoholic in patients undergoing abdominal ultrasound exam in Aracaju-SE

Josilda Ferreira Cruz

The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a broad term that encompasses changes secondary to fatty infiltration of the liver non-alcoholic patients. The evolutionary spectrum of NAFLD encompasses steatosis, steatohepatitis and cirrhosis is currently considered the most prevalent liver disease in adults. NAFLD is on the rise and a wide variety of factors including genetic, environmental and metabolic are involved. This study aims to estimate the prevalence of NAFLD in patients undergoing routine abdominal ultrasound examinations in Aracaju-SE and analyze possible associations with quantitative and categorical variables provided by anthropometric measures, biochemical results and sociodemographic questionnaire. This is a prospective, non-experimental, descriptive survey with a quantitative analytical approach. Data were collected in four ultrasound referral centers in the city of Aracaju, after the approval of the ethics committee. To calculate the sample we used a value of prevalence of 27.3%, an error of 5%, a loss of 10%, totaling 335 patients. The level of significance was set at $p < 0.05$ and the statistical program SPSS 22.0. This study evaluated 800 individuals, 561 women and 239 men, of whom 233 (29.1%) had a diagnosis of hepatic steatosis nonalcoholic. The prevalence of fatty liver infiltration regarding gender was 33.4% in men and 27.2% for females. 119 degrees in relation to the patients had grade 1 (51.0%) Grade 2 94 (40.4%) grade 3 and 20 (8.6%). In patients with hepatic fatty infiltration were observed high levels of 88.0% in BMI, waist circumference of 95% and 20.5% in LDL, total cholesterol by 63.4%, HOMA-IR at 33, 3% and glucose levels in 35.9%. Obesity was found in 50.4% of patients with hepatic steatosis nonalcoholic, the type 2 diabetes mellitus in 13.7%, hypertriglyceridemia in 46.4% and low levels of HDL in 61.1%. There was statistically significant association between variables such as weight, waist circumference, hip circumference, AST, ALT, glucose, triglycerides, insulin, HOMA-IR and the degree of hepatic steatosis. After logistic regression identified an increase in the chance of finding hepatic steatosis with BMI increase, the qCACQ, age and gender and income variations. As well as increase the chance of finding more severe disease with increased triglycerides and decreased this chance with increased LDL. Starting of the variables studied, a final representative model was developed allowing calculate the chance (\hat{O}) and hence the likelihood or risk (\hat{P}) to find hepatic steatosis or more advanced degrees this. Ultrasonography showed to be a good method for detecting liver steatosis in all degrees, 1 (mild), 2 (moderate) or 3 (severe). As well as associated with anthropometric and biochemical data allowed the suggestion of patients who should be selected for invasive diagnostic methods such as liver biopsy.

KEY WORDS: Fatty liver; prevalence; ultrasonography; risk factors.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação intitulada **“Estudo da esteatose hepática não alcoólica em pacientes submetidos a exame de ultrassonografia abdominal em Aracaju-SE”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes – UNIT se insere na Linha de Pesquisa Enfermidades e Agravos à Saúde de Impacto Regional.

Esta dissertação está composta por cinco partes:

- Introdução contextualizando o estudo.
- Fundamentação Teórica onde é abordada uma ampla revisão de literatura com definição e complexidade clínica: DHGNA, uma destruição insidiosa; DHGNA e Síndrome Metabólica; Genética, Hábitos, Ambiente e DHGNA; Métodos Diagnósticos e Biópsia Hepática na DHGNA.
- O método que trata de todo o delineamento da dissertação.
- Conclusão, onde são apontados os resultados, as discussões e as expectativas de contribuição deste trabalho.
- Três artigos resultantes da produção da pesquisa. Estes submetidos a periódicos científicos, estando na formatação original de submissão.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) caracteriza-se pela infiltração de gordura no fígado e compreende uma série de enfermidades hepáticas, tais como a esteatose simples, a esteato-hepatite e a cirrose. A esteatose simples é considerada a manifestação mais benigna da doença, enquanto que a esteato-hepatite é uma mais grave, ocasião em que se verifica não apenas o depósito de gordura no fígado, como também uma inflamação do parênquima, com ou sem necrose e estágios variados de fibrose, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (PADOIN *et al.*, 2008). Etiologicamente, a DHGNA está vinculada à obesidade, ao sedentarismo, à adoção de hábitos alimentares inadequados e também a fatores genéticos. No entanto, existe ainda uma quantidade substancial de casos de origem desconhecida (COTRIM, 2006)

Estima-se que a prevalência da DHGNA na população geral, ao redor do mundo, pela ultrassonografia, varie de 20 a 40% (WILLIAMS *et al.*, 2011). Esta prevalência cresce, consideravelmente, na presença de algumas condições clínicas com obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, podendo alcançar taxas de 57,5% a 74% em indivíduos obesos (SCHILD *et al.*, 2013). Não obstante, estes índices sofrem várias influências a depender dos diversos métodos diagnósticos empregados, dados de necropsias, biópsias, ultrassonografias e enzimas hepáticas (VERNON *et al.*, 2011).

Quando se utiliza como método diagnóstico apenas a dosagem sérica das aminotransferases a prevalência da DHGNA reflete entre 7 a 11%, o que demonstra que as respectivas enzimas podem se encontrar normais nestes pacientes. O diagnóstico por meio de um método de imagem, a exemplo da ultrassonografia, pode oscilar a prevalência entre 17 a 46%, a depender da população estudada, e quando se utiliza a histologia por meio da biópsia hepática, tal prevalência pode alcançar 51% (NAGA *et al.*, 2012).

Em relação ao diagnóstico da DHGNA, a biópsia hepática é considerada o método padrão-ouro, mas consiste em procedimento caro e invasivo, com risco aos pacientes. (BRATICEVICI *et al.*, 2010). Assim sendo, a utilização de exame de imagem, como a ultrassonografia abdominal, para diagnóstico da DHGNA é uma boa alternativa, pois representa baixo custo, quando comparado a outros métodos de imagem; assim como, não invasivo e de fácil acesso, podendo detectar a infiltração gordurosa hepática em graus

leves, moderados ou severos, com sensibilidade de 60 a 94% e especificidade de 88% a 95% para diagnóstico (CHARATCHAROENWITTHAYA; LINDOR, 2007).

DHGNA tem sido observada como a forma mais comum de doença hepática crônica em diversas partes do mundo, assim como a principal causa de encaminhamento para os serviços de hepatologia, particularmente nos países industrializados, motivo pelo qual já é considerado um verdadeiro problema de saúde pública (AMARAPURKAR *et al.*, 2007). Sua prevalência tem aumentado em decorrência de constantes mudanças de estilos de vida, diminuição da atividade física, alteração de hábitos alimentares, acreditando-se que será ainda mais prevalente nos próximos anos, devido não apenas ao crescimento das influências comportamentais e ambientais, como também ao aumento da longevidade da população e da melhoria no controle das doenças hepáticas de outras etiologias (PREISS; SATTAR, 2008).

O fígado gordo é um achado muito frequente nos exames de ultrassonografia abdominal, desta forma estudos relativos à prevalência da DHGNA tornam-se imprescindíveis e evidenciam uma frequência progressivamente maior desta doença em todo o mundo, especialmente em decorrência do aumento da obesidade e da resistência insulínica, seus principais fatores de risco (BELLENTANI *et al.*, 2004; ONG; YOUNOSSI, 2007; LI *et al.*, 2009).

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre DHGNA é retrospectivo e inclui grupos especiais de pacientes com fatores de risco para a doença. No entanto, o presente trabalho trata-se de uma investigação prospectiva que abrangeu, inclusive, a população geral, a fim de proporcionar maior conhecimento sobre os aspectos epidemiológicos e sociodemográficos da DHGNA em todo o seu espectro, com base em uma amostra de adultos estudada, através do exame de ultrassonografia abdominal, em quatro centros de referência do município de Aracaju.

O presente estudo é inédito na cidade de Aracaju e, portanto, permite uma profunda reflexão crítica sobre os princípios que norteiam formas, estilos e hábitos de vida e de alimentação inerentes à sociedade contemporânea. Tem como objetivo precípuo evidenciar os perfis sociodemográficos e bioquímicos dos pacientes com DHGNA, principalmente em relação aos riscos relativos de morte por cirrose, certamente em ascensão no mundo, o que demonstra a necessidade de uma abordagem preventiva da doença, com a adoção de práticas que levem à promoção da saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Estimar a prevalência da esteatose hepática não alcoólica em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal de rotina em quatro centros de referência de Aracaju, capital de Sergipe.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil sociodemográfico e bioquímico dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica;
- Avaliar alterações ultrassonográficas compatíveis com esteatose hepática não alcoólica em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal;
- Graduar a intensidade da esteatose hepática não alcoólica pela ultrassonografia;
- Analisar possíveis associações dos dados antropométricos dos pacientes avaliados com os graus da esteatose hepática não alcoólica;
- Verificar possíveis associações dos resultados bioquímicos dos pacientes avaliados com os graus da esteatose hepática não alcoólica.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DHGNA, uma destruição insidiosa do fígado

O fígado, maior órgão interno do corpo humano, tem peso médio de aproximadamente 1,5 Kg em adultos e é o centro metabólico do organismo. É um órgão complexo e necessário para a manutenção da vida, com numerosas funções como a síntese e armazenamento de aminoácidos, proteínas, vitaminas e gorduras; regulação do nível de glicose sanguínea circulante, desintoxicação e filtração do sangue (DOOLEY et al., 2011).

Um número significativo de doenças pode afetar o fígado: doença gordurosa alcoólica, hepatites, doença gordurosa não alcoólica. A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, conhecida como DHGNA, é caracterizada pelo depósito de lipídios nos hepatócitos excedendo 5% do peso total do fígado na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas como hepatites virais, consumo de álcool e doenças metabólicas (BAGHERI *et al.*, 2013). Várias classes de lipídios podem acumular-se no fígado em virtude da hepatotoxicidade de drogas medicamentosas ou de desordens metabólicas; porém, o triglicerídeo (TG) é o lipídio mais comumente encontrado na infiltração gordurosa hepática (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

A DHGNA compreende um conjunto de entidades clínicas que tem como denominador comum a esteatose hepática. Seu espectro constitui desde a esteatose simples com acúmulo de gordura nos hepatócitos, à esteato-hepatite com componente necro-inflamatório, com ou sem fibrose, e cirrose que pode evoluir para carcinoma hepatocelular (ZAMORA-ALVIZO *et al.*, 2013).

Os fatores de risco para a DHGNA podem ser classificados em “não modificáveis,” como herança genética, raça, sexo e idade e “modificáveis” ou “comportamentais,” como alimentação, sedentarismo, consumo de álcool e drogas. Os fatores de risco comportamentais podem ser potencializados pelas condições socioeconômicas, culturais e ambientais (OPAS, 2007). Devido ao aumento dos fatores comportamentais ou modificáveis nas sociedades contemporâneas, a DHGNA tem se tornado a doença hepática mais prevalente no mundo, particularmente em países industrializados, motivo pelo qual já é considerado um problema de saúde pública (LAZO; CLARK, 2008).

A DHGNA ocorre em indivíduos de todas as idades e o aumento de sua prevalência na população acomete todas as faixas etárias. Entretanto, é mais comum nos adultos e tende a aumentar com a idade (LAZO; CLARK, 2008). Existe também uma prevalência ligeiramente superior no gênero masculino, sugerindo a possibilidade da existência de efeito protetor por parte dos hormônios femininos (COTRIM *et al.*, 2011). No que se refere à etnia, está demonstrada uma prevalência inferior de DHGNA em negros, sendo maior em brancos de origem hispânica (PAPANDREOU *et al.*, 2007; LAZO; CLARK, 2008).

A história natural da DHGNA depende principalmente do aspecto histológico do hepatócito no momento do diagnóstico. Para pacientes com apenas esteatose, o risco de desenvolver cirrose em 10 a 20 anos é de 1 a 2%; já os pacientes com esteato-hepatite têm uma chance de evoluírem para cirrose de 10 a 15% em 10 anos e os pacientes que desenvolvem cirrose apresentam risco elevado de morte por hepatopatias crônicas e, inclusive, carcinoma hepatocelular (MATTEONI *et al.*, 1999; EKSTEDT *et al.*, 2006; EVERHART; BAMBHA, 2010).

Na fisiopatologia da DHGNA, a teoria das múltiplas etapas tem sido proposta e a resistência insulínica tem um papel relevante. Em um estado de resistência à ação da insulina, encontra-se uma diminuição na capacidade de lipogênese, um aumento da atividade lipolítica e, conseqüentemente, um aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGLs) em direção ao fígado. Na evolução para esteato-hepatite parece ocorrer uma seqüência de etapas, como o aumento de estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica, predispondo a uma maior agressão hepatocelular (DAY; JAMES, 1998; LIU *et al.*, 2010). Fatores genéticos, como a presença de alguns polimorfismos em genes que codificam enzimas, podem predispor o indivíduo a ter uma reduzida capacidade antioxidante e desenvolver formas mais graves da doença (KOLLERITS *et al.*, 2010; WAGENKNECHT *et al.*, 2011).

Atualmente, o tecido adiposo é reconhecido não só como o local de depósito de gordura, mas também como um órgão endócrino ativo, secretor de diversas substâncias conhecidas como citocinas- adipocitocinas, as quais exercem funções no controle fisiológico do nosso organismo (KINTSCHER *et al.*, 2008). Além das citocinas inflamatórias, incluindo leptina, resistina, visfatina, TNF-alfa e as interleucinas 6 e 8, a diminuição da produção de adiponectina tem papel fundamental na patogênese da DHGNA, como conseqüência dos efeitos reduzidos da sensibilização à insulina, com o declínio desta substância (NEUSCHWANDER-TETRI, 2010).

A adiponectina liga-se a receptores específicos no músculo esquelético e no fígado para ativar a enzima proteína quinase dependente de AMP (AMP-quinase) e promover a oxidação de ácidos graxos (YAMAUCHI *et al.*, 2002) e, a menor quantidade desta substância resulta na diminuição deste processo de oxidação. O tecido adiposo visceral é mais biologicamente ativo do que o subcutâneo, liberando quantidades maiores de adipocinas. E, no fígado, estas são encontradas nos pacientes com DHGNA ampliando as respostas lesionárias aos depósitos de gordura hepática (GUERRERO *et al.*, 2009).

O depósito excessivo de gordura no fígado pode decorrer do aumento da oferta de ácidos graxos (AGs) do tecido adiposo, do aumento da síntese do novo ácido graxo (AG), do aumento da gordura da dieta, da diminuição da betaoxidação de AGs, da diminuição da exportação de partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ou da combinação destes fatores (NAGLE *et al.*, 2009; BYRNE *et al.*, 2009). Estima-se que 60% dos triglicerídeos acumulados no fígado são provenientes de ácidos graxos do tecido adiposo, 30% são resultantes da lipogênese e 10% da dieta (DONNELLY *et al.*, 2005). A taxa de secreção hepática do VLDL está aumentada em termos absolutos, contudo, incapaz de suprir o aumento excessivo dos triglicerídeos intra-hepáticos (CSAK *et al.*, 2011).

A maioria dos pacientes diagnosticados com DGHNA, representada pela esteatose simples, não apresenta sintomatologia, tendo, portanto, a doença um curso insidioso com poucos relatos de mal estar e desconforto abdominal. O exame físico poderá ser normal, sem achado relevante, ou no máximo, encontrado hepatomegalia. O diagnóstico normalmente é acidental por exame de imagem ou pela alteração das aminotransferases (CHAVES *et al.*, 2009).

As concentrações séricas das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST ou TGO) e alanina aminotransferase (ALT ou TGP) variam muito na esteatose hepática, podendo ser normais ou se modificarem de forma inespecífica em decorrência de outras doenças. Quando da alteração das aminotransferases na infiltração gordurosa, geralmente, há aumento do ALT, enquanto que o AST permanece com valores normais ou levemente elevados (NAGA *et al.*, 2012).

Apesar do exposto, cerca de 80% dos pacientes têm níveis normais de ALT, não existindo um ponto de corte adequado para se considerar um nível sérico específico para diagnóstico. Sendo assim, a dosagem das enzimas no soro apresenta baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico da esteatose hepática (TORRES; HARRISON, 2008). Um aumento da gama-glutamiltanspeptidase (GGT) pode ser um achado bioquímico precocemente encontrado nesta doença, porém, também não apresenta especificidade, haja

vista sofrer influência de vários fatores como doença hepatobiliar, etilismo e uso de drogas, tornando-o extremamente inespecífico (SALGADO *et al.*, 2010).

A literatura mostra que os valores do ALT não se correlacionam com os achados histológicos, tanto no diagnóstico de DHGNA como para determinação da gravidade da doença (McPHERSON *et al.*, 2010; DYSON *et al.*, 2014). Ressaltam-se estudos descrevendo que na hepatite alcoólica o AST é três vezes mais elevado do que o ALT com relação $AST/ALT > 1,0$ (TORRUELAS *et al.*, 2014). Entretanto, na DHGNA, esta relação é $< 1,0$, orientando um diagnóstico diferencial destas duas enfermidades com características histopatológicas muito semelhantes (CHAVES *et al.*, 2009).

3.2 DHGNA e Síndrome Metabólica

A forte associação da resistência insulínica e a deposição excessiva de triglicerídeos nos hepatócitos é evidente (ABDELMALEK; DIEHL, 2007; ADAMS; LINDOR, 2007). Todavia, existem dúvidas se a resistência insulínica causa a DHGNA ou se o acúmulo excessivo de triglicerídeos ou de seus precursores precede à resistência insulínica (POSTIC; GIRARD, 2008; NAGLE *et al.*, 2009). O certo é que a DHGNA está intimamente ligada à obesidade, à dislipidemia e ao diabetes mellitus tipo 2 sendo considerada a representação hepática de síndrome metabólica (FABBRINI *et al.*, 2010). Dessa forma, reforça-se que a prevalência da DHGNA varie a depender dos grupos estudados e dos métodos utilizados para o diagnóstico. Em grupos de risco, é muito superior à observada na população geral, podendo variar de 12,5% (em um estudo indiano de Gupte *et al.*, 2004, cuja população geral foi estudada pela ultrassonografia) a 99,1% (em um estudo brasileiro de Lima *et al.*, 2005, com pacientes obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica, utilizando como diagnóstico a biópsia hepática).

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da esteatose hepática e muitos deles estão associados ao surgimento e agravamento da resistência insulínica (NEUSCHWANDER-TETRI, 2010; CSAK *et al.*, 2011). Além da elevada frequência da DHGNA em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, se evidencia também nestes pacientes uma infiltração de gordura hepática mais grave e evolução mais frequente para esteato-hepatite com fibrose hepática (KOTRONEN *et al.*, 2008).

A síndrome metabólica (SM), também denominada de síndrome plurimetabólica, é caracterizada como um conjunto de fatores que incluem a obesidade central, a hipertensão arterial, a hiperglicemia e a dislipidemia, com aumento dos triglicerídeos e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) (ALBERT *et al.*, 2009).

Não há consenso, entretanto, sobre os critérios e pontos de corte para diagnóstico da síndrome metabólica com três propostas sugeridas: a primeira pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995), a segunda pelo *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP- ATP III, 2001) e, a terceira, pelo *International Diabetes Federation* (IDF, 2005). A definição formulada pelo IDF considera a obesidade central, determinada pela medida da circunferência da cintura, o mais importante marcador da SM e, desta forma, estabelece diagnóstico pela presença de circunferência da cintura nos homens ≥ 94 cm e nas mulheres ≥ 80 cm e mais 2 componentes como triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL nos homens < 40 mg/dl e nas mulheres < 50 mg/dl, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg e glicemia ≥ 100 mg/dl ou em tratamento medicamentoso (IDF, 2005).

Testes laboratoriais para avaliar alterações do metabolismo são importantes no diagnóstico da DHGNA como os níveis de colesterol, de triglicerídeos e glicemia (FRACANZANI *et al.*, 2008). As alterações do metabolismo dos lipídios costumam ser frequentes, sendo comumente encontrados achados de triglicerídeos aumentados e de HDL em níveis baixos em pacientes com esteatose hepática não alcoólica (BUGIANESI, 2008).

A glicemia de jejum e os níveis de insulina basal permitem o cálculo do Homeostasis model assessment- insulin resistance ou índice do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) proposto por Matthews *et al.* (1985). Muito embora vários métodos para avaliação da sensibilidade à insulina tenham sido demonstrados (VASQUES *et al.* 2008), o HOMA-IR é uma alternativa simples e de baixo custo, mostrando uma boa correlação com o padrão-ouro, o clamp euglicêmico, possibilitando o uso em estudos populacionais e na prática clínica (SALGADO *et al.*, 2010).

3.3 Genética, Hábitos e Ambiente na DHGNA

Durante muitos anos, o abuso de álcool e as hepatites virais crônicas foram as principais causas de morbidade e mortalidade por doença hepática em todo o mundo (AMARAPURKAR *et al.*, 2007). Entretanto, nas últimas décadas, em decorrência do aumento da prevalência da obesidade, a doença hepática gordurosa não alcoólica vem aumentando consideravelmente no mundo (LAZO; CLARK, 2008).

Obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia são os fatores de risco mais frequentes para DHGNA, entretanto, a obesidade, influenciada sobretudo pelo estilo de vida sedentário e pelos hábitos alimentares, é o fator de risco isolado mais importante para o desenvolvimento desta doença (KAKIZAKI *et al.*, 2008). A obesidade é uma doença multifatorial, com influência de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Sua

prevalência alcança proporções epidêmicas, com mais de um bilhão de pessoas no mundo acima do peso, das quais 312 milhões são obesos (OMS, 2012) e, no Brasil, estima-se que 40% da população adulta apresenta algum grau de sobrepeso ou obesidade (IBGE, 2010).

O índice de massa corpórea (IMC), razão entre peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros), embora tenha suas limitações em determinar a localização da adiposidade, é um método simples, usado internacionalmente para o diagnóstico de excesso de peso. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) define-se sobrepeso qualquer valor entre 25 e 29,9Kg/m² e obesidade valores iguais ou superiores a 30 Kg/m² (GIGANTE *et al.*, 2009).

O efeito do ambiente no ganho de peso de indivíduos geneticamente susceptíveis é muito evidente e estudos foram realizados para constatar esta relação. Os índios Prima, oriundos do sul do Arizona (EUA), após a incorporação de um estilo de vida ocidentalizado, proporcionado pela doação de cestas de alimentos pelo governo (dieta muito rica em gordura e sedentarismo), tiveram epidemia de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Em contrapartida, os índios etnicamente semelhantes que viviam no México, com a mesma carga genética, porém isolados do ambiente obesogênico, tiveram uma prevalência muito menor destas doenças. Aspectos semelhantes aos dos índios Prima do Arizona foram evidenciados em relação aos indígenas Xavantes do Mato Grosso residentes em territórios muito próximos aos centros urbanos (SOUZA; OLIVEIRA, 2008).

Mudanças sociocomportamentais da população também estão associadas ao aumento da ingestão alimentar, portanto, ao aparecimento da obesidade. A diminuição do número de refeições realizadas em casa, o aumento compensatório da alimentação em fast-food e o aumento do tamanho das porções elevam o conteúdo calórico da cada refeição (FARREL *et al.*, 2009).

O estilo de vida moderno favorece o ganho de peso pela interferência na ingestão alimentar e ocasiona alterações comportamentais. Nos obesos graves, a percepção da má qualidade de vida é evidente, já que o isolamento social é mais significativo, provocado pela sensação de inadequação perante padrões sociais vigentes. A qualidade de vida dos obesos, de acordo com Van Germet *et al.* (1998), está comprometida, principalmente, quando associada a comorbidades, podendo gerar também distúrbios emocionais e psicológicos causados por prejuízos à saúde. A inatividade física é, também, um fator que acomete a qualidade de vida dos obesos, sendo considerada fator de risco primário e independente para o desenvolvimento da obesidade.

Desta forma, as causas do aumento significativo da obesidade nos últimos 20 anos são predominantemente ambientais, com componente genético contribuindo de maneira reduzida. Um ambiente socioeconômico, onde os alimentos estão disponíveis em abundância e não se tem um controle efetivo do seu apetite, oferece perigos para a saúde. O desenvolvimento econômico e a urbanização determinam, assim, as modificações no estilo de vida da população, traduzidos por padrões alimentares discutíveis e por modelos de ocupação predominantemente sedentários, favorecendo o aumento de peso e, portanto, a obesidade (FARREL *et al.*, 2009).

O aumento da obesidade no Brasil e no mundo vem sendo motivo de preocupação devido ao grande impacto exercido por este como fator de risco de muitas doenças, onde a prevalência da DHGNA em pacientes obesos pode chegar a 93% (ONG; YOUNOSSI, 2007). Diversos mecanismos contribuem para o aumento da esteatose hepática em pacientes obesos, onde, com o aumento da ingestão calórica através da dieta ocorre uma elevação da secreção de insulina pós-prandial, uma alteração da ação da insulina no fígado, um aumento da disponibilidade de substrato para o fígado e um aumento de peso que, por sua vez, leva à resistência insulínica e à hiperinsulinemia (LIU *et al.*, 2010). Não apenas alimentos ricos em lipídios levam à infiltração gordurosa hepática, mas, inclusive, os com alto índice glicêmico porque elevam a demanda de glicose para o fígado (VALTUEÑA *et al.*, 2006), ocorrendo síntese do novo ácido graxo, mecanismo metabólico hepático de conversão do excesso de carboidrato em AG que são esterificados para formar triglicerídeo (POSTIC; GIRARD, 2008).

O estudo da DHGNA desafia a medicina moderna, uma vez que está associada a fatores externos relevantes, enquanto que sua prevenção demandará alterações no estilo de vida, forma e hábitos saudáveis de alimentação, o que pressupõe a necessidade de adequação sociocultural na tentativa de aprimorar as condições de saúde da população (CONCEIÇÃO *et al.*, 2007).

3.4 Métodos de Imagem na DHGNA e Biópsia Hepática

Dentre os métodos de avaliação da esteatose hepática de forma não invasiva, o excesso de gordura no fígado pode ser demonstrado por meio de exames de imagem, a exemplo da ultrassonografia, da tomografia computadorizada e da ressonância magnética (MIYAKE *et al.*, 2014; BAŞARANOĞLU; ÖRMECI, 2014). Todos visam à graduação indireta da infiltração gordurosa do fígado, objetivando encontrar resultados semelhantes aos da biópsia hepática (SCHUCHMANN *et al.*, 2007; SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

A ultrassonografia abdominal (US) é amplamente utilizada como método para a investigação da esteatose hepática não alcoólica com maiores sensibilidades e especificidades quando a infiltração gordurosa ultrapassa 10% dos hepatócitos, sendo máxima quando este percentual ultrapassa 33% (SAADEH *et al.*, 2002; PALMENTIERI *et al.*, 2006). A sensibilidade da US varia 60 a 94% e a especificidade de 88% a 95%, decorrente de, pelo menos, três fatores: nível de resolução do aparelho empregado, experiência do examinador e grau de esteatose presente no fígado (CHARATCHAROENWITTHAYA; LINDOR, 2007; MEHTA *et al.*, 2008). Com um aumento do grau de infiltração gordurosa a sensibilidade da ultrassonografia aumenta, como por exemplo, na presença de teor de massa gorda hepática de 10% a 19%, se tem uma sensibilidade de 55%, a qual sobe para 80% na presença de mais de 30% de infiltração gordurosa. No entanto, na presença de obesidade mórbida (definido por um índice de massa corporal $\geq 40 \text{ kg / m}^2$), a sensibilidade e especificidade do US caem para 49% e 75% respectivamente, possivelmente devido a problemas técnicos na realização de exame ultrassonográfico nestes pacientes (MEHTA *et al.* , 2008).

Com a análise histológica da DHGNA pela biópsia hepática foi constatada uma associação entre o aumento da ecogenicidade hepática à ultrassonografia (US) e o acúmulo de gordura nos hepatócitos (FRAZESE *et al.*, 1997). Normalmente a ecogenicidade do fígado pela US é igual ou discretamente maior em relação ao córtex renal ou parênquima esplênico (SODER; BALDISSEROTTO, 2009). No exame de ultrassonografia abdominal o fígado com esteatose hepática aparece brilhante ou hiperecogênico quando comparado ao rim ou ao baço (VALLS *et al.*, 2006). Os principais achados ultrassonográficos que caracterizam o fígado esteatótico são: atenuação do feixe sonoro, contraste da densidade rim/fígado, apagamento vascular e dificuldade de visualização do diafragma (MEHTA *et al.*, 2008). A esteatose hepática pode ser classificada em níveis: leve quando há um aumento discreto da ecogenicidade do parênquima hepático; moderado quando há um aumento da ecogenicidade que promove borramento da imagem dos vasos portais e hepáticos e severo quando ocorre atenuação importante do parênquima hepático, apagamento das imagens vasculares e do diafragma (PALMENTIERI *et al.*, 2006). Também é utilizada a classificação em graus de acordo com a visualização da intensidade da ecogenicidade hepática, sendo descrita em: Grau 0: Ecogenicidade Normal; Grau 1: Esteatose Leve, com visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos; Grau 2: Esteatose Moderada, com aumento difuso nos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma; Grau 3: Esteatose severa, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos (SAADEH *et al.*, 2002).

Outro método utilizado na avaliação e graduação da esteatose hepática é a tomografia computadorizada (TC) com sensibilidade menor e especificidade maior que o US, sendo, respectivamente de 82% e de 100% (PARK *et al.*, 2006). Na TC a esteatose resulta na atenuação do fígado que pode ser medida em unidade Hounsfield (UH) e se revela como hipodensidade do parênquima hepático (REEDER *et al.*, 2008). A TC oferece uma boa quantificação da gordura do parênquima hepático, porém, expõe o paciente a radiação ionizante, detectando, com maior propriedade, a esteatose quando acomete mais de 33% do fígado (CHAVES *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2011).

A quantificação da gordura hepática pela ressonância magnética (RM) exige a avaliação de dois picos dominantes dentro de um espectro que são a água e os lipídios. Vários estudos têm demonstrado ser a RM uma maneira rápida, segura e não invasiva de quantificar a gordura hepática, apresentando acurácia diagnóstica de 80 a 85%, com sensibilidade de 87 a 100% (KIM *et al.*, 2008). Não expõe o paciente a radiação ionizante; entretanto, seu custo elevado e sua pouca disponibilidade nos serviços limitam a sua utilização como método diagnóstico na DHGNA. A maior sensibilidade da RM é obtida quando se utiliza o método de Dixon (DIXON, 1984) e imagens da RM convencional são relativamente insensíveis para a identificação da esteatose hepática (MAZHAR *et al.*, 2009). Novos métodos de RM, como a espectroscopia e por difusão, têm conseguido aumentar significativamente a precisão no diagnóstico e na quantificação da esteatose hepática (SPRINGER *et al.*, 2010).

A elastografia pelo Fibroscan é o método mais difundido na avaliação da fibrose hepática por meio da medida da elasticidade do parênquima hepático (CASTERA, 2008). Quando a elastografia é acoplada ao RM apresenta um bom desempenho diagnóstico na detecção da fibrose avançada e cirrose, inclusive com a vantagem de avaliar a elasticidade de todo parênquima hepático e não apenas uma área do fígado como o Fibroscan (CHEN *et al.*, 2011).

A esteatose hepática é estimada, do ponto de vista prático, como porcentagem de hepatócitos com gordura observado na microscopia (PADOIN *et al.*, 2008). Entre os critérios histológicos mais utilizados, destaca-se o descrito por Burt que leva em consideração a quantidade de parênquima hepático envolvido, podendo ser classificada esta infiltração gordurosa como leve (<1/3 do parênquima comprometido), moderada (1/3 a 2/3) ou severa (> 2/3) (BURT *et al.*, 1998).

O estudo anatomopatológico do fígado através da biópsia hepática mantém-se como padrão-ouro, definindo o diagnóstico da DHGNA ao encontrar, na ausência de outras

causas de hepatopatias crônicas, especialmente etilismo, o vírus da hepatite C e a doença de Wilson, esteatose macrovesicular em mais de 5% dos hepatócitos (YOUNOSSI, 2008).

Até o momento não há teste diagnóstico capaz de acuradamente prognosticar quais pacientes irão desenvolver a forma mais agressiva da DHGNA e, conseqüentemente, evoluir com fibrose e cirrose. Por conseguinte, faz-se necessário um diagnóstico precoce da esteatose hepática através da combinação de anamnese, exame físico, exames laboratoriais e recursos de imagem. Ainda assim, o estudo histopatológico do tecido hepático é o único método que permite diferenciar esteatose hepática simples da esteato-hepatite e da hepatite alcoólica (BRUNT, 2009). A biópsia hepática é considerada padrão-ouro de diagnóstico da DHGNA, pois permite a visualização da natureza da lesão hepática como esteatose macro e microvesicular, balonização hepatocelular, corpúsculo de Mallory-Denk, inflamação e estadiamento, incluindo fibrose, vascularização e outros danos à arquitetura acinar. Entretanto, é um método de maior custo, invasivo e pode oferecer risco para o paciente (ONG; YOUNOSSI, 2007; CALDWELL et al., 2010).

Os métodos não invasivos, vistos anteriormente para a avaliação da esteatose hepática, estão disponíveis e apresentam uma sensibilidade e especificidade razoáveis, apesar de algumas limitações inerentes de cada um, sendo utilizados na prática clínica para complementar os exames bioquímicos e possibilitar melhor avaliação destes pacientes (BOYCE *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2010). Essas técnicas de imagem não invasivas como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser utilizadas no diagnóstico e as duas últimas também na quantificação da esteatose, mas são limitadas quando se quer detectar fibrose e inflamação (CHEN *et al.*, 2011).

Desta forma, a ultrassonografia representa uma boa modalidade de exame de imagem não invasiva, menos onerosa, sem radiação ionizante, realizada repetidamente sem risco para o paciente, sendo o recurso mais utilizado em investigações populacionais para DHGNA (BOENTE *et al.*, 2007). Embora os resultados de um padrão de fígado brilhante com relação de ecogenicidade hepatorenal aumentada sejam amplamente aceitos como confiáveis e sensíveis para a presença de esteatose hepática, as imagens obtidas pela ultrassonografia convencional não apresentam uma natureza objetiva ou quantitativa (KURODA *et al.*, 2012). O aumento da ecogenicidade hepática pela ultrassonografia tem um valor preditivo positivo para diagnóstico da esteatose hepática, confirmada por biópsia hepática, de 0,87 (LUPSOR; BADEA, 2005).

Do ponto de vista prático, desde que a US tenha sido realizada por um profissional experiente e em aparelho com boa resolução de imagem, o diagnóstico da esteatose

hepática relacionou-se com os achados histopatológicos sendo maior nos casos classificados como moderado e severo e, menor, nos classificados como leve (CHAVES *et al.*, 2009).

Sabe-se que nos estudos nos quais a ultrassonografia foi empregada como método diagnóstico evidenciaram-se valores de prevalência bem superiores àqueles observados nas investigações diagnósticas pela dosagem laboratorial das aminotransferases (LAZO; CLARK, 2008). Através do emprego da ultrassonografia em estudos populacionais para diagnóstico da esteatose hepática encontrou-se na Itália uma prevalência de 16% (BELLENTANI *et al.*, 2004), no Japão de 21,8 % (OMAGARI *et al.*, 2002) e no Brasil de 23% (ROCHA *et al.*, 2009).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo não experimental, prospectivo, descritivo tipo *survey*, com abordagem analítica quantitativa.

4.2 Local

Os dados foram coletados em quatro centros de referência de ultrassonografia do município de Aracaju, no período de julho de 2013 a julho de 2014, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa. Os exames foram realizados por um único examinador, médico com experiência em diagnóstico de esteatose hepática, com aparelhos de ultrassonografia similares e com boa resolução de imagem. No primeiro serviço, na CEMISE, foi utilizado o aparelho GE (modelo VOLUSON 730 Pro); no segundo, na UNIMED, o aparelho TOSHIBA (modelo NEMIO 17); no terceiro, na NOSSA IMAGEM, o aparelho TOSHIBA (modelo NEMIO XG SSA 580 A); e no quarto na CONSULTMED, o aparelho da marca PHILLIPS (modelo ENVISION C HD).

4.3 População do estudo

Para o cálculo da amostra, considerou-se uma prevalência de 27,3% de acordo com o estudo de Jeong *et al.* (2013), com um valor do erro de 5%, baseado na fórmula de Pocock (1983) ($E^2 = \alpha^2 \cdot p \cdot q / n$, onde E = erro amostral, p = prevalência, q = complemento da prevalência e $\alpha = 1,96$). A mostra calculada foi de 305 pacientes, com uma perda de 10% dos pacientes, totalizando uma amostra final de 335.

4.4 Critérios de inclusão

- Ter sido encaminhado para realização de ultrassonografia abdominal nos centros referidos no item local do estudo a partir da aprovação do comitê de ética;
- Adultos de ambos os sexos de 18 a 60 anos de idade;
- Permitir o preenchimento do questionário (Apêndice B);
- Consumo de álcool <40 g/dia;
- Disponibilidade para realização de exames de ultrassonografia, bioquímicos e bioimpedância, assim como para a aferição das medidas antropométricas.

4.5 Critérios de exclusão

- Portadores de hepatocarcinomas ou outras neoplasias malignas;
- Portadores de hepatopatias prévias, inclusive os pacientes encaminhados para controle de esteatose hepática;
- Não ser capaz de responder o questionário (deficiência mental).

4.6 Aspectos éticos

Foi redigido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde explicitadas na resolução 196/96, o qual foi assinado por todo paciente que aceitasse participar do estudo (Apêndice A).

Foi esclarecido aos participantes da pesquisa que o eles poderiam se recusar de participar do estudo, não respondendo a alguma pergunta do questionário ou se negando à realização de exames. Os dados obtidos foram sigilosos.

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Tiradentes (CEP) no dia 06/05/2013, situada em Aracaju - Se, conforme regulamentação editada pela Resolução n. 196/96, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE) e foi aprovado (parecer 010513) (Anexo A).

O trabalho foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Tiradentes – Se (Anexo B), e permissão da utilização do espaço físico dos serviços privados utilizados (Anexo E).

4.7 Variáveis analisadas

Foram analisadas as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, renda, escolaridade, sedentarismo, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril, razão cintura-quadril, % de gordura, peso gordo, % livre de gordura, peso magro, gordura truncal, metabolismo basal, colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicerídeos, glicemia, insulina basal, AST, ALT, GGT, HOMA- IR, ecotextura hepática, tamanho do fígado e bordas do fígado em relação a variável dependente presença de esteatose hepática não alcoólica.

4.8 Procedimento de coleta de dados

O procedimento de coleta está dividido em duas fases: etapa 1 e etapa 2.

ETAPA 1

Os pacientes procuraram um dos quatro centros de referência para realização de ultrassonografia abdominal de rotina por diversas indicações clínicas, excluindo-se os que tinham diagnóstico prévio de esteatose hepática. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, responderam um questionário com informações sociodemográficas e realizaram aferição de medidas antropométricas. O referido questionário continha informações sobre as seguintes variáveis: nome, idade, data de nascimento, naturalidade, escolaridade, ocupação, médico solicitante, uso de medicamentos, frequência de tabagismo, frequência de etilismo, frequência de atividade física, renda, comorbidades associadas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, coronariopatias e hepatopatias prévias.

A avaliação antropométrica consistiu na aferição de peso, altura, circunferência da cintura e do quadril. Para o peso corpóreo, foi utilizada uma balança portátil marca TECHLINE. O paciente permaneceu em pé, descalço no centro da balança, com o peso distribuído em ambos os pés. A aferição da altura foi feita por meio de um estadiômetro portátil da marca FILIZOLA com a leitura realizada no milímetro (mm) mais próximo. O paciente posicionou-se descalço, verticalmente com os braços estendidos ao longo do corpo, ombros relaxados e com os calcanhares juntos e a cabeça posicionada.

Os dados de peso e altura foram utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pelo índice de Quetelet: pela razão entre o peso corpóreo em quilograma e altura em metro ao quadrado (WHO, 1995) e classificado segundo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) em: até 24,9 normal, de 25 a 29,9 sobrepeso, de 30 a 34,9 obesidade grau I ou leve, de 35 a 39,9 obesidade grau II ou moderada e ≥ 40 obesidade grau III ou grave. A circunferência da cintura (CC) foi medida com o paciente em pé, utilizando uma fita métrica inelástica a nível do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (LOHMAN *et al.*, 1988). Para a aferição da circunferência do quadril (CQ), esta fita mediu a região da maior circunferência determinada pelo glúteo em pacientes em pé e com os pés unidos. A razão cintura/quadril ($q\ CA/CQ$) foi avaliada no estudo com a divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril.

O exame de ultrassonografia abdominal foi realizado posteriormente, com transdutor convexo, dinâmico (com formação da imagem contínua e automática), de frequência de 3,75MHZ. Os pacientes se encontravam com preparo adequado, ou seja, jejum de no mínimo 6 horas e uso de antiflatulento.

No exame ultrassonográfico foram obtidas variáveis como as dimensões do fígado, as características da sua borda, a ecotextura do seu parênquima e a classificação da esteatose hepática em graus. As dimensões hepáticas foram feitas a partir do diâmetro longitudinal na linha hemiclavicular anterior. As bordas foram avaliadas se regulares ou irregulares. A textura do parênquima foi avaliada se homogênea ou heterogênea. A esteatose hepática foi classificada em graus (SAADEH *et al.*, 2002)

- Grau 0: Ecogenicidade Normal;
- Grau 1: Esteatose Leve, com visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos;
- Grau 2: Esteatose Moderada, com aumento difuso nos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma;
- Grau 3: Esteatose severa, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos

Para melhor diferenciação entre os graus 2 e 3, utilizou-se o diafragma como critério classificatório, determinando que no grau 3 ou severo se tem apagamento do diafragma, baseado na classificação da esteatose definida por Palmentieri *et al.* (2006).

- Leve: quando há um aumento discreto da ecogenicidade do parênquima hepático;
- Moderado: quando há um aumento da ecogenicidade que promove borramento da imagem dos vasos portais e hepáticos;
- Severo: quando ocorre atenuação importante do parênquima hepático, apagamento das imagens vasculares e do diafragma.

ETAPA 2

Os pacientes com diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática foram encaminhados para a realização de exames bioquímicos e de bioimpedância, ambos realizados na Clínica Cemise.

A coleta de sangue foi realizada com jejum de 12 e 14 horas. Após a centrifugação das amostras e a liberação do aparelho (consiste em manutenções diárias e análise dos controles internos), as mesmas foram analisadas seguindo as normas internas existentes no laboratório. O aparelho utilizado foi o ARCHITECT Ci8200 fabricado pela ABBOTT e os reagentes utilizados também foram da ABBOTT, distribuídos no Brasil por ABBOTT Laboratórios do Brasil LTDA, registrado na ANVISA com o número 10055310942.

Com relação à insulina basal, sua dosagem foi terceirizada, realizada no laboratório de apoio Álvaro, localizado na rua General Ozório, 3212, Centro, Cascavel-PR, com valores de referência de 2,6 a 24,9 uUI/ mL.

O HDL foi dosado utilizando-se um método homogêneo sem etapas de centrifugação. Complexos antígeno-anticorpos foram formados com as lipoproteínas LDL, VLDL e quilomícrons, de maneira que somente o HDL foi determinado seletivamente através de uma reação enzimática. Para a sua dosagem, foram utilizadas amostras coletadas em tubos com gel separador. A metodologia utilizada para a dosagem da glicose foi oxidase, utilizando o reagente da ABBOTT, onde a amostra foi coletada com técnicas de punção venosa padrão em tubos com gel separador. No caso dos triglicerídeos, as amostras foram coletadas, também, com tubos de gel separador e foi utilizada a metodologia glicerol fosfato oxidase. Nesse tipo de reação, o triglicerídeo é hidrolisado enzimaticamente pela lipase formando ácidos graxos livres e glicerol. Consideraram-se valores alterados: glicemia ≥ 100 mg/dl, HDL < 50 mg/dl nas mulheres e < 40 mg/dl nos homens e triglicerídeos ≥ 150 mg/dl seguindo os critérios do *International Diabetes Federation 2005* (IDF) para diagnóstico de síndrome metabólica (ALBERT *et al.*, 2009).

Na dosagem do colesterol total, a metodologia utilizada foi a enzimática, onde os ésteres do colesterol são hidrolisados enzimaticamente pela enzima colesterol esterase a colesterol e ácidos graxos livres. Foram utilizados o reagente ABBOTT e a amostra coletada em tubos com gel separador. No caso do LDL foi utilizada a equação de Friedewald (FRIEDEWALD *et al.*, 1972), onde estimou-se o nível plasmático de colesterol total, HDL e VLDL (estimada a partir da concentração dos triglicerídeos). A fórmula (equação FRIEDEWALD): $LDL \text{ mg/dl} = \text{colesterol total} - HDL - VLDL$. O VLDL foi calculado através da divisão do triglicerídeo por 5, com o resultado em mg/dl. Essa fórmula foi utilizada para triglicerídeos até 400mg/dl e não sendo possível calcular concentrações acima deste valor. Foram considerados alterados colesterol total > 200 mg/dl, LDL > 160 mg/dl e VLDL > 30 mg/dl seguindo os critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (XAVIER *et al.*, 2013).

Nas provas de lesão hepática, como aspartato aminotransferase (AST ou TGP) e alanino aminotransferase (ALT ou TGO) foi utilizado o reagente ABBOTT com a utilização do método NADH (sem P-5-P), sendo dosadas em amostras coletadas com tubo contendo gel separador. As referências normais da AST nos homens foram de 11 a 39 U/ L e nas mulheres foram de 10 a 37 U/ L, no caso do ALT a normalidade foi de 0 a 55 U/L em ambos os sexos. Na dosagem da gamaglutamiltranspeptidase (GGT) foram utilizados tubos com

gel separador e reagente ABBOTT com sua dosagem baseada no princípio que a GGT catalisa a transferência do grupo gama-glutamil a partir do substrato 3-carboxi-4-nitroanilida para receptor glicilglicina, produzindo 3-carboxi-4-nitroanilina sendo sua referência de normalidade de 12 a 64 U/L no homem e 9 a 36 U/L nas mulheres.

A partir da insulina basal e glicemia em jejum foi utilizado um modelo matemático chamado de Homeostasis Model Assessment (HOMA- IR), proposto por Matthews *et al.* (1985), visando estimar a resistência insulínica (RI). Foi utilizada a fórmula para o cálculo do HOMA-IR: (glicemia em jejum X insulina basal) / 22,5). O ponto de referência para diagnóstico de resistência insulínica foi HOMA-IR > 3,60 (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2013-2014).

A bioimpedância ou impedância bioelétrica é um método que se baseia no princípio de que os tecidos magros são melhores condutores do que os tecidos gordos, e que a gordura corporal não contém água, sendo resistente a corrente elétrica. Os eletrodos são colocados nas mãos e/ou pés com uma pequena corrente passando para medir a resistência entre os eletrodos (ALVERO-CRUZ *et al.*, 2001). Através deste exame, as variáveis peso gordo, peso magro, percentual livre de gordura, percentual de gordura e metabolismo basal foram avaliadas.

Para se formular a hipótese diagnóstica de DHGNA o consumo de álcool diário dos pacientes foi < 40 g/dia. Através do questionário sociodemográfico, com informações sobre hábitos etílicos, a presença e frequência de etilismo foi conhecida e o consumo pôde ser calculado, utilizando-se a fórmula: dose em ml x grau x 0,8 /100, onde os graus ou teor alcoólico das bebidas são conhecidos, a saber, cerveja 4, vinho 12, conhaque 40, rum 40, uísque 43, pinga 46 (MINCIS; MINCIS, 2011).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados de forma descritiva e analítica. As variáveis numéricas foram observadas quanto à distribuição de normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Nos casos em que os pressupostos foram atendidos, os mesmos foram apresentados por meio de média (\bar{X}) e desvio-padrão (DP), caso contrário por meio de mediana (Md) e seus quartis (1^o-3^o). As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequência absoluta e relativa.

O grupo I, estabelecido pelos subgrupos presença ou não de esteatose hepática à ultrassonografia, foi comparado quanto às variáveis: idade, escolaridade, renda, sedentarismo, tabagismo, estado civil, peso, altura, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril e razão cintura-quadril. Inicialmente, foram analisadas as distribuições para cada variável numérica com teste Mann-Whitney, e as tabelas de contingência para cada variável categórica com teste qui-quadrado de Pearson. Para elaboração de um modelo representativo final, foi executada uma regressão logística passo a passo à frente (stepwise forward) com as variáveis acima, à exceção de peso, altura, circunferência da cintura e circunferência de quadril já que estes dados estão representados pelo IMC e pela razão cintura-quadril.

O grupo II, estabelecido pelo subgrupo dos graus de esteatose hepática à ultrassonografia, foi comparado quanto às variáveis: idade, escolaridade, renda, sedentarismo, tabagismo, estado civil, peso, altura, IMC, circunferência da cintura, circunferência de quadril, razão cintura-quadril, percentual de gordura, AST, ALT, GGT, glicemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, insulina e HOMA-IR. Medianas e tabelas de contingência foram analisadas de maneira similar à já descrita acima, com os testes Kruskal-Wallis e qui-quadrado de Pearson. Para a regressão logística, foram criados dois grupos, dos portadores de esteatose hepática grau 1 comparados aos portadores de esteatose hepática graus 2 ou 3. A regressão logística foi feita de maneira semelhante a já descrita acima.

O software utilizado foi o IBM SPSS® versão 22.0. O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$.

A prevalência foi calculada por meio do número de indivíduos com o desfecho (esteatose hepática não alcoólica) dividido pelo número total de indivíduos na amostra multiplicado por 100.

6 RESULTADOS

Foram avaliados 800 indivíduos 561 mulheres e 239 homens, destes, 233 (29,1%) foram diagnosticados com esteatose hepática não alcoólica. Em relação aos graus: 119 tinham grau 1 (51,0%), 94 grau 2 (40,4%) e 20 grau 3 (8,6%); e ao gênero: 153 (65,7%) eram do gênero feminino e 80 (34,3%) do masculino. Houve uma associação estatisticamente significativa, quanto ao gênero e os graus da esteatose hepática, verificando-se que o masculino apresentou graus mais avançados ($p=0,021$), com menor quantidade de homens do que o esperado para o grau 1 e maior do que o esperado para os graus 2 e 3. Enquanto as mulheres apresentaram um maior número do que o esperado para o grau 1 e menor para os graus 2 e 3 (Tabela 1).

Tabela 1. Gênero x Graus da Esteatose Hepática

| | | ClassGRAUS | | | Total | P |
|--------|--------------------|------------|--------|--------|--------|-------|
| | | Grau 1 | Grau 2 | Grau 3 | | |
| Gênero | Encontrado | 87 | 57 | 9 | 153 | |
| | Feminino Esperado | 78,1 | 61,7 | 13,1 | 153,0 | |
| | Percentual | 73,1% | 60,6% | 45,0% | 65,7% | |
| | Encontrado | 32 | 37 | 11 | 80 | |
| | Masculino Esperado | 40,9 | 32,3 | 6,9 | 80,0 | 0,021 |
| | Percentual | 26,9% | 39,4% | 55,0% | 34,3% | |
| Total | Encontrado | 119 | 94 | 20 | 233 | |
| | Esperado | 119,0 | 94,0 | 20,0 | 233,0 | |
| | Percentual | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

A mediana de idade entre os portadores de esteatose hepática foi 46 anos (1º quartil 38 e 3º quartil 53), e dos que não tiveram foi de 37 anos (1º quartil 29 e 3º quartil 47). Nos portadores de esteatose hepática o tamanho do fígado apresentou mediana de 15,0 cm (1º quartil 13,8 e 3º quartil 15,8), os de exame ultrassonográfico normal de 14,0 cm (1º quartil 13,0 e 3º quartil 15,0).

Nos pacientes com infiltração gordurosa hepática não alcoólica foram observados valores elevados de IMC em 88,0 %, de circunferência da cintura em 95%, de LDL em 20,5%, de colesterol total em 63,4%, de HOMA-IR em 33,3%. e de glicemia em 35,9%. Obesidade em 50,4%, diabetes mellitus tipo 2 em 13,7 %, hipertrigliceridemia em 46,4%, baixos níveis de HDL em 61,1%.

No grupo I, que compreende os pacientes divididos nos dois subgrupos com e sem esteatose hepática não alcoólica, com relação às variáveis numéricas evidenciou-se uma associação estatisticamente significativa entre idade, peso, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril e razão cintura-quadril e a presença ou não de esteatose hepática ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Variáveis numéricas do grupo I

| Variáveis | Esteatose | Percentis | | | N | P |
|-----------|-----------|-----------|--------|--------|-----|-------|
| | | 25 | 50 | 75 | | |
| Idade | Não | 29,00 | 37,00 | 47,00 | 567 | 0,000 |
| | Sim | 38,00 | 46,00 | 53,00 | 233 | |
| Peso | Não | 53,25 | 61,90 | 71,80 | 566 | 0,000 |
| | Sim | 68,80 | 78,60 | 91,10 | 127 | |
| Altura | Não | 1,57 | 1,61 | 1,68 | 566 | 0,729 |
| | Sim | 1,56 | 1,61 | 1,67 | 127 | |
| IMC | Não | 20,89 | 23,63 | 26,76 | 566 | 0,000 |
| | Sim | 27,37 | 30,24 | 33,57 | 127 | |
| CA | Não | 74,00 | 82,00 | 89,00 | 546 | 0,000 |
| | Sim | 91,80 | 99,50 | 107,00 | 121 | |
| CQ | Não | 96,00 | 101,00 | 106,00 | 409 | 0,002 |
| | Sim | 98,55 | 103,20 | 112,00 | 104 | |
| Qcacq | Não | 75,40 | 80,56 | 86,60 | 408 | 0,000 |
| | Sim | 91,27 | 96,64 | 101,17 | 104 | |

Legenda: P: Nível de significância, CA: Circunferência Cintura; CQ: Circunferência do Quadril; qCACQ: Razão CA/CQ; IMC: Índice de massa corpórea.

Ainda no grupo I com relação às variáveis categóricas as associações estatisticamente significativas foram entre renda, estado civil e escolaridade e a presença ou não de esteatose hepática não alcoólica (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis categóricas - grupo I

| Variável | Valor | Esteatose | | P |
|--------------|-----------------------------|-----------|-----|-------|
| | | Não | Sim | |
| Sexo | Feminino | 408 | 153 | 0,077 |
| | Masculino | 159 | 80 | |
| Renda | Até 1,5 salários | 372 | 110 | 0,000 |
| | 1,5 a 4,5 salários | 158 | 99 | |
| | Mais que 4,5 salários | 37 | 21 | |
| Escolaridade | Fundamental | 195 | 97 | 0,023 |
| | Médio | 218 | 66 | |
| | Superior | 154 | 69 | |
| Estado Civil | Solteiro, divorciado, viúvo | 340 | 168 | 0,001 |
| | Casado | 227 | 65 | |
| Sedentarismo | Sedentário | 134 | 54 | 0,292 |
| | Ativo | 330 | 162 | |
| Tabagismo | Não-tabagista | 443 | 202 | 0,442 |
| | Tabagista | 16 | 10 | |

Legenda: P: Nível de significância

Após a regressão logística das variáveis numéricas e categóricas do grupo I, as variáveis que permaneceram no modelo foram o IMC, razão cintura/ quadril, sexo, idade e renda (Tabela 4).

Tabela 4. Regressão logística

| Variáveis | B | E. P. | P | Exp (B) |
|--------------------|--------|-------|-------|---------|
| IMC | 0,219 | 0,042 | 0,000 | 1,245 |
| Qcacq | 0,255 | 0,032 | 0,000 | 1,291 |
| Sexo Masculino | -1,726 | 0,452 | 0,000 | 0,178 |
| Idade | 0,052 | 0,021 | 0,012 | 1,053 |
| Renda | | | 0,016 | |
| 1,5 a 4,5 salários | 1,155 | 0,404 | 0,004 | 3,173 |
| > 4,5 salários | 0,635 | 0,703 | 0,366 | 1,887 |
| Constante | 32,385 | 3,382 | 0,000 | 0,000 |

n = 512

Legenda: B: Parâmetro da equação referente a cada variável e à constante do modelo gerado, E P: Erro padrão (de B), Exp (B): OR, P: Nível de significância, Qcacq: Razão cintura-quadril.

A tabela 4 sumariza o modelo final gerado pela regressão, relacionando modificações isoladas em cada variável a um aumento na chance de se encontrar esteatose hepática não alcoólica durante o exame. Para cada ponto a mais de IMC, aumentou-se em 24,5% esta chance. Quanto à razão cintura-quadril, foi expressa 100x CA/ CQ, cada centésimo a mais significou um aumento em 29,1% nesta chance. Com relação à idade, observa-se que, para cada ano a mais de vida, a chance aumenta 5,3%. Caso o gênero masculino se encontrasse nas mesmas condições do feminino (IMC, razão cintura/quadril, idade, renda), esta chance seria 82,2% menor. Indivíduos com renda entre 1,5 e 4,5 salários mínimos e indivíduos com renda maior que 4,5 salários mínimos apresentaram respectivamente aumento de 217,3% e 88,7% nesta chance, quando comparados com indivíduos com renda inferior a 1,5 salários mínimos.

Baseado nesta tabela de regressão logística da população estudada, podemos estimar a chance (\hat{O}) e, conseqüentemente uma probabilidade ou risco (\hat{P}) de se encontrar esteatose hepática em um indivíduo, utilizando as variáveis evidentes desta regressão:

$$\hat{O} = e^{-32,385 + 0,219 \cdot IMC + 0,255 \cdot qCACQ + 1,726 \cdot Masc + 0,052 \cdot Idade + 1,155 \cdot Renda\ inter + 0,635 \cdot renda\ alta}$$

$$\hat{P} = \frac{\hat{O}}{1 + \hat{O}}$$

O grupo II que compreende todos os pacientes com esteatose hepática não alcoólica foi subdividido em grau 1, grau 2 e grau 3 baseado nos critérios da classificação ultrassonográfica da infiltração de gordura hepática. Com relação às variáveis numéricas sociodemográficas e antropométricas foi evidenciado associação estatisticamente significativa entre peso, circunferência da cintura, circunferência do quadril e os graus da esteatose hepática (Tabela 5).

Neste mesmo grupo, com relação às variáveis numéricas bioquímicas e resistência insulínica se evidenciou associação estatisticamente significativa entre AST, ALT, glicemia, triglicerídeos, insulina e HOMA-IR e os graus da esteatose hepática (Tabela 6).

Tabela 5. Variáveis numéricas sociodemográficas e antropométricas do grupo II

| | Graus Esteatose | Percentis | | | N | P |
|-------|-----------------|-----------|-------|-------|-----|---|
| | | 25 | 50 | 75 | | |
| Idade | Grau 1 | 37,00 | 44,00 | 51,00 | 119 | |
| | Grau 2 | 40,00 | 47,50 | 53,00 | 94 | |

| | | | | | | |
|--------------|--------|--------|--------|--------|----|-------|
| | Grau 3 | 36,50 | 45,50 | 54,75 | 20 | 0,107 |
| Peso | Grau 1 | 65,85 | 76,00 | 88,60 | 65 | |
| | Grau 2 | 69,28 | 80,90 | 91,53 | 54 | 0,026 |
| | Grau 3 | 78,28 | 101,70 | 123,03 | 8 | |
| Altura | Grau 1 | 1,56 | 1,62 | 1,66 | 65 | |
| | Grau 2 | 1,56 | 1,61 | 1,69 | 54 | 0,552 |
| | Grau 3 | 1,58 | 1,65 | 1,75 | 8 | |
| IMC | Grau 1 | 26,60 | 29,48 | 32,31 | 65 | |
| | Grau 2 | 27,92 | 30,44 | 35,21 | 54 | 0,056 |
| | Grau 3 | 29,56 | 34,66 | 43,77 | 8 | |
| CA | Grau 1 | 90,00 | 99,00 | 104,00 | 63 | |
| | Grau 2 | 93,75 | 100,40 | 109,00 | 50 | 0,006 |
| | Grau 3 | 103,25 | 112,00 | 127,65 | 8 | |
| CQ | Grau 1 | 97,35 | 102,55 | 108,25 | 54 | |
| | Grau 2 | 98,78 | 104,00 | 114,90 | 44 | 0,023 |
| | Grau 3 | 103,53 | 120,90 | 127,25 | 6 | |
| qCACQ | Grau 1 | 88,58 | 95,96 | 100,70 | 54 | |
| | Grau 2 | 92,28 | 96,28 | 101,45 | 44 | 0,185 |
| | Grau 3 | 94,44 | 101,17 | 106,46 | 6 | |
| % de Gordura | Grau 1 | 32,40 | 37,50 | 42,70 | 63 | |
| | Grau 2 | 31,03 | 38,10 | 45,45 | 52 | 0,792 |
| | Grau 3 | 29,03 | 39,25 | 48,98 | 8 | |

Legenda: P: Nível de significância, CA: Circunferência cintura; CQ: Circunferência do Quadril; qCACQ: Razão cintura-quadril,

Tabela 6. Variáveis numéricas bioquímicas e resistência insulínica do grupo II

| | Graus | Percentis | | | N | P |
|-----|--------|-----------|-------|-------|----|-------|
| | | Esteatose | 25 | 50 | | |
| AST | Grau 1 | 16,00 | 19,00 | 23,00 | 68 | |
| | Grau 2 | 18,00 | 23,00 | 31,25 | 58 | 0,000 |
| | Grau 3 | 24,00 | 28,00 | 40,00 | 9 | |
| ALT | Grau 1 | 17,00 | 24,00 | 28,50 | 69 | |
| | Grau 2 | 20,75 | 29,50 | 44,00 | 58 | 0,001 |
| | Grau 3 | 28,50 | 45,00 | 73,00 | 9 | |
| GGT | Grau 1 | 21,50 | 34,00 | 55,50 | 65 | |
| | Grau 2 | 28,50 | 39,50 | 62,00 | 56 | 0,034 |
| | Grau 3 | 45,25 | 57,00 | 80,25 | 6 | |

| | | | | | | |
|------------------|--------|--------|--------|--------|----|-------|
| | Grau 1 | 83,00 | 90,50 | 99,75 | 68 | |
| Glicemia | Grau 2 | 89,00 | 96,00 | 108,00 | 55 | 0,000 |
| | Grau 3 | 100,50 | 114,00 | 143,00 | 9 | |
| | Grau 1 | 191,75 | 215,00 | 235,50 | 70 | |
| Colesterol Total | Grau 2 | 190,50 | 207,50 | 228,75 | 60 | 0,410 |
| | Grau 3 | 186,50 | 235,00 | 273,00 | 9 | |
| | Grau 1 | 117,15 | 140,50 | 156,50 | 70 | |
| LDL | Grau 2 | 114,00 | 128,00 | 151,00 | 59 | 0,138 |
| | Grau 3 | 108,00 | 152,00 | 195,00 | 8 | |
| | Grau 1 | 38,00 | 45,00 | 52,00 | 71 | |
| HDL | Grau 2 | 37,00 | 43,00 | 49,50 | 61 | 0,137 |
| | Grau 3 | 35,50 | 38,00 | 45,50 | 9 | |
| | Grau 1 | 101,00 | 128,00 | 168,00 | 71 | |
| Triglicérides | Grau 2 | 112,50 | 176,00 | 230,00 | 61 | 0,001 |
| | Grau 3 | 136,00 | 258,00 | 376,00 | 9 | |
| | Grau 1 | 7,90 | 9,95 | 14,38 | 40 | |
| Insulina | Grau 2 | 9,73 | 11,55 | 17,78 | 36 | 0,004 |
| | Grau 3 | 14,10 | 27,20 | 53,10 | 6 | |
| | Grau 1 | 1,91 | 2,27 | 3,53 | 37 | |
| HOMA-IR | Grau 2 | 2,05 | 2,63 | 5,23 | 35 | 0,007 |
| | Grau 3 | 4,20 | 6,98 | 27,20 | 5 | |

Legenda: P: Nível de significância, AST: Aspartato aminotransferase, ALT: Alanina aminotransferase, GGT: Gamaglutamiltranspeptidase, LDL: Lipoproteína de baixa densidade, HDL: Lipoproteína de alta densidade, HOMA-IR: Modelo de avaliação da homeostase.

Ainda no grupo II as variáveis categóricas com associação estatisticamente significativa em relação aos graus da esteatose hepática foram sexo e renda (Tabela 7).

Tabela 7. Variáveis categóricas do grupo II

| Variáveis | | Classificação Graus | | | P |
|--------------|-----------------------|---------------------|--------|--------|-------|
| | | Grau 1 | Grau 2 | Grau 3 | |
| Sexo | Feminino | 87 | 57 | 9 | 0,021 |
| | Masculino | 32 | 37 | 11 | |
| Renda | Até 1,5 salários | 54 | 52 | 4 | 0,006 |
| | 1,5 a 4,5 salários | 56 | 29 | 14 | |
| | Mais que 4,5 salários | 7 | 12 | 2 | |
| Escolaridade | Fundamental | 46 | 42 | 9 | 0,876 |
| | Médio | 37 | 24 | 5 | |
| | Superior | 36 | 5 | 6 | |
| | | | | | |

| | | | | | |
|--------------|--------------------------------|-----|----|----|-------|
| Sedentarismo | Sedentário | 35 | 21 | 9 | 0,302 |
| | Ativo | 31 | 21 | 2 | |
| Tabagismo | Não-tabagista | 80 | 66 | 16 | 0,425 |
| | Tabagista | 103 | 82 | 17 | |
| Estado civil | Solteiro, divorciado, viúvo | 7 | 2 | 1 | 0,106 |
| | Casado | 35 | 21 | 9 | |

Legenda: P: Nível de significância

Também foi realizada no grupo II uma regressão logística semelhante a do grupo I. As variáveis que permaneceram no modelo foram LDL e triglicerídeos (Tabela 8).

Tabela 8. Regressão logística

| Variáveis | B | E. P. | P | Exp (B) |
|---------------|--------|-------|-------|---------|
| LDL | -0,011 | 0,006 | 0,053 | 0,989 |
| Triglicérides | 0,012 | 0,003 | 0,000 | 1,012 |
| Constante | -0,415 | 0,833 | 0,618 | 0,660 |

n = 136

B: Parâmetro da equação referente a cada variável e à constante do modelo gerado, E. P.: Erro padrão (de B), Exp (B): OR, P: Nível de significância, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Analisando a regressão logística do grupo II, observa-se que para cada ponto a mais de LDL, tem-se 1,1% a menos de chance de se encontrar graus mais avançados da doença no momento do exame. Para cada ponto a mais de triglicerídeos, aumenta-se em 1,2% a chance de se encontrar graus mais avançados da doença.

Baseando-se também na tabela de regressão logística do grupo II, pode-se estimar a chance e a probabilidade ou risco de um paciente, quando portador de esteatose hepática na população estudada, encontrar-se em graus mais avançados da doença.

$$\hat{O} = e^{0,415 + 0,011 * LDL + 0,012 * triglicerídeos}$$

$$\hat{P} = \frac{\hat{O}}{1 + \hat{O}}$$

7 DISCUSSÃO

No mundo moderno, a DHGNA está entre uma das mais comuns doenças crônicas não transmissíveis, sofrendo influências de uma variedade de fatores incluindo genético, ambiental e metabólico (BAGHERI *et al.*, 2013). A prevalência da esteatose hepática não alcoólica sofre grandes variações a depender do método utilizado para o diagnóstico; e, pela ultrassonografia, nos países industrializados, sua variação é de 20 a 40% (WILLIAMS *et al.*, 2011). No Japão estima-se 21,8 % (OMAGARI *et al.*, 2002), na China 17,2% (LI *et al.*, 2009), nas Filipinas 12,2% (DE LUSONG *et al.*, 2008), na Alemanha 40% (KIROVSKI *et al.*, 2010), Itália 20% (BEDOGNI *et al.*, 2005), nos EUA 33% (BROWNING *et al.*, 2004). No Irã 21,5% (BAGHERI *et al.*, 2013), na Coreia do Sul 27,3% (JEONG *et al.*, 2013), em Taiwan 11,5% (CHEN *et al.*, 2006). No Brasil, a prevalência geral encontrada foi de 23% (ROCHA *et al.*, 2009). O presente estudo mostrou que 29,1% dos adultos examinados pela ultrassonografia abdominal, em Aracaju, apresentaram esteatose hepática não alcoólica. A alta frequência desta doença do fígado nos diversos países reflete as mudanças comportamentais das sociedades contemporâneas como sedentarismo, hábitos alimentares e estilos de vida.

O estudo de Bagheri *et al.* (2013) demonstrou que a esteatose hepática não alcoólica é maior no gênero masculino do que no feminino, com 26,4% e de 17,9% respectivamente, mostrando uma provável influência dos hormônios masculino e feminino no metabolismo dos lipídios. O alto nível de estrógenos e baixo nível de andrógenos, presente nas mulheres antes da menopausa, pode exercer uma função protetora no metabolismo do lipídio hepático. Dados semelhantes ao encontrado no presente estudo, apesar de um maior número de mulheres terem sido submetidas ao exame de ultrassonografia, a prevalência encontrada foi de 27,01% nas mulheres e de 33,97% nos homens.

No final da regressão logística do grupo I, os pacientes com e sem esteatose hepática não alcoólica, ficou evidente que para cada ponto a mais de IMC houve um aumento de 24,5% na chance de se encontrar esteatose hepática durante um exame de ultrassonografia. Patell *et al.* (2014) em seu estudo em uma população indiana obesa mostrou que a prevalência da DHGNA encontrada foi de 80%, portanto muito alta quando considerada em torno de 20% na população geral. Neste trabalho foi utilizado o IMC como critério diagnóstico de obesidade pela classificação da OMS (1995). Novakovic *et al.* (2013) reforçaram que os valores de IMC foram significativamente maiores em pacientes portadores de síndrome metabólica com esteatose hepática do que nos pacientes com síndrome metabólica sem esteatose hepática.

No Japão, os pacientes com IMC 20-24 kg/m² ou 24-26, mas com relação cintura/altura > 0,5, tinham um *odds* (Ô) maior do que aqueles com o mesmo IMC, porém com cintura/altura < 0,5 (HSIEH *et al.*, 2000). Em Aracaju, foi verificado que cada centésimo a mais da razão cintura-quadril (qCACQ) significou um aumento em 29,1% na chance de se encontrar esteatose hepática. Portanto, a medição da circunferência da cintura, seja pela relação cintura-altura ou razão cintura-quadril, deve ser considerada um procedimento importante para o levantamento de pessoas com maior risco de desenvolvimento de DHGNA.

Homens e mulheres diferem em relação à localização da gordura corporal, os primeiros tendem a ter maior proporção de gordura abdominal, conferindo o chamado padrão masculino ou androide nesta distribuição. As mulheres, por outro lado, tendem a ter maior quantidade de gordura na região glútea e por isso têm maiores perímetros dos quadris, apresentando o padrão feminino ou ginecoide de distribuição de gordura corporal (TAVARES *et al.*, 2010). Ao se considerar o ponto de corte da qCACQ < 0,95 para homens e < 0,80 para mulheres e pelo fato da razão cintura-quadril (qCACQ) no gênero feminino ser menor do que no masculino, se tem uma tolerância também menor neste gênero de elevação da circunferência da cintura (HUAN *et al.*, 2009). Dado este demonstrado no presente estudo evidenciando que se o homem estivesse nas mesmas condições das mulheres teria uma chance 82,2% menor de se encontrar esteatose hepática.

Cotrim *et al.* (2011), em uma pesquisa realizada no Brasil envolvendo 1280 pacientes, encontraram uma média de idade dos portadores de DHGNA de 49,8 e Schild *et al.* (2013) mostraram uma tendência linear do aumento na prevalência da DHGNA com o aumento da faixa etária. Os resultados encontrados referentes à faixa etária nesta pesquisa, em Aracaju, mostraram que a mediana de idade dos portadores de esteatose hepática não alcoólica foi de 46 anos e que a chance de encontrar este tipo de infiltração gordurosa pela ultrassonografia aumenta em 5,3% a cada ano de vida.

Pinidiyapathirage *et al.* (2011) evidenciaram a relação positiva entre esteatose hepática não alcoólica e população de baixa renda, em Sri-Lanka. Enquanto Bagheri *et al.* (2013), no Irã, não evidenciaram associação significativa entre a presença da esteatose hepática com a renda. Em Aracaju, o presente estudo observou que indivíduos com renda entre 1,5 e 4,5 salários mínimos e indivíduos com renda maior que 4,5 salários mínimos apresentaram respectivamente aumento de 217,3% e 88,7% na chance de se encontrar esteatose hepática, quando comparados com indivíduos com renda inferior a 1,5 salários mínimos. Dados estes sugerem que a DHGNA independe da condição econômica, e os

hábitos de vida regionais têm fortes influências na preferência por produtos alimentares com alto teor calórico predispondo a DHGNA.

Schild *et al.* (2013) evidenciaram que 51,3% dos pacientes com esteatose hepática apresentavam valores elevados de triglicerídeos e no presente trabalho foi verificada uma prevalência semelhante (46,4%). A análise final da regressão logística dos portadores de esteatose hepática não alcoólica mostrou os triglicerídeos elevados como marcador desta doença com cada ponto a mais de triglicerídeos levando um aumento de 1,2% na chance de se encontrar graus mais avançados da DHGNA. Isto é explicado por ser o triglicerídeo a principal classe de lipídio armazenada no fígado e nos casos de infiltração gordurosa deste órgão, estes, associados à apolipoproteína B, são exportados como lipoproteína VLDL. A taxa de secreção hepática da VLDL está aumentada em termos absolutos, contudo incapaz de lidar com o aumento excessivo de triglicerídeo intra-hepático. O acúmulo de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos TGs destas lipoproteínas pela lipase lipoproteica ou do aumento da síntese de VLDL nos pacientes com infiltração gordurosa hepática (NAGLE *et al.*, 2009).

Hegazy *et al.* (2012) verificaram que colesterol total, LDL e os TGs foram superiores nos graus mais avançados de esteatose hepática, entretanto, apenas com os níveis de TGs foi encontrado uma associação com a gravidade da doença. No presente estudo, o colesterol HDL baixo foi mais prevalente nos casos de esteatose hepática do que LDL elevado com respectivamente 61,1% e 20,5% dos pacientes com fígado gordo. Isto é explicado pelo fato do HDL ter uma função transportadora do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, circuito este denominado transporte reverso, com importante papel no metabolismo lipídico e no processo anti-aterogênico. O HDL também contribui para a proteção do leito vascular contra a aterogênese, com a remoção de lípidos oxidados da LDL, com a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e a estimulação da liberação de óxido nítrico. Portanto, seus níveis baixos são inadequados e maléficos para o paciente, encontrados em prevalência elevada nos pacientes com DHGNA (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2010).

Após a regressão logística do grupo II, pacientes com esteatose hepática não alcoólica, observou-se, também, que cada ponto a mais de LDL diminui a chance em 1,1% de se encontrar formas mais graves da DHGNA. As VLDLs são lipoproteínas ricas em triglicerídeos produzidas e secretadas pelo fígado sendo liberadas na circulação periférica. Na circulação, os TGs das VLDLs são hidrolisados pela lipase lipoproteica liberando os AGs. Estes são redistribuídos para os tecidos, onde podem ser armazenados, como no tecido

adiposo e músculo esquelético ou prontamente utilizados. Uma parte das VLDLs, por ação da lipase lipoproteica, dá origem às IDLs, que são removidas rapidamente do plasma e a continuação do processo catabólico resulta na formação das LDLs. Nos casos de esteatose hepática mais grave, com resistência insulínica evidente, a lipase lipoprotéica que é ativada pela insulina tem pouca ação nas partículas VLDLs resultando na diminuição da liberação dos ácidos graxos, redução dos níveis de LDL e hipertrigliceridemia (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2010).

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em pacientes com DHGNA é importante que alguns conceitos não sejam esquecidos: o diagnóstico precoce desta afecção ajuda a identificar indivíduos com maior risco de desenvolver síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Assim como, o seu prognóstico, principalmente diante de formas mais graves, como a esteato-hepatite com fibrose e cirrose, é mais frequente em pacientes com DHGNA com síndrome metabólica. Portanto, para a obtenção de um diagnóstico precoce da DHGNA, torna-se recomendável um *screening* por métodos de imagem preferencialmente não invasivos que permitam a detecção de formas iniciais da doença e adoção de medidas terapêuticas medicamentosas, alimentares e comportamentais a fim de reduzir as chances de sua evolução.

O presente estudo discorreu sobre a utilidade do diagnóstico ultrassonográfico na DHGNA. A Ultrassonografia, método não invasivo, pouco oneroso e de fácil acesso, associada a medidas antropométricas e bioquímicas na avaliação da esteatose hepática não alcoólica possibilitaram a sugestão de pacientes que poderiam ser selecionados para realização de métodos diagnósticos invasivos como a biópsia hepática.

9 CONCLUSÃO

A prevalência da DHGNA na população estudada em Aracaju foi de 29,1 %. Obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 foram os principais fatores de risco para DHGNA e os principais componentes da síndrome metabólica, sendo, separados ou em conjunto, índices preditores da gravidade da doença.

Ainda que a prevalência da DHGNA tenha sido maior no gênero masculino ficou evidenciando, no presente estudo, que se o homem estivesse nas mesmas condições das mulheres teria uma chance 82,2% menor de se encontrar a esteatose hepática não alcoólica.

As alterações do fígado observadas pela ecografia foram visualização de ecos finos do parênquima hepático com visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos; aumento difuso nos ecos finos com visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma e aumento importante dos ecos finos com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos, o que permitiu classificar a esteatose hepática em graus 1 (leve), 2 (moderado) e 3 (severo), sendo este método considerado uma boa opção para diagnóstico da DHGNA.

O aumento do IMC, da razão cintura-quadril, da idade e da renda aumentam as chances de se encontrar esteatose hepática não alcoólica em um indivíduo, sugerindo um rastreamento através de métodos de imagem não invasivos na tentativa de um diagnóstico precoce e adoção de estratégias terapêuticas.

O aumento dos triglicerídeos e diminuição do LDL aumentam as chances de se encontrar graus mais avançados da esteatose hepática não alcoólica, podendo sugerir critérios de seleção de pacientes para a biópsia do fígado.

REFERÊNCIAS

ABDELMALEK, M.F.; DIEHL, A. M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007. 91(6): 1125-49.

ADAMS, L.A.; LINDOR, K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17(11): 863-9.

ALBERT, K.G.; ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.; CLEEMAN, J.I.; DONATO, K.A. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.

ALVERO-CRUZ, J.R.; GÓMEZ, L.C.; RONCONI, M.; VÁZQUEZ, F.; MANZAÑIDO, J.P. La Bioimpedancia eléctrica como método de estimación corporal, normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de Medicina del deporte* 2001; 4(4): 167-74.

AMARAPURKAR, D.; KAMANI, P.; PATEL, N.; GUPTA, P.; KUMAR, P.; AGAL, S. *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann hepatol* 2007; 6(3): m161-3.

BAGHERI, L.K.; GHAFFARPASAND, F.; MAHMOODI, M.; LOTFI, M.; ZAMIRIA, N.; HEYDARI, S.T. *et al.* Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat. Mon* 2013; 13(5): e9248.

BAŞARANOĞLU, M.; ÖRMECI, N. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 127-32.

BEDOGNI, G.; MIGLIOLI, I.; MASUTTI, F.; TIRIBELLI, C.; MARCHESINI, G.; BELENTANI, S. Prevalence of and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease: the Dianysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42(1): 44-52.

BELLENTANI, S.; BEDOGNI, G.; MIGLIOLI, L.; TIRIBELLI, C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1087-93.

BOENTE, L.A.; COTRIM, H.P.; MATTEONI, L.A.; LEAL, R.A.; CAMPO, F.D.; SOARES, D. Importância da ultrassonografia no diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva (GED)* 2007; 26(1): S2.

BOYCE, C.J.; PICKHARDT, P.J.; KIM, D.H.; TAYLOR, A.J.; WINTER, T.C.; BRUCE, R.J. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(3): 623-8.

BRATICEVICI, C.F.; DINA, I.; PETRISOR, A.; TRIBUS, L.; NEGREANU, L.; CARSTOIU, C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4784-91.

BROWNING, J. D.; SZCZEPANIAK, I. S.; DOBBINS, R.; NUREMBERG, P.; HORTON, J.D.; COHEN, J. C. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1387-95.

BRUNT, E.M. What's in a name? *Hepatology* 2009; 50(3): 663-7.

BUGIANESI, E. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiac lipotoxicity: another piece of the puzzle. *Hepatology* 2008; 47: 2-4.

BURT, A.D.; MUTTON, A.; DAY, C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn pathol* 1998; 15: 246-58.

BYRNE, C.D.; OLUFADI, R.; BRUCE, K.D.; CAGAMPANG, F.R.; AHMED, M. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* 2009; 116(7): 539-64

CALDWELL, S.; IKURA, Y.; DIAS, D.; ISOMOTO, K.; YABU, A.; MOSKALUK, C. et al. Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol.* 2010; 53 (4): 719-23.

CASTERA, L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes metab* 2008; 34: 674-9.

CHARATCHAROENWITTHAYA, P.; LINDOR, K.D. Role of radiologic steatohepatitis. *Clin liver dis* 2007; 11: 37-54.

CHAVES, G.V.; PEREIRA, S.E.; SABOYA, C.J.; CORTES, C.; RAMALHO, R. Ultrassonografia e ressonância magnética: estudo comparativo no diagnóstico da esteatose em obesos grau III. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009; 55(1): 45-9.

CHEN, C.H.; HUANG, M.H.; YANG, J.C.; NIEN, C.K.; YANG, C.C.; YEH, Y.H. et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(8): 745-52.

CHEN, J.; TALWALKAR, J.A.; YIN, M.; GLASER, K.J.; SANDERSON, S.O.; EHMAN, R.L. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011; 259(3): 749-56.

CONCEIÇÃO, R.D.O.; CARVALHO, L.; PARISE, E.R. Elevada prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em executivos submetidos à revisão contínua de saúde. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva (GED)* 2007; 26: S83.

COTRIM, H. P. *Doença hepática gordurosa não alcoólica*. Programa de educação médica continuada da sociedade brasileira de hepatologia. 2006.

COTRIM, H.P.; PARISE, E.; LEITE, N.; OLIVEIRA, C.; MARTINELLI, A.; GALLIZI, J. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011; 10(1): 33-7.

CSAK, T.; GANZ, M.; PESPIA, J.; KODYS, K.; DOLGANIUC, A.; SZABO, G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54(1): 133-4.

DAY, C.P.; JAMES, O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.

DE LUSONG, M.A.; LABIO, E.; DAEZ, I.; GLÓRIA, V. Non –alcoholic fatty liver disease in the Philippines: comparable with other nations? *World J Gastroenterol* 2008; 14(6): 913-7.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: 2013-2014. Sociedade Brasileira de Diabetes. Organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 101(4), Supl. 1, out. 2013.

DIXON, W.T. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153: 189-94.

DONNELLY, K .L.; SMITH, C.I.; SCHWARZENBERG, S.J.; JESSURUN, J.; BOLDT, M.D.; PARKS, E.J. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1343-51.

DOOLEY, J. S.; LOK, A. S. F.; BURROUGHS, A. K.; HEATHCOTE, J. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Twelfth edition. 2011. By blackweel publishing ltd.

DYSON, J.K.; ANSTEE, Q.M.; MCPHERSON, S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology* 2014; 5: 211–8.

EKSTEDT, M.; FRANZEN, L.E.; MATHIESEN, U.L.; THORELIUS, L.; HOLMQVIST, M.; BODEMAR, G. *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865-73.

EVERHART, J.E.; BAMBHA, K.M. Fatty liver: think. *Hepatology* 2010; 51(5): 1491-3.

FABBRINI, E.; SULLIVAN, S.; KLEIN, S. Obesity and nonalcoholic fatty disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51(2): 679-89.

FARREL, G.C. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(Suppl 3): S105-18.

FRACANZANI, A.L.; VALENTI, L.; BUGIANESI, E.; ANDREOLETTI, M.; COLLI, A.; VANNI, E. *et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabete. *Hepatology* 2008; 48: 792-8.

FRAZESE, A.; VAJRO, P.; ARGENZIANO, A. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in na Italian population. *Dig dis sci* 1997; 42: 1428-32.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* Jun 1972; 18(6): 499-502.

GIGANTE, D.P.; MOURA, E.C.; SARDINHA, L.M.V. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública* 2009; 43(Supl 2): 83-9.

GUERRERO, R.; VEGA, G.L.; GRUNDY, S.M.; BROWNING, J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009; 49: 791-801.

GUPTE, P.; AMARAPURKAR, D.; AGAL, S.; BAIJAL, R.; KULSHRESTHA, P.; PRAMANIK, S. *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(8): 854-8.

HEGAZY, M.A.; ABDEL-RAHMAN, H.M.; EL-GAYAR, D.F.; AMIN, Y.H. Liver ultrasound is more sensitive in assessing the severity of nonalcoholic fatty liver disease with homeostasis model assessment-insulin resistance. *Egypt Liver J* 2012; 2: 41-6.

HUAN, D.R.S.; PITANGA, F. J.G.; LESSA, I. razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco cardiovascular elevado. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(6): 705-11.

HSIEH, S.D.; YOSHINAGA, H.; MUTO, T.; SAKURAI, Y.; KOSAKA, K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *International Journal of obesity and related metabolic disorders* 2000; 24: 358-62.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de orçamentos familiares (POF 2008-2009). *Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil*. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acesso em: 01 maio 2014.

IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Acesso em: 03 Nov. 2014.

JEONG, E.H.; JUN, D.W.; CHO, Y.K.; CHOE, Y.G.; RYU, S.; LEE, S.M. *et al.* Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clinical and molecular hepatology* 2013; 19: 266-72.

KAKIZAKI, S.; TAKIZAWA, D.; YAMAZAKI, Y.; NAKAJIMA, Y.; ICHIKAWA, T.; SATO, K. *et al.* Nonalcoholic fatty disease in Japanese patients with severe obesity who received laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery (LRYGB) in comparison to non-japanese patients. *J Gastroenterol* 2008; 43(1): 86-92.

KIM, H.; TAKSALI, S. E.; DUFOUR, S.; GOODMAN, T.R.; PETERSON, K.F. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three-point IDEAL. *Magn Reson Med* 2008; 59: 521-7.

KINTSCHER, U.; HARGE, M.; HESS, K.; FORYST-LUDWIG, A.; CLEMENZ, M.; WABITSCH, M. *et al.* Tlyphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler thromb vasc biol* 2008; 28: 1304-10.

KIROVSKI, G.; SCHACHERER, D.; WOBSE, H.; HUBER, H.; NIESSEN, C.; BEER, C. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and characteristics. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3(3): 202-10.

KOLLERITS, B.; COASSIN, S.; KIECHL, S.; HUNT, S.C.; PAULWEBER, B.; WILLEIT, J. *et al.* A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme values. *J med genet* 2010; 47(2): 116-9.

KOTRONEN, A.; JUURINEN, L.; HAKKARAINEN, A.; WESTERBACKA, J.; CORNER, A.; BERGHOLM, R. *et al.* Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese non diabetic subjects. *Diabetes care* 2008; 31(1): 165-9.

KURODA, H.; KAKISAKA, K.; KAMIYAMA, N.; OIKAWA, M.; SAWARA, K.; OIKAWA, K. Non- invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (29): 3889-3895.

LAZO, M.; CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 339-50.

LI, H.; WANG, Y.J.; TAN, K.; ZENG, L.; LIU, L.; LIU, F.J. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat dis int* 2009; 8(4): 377-82.

LI, Y.Y.; WANG, X.M.; ZHANG, Y.X.; OU, C.G. Ultrasonic elastography in clinical quantitative assessment of fatty liver. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4733-7.

LIMA, M.L.; MOURÃO, S.C.; DINIZ, M.T.; LEITE, V.H. HepTIC Histopathology of Patients with Morbid Obesity Submitted to Gastric Bypass. *Obes Surg* 2005; 15(5): 661-9.

LIU, Q.; BENGMARK, S.; QU, S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis* 2010; 9: 42.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F, MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. *Human kinetics books.* 1988; 1: 124.

LUPSOR, M.; BADEA, R. Imaging diagnosis and qualification of hepatic steatosis: Is it an accepted alternative to needle biopsy? *Romanian Journal of Gastroenterology.* Dec 2005. Vol 14. n 4, 419-425.

MATTEONI, C.A.; YOUNOSSI, Z.M.; GRAMLICH, T.; BOPARAI, N.; LIU, Y.C.; MCCULLOUGH, A.J. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S. ; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment insulin resistanse centrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

MAZHAR, S.M.; SHIEHMORTEZA, M.; SIRLIN, C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 135-40.

McPHERSON, S.; STEWART, S.F.; HENDERSON, E. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265–9.

MEHTA, S.R.; THOMAS, E.L.; BELL, J.D.; JOHNSTON, D.C.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 3476-83.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Álcool e figado. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva (GED)* 2011; 30(4): 152-62.

MIYAKE, T.; KUMAGI, T.; HIROOKA, M.; FURUKAWA, S.; KAWASAKI, K.; KOIZUMI, M. *et al*. Significance of exercise in nonalcoholic fatty liver disease in men: a community-based large cross-sectional study. *J Gastroenterol* 2014. [Epub ahead of print].

NAGA, C.; ZOBAIR, Y.; LAVINE, J.; DIEHL, A.M.; BRUNT, E.M.; CUSI, K. *et al*. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by The American gastroenterological association, American association for the study of liver diseases, and American College of gastroenterology. *Gastroenterology, American journal of gastroenterologyahepatology* 2012; 142: 1592-1609.

NAGLE, C.A.; KLETT, E.L.; COLEMAN, R.A. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S74-9.

NCEP-ATP III. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (2001) 2486–2497.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Nontriglyceride hepatic lipotoxicity: the new paradigm for the pathogenesis of NASH. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(1): 49-56.

NOVAKOVIC, T.; INIC KOSTIC, B.; MILINIC, S.; JOVICEVIC, L.; DZELETOVIC, G. Cardiovascular disease risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Pregl* 2013; 66(1): 24-31.

OMAGARI, K.; KADOKAWA, Y.; MASUDA, J.; EGAWA, I.; SAWA, T.; HAZAMA, H. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(10): 1098-105.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World Health Statistics 2012. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 10 maio 2014.

ONG, J.P.; YOUNOSSI, Z.M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin liver dis* 2007; 11(1): 1-16.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICAN DA SAÚDE. *Estratégia regional e plano de ação para um enfoque integrado da prevenção e controle das doenças crônicas*. Washington: OPAS; 2007.

PADOIN, A. V.; STAUB, H.L.; CHATKIN, J.M.; MORETTO, M.; MAGGIONNI, L.; RIZZOLLI, J. *et al.* Doença hepática não-alcoólica gordurosa e risco de cirrose. *Scientia médica* 2008; 18(4): 172-6.

PALMENTIERI, B.; DE SIO, I.; LA MURA, V.; MASARONE, M.; VECCHIONE, R.; BRUNO, S. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 485-9.

PAPANDREOU, D.; ROUSSO, I.; MAVROMICHALIS, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007; 26: 409-15.

PARK, S.H.; KIM, P.N.; KIM, K.W.; LEE, S.W.; YOON, S.E.; PARK, S.W. *et al.* Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donos: use CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239(1): 105-12.

PATELL, R.; DOSI, R.; JOSHI, H.; SHETH, S.; SHAH, P.; JASDANWALA, S. Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obesity. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(1): 62-6.

PINIDIYAPATHIRAGE, M.J.; DASSANAYAKE, A.S.; RAJINDRAJITH, S.; KALUBOWILA, U.; KATO, N.; WICKREMASINGHE, A.R.; DE SILVA, H.J. A doença hepática gordurosa não alcoólica em um, fisicamente ativo, população de baixa renda rural no Sri Lanka. *BMC* 2011; 24(4): 513.

POCOCK, S.J. The size of a clinical trial. In: POCOCK, S.J. *Clinical trials: a practical approach*. Chinchester: Jonh Wiley & Sons; 1983, p.123-41.

POSTIC, C.; GIRARD, J. Contribution of de novo fatty liver acid synthesis to hepatic esteatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 829-38.

PREISS, D.; SATTAR, N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(5): 14150.

REEDER, S. B.; RANALLO, F.; TAYLOR, A. J. CT and MRI for determining hepatic fat content. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: W 167; author reply W 168.

ROCHA, R.; COTRIM, H.P.; BITENCOURT, A.G.; BARBOSA, D.B.; SANTOS, A.S.; ALMEIDA, M. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol* 2009; 15(4): 473-7.

SAADEH, S.; YOUNOSSI, Z.M.; REMER, E.M. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.

SALGADO, A.; CARVALHO, L.; OLIVEIRA, A.C.; SANTOS, V.N.; VIEIRA, J.G.; PARISE, E.R. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq. Gastroenterol* 2010; 47(2): 165-9.

SCHILD, Z.; SANTOS, L.N.; ALVES, M.K. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2013; 59(2): 155-60.

SCHUCHMANN, S.; WEIGEL, C.; ALBRECHT, L. Non-invasive quantification of hepatic fat fraction by fast 1.0, 1.5 and 3.0 T MR imaging. *Eur J radiol* 2007; 62: 416-22.

SODER, R.B.; BALDISSEROTTO, M. Esteatose hepática na obesidade infantil: investigação por imagem. *Scientia médica* 2009; 19(4): 202-8.

SOUZA, N.P.P.; OLIVEIRA, M.R.M. O ambiente como elemento determinante da obesidade. *Rev. Simbio-Logias* 2008; 1(1): 159-62.

SPRINGER, F.; MACHANN, J.; CLAUSSEN, C.D.; SCHICK, F.; SCHWENZER, N.F. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1560-66.

TAVARES, T.B.; NUNES, S.M.; SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(3): 359-66.

TORRES, D.M.; HARRISSON, S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1682-98.

TORRUELLAS, C.; FRENCH, S.W.; MEDICI, V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11684-99.

VALLS, C.; IANNACCONER.; ALBA, E.; MURAKAMI, T.; HORI, M.; PASSARIELO, R et al. Fat in the liver: diagnosis and characterization. *Eur Radiol.* 2006; 16: 2292-308.

VALTUEÑA, S.; PELLEGRINI, N.; ARDIGO, D.; DEL RIO, D.; NUMEROSO, F.; SCAZZINA, F. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 136-42.

VAN GERMET, W.G.; ADANG, E.M.; GREVE, J.W.M.; SOETERS, P.B. Quality of life assessment of morbidly obese patients: effect of weight-reducing surgery. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 197-201.

VASQUES, A.C.J.; ROSADO, L.E.F.P.L.; ALFENAS, R.C.G.; GELONESE, B. Análise crítica do uso dos índices do homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina a capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq bras endocrinol metab* 2008; 52(1): 32-9.

VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment pharmacol ther* 2011; 34(3): 274-85.

WAGENKNECHT, L.E.; PALMER, N.D.; BOWDEN, D.W.; ROTTER, J.I.; NORRIS, J.M.; ZIEGLER, J. *et al*. Association of PNPLA3 with non-alcoholic fatty liver disease in a minority cohort: the insulin resistance atherosclerosis family study. *Liver int*. 2011; 31 (3); 412-6.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: 1995.

WILLIAMS, C.D.; STENGEL, J.; ASIKE, M. I.; TORRES, D.M.; SHAW, J.; CONTRERAS, M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 124-31.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIAS NETO, J.R.; ASSAD, M.H.; ROCHA, V.Z.; SPOSITO, A.C. *et al*. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose. *Arq bras card* 2013; 101(4) supl1: 1-20.

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; MINOKOSHI, Y.; WAKI, H.; UCHIDA, S.; YAMASHITA, S. *et al*. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat med* 2002; 8: 1288-95

YOUNOSSI, Z.Z. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*.2008; 28:2-12.

ZAMORA-ALVIZO, E.L.; GOMEZ-GOMEZ, C.; MUÑOZ-ESPINOSA, L.; MARTÍNEZ-LAZCANO, F.; RAMÍREZ-ARANDA, J.; RODRÍGUEZ-GARZA, C.Y. Prevalência de esteatohepatitis no alcoólica em pacientes com síndrome metabólico. *Aten Fam* 2013; 20(1): 16-20.

10 ARTIGO 1

Artigo submetido à Revista Saúde e Sociedade no dia 30/10/2014.

COMPOSIÇÃO CORPÓREA E FATORES SOCIOECONÔMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA

BODY COMPOSITION AND SOCIOECONOMIC FACTORS IN PATIENTS WITH HEPATIC STEATOSIS NONALCOHOLIC

Josilda Ferreira Cruz – Médica, acadêmica do Mestrado em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: josildaacruz@gmail.com. Participou realizando os exames de ultrassonografia, redigindo o artigo e na revisão final.

Mário Augusto Ferreira Cruz – Acadêmico de Medicina da Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: m.gutocruz@gmail.com. Participou tabulando os dados, realizando a fundamentação teórica, na redação e revisão do texto final.

Demetrius Silva de Santana – Médico, Secretaria Municipal de Saúde de Aracaju. Rua Sergipe, 1310, CEP 49075-540, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: demetrius468@gmail.com. Participou na tabulação dos dados e na análise estatística.

Thaisa de Fátima Almeida Rocha - Médica, Secretaria Municipal de Saúde de Aracaju. Rua Sergipe, 1310, CEP 49075-540, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: isarocha21@yahoo.co.uk. Participou na tabulação dos dados e na análise estatística.

Marcelo Augusto Ferreira Cruz – Fisioterapeuta, Educador Físico, Oficina dos pés. Rua Professor Roberto Queiroz, 60, CEP 49025-650, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: marceloacruz@gmail.com. Participou ativamente do trabalho na coleta de dados, realizando o exame de bioimpedância.

Cristiane Costa da Cunha Oliveira – Doutora em Saúde coletiva, Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: criscunhaoliva@yahoo.com.br. Participou na confecção do artigo e na revisão.

Sônia Oliveira Lima – Médica, doutora em medicina, Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: sonia.sol@ibest.com.br. Participou na supervisão do trabalho e na revisão final do artigo.

Correspondência: Josilda Ferreira Cruz - Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. josildaacruz@gmail.com.

Resumo: O estudo objetivou avaliar a associação de componentes da composição corpórea (índice de massa corpórea – IMC, circunferência da cintura, metabolismo basal, percentual de gordura, peso gordo, percentual livre de gordura e peso magro) com gênero, idade, renda e escolaridade em pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica. Estudo descritivo tipo *survey*, não experimental, com abordagem analítica quantitativa. Os dados foram coletados em quatro serviços em Aracaju-SE através do exame de ultrassonografia abdominal e da bioimpedanciometria segmentada. A significância foi $p < 0,05$. Foi utilizado o programa SPSS® 22.0. Amostra de 114 pacientes com esteatose hepática não alcoólica. Destes, 70,1% eram mulheres. A média de idade de foi 46,2 (DP=8,3) e apenas 11,4% apresentavam IMC normal. A média de IMC foi 30,4 (DP=5,3), circunferência da cintura 100,2cm (DP=12,4), percentual de gordura 37,97% (DP=7,9), metabolismo basal 1451,9Kcal (DP=252,5), peso gordo 31,0Kg (DP=10,3), percentual livre de gordura 61,8% (DP=8,3) e peso magro 50,0Kg (DP=11,8). Foi encontrada diferença estatística em diversas variáveis em relação ao gênero e a idade. Entretanto, não foi encontrada diferença significativamente estatística com relação à escolaridade e a renda. Ficaram evidentes alterações na composição corpórea em ambos os sexos e nas diferentes faixas etárias nos portadores esteatose hepática não alcoólica, o componente hepático da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Fígado Gorduroso; Composição corporal; Fatores socioeconômicos

Abstract: The study aimed to evaluate the association of components of body composition (body mass index - BMI, waist circumference, basal metabolism, body fat percentage, fat weight, fat free percentage and lean weight) with gender, age, income and schooling in patients with hepatic steatosis nonalcoholic. Descriptive, non-experimental and survey study, with analytical quantitative approach. Data were collected in four referral centers in Aracaju-SE through examination of abdominal ultrasonography and targeted bioelectrical impedance.

The significance was $p < 0.05$. It was used SPSS 22.0 software. A sample of 114 patients with hepatic steatosis nonalcoholic was collected. Of these, 70.1% were women. The mean age was 46.2 (SD = 8.3), only 11.4% had normal BMI. The mean BMI was 30.4 (SD = 5.3), waist circumference 100,2cm (SD = 12.4), fat percentage 37.97% (SD = 7.9), basal metabolism 1451,9Kcal (SD = 252.5), fat weight 31,0Kg (SD = 10.3), fat free percentage 61.8% (SD = 8.3) and lean weight 50,0Kg (SD = 11.8). Statistical difference in several variables in relation to gender and age was found. However, it was not found statistically significant differences with respect to education and income. Body composition changes were obvious both sexes and in different age groups in patients with hepatic steatosis nonalcoholic, the hepatic component of the metabolic syndrome.

Key words: Fatty liver; Body composition; Socioeconomic factors

INTRODUÇÃO

A esteatose hepática não alcoólica é definida como acúmulo de gordura que excede 5% do peso do fígado, sendo o componente mais simples da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), a causa mais comum de doença crônica do fígado podendo evoluir para esteatohepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular (Ahmed e col., 2010; Santos e Cotrim, 2006).

Fatores como a obesidade, a resistência insulínica, dislipidemia e outros componentes da síndrome metabólica veem favorecendo um crescente aumento da prevalência da esteatose hepática em todo o mundo, tornando assim cada vez mais o fígado susceptível, modificando seu padrão de resposta e favorecendo o agravamento ou surgimento de lesões hepáticas. Desta forma, a DHGNA vem sendo considerada a representação hepática da síndrome metabólica (Kwon e col., 2012; Stepanova e col., 2010; Marchesini e col., 2003).

A obesidade é caracterizada por excesso de tecido adiposo e a distribuição no corpo ocorre de forma irregular, concentrando-se de forma predominante no tronco, especialmente na região abdominal (Yi e Kansagra, 2014). A obesidade central é um componente importante da síndrome metabólica, refletindo o fato de que a prevalência da síndrome é impulsionada pela forte relação entre a circunferência da cintura e o aumento da adiposidade (Eckel, 2008; Pattel e col., 2014). Embora a obesidade esteja associada a diversas doenças, é o excesso de gordura corporal, ou seja, massa gorda, que se caracteriza como um fator importante para a evolução da mesma. Identificar as pessoas com excesso de massa gorda tornou-se peça chave para formar estratégias de prevenção e aprimorar intervenções específicas. O índice de massa corporal (IMC) tem sido utilizado para classificar obesidade

e sobrepeso, porém a simplicidade desta abordagem não fornece informações sobre o percentual de gordura e massa muscular (Volgyi e col., 2008).

A taxa de metabolismo basal (TMB) é utilizada para determinar a necessidade energética de indivíduos e grupos populacionais e para expressar o nível de atividade física. TMB depende da idade, sexo, quantidade de massa corporal, gordura corporal, frequência cardíaca, níveis plasmáticos de insulina, sendo influenciada principalmente pela massa magra (Francischi e col., 2001; Wahrlich e Anjos, 2001).

A ultrassonografia abdominal é uma boa opção para o diagnóstico da esteatose hepática não alcoólica por ser um método simples, que não utiliza radiação ionizante, pouco oneroso, mais acessível e sem efeitos colaterais (Boente e col., 2007). E a bioimpedância, ou impedância bioelétrica, é um excelente método para medição da composição corpórea através de diversos parâmetros, como peso, altura, metabolismo basal, peso gordo, peso magro e percentual livre de gordura (Alvero-Cruz e col., 2001).

O objetivo do presente estudo é avaliar a composição corpórea em pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada por ultrassonografia abdominal de rotina e a sua associação com aspectos socioeconômicos, traçando o perfil da população com esta enfermidade.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo tipo *survey*, não experimental, com abordagem analítica quantitativa, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes, com número 010513.

Os dados foram coletados em quatro centros de ultrassonografia do município de Aracaju no período de julho de 2013 a julho de 2014. Os exames foram realizados pelo mesmo médico, com experiência em diagnóstico de esteatose hepática. Os aparelhos utilizados são similares, com boa resolução. Foram utilizados os seguintes aparelhos: PHILLIPS (modelo ENVISION, HD 7 ou HD 15), GE (modelo VOLUSON 730 Pro), TOSHIBA (modelo NEMIO 17), TOSHIBA (modelo NEMIO XG SSA 580 A) e PHILLIPS (modelo ENVISION C HD). O exame de bioimpedância foi realizado aparelho da marca inbody 230 tetra polar.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos de 18 a 60 anos de idade, encaminhados para realização de ultrassonografia abdominal de rotina nos centros referidos com diagnóstico de esteatose hepática após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esses responderam ao questionário, com dados sociodemográficos,

em seguida realizavam exames de ultrassonografia e bioimpedância. Os fatores de exclusão foram: não apresentarem esteatose hepática à ultrassonografia, portadores de hepatocarcinomas ou outras neoplasias malignas, portadores de hepatopatias prévias (como exemplo a hepatite) e consumo de álcool $\geq 40\text{g/dia}$. A amostra totalizou 114 pacientes.

As variáveis analisadas foram o índice de massa corporal (kg/m^2), circunferência da cintura (cm), metabolismo basal (kcal), percentual de gordura (%), peso gordo (kg), percentual livre de gordura (%) e peso magro (kg).

Procedimentos de coleta de dados

1ª ETAPA: Exame de ultrassonografia

O exame de ultrassonografia foi realizado com transdutor convexo, dinâmico (com formação da imagem contínua e automática), de frequência de 3,75MHZ. O preparo do paciente consistiu em jejum de no mínimo 6 horas e uso de antiflatulento. No exame ultrassonográfico foram obtidas: dimensões do fígado, características da borda, ecotextura do parênquima e classificação da gordura hepática em graus segundo critério usado por Saadeh e colaboradores (2002). O grau 1 é caracterizado pela visualização de ecos finos do parênquima hepático com visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos, o grau 2 é caracterizada com aumento difuso nos ecos finos com visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma e o grau 3 caracterizada com aumento importante dos ecos finos e com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos.

2ª ETAPA: Exame de bioimpedância

Os pacientes com esteatose hepática diagnosticados pela ultrassonografia do abdome foram submetidos a um segundo momento, que consistiu na realização de exame de bioimpedância e aferição da circunferência da cintura. A bioimpedância é um método que se baseia no princípio de que os tecidos magros são melhores condutores que os tecidos gordos, e que a gordura corporal não contém água, esta será, por isso, resistente a corrente elétrica. Os eletrodos são colocados nas mãos e/ou pés com uma pequena corrente passando para medir a resistência entre os eletrodos. A bioimpedância proporciona uma avaliação da composição corporal, através da mensuração de diversos parâmetros (Alvero-Cruz e col., 2001). Os utilizados no presente trabalho foram peso, altura, metabolismo basal, peso gordo, peso magro, percentual de gordura e percentual livre de gordura.

O exame de bioimpedância teve uma padronização a ser seguida com todos os avaliados, a fim de minimizar os erros de mensuração. Os procedimentos pré-bioimpedância foram: retirar objetos de metal presos ao corpo de todos os avaliados; suspender uso de

medicamentos diuréticos por no mínimo 24 horas que antecedem o exame; evitar consumo de bebida e comida até 4 horas antes de ser realizada a avaliação; realizar exame sempre com paciente em repouso, suspensão da prática de exercício físico nas 8 horas que antecedem o exame e retirar, se possível, medicamentos que cursem com retenção hídrica durante as 24 horas que antecedem o exame (Kyle e col., 2004).

Os dados de peso e altura foram utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio da fórmula $IMC = \text{peso (kg)}/\text{altura (cm)}^2$, e classificado de acordo com os valores apresentados na Quadro 1.

Quadro 1: Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC)

| IMC (kg/m ²) | CLASSIFICAÇÃO |
|--------------------------|---------------------------|
| < 18,5 | Baixo peso |
| 18,5-24,9 | Peso Ideal |
| 25-29,9 | Sobrepeso |
| 30-34,9 | Obesidade Grau I (leve) |
| 35-39,9 | Obesidade II (moderada) |
| > 40 | Obesidade grau III(grave) |

Fonte: Associação Brasileira de Estudos em Obesidade

Análise Estatística

Para cada variável, gênero, idade, escolaridade e renda, os valores de IMC, circunferência da cintura, metabolismo basal, percentual de gordura, peso gordo, percentual livre de gordura e peso magro foram agrupados e comparados. O teste t foi executado para as comparações entre grupos formados utilizando-se sexo e idade. A análise de variância foi executada para as comparações entre grupos formados utilizando-se escolaridade e renda; não foi necessário realizar pós-testes. Os valores estão expressos em média e desvio padrão da média. A significância estatística foi estipulada em 5% ($p < 0,05$). Para todas as análises, foi utilizado o programa SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 22.0).

RESULTADOS

Do total de 114 indivíduos portadores de esteatose hepática não alcoólica, observou-se que 80 (70,1%) eram mulheres e 34 (29,9%) homens. A média de idade nos portadores de esteatose foi 46,2 anos (DP = 8,3) e IC 95% [44,6; 47,7].

Ao avaliar o IMC de acordo com os valores estabelecidos pela Organização Mundial de saúde, observou-se que apenas 13 (11,4%) apresentaram valor normal, 44 (38,6%) apresentaram sobrepeso, 32 (28%) apresentaram obesidade grau I, 20 (17,6%) obesidade grau II e 5 (4,4%) obesidade grau III. A média de IMC da amostra foi 30,4 kg/m² (DP = 5,3) e IC 95% [29,7; 31,7].

A circunferência da cintura apresentou média de 100,2 cm (DP = 12,4) e IC 95% [97,8; 102,5]. O metabolismo basal apresentou uma média de 1451,9 Kcal (DP = 252,5) e IC 95% [1404,1; 1499,7]. A média do percentual de gordura dos avaliados foi de 37,97 % (DP = 7,9) e IC 95% [36,4; 39,4] e peso gordo com média de 31,0 kg (DP = 10,3) e IC 95% [29,1; 32,9]. O percentual livre de gordura apresentou média de 61,8 % (DP = 8,3) e IC 95% [60,3; 63,4]. Enquanto que o peso magro apresentou média de 50,0 kg (DP = 11,8) e IC 95% [47,8; 52,2].

Os valores de peso gordo e IMC não apresentaram diferença estatística entre os gêneros. Em relação à idade, os indivíduos foram divididos em dois grupos: entre 18 e 39 anos e com 40 anos ou mais. Vinte e quatro (21%) tinham idade entre 18 e 39 anos e noventa (79%) tinham idade igual ou superior a 40 anos. As variáveis percentual de gordura e percentual livre de gordura não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de idade.

Em relação à escolaridade, 49 pacientes eram analfabetos ou possuíam o primeiro grau (43%), 34 segundo grau (29,8%) e 31 terceiro grau (27,2%). A associação entre as variáveis e a escolaridade não foi estatisticamente significativa.

Em relação à renda, 31 portadores de esteatose não tinham renda (27,2%), 31 (27,2%) recebiam um salário ou o bolsa família, 43 (37,7%) recebiam dois a quatro salários e 9 (7,9%) recebiam cinco ou mais salários. A associação entre as variáveis e a renda não foi estatisticamente significativa.

Os valores comparados entre os gêneros, as idades, a renda e a escolaridade são apresentados nas Tabelas 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

Tabela 1. Comparação das médias das variáveis de composição corpórea de acordo com o gênero

| Variáveis de composição corpórea | Gênero | | Diferença da média entre os gêneros IC 95% | P |
|------------------------------------|-----------------|------------------|---|----------------|
| | Feminino | Masculino | | |
| Metabolismo basal | 1318,4 (109,8)* | 1766,15 (230,7)* | -447,73 (-531,5 a -364)** | 0,000** |
| Percentual de gordura | 41,24 (6,6)* | 30,3 (5,3)* | 10,9 (8,4 a 13,5) | 0,000 |
| Peso gordo | 31,9 (10,5)* | 28,9 (9,8)* | 3 (-1,2 a 7,2) | 0,157 |
| Percentual livre de gordura | 58,5 (7,04)* | 69,7 (5,3)* | -11,2 (-13,9 a -8,5) | 0,000 |
| Peso magro | 43,9 (5,05)* | 64,35 (10,9)* | -20,5 (-24,4 a -16,5)** | 0,000** |
| IMC | 30,3 (5,44)* | 31,6 (4,9)* | -1,3 (-3,4 a 0,8) | 0,239 |
| Circunferência da cintura | 97,8 (12,4)* | 105,7 (10,9)* | -7,9 (-12,8 a -3) | 0,002 |

* Valores apresentados em média e desvio padrão; ** Valores calculados considerando variâncias desiguais, de acordo com o Teste de Levene.

Tabela 2. Comparação das médias das variáveis de composição corpórea de acordo com a idade

| Variáveis de composição corpórea | Idade (anos) | | Diferença da média entre os gêneros IC 95% | P |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|---|--------------|
| | 18 a 39 | 40 ou mais | | |
| Metabolismo basal | 1558,8 (301,7)* | 1423,4 (238,2)* | -135,3 (20,35 a 250,3) | 0,021 |
| Percentual de | 39,1 (8,25)* | 37,6 (8)* | 1,4 | 0,435 |

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------|--------------|--|----------------------|----------------|
| gordura | | | | (-2,2 a 5,1) | |
| Peso gordo | 36,7 (13,2)* | 29,5 (8,9)* | | 7,1 (1,3 a 13)** | 0,018** |
| Percentual livre de gordura | 60,9 (8,25)* | 62,1 (8,3)* | | -1,2 (-5 a 2,6) | 0,528 |
| Peso magro | 54,8 (14)* | 48,7 (11)* | | 6,1 (0,8 a 11,4) | 0,024 |
| IMC | 33,6 (7,1)* | 29,9 (4,4)* | | 3,7 (0,5 a 6,8)** | 0,022** |
| Circunferência da cintura | 105,4 (16,8)* | 98,8 (10,7)* | | 6,6 (-0,8 a 14)** | 0,079** |

* Valores apresentados em média e desvio padrão; ** Valores calculados considerando variâncias desiguais, de acordo com o Teste de Levene.

Tabela 3. Comparação das médias das variáveis de composição corpórea de acordo com a renda

| Variáveis de composição corpórea | Renda | | | | P |
|------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|--------------------|-------|
| | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | Grupo 4 | |
| Metabolismo basal | 1375,1 (188,5)* | 1468,2 (229)* | 1480,3 (297,8)* | 1524,9 (327,1)* | 0,254 |
| Percentual de gordura | 40,7 (6,1)* | 37,7 (8,7)* | 36,4 (8,1)* | 36,7 (9)* | 0,330 |
| Peso gordo | 32,8 (10,76)* | 31,5 (10,9)* | 29,4 (9,8)* | 30,8 (9,6)* | 0,726 |
| Percentual livre de gordura | 58,6 (7,4)* | 62,3 (8,7)* | 63,5 (8,1)* | 63,2 (9)* | 0,240 |
| Peso magro | 46,6 (8,7)* | 50,6 (10,6)* | 51,2 (13,7)* | 53,5 (15,1)* | 0,256 |
| IMC | 31,4 (5,6)* | 31,3 (5,3)* | 29,8 (5)* | 30,1 (5,3)* | 0,772 |
| Circunferência da cintura | 100,2 (11,7)* | 102,9 (13)* | 98 (12,3)* | 98 (14,4)* | 0,603 |

Grupo 1: nenhuma renda

Grupo 2: 1 salário ou bolsa família

Grupo 3: 2 a 4 salários

Grupo 4: 5 ou mais salários

* Valores apresentados em média e desvio padrão

Tabela 4- Comparação das médias das variáveis de composição corpórea de acordo com a Escolaridade

| Variáveis de composição corpórea | Escolaridade | | | P |
|------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-------|
| | Analfabeto e 1º grau | 2º grau | Nível superior | |
| Metabolismo basal | 1430,3 (216,4)* | 1507,5 (317,1)* | 1425,2 (243,3)* | 0,361 |
| Percentual de gordura | 37,9 (8,1)* | 36,6 (7,7)* | 39,5 (8)* | 0,274 |
| Peso gordo | 30,4 (9,7)* | 31 (12)* | 32 (9,6)* | 0,797 |
| Percentual livre de gordura | 61,7 (8,9)* | 63,3 (7,7)* | 60,5 (8)* | 0,305 |
| Peso magro | 49 (10)* | 52,6 (14,7)* | 48,6 (11,1)* | 0,315 |
| IMC | 30,8 (4,6)* | 30,5 (6,4)* | 30,6 (5)* | 0,973 |
| Circunferência da cintura | 100,8 (10,5)* | 101,4 (16)* | 97,9 (10,8)* | 0,467 |

* Valores apresentados em média e desvio padrão

DISCUSSÃO

A maior frequência de esteatose hepática não alcoólica no sexo feminino no presente estudo parece estar relacionada à maior prevalência de obesidade neste gênero, dados mostrados pela OMS em 2008, de que 10% dos homens e 14% das mulheres no mundo eram obesos. A OMS concluiu também que em todas as regiões do mundo, as mulheres

eram mais propensas a serem obesas do que homens (Organização Mundial de Saúde, 2012). Além disso, existe uma maior procura das mulheres aos serviços de saúde.

A prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas nos últimos anos, estima-se que mais de um bilhão de pessoas no mundo estejam acima do peso, das quais 312 milhões são obesos (Organização Mundial de Saúde, 2012; Organização Mundial de Saúde, 2014). No Brasil, estima-se que 40% da população adulta apresentam algum grau de sobrepeso ou obesidade. Atualmente, a obesidade é um importante problema de saúde pública mundial, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010). Em 2008, 35% dos adultos com idade acima de 20 anos estavam com sobrepeso. Verifica-se, na região das Américas, os maiores índices de sobrepeso e obesidade (62% para sobrepeso e 26% para obesidade), enquanto que o sudeste asiático apresenta os menores índices (14% para sobrepeso e 3% para obesidade) (Organização Mundial de Saúde, 2012). Neste estudo a faixa etária mais jovem apresentou uma significativa maior média de IMC quando comparados aos indivíduos mais idosos. Isso pode refletir, por parte do idoso, uma maior atenção à sua saúde, com adoção de hábitos de vida mais saudáveis e prevenção de doenças relacionadas à obesidade.

Rocha e colaboradores (2005) sugeriram que medir o IMC é útil na avaliação dos pacientes com DHGNA e Novakovic e colaboradores (2013) mostraram que os valores de IMC foram significativamente maiores em pacientes portadores de síndrome metabólica com esteatose hepática do que nos pacientes com síndrome metabólica sem esteatose.

Patell e colaboradores (2014) analisaram 60 pacientes obesos e dividiram em dois grupos, sendo o grupo A com os portadores de DHGNA e o grupo B com os indivíduos sem esta doença. Em relação ao gênero, eles encontraram uma relação dos gêneros feminino:masculino de 2:1 no grupo A e de 3:1 no grupo B. O IMC no grupo A teve como média 35,15 (DP = 4,20) e o grupo B 33,54 (DP = 4,19). Esse estudo confirmou que a presença da obesidade é um fator de risco para DHGNA.

Além do IMC, o percentual de gordura corporal e outros índices são comumente utilizados para a avaliação da obesidade. Estudos de base comunitária têm relatado relações positivas entre estes índices relacionados à obesidade, tanto em adultos quanto crianças (Sorof e Daniels, 2002; Taylor e col., 1998; He e col., 2000). Para esta avaliação, a bioimpedância vem ganhando aceitabilidade na prática clínica, sendo altamente eficaz e de fácil utilização, permitindo avaliar a massa adiposa e a massa de tecidos magros, substituindo com vantagem o método de somatório da medida da espessura das pregas cutâneas que possui grande variabilidade inter e intraexaminador (Domini e col., 2013). Os resultados de

composição corporal por bioimpedância são consistentes e auxiliam na monitorização da perda de peso e modificação da massa de gordura e da massa magra (Leal e col., 2011).

Um percentual de gordura $\geq 25\%$ em homens e $\geq 32\%$ em mulheres são considerados de alto risco para desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade (Heyward e Stolarczyk, 2000). O presente estudo obteve média de percentual de gordura corporal de 41,24% (DP=6,6) em mulheres e de 30,3% (DP=5,3) em homens, representando um alto risco para desenvolvimento destas doenças. Vale ressaltar a diferença significativa entre as médias de homens e mulheres, podendo ser explicado pelas influências hormonais. Em relação às outras variáveis, os mais jovens apresentaram uma maior média de percentual de gordura, bem como os que referiam não ter renda e os com nível superior, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa. O aumento do percentual de gordura corporal também se associa com o aumento da mortalidade e estabelece risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica (Zhu e col., 2003; Mota e col., 2011). Estudo de Azevedo e colaboradores (2014) em Recife encontrou prevalência de 30% de percentual de gordura na faixa de risco nos funcionários de uma Universidade.

A taxa metabólica basal (TMB) constitui de 60 a 75% do gasto energético diário e está associado com a manutenção da maioria das funções. O restante do gasto energético diário vem do efeito térmico alimentar (10%) e do efeito térmico da atividade física (15 a 30%). Este gasto energético diário influencia diretamente na composição corporal (Schneider e Meyer, 2007). Uma TMB baixa pode ocasionar o acúmulo de gordura corporal e uma maior predisposição a doenças. Existem evidências na literatura, sobre uma relação inversa entre o gasto energético por prática sistematizada e regular de atividade física e o acúmulo de gordura, verificando assim excelentes resultados desta atividade no auxílio da redução do peso e no percentual de gordura, podendo ajudar no aumento da massa magra, além de melhorias sobre os aspectos metabólicos (Frainer e col., 2008). No presente estudo a TMB foi significativamente menor em indivíduos do sexo feminino e em indivíduos mais idosos o que pode contribuir para o maior número de obesos nesses grupos.

Apesar do presente estudo não ter encontrado diferença estatisticamente significante entre as variáveis de composição corpórea e escolaridade e renda, o estudo brasileiro de Lins e colaboradores (2013) mostrou que mesmo em uma população de baixa renda, um maior nível de escolaridade tem impacto na prevenção da obesidade e nas escolhas alimentares. Estudos já mostraram tendência da relação de grande percentual de obesos com baixa escolaridade (Monteiro e col., 2003).

A obesidade abdominal avaliada pela circunferência da cintura (CC) está relacionada a um risco maior de mortalidade, portanto deve-se incluir a medida da CC como componente básico de avaliação de obesidade e de doença metabólica associada (Meller e col., 2014).

CONCLUSÃO

O presente estudo observou uma maior frequência de esteatose hepática não alcoólica em indivíduos do sexo feminino, sendo explicado pela maior prevalência de obesidade nesse gênero. A média de IMC foi 30,4 e apenas 11,4% da amostra não tinham IMC elevado. Não foi identificada associação significativa entre os valores de IMC com o gênero. O percentual de gordura corporal apresentou média de 37,9% sendo considerado elevado e de risco para desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, como a esteatose hepática não alcoólica. Desta forma, ficou evidenciado a associação entre os componentes da composição corpórea em pacientes com esteatose hepática não alcoólica e variáveis sociodemográficas, onde gênero e idade possuíram potencial significativo maior. Sugere-se a realização de outros estudos com novos indicadores antropométricos como a relação cintura-quadril, relação cintura-estatura, índice de conicidade, produto de acumulação lipídica e índice de adiposidade visceral na tentativa de caracterização de novos perfis populacionais mais vulneráveis a doenças relacionadas à obesidade, como a esteatose hepática não alcoólica, para adoção de estratégias preventivas incluindo a prática de exercícios físicos regulares e orientação nutricional.

REFERÊNCIAS

AHMED, M. H.; ABU, E. O.; BYRNE, C. D. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? *Prim Care Diabetes*, Reino Unido, v. 4, n. 3, p. 129-37, 2010.

ALVERO-CRUZ J. R. et al. La Bioimpedancia eléctrica como método de estimación corporal, normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de Medicina del deporte*, Andaluzia, v. 4, n. 4, p. 167-74, 2001.

AZEVEDO, E. C. C. et al. Consumo alimentar de risco e proteção para as doenças crônicas não transmissíveis e sua associação com a gordura corporal: um estudo com funcionários da área de saúde de uma universidade pública de Recife (PE), Brasil. *Cien Saude Colet*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1612-22, 2014.

BOENTE, L. et al. A. Importância da ultrassonografia no diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva (GED)*, São Paulo, v. 26, n. 1, Supl 2, 2007.

DOMINI, L. M. et al. How to estimate fat mass in overweight and obese [subjects](#). *International Journal of Endocrinol*, Nova Iorque, v. 1, p. 1-9, 2013.

ECKEL, H. R. The Metabolic Syndrome. 17th ed. Chapter 236. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci, Braunwald, Kasper, Hongo, Jameson, Loscalzo, eds. *New York: McGraw-Hill*; 2008. pp. 1509-14.

FRAINER, D. E.; ADAMI, F.; VASCONCELOS, F. A. Systematic review about methods of energy expenditure and energy intake in children and adolescents. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.*, Santa Catarina, v. 10, n. 2, p. 197-205, 2008.

FRANCISCHI, P. R.; PEREIRA, O. L.; JÚNIOR, L. H. A. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. *Rev. paul. Educ. Fís.*, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 117-40, 2001.

HE, Q. et al. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. *Hypertension*, Texas, v. 36, p. 165-70, 2000.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Composição Corporal e Atletas. Avaliação da Composição Corporal Aplicada. São Paulo: Manole, p. 159-71, 2000.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares (POF 2008-2009). *Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil*. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acesso em: 01 maio 2014.

KWON, Y. M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol*, Maryland, v. 107, p. 1852-58, 2012.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, Filadélfia, v. 23, p. 1430-53, 2004.

LEAL, A. A. Et al. Bioimpedance Analysis: Should it be Used in Morbid Obesity? *Am J Hum Biol*, Massachusetts, v. 23, n. 3, p. 420-2, 2011.

LINS, A. P. M. et al. Alimentação saudável, escolaridade e excesso de peso entre mulheres de baixa renda. *Cien Saude Colet*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 357-66, 2013.

MARCHESINI, G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, Maryland, v. 37, p. 917-23, 2003.

MELLER, F. O. et al. Associação entre circunferência da cintura e índice de massa corporal de mulheres brasileiras: PNDS 2006. *Cien Saude Colet*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 75-81, 2014.

MONTEIRO, C. A.; CONDE, W. L.; CASTRO, I. R. R. A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975 1997). *Cad Saude Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 65-75, 2003.

MOTA, J. F. et al. Indicadores antropométricos como marcadores de risco para anormalidades metabólicas. *Cien Saude Colet*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 9, p. 3901-08, 2011.

NOVAKOVIC, T. et al. Cardiovascular disease risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Pregl*, Sérvia, v. 66, n. 1, p. 24-31, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation, Geneva: WHO Technical Report Series 894. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em: 02 maio 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World Health Statistics 2012. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 10 maio 2014.

PATELL, R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obesity. [J Clin Diagn Res](#), Delhi, v. 8, n. 1, p. 62-6, 2014.

ROCHA, R. et al. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet*, Londres, v. 18, n. 5, p. 365-70, 2005.

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, Michigan, v. 123, p. 745-50, 2002.

SANTOS, R. R.; COTRIM, H. P. Relevância das medidas antropométricas na avaliação de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 229-32, 2006.

SCHNEIDER, P.; MEYER, F. O Papel do Exercício Físico na Composição Corporal e na Taxa Metabólica Basal de Meninos Adolescentes Obesos. *R. bras. Ci e Mov*, Distrito Federal, v. 15, n. 1, p. 101-7, 2007.

SOROF, J.; DANIELS, S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*, Texas, v. 40, p. 441-47, 2002.

STEPANOVA, M.; RAFIQ, N.; YOUNOSS, I. Z. M. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population –based study. *Gut*, Londres, v. 59, p. 1410-5, 2010.

TAYLOR, R. W. Body mass index, waist girth, and waist-to-hip ratio as indexes of total and regional adiposity in women: evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr*, Maryland, v. 67, p. 44-9, 1998.

VOLGYI, E. et al. Assessing Body Composition with DXA and Bioimpedance: Effects of Obesity, Physical Activity and Age. *Obesity Surgery*, Maryland, v. 16, p. 700-5, 2008.

WAHRLICH, V.; ANJOS, L. A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão de literatura. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 801-17, 2001.

YI, [S. S.](#); [KANSAGRA, S. M.](#) Associations of sodium intake with obesity, body mass index, waist circumference, and weight. [Am J Prev Med, Michigan, v. 46, n. 6, p. 53-5, 2014.](#)

ZHU, S. et al. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Am J Clin Nutr*, Texas, v. 78, n. 2, p. 228-35, 2003.

11 ARTIGO 2

Artigo submetido à revista Radiologia Brasileira.

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM ARACAJU-SE

SONOGRAPHIC EVALUATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH FATTY LIVER DISEASE NONALCOHOLIC IN ARACAJU-SE

Josilda Ferreira Cruz - JF cruz - Médica, acadêmica do Mestrado em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: josildafcruz@gmail.com.

Mário Augusto Ferreira Cruz – MAF Cruz - Acadêmico de Medicina da Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: m.gutocruz@gmail.com.

José Machado Neto – J Machado Neto - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Avenida Marechal Rondon s/n, CEP 49100-000, São Cristovão, Sergipe, Brasil. E-mail: machado.jmn@live.com.

Demetrius Silva de Santana – DS Santana - Médico, Secretaria Municipal de Saúde de Aracaju. Rua Sergipe, 1310, CEP 49075-540, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: demetrius468@gmail.com.

Cristiane Costa da Cunha Oliveira – CCC Oliveira - Doutora em Saúde coletiva, Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: criscunhaoliva@yahoo.com.br.

Sônia Oliveira Lima – SO Lima - Doutora em medicina, Universidade Tiradentes. Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. E-mail: sonia.sol@ibest.com.br.

Trabalho realizado na Universidade Tiradentes. Correspondência: Josilda Ferreira Cruz, Universidade Tiradentes - Avenida Murilo Dantas, 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. Telefone: (79) 3218-2100. Fax: (79) 32182111. E-mail: josildaacruz@gmail.com.

Título resumido: Avaliação ultrassonográfica pacientes com esteatose hepática

Resumo

Objetivo: Estimar a prevalência e avaliar as alterações ecográficas compatíveis com esteatose hepática não alcoólica em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal em quatro centros de referência de Aracaju, Sergipe, Brasil.

Metodologia: Estudo prospectivo, descritivo tipo *survey*, com abordagem analítica quantitativa, realizado mediante exame de ultrassonografia abdominal com transdutor convexo, dinâmico e com 3,75MHZ. Nestes são avaliados: dimensões do fígado e ecotextura do parênquima, classificação da esteatose hepática em graus (1, 2 ou 3). Considerou-se nível de significância $p < 0,05$ e foi utilizado o programa estatístico SPSS® 22.0.

Resultados: Foram avaliadas 800 indivíduos, destes 561 mulheres e 239 homens. A prevalência de esteatose hepática não alcoólica foi de 29,1%, sendo maior em homens. O gênero masculino apresentou graus mais avançados de esteatose hepática ($p=0,021$). Dos diagnosticados, 119 tinham grau 1 (51,0%), 94 grau 2 (40,4%) e 20 grau 3 (8,6%), e a mediana de idade foi de 46 anos (38,53). **Conclusão:** A prevalência da esteatose hepática não alcoólica foi alta na amostra analisada, sendo maior no gênero masculino. Sugere-se a ultrassonografia como uma boa opção para o diagnóstico desta afecção, por ser um método acessível, de baixo custo e sem efeitos colaterais ou riscos para o paciente.

Unitermos: Ultrassonografia; Fígado Gorduroso; Prevalência

Abstract

Objective: To estimate the prevalence and evaluate the sonographic changes consistent with hepatic steatosis nonalcoholic in patients referred for abdominal ultrasound exam in four referral centers in Aracaju, Sergipe, Brazil. **Methods:** Prospective study, descriptive survey, with analytical quantitative approach, performed by examination of abdominal ultrasound with convex, dynamic transducer with 3,75MHZ. These evaluate: liver dimensions and the echogenicity of cortex liver, graduating hepatic steatosis in degrees (1, 2 or 3). It was considered significance level of $p < 0.05$ and it was used the SPSS 22.0 statistical software. **Results:** 800 individuals were evaluated, of these 561 women and 239 men. The prevalence of steatosis nonalcoholic was 29.1% being higher in men. The male presented more advanced degrees of hepatic steatosis ($p = 0.021$). Among those diagnosed, 119 were grade 1 (51.0%), 94 grade 2 (40.4%) and 20 grade 3 (8.6%), and the median age was 46 years (38,53). **Conclusion:** The prevalence of hepatic steatosis nonalcoholic was high in our sample being higher in males. It is suggested ultrasound as a good option for the diagnosis of this condition because it is an affordable method, low cost bringing no side effects or risks to the patient.

Keywords: Ultrasonography; Fatty liver; Prevalence

INTRODUÇÃO

A esteatose hepática é caracterizada pelo depósito de lipídios nas células do fígado excedendo 5% do seu peso total na ausência de outras etiologias de doenças deste órgão. Esta é o componente mais simples da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), cujo espectro inclui desde esteatose simples, a esteato-hepatite, a cirrose, podendo evoluir para o carcinoma hepatocelular^{1,2}. Várias classes de lipídios podem se acumular no fígado em virtude da hepatotoxicidade de drogas medicamentosas ou de desordens metabólicas, porém o triglicerídeo é o lipídio mais comumente encontrado na infiltração gordurosa hepática^{3,4}.

A prevalência da esteatose vem aumentando em todo o mundo, provavelmente, devido, a mudanças de estilos de vida, hábitos alimentares e evolução de métodos diagnósticos ⁵. Este fato reveste-se de importância quando se considera que esta afecção precede, e muitas vezes sinaliza, o desenvolvimento de doença cardiovascular, hipertensiva e diabetes mellitus tipo 2 associando-se a um aumento de mortalidade ^{6,7}. Assim, a esteatose vem sendo considerada como manifestação hepática da síndrome metabólica ⁸.

A maioria dos portadores de DHGNA caracterizada por esteatose simples não apresenta sintomatologia tendo, portanto, um curso insidioso com poucos relatos de mal estar e desconforto abdominal. O exame físico poderá ser normal, no máximo poderá ser observado hepatomegalia ⁹. O exame ultrassonográfico (US) abdominal utilizado como rotina é, portanto, importante na avaliação médica complementar da DHGNA, por permitir o diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos, considerando-se também sua praticidade e sua eficácia como preditor de esteato-hepatite ¹⁰.

Estudos nos quais a US foi empregada como método diagnóstico para esteatose hepática evidenciou-se valores de prevalência bem superiores àqueles observados nas investigações pela dosagem laboratorial das aminotransferases ¹¹. Com o emprego da ecografia, a prevalência da esteatose hepática nos países industrializados é de 20 a 40% ¹².

A Tomografia Computadorizada, além de ser um método de alto custo, pouco prático e submeter o paciente a radiação ionizante, também tem baixa especificidade para diagnóstico de esteatose hepática, com elevada taxa de falso-positivos ¹⁰. A Ressonância Magnética Nuclear é considerada o método não invasivo mais eficaz para o diagnóstico da esteatose hepática, entretanto, é um procedimento caro e ainda pouco acessível em nosso meio ¹⁶.

A sensibilidade do exame de US varia de 60 % a 94% e a especificidade de 88% a 95% para diagnóstico da esteatose hepática ^{17,18}. Tal variação deve-se pelo menos a três

fatores: grau de resolução do aparelho empregado, familiaridade e experiência do examinador e grau de esteatose presente no fígado ⁹. Sabe-se que a sensibilidade e a especificidade do exame são maiores nos pacientes em que a esteatose hepática ultrapassa mais de 10% dos hepatócitos, sendo máxima quando esse percentual ultrapassa 33% ¹⁹. Portanto, a ultrassonografia abdominal é uma boa opção para o diagnóstico da esteatose hepática por ser um método simples, que não utiliza radiação ionizante, pouco oneroso, mais acessível e sem efeitos colaterais ²⁰.

O objetivo do presente estudo é estimar a prevalência e avaliar as alterações ecográficas compatíveis com esteatose hepática não alcoólica em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal de rotina em quatro centros de referência de Aracaju, capital de Sergipe.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo tipo *survey*, com abordagem analítica quantitativa. Os dados foram coletados em quatro centros de ultrassonografia do município de Aracaju com início após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, sob o protocolo 010513R. Os exames foram realizados por um único médico, com aparelhos similares e de boa resolução de imagem. No primeiro serviço foi utilizado o aparelho GE (modelo VOLUSON 730 Pro); no segundo serviço o aparelho TOSHIBA (modelo NEMIO 17); no terceiro serviço o aparelho TOSHIBA (modelo NEMIO XG SSA 580 A); e no quarto serviço um aparelho da marca PHILLIPS (modelo ENVISION C HD).

Para o cálculo da amostra foi levada em consideração um valor de prevalência de 27,3% de acordo com o estudo de Jeong et al. (2013) ²¹, com um valor do erro de 5%, baseado na fórmula de Pocock (1983) ($E^2 = \alpha^2 \cdot p \cdot q/n$, onde E= erro amostral, p= prevalência, q= complemento da prevalência e $\alpha = 1,96$)²². Obtendo-se um cálculo amostral mínimo de

305 indivíduos, considerando uma perda de 10%, totalizando 335, sendo, contudo, no presente estudo examinados 800 pacientes.

Foram incluídos, pacientes de ambos os sexos de 18 a 60 anos de idade, com consumo de álcool < 40 g/dia. Utilizou-se com critérios de exclusão: portadores de hepatocarcinomas ou outras neoplasias malignas, assim como hepatopatias prévias e deficiência mental.

O exame de ultrassonografia abdominal foi realizado com transdutor convexo, dinâmico (com formação da imagem contínua e automática), de frequência de 3,75MHZ. Os pacientes se encontravam com preparo adequado, ou seja, jejum de no mínimo 6 horas e uso de antiflatulento. Na US foram obtidas variáveis do fígado em relação ao exame tais como: dimensões do fígado, características da borda, ecotextura do parênquima e classificação da esteatose hepática em graus. As dimensões hepáticas foram feitas a partir do diâmetro longitudinal na linha hemiclavicular anterior e as bordas avaliadas se regulares ou irregulares. A textura do parênquima foi observada se homogênea ou heterogênea e a esteatose hepática foi classificada em graus ¹⁸:

- Grau 0: Ecogenicidade Normal;
- Grau 1: Esteatose Leve, com visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos;
- Grau 2: Esteatose Moderada, com aumento difuso nos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma;
- Grau 3: Esteatose acentuada, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos.

A prevalência foi calculada por meio do número de indivíduos com o desfecho (esteatose hepática não alcoólica) dividido pelo número total de indivíduos na amostra, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância estatística foi adotada em

5% ($p < 0,05$). Os programas estatísticos utilizados foram o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 22.0).

RESULTADOS

Foram avaliados 800 indivíduos, 561 mulheres e 239 homens, destes, 233 (29,1%) foram diagnosticados com esteatose hepática não alcoólica, sendo 153 (65,7%) do gênero feminino e 80 (34,3%) do masculino. A prevalência nos homens foi de 33,4%, enquanto que nas mulheres foi de 27,2%. Em relação aos graus: 119 tinham grau 1 (51,0%) (Figura 1), 94 grau 2 (40,4%) (Figura 2) e 20 grau 3 (8,6%) (Figura 3).

Figura 1. Grau 1 (vide ilustrações)

Figura 2. Grau 2 (vide ilustrações)

Figura 3. Grau 3 (vide ilustrações)

Houve uma associação estatisticamente significativa, quanto ao sexo e o grau de esteatose hepática não alcoólica, verificando-se que o masculino apresentou graus mais avançados ($p=0,021$), com menor quantidade de homens do que o esperado para o grau 1 e maior do que o esperado para os graus 2 e 3. Enquanto as mulheres apresentaram um maior número do que o esperado para o grau 1 e menor para os graus 2 e 3 (Tabela 1).

Tabela 1 (vide tabelas)

A mediana de idade entre os portadores de esteatose hepática não alcoólica foi 46 anos (1º quartil 38 e 3º quartil 53), e dos que não tiveram foi de 37 anos (1º quartil 29 e 3º quartil 47). Nos portadores de esteatose hepática o tamanho do fígado apresentou mediana de 15,0 cm (1º quartil 13,8 e 3º quartil 15,8), os de exame ultrassonográfico normal de 14,0 cm (1º quartil 13,0 e 3º quartil 15,0).

DISCUSSÃO

A ultrassonografia é um importante método não invasivo para detectar esteatose não alcoólica, desde que as aminotransferases não são um bom parâmetro para detecção da DHGNA. Deve-se considerar, portanto, a possibilidade de tornar o US ferramenta inicial de screening para diagnóstico desta afecção^{10,23}. Apesar da facilidade, baixo custo e ausência de efeitos adversos, a precisão da ecografia depende da intensidade da esteatose e da prática do examinador, não é, portanto, um exame sensível para detecção de esteatose leve, mas é acuraz para os casos moderados a graves. A TC também faz diagnóstico da esteatose hepática inclusive a sua quantificação, porém expõe o paciente a radiações ionizantes e sua maior propiedade ocorre quando a esteatose acomete mais de 33% do fígado semelhante ao US²⁴.

Até o momento não há teste diagnóstico capaz de acuradamente prognosticar quais pacientes irão desenvolver a forma mais agressiva da DHGNA e conseqüentemente evoluir para fibrose e cirrose. Torna-se, desta forma, necessário um diagnóstico precoce da esteatose hepática através da combinação de anamnese, exame físico, exames laboratoriais e recursos de imagem. Os exames de imagem não são capazes de diferenciar esteatose hepática da esteato-hepatite sendo a biópsia hepática o único exame capaz de diferenciar esteatose simples, esteato-hepatite e cirrose. Porém, alguns estudos propõem que a ecogenicidade hepática normal ou grau 1 afastem a necessidade de biópsia hepática^{16,23,25}. A biópsia hepática guiada por imagem torna-se necessária em algumas situações pra melhor condução do tratamento, e o exame ultrassonográfico permite sua realização de maneira segura e eficaz²⁶.

No mundo moderno, a DHGNA está entre uma das mais comuns doenças crônicas não transmissíveis, com uma ampla variedade de fatores incluindo genético, ambiental e metabólico envolvidos¹². A prevalência na Alemanha é de 40%²⁷, na Itália de 20%²⁸, nos Estados Unidos de 33%²⁹, na China 17,2%³⁰, na Coreia do Sul de 27,3%²⁰ e no Irã de 21,5%². No Brasil, a prevalência de esteatose hepática varia de 18 a 23%, conforme mostram os estudos mais atuais^{14,15}. O presente estudo mostrou que 29,1% dos adultos

examinados em Aracaju apresentaram esteatose hepática não alcoólica. A alta frequência desta doença do fígado nos diversos países justifica a inclusão do exame US na investigação complementar de rotina, com intuito de um diagnóstico precoce da esteatose hepática.

Bagheri *et al.* (2013) mostra que a esteatose hepática não alcoólica é mais prevalente no homem do que na mulher com 26,4% e de 17,9% respectivamente. Isto ocorre, provavelmente, devido ao alto nível de estrógenos e baixo nível de andrógenos presentes nas mulheres antes da menopausa, favorecendo, assim, o metabolismo de lipídio hepático das mesmas. Pode também ser devido aos altos níveis de andrógenos presentes nos homens que desfavorece a função dos hepatócitos ². Dados semelhantes ao encontrado no presente estudo, com uma prevalência nos homens de 33,4% e nas mulheres de 27,2%, apesar de um maior número de mulheres terem sido examinadas.

CONCLUSÕES

O *screening* ultrassonográfico deve ser realizado para diagnóstico precoce da esteatose hepática não alcoólica e adoção de estratégias preventivas. Afecção que está em ascensão relacionada à mudança do estilo de vida na sociedade moderna, elevando a morbidade e mortalidade da população.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed [MH](#), [Abu EO](#), [Byrne CD](#). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? [Prim Care Diabetes](#). 2010;4(3):129-37.
2. Bagheri LK, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, et al. Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Southern Iran: A population based study. **Hepat Mon.** 2013;13(5):9248.

3. Fong DG, Nehera V, Lindor K. D, et al. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic Fatty Liver. **Hepatology**.2000;32: 3-10.
4. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. **Frontline Gastroenterology** 2014;5:211–218.
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Sistematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Aliment pharmacolther**. 2011;34(3):274-85.
6. Rector, RS, Thyfault JP, Wei Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: and update. **World J Gastroenterol**. 2008;14(2):185-192.
7. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. **Atherosclerosis**. 2007;191(2):235-40..
8. Kwon [YM](#), [Oh SW](#), [Hwang SS](#), et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. **Am J Gastroenterol**. 2012;107(12):1852-8.
9. Chaves GV, Pereira SE, Saboya CJ, et al. Ultrassonografia e ressonância magnética: estudo comparativo no diagnóstico da esteatose em obesos grau III. **Rev. Assoc. Med. Bras**. 2009;55(1):45-9.
10. Eifler RV. O papel da ultrassonografia na medida da gordura subcutânea e visceral e sua correlação com a esteatose hepática. **Radiol Bras**. 2013;46(5):273–278.
11. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. **Semin Liver Dis**. 2008;28(4):339-50.
12. Williams CD, Stengel J, Asike MI, 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**, vol 140 n. 1, p. 124-131, Jan. 2011.
13. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Ann Hepatol**. 2009; 8:S4-8.

14. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. **World J Gastroenterol.** 2009;15(4):473-7.
15. Cotrim HP, Parise E, Leite N, et al. Non alcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Ann Hepatol.** 2011;10(1):33-7.
16. Monjardim RF, Costa DMC, Romano RFT, et al. Diagnóstico da esteatose hepática pela tomografia computadorizada de abdome com meio de contraste intravenoso. **Radiol Bras.** 2013;46(3):134–138.
17. Charatchoenwittaya [P](#), Lindor [KD](#). Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. **Clin Liver Dis.** 2007;11(1):37-54.
18. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, 2002;123:745–750.
19. Palmentieri B, De Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. **Dig Liver Dis.** 2006;38:485-9.
20. Boente LA, Cotrim HP, Matteoni LA, et al. Importância da ultrassonografia no diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica. **GED.** 2007;26(1):S2.
21. [Jeong EH](#), [Jun DW](#), [Cho YK](#), et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. **Clin Mol Hepatol.** 2013 Sep;19(3):266-72.
22. Pocock, SJ. The size of a clinical trial. in: Pocock, S. J. Clinical trials: a practical approach. Chinchester: Jonh Wiley & Sons; p. 123-141, 1983.
23. El-Koofy N, El-Karaksy H, El-Akel W, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. **Eur J Radiol.** 2012;81:3120–3.
24. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. **Radiology.** 2011; 259(3):749-56.

25. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2011;53:190–5.
26. [Johal AS](#), [Khara HS](#), [Maksimak MG, et al.](#) Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy in pediatric patients. **Endosc Ultrasound.** 2014; 3(3): 191–194.
27. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, et al. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and characteristics. **Int J ClinExp Med.** 2010;3(3):202-10.
28. Bedogni G, Miglioli I, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease: the Dianysos nutrition and liver study. **Hepatology.** 2005;42(1):44-52.
29. Browning JD, Szczepaniak IS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an unben population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology.** 2004; 40 (6): 1387-95.
30. Li H, Wang YJ, Tan K, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Sothwest China. **HepatobiliaryPancreat dis int.** 2009;8(4):377-82.

Tabelas

Tabela 1. Gênero x Graus da Esteatose Hepática

| | | Graus da Esteatose Hepática | | | |
|--------|---------------------|-----------------------------|---------------|---------------|------|
| | | Grau 1 (n=119) | Grau 2 (n=94) | Grau 3 (n=20) | |
| GENERO | Feminino (n=153) | Encontrado | 87 | 57 | 9 |
| | | Esperado | 78,1 | 61,7 | 13,1 |
| | Percentual | 73,1% | 60,6% | 45,0% | |
| | Masculino | Encontrado | 32 | 37 | 11 |

| | | | | |
|--------|------------|-------|-------|-------|
| (n=80) | Esperado | 40,9 | 32,3 | 6,9 |
| | Percentual | 26,9% | 39,4% | 55,0% |

p = 0,021

Ilustrações

Figura 1. Esteatose Hepática Grau 1



Legenda: Parênquima hepático com ecogenicidade levemente aumentada, com visualização normal do diafragma.

Figura 2. Esteatose Hepática Grau 2



Legenda: Parênquima hepático com ecogenicidade aumentada em relação ao córtex renal, com visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos

Figura 3. Esteatose Hepática Grau 3



Legenda: Parênquima hepático com ecogenicidade aumentada em relação ao córtex renal, com visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma e atenuação posterior

Conflito de interesses: Os autores não possuem conflito de interesses.

Comitê de Ética em Pesquisa: O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes (CEP/UNIT) com parecer 010513R.

Termo de consentimento livre e esclarecido: Foi redigido um termo de consentimento livre e esclarecido conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, o qual foi assinado por todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo.

1 **12 ARTIGO 3**

2 **Artigo submetido à revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metodologia**

3 **RELAÇÃO ENTRE A ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA E**
4 **ALTERAÇÕES DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA**
5 **E RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

6 **RELATION BETWEEN HEPATIC STEATOSIS**
7 **NONALCOHOLIC AND CHANGES OF COMPONENTS**
8 **METABOLIC SYNDROME AND RESISTANCE INSULIN**

9 Josilda Ferreira Cruz – Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes, Aracaju,
10 Sergipe, Brasil

11 Mário Augusto Ferreira Cruz – Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes,
12 Aracaju, Sergipe, Brasil

13 Priscilla Mota Coutinho - Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes, Aracaju,
14 Sergipe, Brasil

15 Demetrius Silva de Santana –Secretaria Municipal de Saúde, Aracaju, Sergipe, Brasil

16 Karla Freire Rezende – Doutora, Departamento de Medicina da Universidade Federal de
17 Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

18 Cristiane Costa da Cunha Oliveira – Doutora, Departamento de pós-graduação da
19 Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brasil

20 Sônia Oliveira Lima – Doutora, Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes,
21 Aracaju, Sergipe, Brasil

22 Correspondência: Josilda Ferreira Cruz, Universidade Tiradentes - Avenida Murilo Dantas,
23 300, CEP 49032-490, Aracaju, Sergipe, Brasil. Telefone: (79) 3218-2100. Fax: (79)
24 32182111. E-mail: josildafcruz@gmail.com.

25 Título abreviado: Esteatose hepática não alcoólica e resistência insulínica

26 Palavras-chave: Fígado Gorduroso; Síndrome Metabólica; Resistência Insulínica

27 Número de palavras: 2318

28 Tipo do manuscrito: Artigo original

29 **RESUMO**

30 A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo depósito
31 de lipídios nas células hepáticas, e revela o papel do fígado na gênese da Síndrome
32 Metabólica. Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da esteatose hepática não
33 alcoólica, muitos deles associados ao surgimento e agravamento da resistência insulínica e
34 maior risco de diabetes mellitus tipo 2 .Trata-se de um estudo descritivo tipo *survey*, não
35 experimental, com abordagem analítica quantitativa. A significância foi $p < 0,05$ e foi utilizado
36 o programa SPSS[®] 22.0. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da esteatose
37 hepática não alcoólica em 800 pacientes que realizaram exames de ultrassonografia
38 abdominal por diversas condições clínicas e explorar a relação entre DHGNA com os
39 componentes da síndrome metabólica e da resistência insulínica. Para este fim, foram
40 analisados dados ultrassonográficos e provas bioquímicas. No presente estudo foi
41 encontrada uma prevalência de DHGNA de 29,1% na população geral, sendo mais
42 prevalente nos homens. A análise dos componentes da síndrome metabólica mostrou
43 associação estatisticamente significativa entre a circunferência da cintura, glicemia,
44 triglicerídeos, VLDL, insulina basal, HOMA-IR e os graus da esteatose hepática não
45 alcoólica. Nos pacientes com infiltração gordurosa hepática foram observados valores
46 elevados de IMC em 88,0 %, de circunferência da cintura em 95%, de LDL em 20,5%, de
47 colesterol total em 63,4%, de HOMA-IR em 33,3% e de glicemia em 35,9%. Obesidade em
48 50,4%, diabetes mellitus tipo 2 em 13,7 %, hipertrigliceridemia em 46,4% e baixos níveis de
49 HDL em 61,1%. O presente estudo evidenciou que desordens associadas à síndrome
50 metabólica estão fortemente relacionadas à presença de DHGNA.

51 **ABSTRACT**

52 The Liver Disease Fat alcoholic (NAFLD) is characterized by the deposition of lipids
53 in the liver cells, and reveals the role of the liver in the pathogenesis of metabolic syndrome.
54 Several factors contribute to the development of NAFLD, many of them associated with the
55 development and worsening of insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes
56 mellitus .This is a descriptive study type survey, not experimental, with quantitative analytical

57 approach. The significance was $p < 0.05$ and we used the SPSS program 22.0. The objective of
58 this study was to evaluate the prevalence of NAFLD in 800 patients who underwent
59 abdominal ultrasound examination for various clinical conditions and explore the relationship
60 between NAFLD with the components of metabolic syndrome and insulin resistance. To this
61 end, ultrasound tests and biochemical data were analyzed. In the present study found a
62 prevalence of 29.1% of NAFLD in the general population and is more prevalent in men. The
63 analysis of the components of metabolic syndrome showed a statistically significant
64 association between waist circumference, blood glucose, triglycerides, VLDL, basal insulin,
65 HOMA-IR and the degree of hepatic steatosis non alcoholic. In patients with hepatic fatty
66 infiltration were observed high levels of 88.0% in BMI, waist circumference of 95% and
67 20.5% in LDL, total cholesterol by 63.4%, HOMA-IR at 33, 3% and glucose levels in 35.9%.
68 Obesity in 50.4%, type 2 diabetes mellitus in 13.7%, hypertriglyceridemia in 46.4% and low
69 levels of HDL in 61.1%. The present study showed that disorders associated with metabolic
70 syndrome are strongly related to the presence of NAFLD.

71 **INTRODUÇÃO**

72 A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica compreendida
73 pela existência de depósitos de lipídios nos hepatócitos com percentual superior a 5% do
74 peso total do fígado em indivíduos sem ingestão etílica significativa e na ausência de outras
75 etiologias de doenças hepáticas (1). O triglicerídeo é o tipo de lipídeo mais encontrado na
76 infiltração gordurosa do fígado, embora outras classes de lipídios possam ser encontradas
77 (2). A DHGNA inclui em seu espectro desde a esteatose simples, apenas acúmulo de
78 gordura no fígado, à esteato-hepatite com componente necro-inflamatório, com ou sem
79 fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (3) (4).

80 A DHGNA está comumente associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2, à
81 dislipidemia e à resistência insulínica, de tal forma que aproximadamente 90% dos
82 pacientes afetados apresentam pelo menos um dos componentes da Síndrome Metabólica
83 (3) (4). Atualmente, esta desordem hepática tem sido considerada a mais prevalente no
84 mundo, motivo pelo qual já é considerado um problema de saúde pública (5). Taxas de
85 prevalência da esteatose hepática não alcoólica são encontradas entre 10% a 40%,
86 dependendo da população estudada e do método diagnóstico utilizado, podendo alcançar
87 57,5% a 74% em pacientes obesos (3) (6).

88 A síndrome metabólica (SM) é definida como um conjunto de alterações metabólicas e
89 hemodinâmicas presentes no organismo que incluem hipertensão arterial sistêmica,
90 obesidade abdominal, tolerância à glicose alterada e dislipidemia (7). Esta síndrome implica

91 em uma associação de fatores de risco capazes de predispor o indivíduo ao
92 desenvolvimento de doenças cardiovasculares e ao Diabetes Mellitus tipo 2, representando,
93 deste modo, um sério problema de saúde pública da atualidade, com relevantes impactos na
94 morbidade e mortalidade da população (8).

95 A resistência insulínica, por sua vez, é definida como uma resposta diminuída às ações
96 biológicas da insulina, e os tecidos adiposo, muscular e hepático tornam-se incapazes de
97 metabolizar a glicose e os ácidos graxos. Este processo resulta no aumento dos ácidos
98 graxos livres circulantes, inibindo à captação periférica de glicose induzida pela insulina e
99 agravando ainda mais a resistência insulínica (9). Está associada ao excesso de gordura
100 corporal, diabetes melitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, que no conjunto
101 constituem a síndrome metabólica (10). Desta forma, o diagnóstico da resistência insulínica
102 é de relevância na avaliação da presença de alterações da síndrome metabólica, uma vez
103 que a alteração no nível de insulina já antecede a glicemia de jejum alterada (11).

104 Merece destaque, a forte associação entre a resistência insulínica e a deposição excessiva
105 de triglicerídeos nos hepatócitos (12). Para reforçar esta íntima relação, o Índice do Modelo
106 de Avaliação da Homeostase ou Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance
107 (HOMA-IR), tem sido utilizado para avaliação da sensibilidade à insulina a partir de glicose
108 de jejum e insulina basal (13).

109 Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo avaliar a prevalência da esteatose
110 hepática não alcoólica e explorar a relação entre DHGNA e os componentes da síndrome
111 metabólica e resistência insulínica em adultos através de exame de ultrassonografia
112 abdominal de rotina e de provas bioquímicas em quatro centros de referência do município
113 de Aracaju-SE.

114 **MÉTODOS**

115 Trata-se de um estudo prospectivo, não experimental, descritivo tipo *survey*, com
116 abordagem analítica quantitativa. Foram avaliados 800 pacientes, de 18 a 60 anos de idade,
117 que procuravam os serviços para realização de exames de ultrassonografia abdominal de
118 rotina, em quatro centros de ultrassonografia do município de Aracaju no período de julho de
119 2013 a julho de 2014 pelo mesmo médico. Foram inclusos os pacientes que assinaram o
120 termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos pacientes com consumo de
121 álcool ≥ 40 g/dia, os portadores de hepatopatias prévias e de hepatocarcinomas ou outras
122 neoplasias malignas.

123 A ecografia abdominal foi realizada pelo mesmo examinador, com equipamentos similares,
124 com boa resolução de imagem, com transdutor convexo, dinâmico com formação da
125 imagem contínua e automática, de frequência de 3,75MHZ. Os pacientes utilizaram
126 antiflatulento e fizeram jejum de 6 horas. A classificação ultrassonográfica utilizada foi
127 proposta por Saadeh *et al.* (2002) (14): Grau 0 (Sem esteatose), grau 1 (esteatose leve, com
128 visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de
129 vasos intra-hepáticos); grau 2 (esteatose moderada, com aumento difuso nos ecos finos,
130 visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma); grau 3 (esteatose
131 acentuada, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou
132 ausente dos vasos intra-hepáticos).

133 Em seguida foram aferidas as medidas antropométricas como peso, altura e circunferência
134 da cintura. A aferição do peso corpóreo foi realizada com uma balança portátil marca
135 TECHLINE com o paciente descalço, no centro da balança, com o peso distribuído em
136 ambos os pés. A aferição da altura é feita por meio de um estadiômetro portátil da marca
137 FILIZOLA com a leitura realizada no milímetro (mm) mais próximo com o paciente descalço,
138 verticalmente posicionado com os braços estendidos ao longo do corpo, ombros relaxados e
139 com os calcanhares juntos. Os dados de peso e altura foram utilizados para o cálculo do
140 Índice de Massa Corpórea (IMC), determinado pela razão entre o peso corpóreo em
141 quilograma e altura em metro ao quadrado, utilizando-se o critério classificatório da
142 Organização Mundial da Saúde (15) (tabela 1).

143 Tabela 1

144 A circunferência da cintura foi medida com o paciente em pé utilizando uma fita métrica
145 inelástica ao nível do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (16).

146 Os pacientes com esteatose hepática não alcoólica foram encaminhados para realização de
147 exames bioquímicos de glicemia em jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e insulina
148 basal. O VLDL foi calculado pela divisão dos triglicérides por 5.

149 Utilizou-se a classificação do IDF (*International Diabetes Federation*) para diagnóstico de
150 síndrome metabólica (17) (tabela 2).

151 Tabela 2

152 Foram considerados alterados colesterol total > 200mg/dl, LDL > 160mg/dl e VLDL >
153 30mg/dl seguindo os critérios da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da
154 Aterosclerose.

155 A resistência insulínica foi avaliada com base na fórmula do HOMA-IR que consiste na
156 insulina basal X glicemia em jejum / 22,5. O ponto de referência para diagnóstico de
157 resistência insulínica foi > 3,60 (18).

158 As variáveis numéricas foram expressas como mediana com primeiro e terceiro quartis.
159 Devido a não normalidade da distribuição dos dados, foi utilizado o teste não paramétrico
160 Kruskal-Wallis para comparar as medianas dos dados bioquímicos e antropométricos com
161 os graus de esteatose. A significância estatística adotada foi de 5% (p<0,05). O programa
162 estatístico utilizado foi o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0).

163 O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Tiradentes
164 (parecer 010513), situada em Aracaju - Se, conforme regulamentação editada pela
165 Resolução n. 196/96, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE).

166 **RESULTADOS**

167 Foram avaliados 800 indivíduos, 561 mulheres e 239 homens, destes, 233 (29,1%) foram
168 diagnosticados com esteatose hepática não alcoólica, sendo 153 (65,7%) do gênero
169 feminino e 80 (34,3%) do masculino. Em relação aos graus: 119 tinham grau 1 (51,0%) ,94
170 grau 2 (40,4%) e 20 grau 3 (8,6%). Houve uma associação estatisticamente significativa,
171 quanto ao gênero e os graus de esteatose hepática não alcoólica, verificando-se que o
172 masculino apresentou graus mais avançados (p=0,021). A mediana de idade entre os
173 portadores de esteatose hepática não alcoólica foi 46 anos (1º quartil 38 e 3º quartil 53), e
174 dos que não tinham a doença foi de 37 anos (1º quartil 29 e 3º quartil 47).

175 A análise dos componentes da síndrome metabólica com os graus de esteatose hepática
176 não alcoólica mostrou associação estatisticamente significativa quando comparado com a
177 circunferência da cintura, glicemia, triglicerídeos, VLDL, insulina basal e HOMA-IR (tabela3).

178 Tabela 3

179 Nos pacientes com infiltração gordurosa hepática não alcoólica foram observados valores
180 elevados de IMC em 88,0 %, de circunferência da cintura em 95%, de LDL em 20,5%, de
181 colesterol total em 63,4%, de HOMA-IR em 33,3%.e de glicemia em 35,9%. Obesidade em
182 50,4%, diabetes mellitus tipo 2 em 13,7 %, hipertrigliceridemia em 46,4%, baixos níveis de
183 HDL em 61,1%.

184 **DISCUSSÃO**

185 No mundo moderno, a DHGNA está entre uma das mais comuns doenças crônicas não
186 transmissíveis, sofrendo influências de uma variedade de fatores incluindo genético,
187 ambiental e metabólico (1). A prevalência da esteatose hepática não alcoólica varia entre os
188 países. No Japão estima-se 21,8 % (19), na Alemanha 40% (20), na Itália 20% (21), nos
189 EUA 33% (22), no Irã 21,5% (1), na Coréia do Sul 27,3% (23) e no Brasil, a prevalência
190 geral encontrada foi de 23% (24). O presente estudo, em Aracaju, mostrou resultados
191 equivalentes, desde que 29,1% dos adultos examinados pelo método ultrassonográfico
192 apresentaram esteatose hepática não alcoólica.

193 No estudo de Bagheri *et al.* (2013) foi demonstrado que no Irã a esteatose hepática não
194 alcoólica no homem foi de 26,4% e na mulher de 17,9%(1). Dados semelhantes encontrados
195 em Aracaju, que apesar de um maior número de mulheres terem sido submetidas ao exame
196 ultrassonográfico, a prevalência da esteatose hepática não alcoólica foi de 27,01% nestas e
197 de 33,97% nos homens. Isto por provável influência dos hormônios masculino e feminino no
198 metabolismo dos lipídios. O alto nível de estrógenos e baixo nível de andrógenos, presente
199 nas mulheres antes da menopausa, exerce uma função protetora no metabolismo do lipídio
200 hepático. Outra explicação poderia ser atribuída ao fato de homens e mulheres
201 apresentarem diferenças quanto à localização da gordura corporal, os primeiros tendem a
202 ter maior proporção de gordura abdominal, conferindo o chamado padrão masculino ou
203 androide, e as mulheres, por outro lado, com maior quantidade de gordura na região glútea
204 e por isso têm maiores perímetros dos quadris, apresentando o padrão feminino ou
205 ginecoide de distribuição de gordura corporal (25).

206 Soler *et al.* (2008) demonstraram que pacientes com DHGNA apresentam aumento
207 significativo da circunferência da cintura (26). O presente estudo mostrou que quase a
208 totalidade dos pacientes portadores de esteatose hepática tinha aumento dessa
209 circunferência. Além disso, houve significativa associação do aumento da circunferência da
210 cintura com os graus da esteatose hepática não alcoólica pela ultrassonografia ($p=0,017$).

211 Schild *et al.* (2013), mostraram que pacientes com níveis inadequados de HDL
212 apresentavam maiores probabilidades de desenvolver esteatose hepática não alcoólica
213 (58,1%) quando comparados a pacientes com HDL adequados (44,5%) (3). O estudo de
214 Nakahara *et al.* (2013) mostrou que o aumento do LDL e a diminuição do HDL estavam
215 presentes em 35,7% e 19,5%, respectivamente, dos pacientes com esteatose hepática não
216 alcoólica em que a biópsia do fígado foi realizada (27). No presente estudo, comprovou-se
217 que 20,5% dos pacientes com esta doença tinham níveis elevados de LDL e 61,7 %, níveis
218 baixos de HDL. Dados que alertam para a importância da avaliação ecográfica do fígado

219 nos pacientes com alterações destas lipoproteínas, com o intuito da monitorização de
220 possível infiltração gordurosa deste órgão.

221 Marchesini *et al.* (2003) mostraram que 64% dos pacientes com esteatose hepática não
222 alcoólica apresentavam hipertrigliceridemia (28) e Tomizawa *et al.* (2014) também
223 verificaram forte associação deste tipo de esteatose hepática com o aumento dos
224 triglicérides séricos (29). Na presente pesquisa, foi observada uma prevalência de 46,4% e
225 uma forte associação entre o aumento dos níveis de triglicérides e a gravidade da doença
226 ($p=0,001$). Portanto, o triglicérideo é um grande marcador para diagnóstico e gravidade da
227 doença hepática gordurosa no fígado.

228 Marquez *et al.* (2008) verificaram em Almería, na Espanha, uma prevalência de 44% de
229 DHGNA nos obesos (30) e, neste estudo foi evidenciado que, em Aracaju, 50,4% dos
230 pacientes com DHGNA eram obesos, embora o IMC não tenha se relacionado com a
231 gravidade da doença. Este índice pode estar alterado em pessoas sem doenças
232 metabólicas devido ao aumento da massa muscular ou gordura periférica não sendo,
233 portanto, um bom marcador de síndrome metabólica, resistência insulínica e DHGNA.

234 Jimba *et al.* (2005) encontraram uma proporção de 62% de pacientes com DHGNA com
235 elevações glicêmicas (31). Pereira *et al.* (2010) comprovaram uma prevalência de 42% de
236 diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com DHGNA (32). Na presente pesquisa, comprovou-
237 se que 35,9%, dos pacientes com DHGNA possuíam índices glicêmicos acima de normal e
238 13,7 % eram diabéticos. Estes resultados demonstram que o aumento glicêmico deve ser
239 considerado uma fator de risco para esteatose hepática não alcoólica.

240 Damiani *et al.* (2011) demonstraram uma forte relação entre a resistência à insulina, medida
241 pelo HOMA-IR, e a gordura hepática (34). Manchanayake *et al.* (2011) identificaram, na
242 população italiana, através deste marcador, níveis elevados de resistência insulínica em
243 73% dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica (33). O presente estudo
244 identificou valores de HOMA-IR acima da referência em 33,3%, seguindo os valores das
245 diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2013-2014, enquanto Manchanayake *et al.*
246 (2011) utilizaram pontos de corte mais baixos, o que provavelmente explica a maior
247 prevalência encontrada em seu estudo (33). O HOMA-IR é uma alternativa simples e de
248 baixo custo, mostrando uma boa correlação com o padrão-ouro, o clamp euglicêmico, sendo
249 uma alternativa adequada para avaliação da resistência insulínica. Sua limitação, em
250 trabalhos científicos, se dá pela inexistência de um ponto de corte estabelecido
251 internacionalmente para comparação das pesquisas (19). O presente estudo mostrou uma
252 associação entre aumento da gravidade da esteatose e aumento do índice HOMA-IR. Este
253 índice utilizado como critério de avaliação da gravidade da doença hepática necessita de

254 melhor padronização e maiores estudos (35). Diante do exposto, o HOMA-IR pode tornar-se
255 um marcador adequado na triagem dos pacientes com risco de evoluírem para fibrose e
256 cirrose que deverão ser submetidos a biópsia de fígado.

257 **CONCLUSÃO**

258 A prevalência da esteatose hepática não alcoólica foi de 29,1% na população estudada e
259 observou-se associação com alterações que compõem a síndrome metabólica e resistência
260 insulínica.

261 A obesidade, a circunferência da cintura, a hipertrigliceridemia, o HDL diminuído e os níveis
262 glicêmicos elevados foram altamente prevalentes nos indivíduos com DHGNA
263 diagnosticados pela ecografia abdominal.

264 O diagnóstico precoce da DHGNA auxilia a monitorizar os indivíduos com chance de
265 síndrome metabólica. A evolução da doença hepática gordurosa para formas mais graves,
266 como esteato-hepatite, com ou sem fibrose, e cirrose, é mais frequente em pacientes em
267 que os critérios diagnósticos de síndrome metabólica estão presentes.

268 A melhoria de estilo de vida, a realização de um plano alimentar saudável e a prática regular
269 de atividade física devem ser propostas aos portadores de DHGNA, por exercerem um
270 impacto direto em todos os marcadores da síndrome metabólica e da resistência insulínica,
271 com conseqüente redução da infiltração gordurosa hepática não alcoólica.

272 Tabelas

273 Tabela 1 - Classificação de peso pelo IMC-Índice de Massa Corpórea

| IMC (kg/m²) | CLASSIFICAÇÃO |
|-------------------------------|---------------------------|
| < 18,5 | Baixo peso |
| 18,5-24,9 | Peso Ideal |
| 25-29,9 | Sobrepeso |
| 30-34,9 | Obesidade Grau I (leve) |
| 35-39,9 | Obesidade II (moderada) |
| > 40 | Obesidade grau III(grave) |

274 Legenda Fonte: Associação Brasileira de Estudos em Obesidade

275 Tabela 2. Componentes da Síndrome Metabólica, segundo os critérios do IDF,2005.

| International Diabetes Federation (IDF) |
|---|
| Circunferência da cintura \geq 80 cm nas mulheres e \geq 94 cm nos homens |
| Triglicerídeos \geq 150mg/dl ou em uso de medicação |
| HDL colesterol $<$ 40mg/dl nos homens e $<$ 50mg/dl nas mulheres ou em uso de medicação |
| Glicemia \geq 100mg/dl ou em tratamento de diabetes mellitus tipo 2 |
| Pressão arterial sistólica \geq 130mmHg e diastólica \geq 85mmHg ou em uso de medicação |

276 Legenda: HDL: Lipoproteína de alta densidade.

277 Tabela 3. Associação entre dados antropométricos, bioquímicos, medidas de resistência

278 insulínica e os graus da esteatose hepática não alcoólica pela ultrassonografia.

| | Esteatose Hepática não alcoólica | | | | | | |
|---|----------------------------------|-----|------------------------|----|--------------------------|----|--------------|
| | Grau 1 | | Grau 2 | | Grau 3 | | P |
| | Mediana (Quartis) | N | Mediana (Quartis) | N | Mediana (Quartis) | N | |
| Idade (n=233) | 44,0 (37,0 e 51,0) | 119 | 47,5 (40,0 e 53,0) | 94 | 45,5 (36,5 e 54,8) | 20 | |
| IMC (n=125) | 29,5 (26,5 e 32,4) | 64 | 30,4 (27,9 e 35,2) | 54 | 33,6 (29,2 e 45,2) | 7 | 0,129 |
| Circunferência da cintura (n=119) | 98,2 (89,9 e 104) | 62 | 100,4 (93,8 e 50,0) | 50 | 108,0 (103,0 e 128,2) | 7 | 0,017 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|----|--------------------|----|--------------------|---|--------------|
| Glicemia (n=117) | 91 (84 e 101) | 59 | 96 (88 e 107) | 49 | 114 (100 e 143) | 9 | 0,001 |
| Colesterol Total (n=123) | 215 (194 e 236) | 61 | 208 (194 e 230) | 53 | 235 (186 e 273) | 9 | 0,481 |
| LDL (n=122) | 140 (117 e 156) | 62 | 130 (114 e 151) | 52 | 152 (108 e 195) | 8 | 0,181 |
| HDL (n=126) | 45 (38 e 52) | 63 | 43 (37 e 49) | 54 | 38 (36 e 46) | 9 | 0,099 |
| Triglicérides (n=125) | 132 (104 e 163) | 62 | 169 (118 e 228) | 54 | 258 (136 e 376) | 9 | 0,001 |
| VLDL (n=125) | 26,4 (20,8 e 32,6) | 62 | 33,8 (23,7 e 45,6) | 54 | 51,6 (27,2 e 75,2) | 9 | 0,001 |
| Insulina Basal (n=81) | 9,7 (7,7 e 14,5) | 39 | 11,6 (9,7 e 17,8) | 36 | 27,2 (14,1 e 53,1) | 6 | 0,003 |
| HOMA - IR (n=75) | 2,34 (1,88 e 3,58) | 36 | 2,62 (2,04 e 5,23) | 34 | 6,98 (4,2 e 27,2) | 5 | 0,008 |

279 Legenda:LDL: Lipoproteína de baixa densidade, HDL: Lipoproteína de alta densidade,
280 VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade, IMC: Índice de massa corpórea, HOMA-R:
281 Modelo de avaliação da homeostase, P: Nível de significância.

282 O trabalho foi financiado pelos próprios pesquisadores.

283 Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse.

284 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 285 1. Bagheri LK, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiria N, Heydari ST, et. al.
286 Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. Hepat. Mon.
287 2013;13(5):e9248.
- 288 2. Soder RB, Baldisserotto M. Esteatose hepática na obesidade infantil: investigação
289 por imagem. Scientia médica. 2009;19(4): 202-08.

- 290 3. Schild BZ, Santos LN, Alves MK. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua
291 relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia
292 bariátrica. Rev Assoc Med Bras.2013;59(2):155–160.
- 293 4. Zhang T, Zhang Y, Zhang C, Tang F, Li H, Zhang Q, et al. Prediction of Metabolic
294 Syndrome by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Northern Urban Han Chinese
295 Population: A Prospective Cohort Study. PLoS ONE. 2014;9(5):e96651.
- 296 5. Souza MRA, Diniz MFFM, Medeiros-Filho JEM, Araújo MST. Metabolic syndrome and
297 risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Arq Gastroenterol. 2012;49(1):89-96.
- 298 6. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N, Choudhuri G. Insulin resistance and
299 metabolic syndrome in non- obese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease.
300 Tropical Gastroenterology 2013;34(1):18 –24.
- 301 7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e tratamento
302 da síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005;85(7):S1.
- 303 8. Leitão MP, Martins IS. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em
304 usuários de unidades básicas de saúde em São Paulo - SP. Rev Assoc Med Bras.
305 2012;58(1):60-9.
- 306 9. Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFR, Novaes JF, et al.
307 Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por
308 fase da adolescência. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(6):610-18.
- 309 10. Santos LC, Cintra IP, Fisberg M, Martini LA. Body trunk fat and insulin resistance in
310 post-puberal obese adolescents. São Paulo Med J. 2008;126(2):82-6.
- 311 11. Kim HA, Lee Y, Kwon HS, Lee SH, Jung MH, Han K, et al. Gender differences in the
312 association of insulin resistance with metabolic risk factors among Korean adolescents:
313 Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. Diabetes Res Clin
314 Pract. 2013;99(1):64-62.
- 315 12. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of
316 insulin resistance. Med Clin North Am. 2007;91(6):1125-49.

- 317 13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.
318 Homeostasis model assessment insulin resistanse centrations in man. *Diabetologia*.
319 1985;28:412-9.
- 320 14. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The Utility of Radiological Imaging in
321 Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–750.
- 322 15. Organização Mundial de Saúde – OMS. Physical status: the use and interpretation of
323 anthropometry. Geneva: WHO, 1995.
- 324 16. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference
325 manual. Human kinetics books. 1988;1:124.
- 326 17. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the
327 metabolic syndrome. Link <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf>
328 Acesso em 03 nov 2014.
- 329 18. Sociedade Brasileira de Diabetes [organização José Egidio Paulo de Oliveira,Sérgio
330 Vencio]. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC
331 Farmacêutica, 2014.
- 332 19. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H. Fatty liver in non-
333 alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J*
334 *Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(10):1098-105.
- 335 20. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C. Prevalence of
336 ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its
337 association with anthropometric, biochemical and characristics. *Int J Clin Exp Med*.
338 2010;3(3):202-10.
- 339 21. Bedogni G, Miglioli I, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Belentani S. Prevalence of
340 and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease: the Dianysos nutrition and liver study.
341 *Hepatology*.2005;42(1):44-52.
- 342 22. Browning JD, Szczepaniak IS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC.
343 Prevalence os hepatic steatosis in an unben population in the United States: impact of
344 ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.

- 345 23. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et. al. Regional prevalence of
346 non-_alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi_do, Korea. Clinical and
347 Molecular Hepatology. 2013;19:266-272
- 348 24. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida M.
349 Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. World J
350 Gastroenterol. 2009;15(4):473-7.
- 351 25. Pereira RA, Sichieri R, Marins VMR. [Razão cintura/quadril como preditor de](#)
352 [hipertensão arterial](#). CaD Saúde Pública. 1999;15(2):333-44.
- 353 26. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RJ. Doença Hepática Gordurosa Não-
354 Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. Rev
355 SOCERJ. 2008;21(2):94-100.
- 356 27. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, et al. Type 2 diabetes
357 mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver
358 disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. J Gastroenterol. 2013; (Epub
359 ahead of print).
- 360 28. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al.
361 Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. Hepatology.
362 2003;37(4):917-23.
- 363 29. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al.
364 Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of
365 hyperlipidemia and diabetes. Biomedical Reports. 2014;2:633-636.
- 366 30. [Marquez MF](#), [Morales](#), MMR, [Pousaillè CC](#), [Miras AG](#), [Martin](#), MC, [Albendea JV](#), et
367 al. Prevalence and Associated Factors to Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients
368 Subjected to Bariatric Surgery. [Cirugía Española](#). 2008;84(6):313–317.
- 369 31. [Jimba S](#), [Nakagami T](#), [Takahashi M](#), [Wakamatsu T](#), [Hirota Y](#), [Iwamoto Y](#), et al.
370 Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose
371 metabolism in Japanese adults. [Diabet Med](#). 2005;22(9):1141-5.

- 372 32. [Pereira VS](#), [Pernambuco RB](#), [Lopes EP](#), [Morais CN](#), [Rodrigues MC](#), [Arruda MJ](#), et al.
373 Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients
374 with type 2 diabetes mellitus. [Arq Bras Endocrinol Metabol](#). 2010;54(4):362-8.
- 375 33. Manchanayake [J](#), [Chitturi S](#), [Nolan C](#), [Farrell GC](#). Postprandial hyperinsulinemia is
376 universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. [J Gastroenterol](#)
377 [Hepatol](#). 2011;26(3):510-6.
- 378 34. Damiani D, Kuba VM, Cominato L; Damiani D, Dichtchekenian V, Menezes Filho HC.
379 Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos
380 riscos cardiometabólicos. [Arq Bras Endocrinol Metab](#). 2011;55(8):576-82.
- 381 35. Hegazya MA, Abdel-Rahmana HM, El-Gayarb DG, Aminc YH. Liver ultrasound is
382 more sensitive in assessing the severity of nonalcoholic fatty liver disease with
383 homeostasis model assessment-insulin resistance. [Egypt Liver J](#). 2012;2:41-6.

APÊNDICES/ANEXOS

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, abaixo assinado, autorizo a Universidade Tiradentes, por intermédio da pesquisadora Josilda Ferreira Cruz, devidamente assistida pela sua orientadora Sônia Oliveira Lima, a desenvolver a pesquisa abaixo descrita:

1-Título do Experimento: “Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina”.

2-Objetivo: Avaliar a presença de Esteatose hepática em exames de ultrassonografia abdominal de rotina e sua gradação em graus

3-Descrição de procedimentos: A coleta de dados será feita em dois momentos. No primeiro momento os pacientes que aceitarem participar da pesquisa responderão a um questionário sociodemográfico, e em seguida farão o exame de ultrassonografia abdominal. Caso seja detectado esteatose hepática estes pacientes serão submetidos aos seguintes exames laboratoriais: glicemia em jejum, colesterol total e frações, triglicérides, provas de lesão hepática (transaminase glutâmica oxalacética - TGO, transaminase glutâmica pirúvica - TGP e Gama glutamil transpeptidase - GGT), provas de função hepática (tempo de protrombina - TP, tempo de tromboplastina parcial ativada - TTPA e o índice de normalização internacional - INR) e exame de bioimpedância. Será também medido peso, altura, circunferência abdominal e Índice de Massa Corporal (IMC).

4-Desconfortos e riscos esperados: São os desconfortos inerentes ao próprio procedimento, como jejum para o preparo adequado ao exame. Fui devidamente informado dos riscos acima descritos e de qualquer risco não descrito, não previsível, porém que possa ocorrer em decorrência da pesquisa será de inteira responsabilidade dos pesquisadores.

5-Benefícios esperados: Conhecer a prevalência da Esteatose Hepática em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal de rotina e relacionar esta patologia a fatores antropométricos, exames laboratoriais, fatores sociodemográficos e comorbidades.

6-Informações: Os participantes têm a garantia que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante a realização do estudo.

7-Retirada do consentimento: O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, não acarretando nenhum dano ao voluntário.

8-Aspecto Legal: Elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atende à Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.

9-Confabilidade: Os voluntários terão direito à privacidade. A identidade (nomes e sobrenomes) do participante não será divulgada. Porém os voluntários assinarão o termo de consentimento para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos e publicações.

10-Quanto à indenização: Não há danos previsíveis decorrentes da pesquisa, mesmo assim fica prevista indenização, caso se faça necessário.

ATENÇÃO: A participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em casos de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes. Av. Mutilo Dantas, 300 bloco F – Farolândia – CEP 49032-490, Aracaju-SE, 79-32182206.

Aracaju, ____ de ____ de 201_.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

APÊNDICE B – Questionário Sociodemográfico

ANEXO III

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

1. Nome: _____ Nº do atendimento: _____
2. Data: _____
3. Médico solicitante: Gastroenterologista Clínico Geral Outros Qual? _____
4. Idade: _____
5. Gênero: _____
6. Data de nascimento: _____
7. Escolaridade: _____
8. Naturalidade: _____
9. Profissão: _____
10. Cor referida: _____
11. Faz uso de medicação:
NÃO SIM Qual e por quanto tempo? _____
12. Ingestão de bebida alcoólica?
NÃO SIM Qual e quantidade? _____
13. Pratica alguma atividade Física?
NÃO SIM
a. () Não pratica b. () 1 a 2 vezes por semana – leve
c. () 3 a 5 vezes por semana – moderado d. () Todos os dias – Alto
14. É Fumante?
NÃO SIM
a. () 0 a 10 cigarros/Dia b. () 10 a 20 cigarros/Dia
c. () 1 a 2 carteiras/ Dia d. () Acima de 2 carteiras/Dia
15. Faz uso de drogas?
NÃO SIM Qual e quantidade? _____
16. Qual o seu estado civil?
 - a. Solteiro(a)
 - b. Casado(a)
 - c. Separado(a)/desquitado(a)/divorciado(a)
 - d. Viúvo(a)
 - e. Outro
17. Qual a sua renda?
 - a. Nenhuma
 - b. Até 1,5 salários mínimos
 - c. Acima de 1,5 até 3 salários mínimos
 - d. Acima de 3 até 4,5 salários mínimos

- e. Acima de 4,5 até 6 salários mínimos
- f. Acima de 6 até 10 salários mínimos
- g. Acima de 10 até 30 salários mínimos
- h. Acima de 30 salários mínimos

ANTROPOMETRIA

1. Peso: _____ 2. Altura: _____
3. IMC: _____ 4. Circunferência abdominal: _____
5. Circunferência do Quadril _____

EXAMES LABORATORIAIS

- DATA DO EXAME: _____
- TGO: _____
- TGP: _____
- GAMA GT: _____
- Glicemia: _____
- Colesterol: Total _____; LDL _____; HDL _____
- Triglicérides: _____
- Insulina Basal: _____
- TP: _____
- TTPA: _____
- INR: _____

COMORBIDADES

- Diabetes Mellitus
- Hipertensão Arterial
- Coronariopatias
- Doença Hepática prévia: Qual? _____

SCORE ULTRASSONOGRÁFICO

FÍGADO:

TAMANHO: _____ cm

BORDAS: Regular Irregular

TEXTURA: Homogênea Heterogênea

CLASSIFICAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA EM GRAUS (FILHO GALIZZI et al, 2011)

Grau 0 Grau 1 Grau 2 Grau 3

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa UNIT

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Outras instituições envolvidas | Sim |
| Condições para realização | Adequadas |

Comentários sobre os itens de identificação

A pesquisa será realizada nas seguintes clínicas: CLÍNICA CEMISE – Rua Construtor João Alves, 228, Bairro São José; UNIMED DIAGNÓSTICO II – Avenida Anízio Azevedo, 639, Bairro São José; NOSSA IMAGEM CLÍNICA LTDA – Rua Bahia, 388, Bairro Siqueira Campos. Todas as salas com boas condições físicas e ambientes climatizados, conforme declaração de infraestrutura dos respectivos locais e concordância dos responsáveis. O exame de bioimpedância será realizado na clínica CEMISE.

| | |
|------------|----------|
| Introdução | Adequada |
|------------|----------|

Comentários sobre a Introdução

| | |
|-----------|-----------|
| Objetivos | Adequados |
|-----------|-----------|

Comentários sobre os Objetivos

| | |
|--|------------------------|
| Pacientes e Métodos | |
| Delineamento | Comentário |
| Tamanho de amostra | Total 297 Local |
| Cálculo do tamanho da amostra | Adequado |
| Participantes pertencentes a grupos especiais | Não |
| Seleção equitativa dos indivíduos participantes | Adequada |
| Crítérios de inclusão e exclusão | Ausentes |
| Relação risco-benefício | Não apresentada |
| Uso de placebo | Não utiliza |
| Período de suspensão de uso de drogas (wash out) | Não utiliza |
| Monitoramento da segurança e dados | Ausente |
| Avaliação dos dados | Adequada - qualitativa |
| Privacidade e confidencialidade | Ausente |
| Termo de Consentimento | Adequado |
| Adequação às Normas e Diretrizes | Sim |

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

| | |
|--------------------------------|-----|
| Cronograma | |
| Data de início prevista | |
| Data de término prevista | |
| Orçamento | |
| Fonte de financiamento externa | Não |

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

| | |
|----------------------------|-----------|
| Referências Bibliográficas | Adequadas |
|----------------------------|-----------|

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Trata-se de um projeto para o desenvolvimento de uma pesquisa de mestrado. Possui relevância científica, e após as modificações proposta pelo CEP/ Unit terem sido acatadas, consideramos o mesmo aprovado.

Universidade Trópicos - UNIT

 Prof.ª Adriana Karla de Lima
 Comitê de Ética em Pesquisa
 Coordenadora

ANEXO B – Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa UNIT

Declarações da Instituição

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Tiradentes - UNIT

Declaramos, a fim de viabilizar a execução do projeto de pesquisa intitulado " **Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina** ", sob a responsabilidade do(s) pesquisador(es) Josilda Ferreira Cruz e Sônia Oliveira Lima, que a Universidade Tiradentes, conforme Resolução CNS 196/96, assume a responsabilidade de fazer cumprir os Termos da Resolução nº 196/96, de 10 de Outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma (240/97, 251/97, 292/99, 303/2000, 304/2000, 340/2004, 346/2005 e 347/2005), além de zelar para que o pesquisador cumpra os objetivos do projeto, por meio de acompanhamento do curso de origem do(s) pesquisador(es) e relatório semestral enviado ao CEP/UNIT.

De acordo e ciente,

Aracaju, 26 de abril de 2013

Ricardo Luiz C. Albuquerque Júnior 849 876 364 -49

Coordenador da Área (assinatura, nome e CPF)

Nome da Área

Universidade

Nome da Instituição

(861609315-34)
Diretor da Instituição (assinatura, nome e CPF)

Nome da Instituição

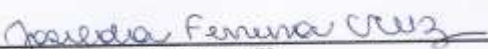
Obs.: Cada Instituição envolvida no projeto de pesquisa deverá apresentar esta declaração em separado.

ANEXO C – Termo de Compromisso dos Pesquisadores


Termo de Compromisso dos Pesquisadores Responsáveis

Nós, pesquisadores, Josilda Ferreira Cruz e Sônia Oliveira Lima, responsáveis pela pesquisa denominada “Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina” assumimos o compromisso de cumprir os Termos da Resolução n° 196/96, de 10 de Outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Aracaju, 26 de abril de 2013



Josilda Ferreira Cruz, 382.118.075-72



Sônia Oliveira Lima, 085.746.855-34

ANEXO D – Declaração dos Pesquisadores

Declarações dos(s) Pesquisador(es)

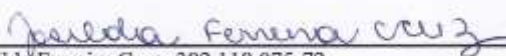
Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Universidade Tiradentes - UNIT

Nós, Josilda Ferreira Cruz e Sônia Oliveira Lima, que realizaremos a pesquisa intitulada "Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina", declaramos que:

- Estamos cientes e assumimos o compromisso de cumprir os termos da resolução nº 196/96, de 10 de Outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma (240/97, 251/97, 292/99, 303/2000, 304/2000, 340/2004, 346/2005 e 347/2005).
- Assumimos o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações, que serão obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa;
- Os materiais e as informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizados apenas para se atingir os objetivos previstos nesta pesquisa e não serão utilizados para outras pesquisas sem o devido consentimento dos voluntários;
- Os materiais e os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados sob a responsabilidade de Josilda Ferreira Cruz da área de mestrado saúde e ambiente da instituição Universidade Tiradentes; que também será responsável pelo descarte dos materiais e dados, caso os mesmos não sejam estocados ao final da pesquisa.
- Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados;
- Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de apresentação em encontros científicos ou publicação em periódicos científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos da pesquisa;
- O CEP-UNIT será comunicado da suspensão ou do encerramento da pesquisa por meio de relatório apresentado anualmente ou na ocasião da suspensão ou do encerramento da pesquisa com a devida justificativa;
- O CEP-UNIT será imediatamente comunicado se ocorrerem efeitos adversos, resultantes desta pesquisa, com o voluntário;
- Esta pesquisa ainda não foi total ou parcialmente realizada;

Aracaju, 26 de abril de 2013.



Josilda Ferreira Cruz, 382.118.075-72



Sônia Oliveira Lima, 085.746.855-34

ANEXO E – Declaração de Infra-estrutura e autorização para uso da mesma



UNIVERSIDADE TIRADENTES
CEP — COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju-SE, 49032-490
(0xx79) 3218-2112, fax: (0xx79) 3218-2100
cep@unir.br, www.unir.br/cep.asp

ANEXO I

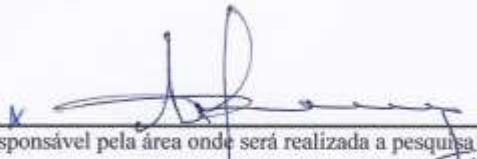
Declaração de Infra-Estrutura e Autorização Para Uso da Mesma

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Tiradentes - UNIT

Declaro, conforme Resolução CNS 196/96, a fim de viabilizar a execução do mestrado em saúde e ambiente intitulado "Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina", sob a responsabilidade da pesquisadora Josilda Ferreira Cruz, sob orientação da doutora Sônia Oliveira Lima, que o setor de ultrassonografia da instituição UNIMED Diagnóstico, conta com toda a infraestrutura necessária para a realização e que a pesquisadora acima citada está autorizada a utilizá-la.

De acordo e ciente,

Aracaju, 18 de abril de 2013



Responsável pela área onde será realizada a pesquisa (assinatura, nome e CPF) CPF=197849290-15
Dr. Alvin Dutra da Silva
Coordenação Médica
Unimed Sergipe

Obs.: Cada área envolvida no projeto de pesquisa deverá apresentar esta declaração em separado.

Declaração de Infra-Estrutura e Autorização Para Uso da Mesma

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Tiradentes - UNIT

Declaro, conforme Resolução CNS 196/96, a fim de viabilizar a execução do mestrado em saúde e ambiente intitulado "Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina", sob a responsabilidade da pesquisadora Josilda Ferreira Cruz, sob orientação da doutora Sônia Oliveira Lima, que o setor de ultrassonografia do NOSSA IMAGEM CLÍNICA LTDA, conta com toda a infraestrutura necessária para a realização e que a pesquisadora acima citada está autorizada a utilizá-la.

De acordo e ciente,

Aracaju, 29 de abril de 20 13

 CPF 335.300.575-68

Responsável pela área onde será realizada a pesquisa (assinatura, nome e CPF)

NOSSA IMAGEM CLÍNICA LTDA - ME
Josilda Ferreira Cruz
Rocio - Administradora

Obs.: Cada área envolvida no projeto de pesquisa deverá apresentar esta declaração em separado.

Declaração de Infra-Estrutura e Autorização Para Uso da Mesma

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Tiradentes - UNIT

Declaro, conforme Resolução CNS 196/96, a fim de viabilizar a execução do mestrado em saúde e ambiente intitulado "Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina", sob a responsabilidade da pesquisadora Josilda Ferreira Cruz, sob orientação da doutora Sônia Oliveira Lima, que a instituição CEMISE (Centro de Medicina Integrada de Sergipe), conta com toda a infra-estrutura necessária para a realização e que a pesquisadora acima citada está autorizada a utilizá-la.

De acordo e ciente,

Aracaju, 18 de abril de 2013

x Josilda Ferreira Cruz CPF = 047.843.595-91

Responsável pela área onde será realizada a pesquisa (assinatura, nome e CPF)

CEMISE
Centro de Medicina Integrada de Sergipe
Dr.º Edete Soares Caldas
Diretora Clínica

Obs.: Cada área envolvida no projeto de pesquisa deverá apresentar esta declaração em separado.

Declaração de Infra-Estrutura e Autorização Para Uso da Mesma

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Tiradentes - UNIT

Declaro, conforme Resolução CNS 196/96, a fim de viabilizar a execução do mestrado em saúde e ambiente intitulado "Prevalência da Esteatose Hepática em pacientes submetidos a exames de ultrassonografia abdominal de rotina", sob a responsabilidade da pesquisadora Josilda Ferreira Cruz, sob orientação da doutora Sônia Oliveira Lima, que o setor de ultrassonografia da Consultmed – consultórios médicos, conta com toda a infraestrutura necessária para a realização e que a pesquisadora acima citada está autorizada a utilizá-la.

De acordo e ciente,

Aracaju, 03 de junho de 20 13

Milton Souza de Santana
CPF: 097.076.975-04

01.723.901 / 0001 - 74

CONSULTMED - Consultórios Médicos Ltda

Av. Anísio Alvarez, 875 - Salas 003 / 010

Salgado Filho - CEP 49.020-240

Aracaju - SE

Responsável pela área onde será realizada a pesquisa (assinatura, nome e CPF)

Obs.: Cada área envolvida no projeto de pesquisa deverá apresentar esta declaração em separado.