

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO

ALEGRE – UFCSPA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Andressa da Silva Oliveira

**AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO  
DE REPOUSO EM PACIENTES COM  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA.**

**UFCSPA**  
Porto Alegre  
2019

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Andressa da Silva Oliveira

# **Avaliação do gasto energético de repouso em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação: em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Valle Tovo

Co-Orientadora: Profa. Dra. Sabrina Alves Fernandes

Porto Alegre – 2019

## Catalogação na Publicação

Oliveira, Andressa da Silva  
Avaliação do gasto energético de repouso em pacientes  
com doença hepática gordurosa não alcoólica / Andressa da  
Silva Oliveira. -- 2019.  
55 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2019.

Orientador(a): Cristiane Valle Tovo ; coorientador(a):  
Sabrina Alves Fernandes.

1. Gasto energético. 2. Doença hepática gordurosa não  
alcoólica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Sem o apoio e incentivo de algumas pessoas a finalização deste trabalho não seria possível.

Agradeço a Deus, por me guiar em todos os momentos.

Agradeço ao meu esposo Marcelo Kampmann, pelo constante apoio, dedicação, amor e compreensão nos dias mais difíceis, por fazer parte diariamente do meu crescimento profissional e sempre me incentivando a seguir em frente.

Aos meus pais, Marcos Oliveira e Nara Oliveira, por terem semeado as melhores sementes da educação e crescimento profissional em suas filhas, serei eternamente grata à dedicação e esforço de vocês.

A minha irmã Aline Oliveira, com quem sempre posso dividir minhas dúvidas, incertezas e conquistas. Além de sempre me apoiar e auxiliar em todos os momentos.

A minha orientadora Dra Cristiane Tovo, por toda sua dedicação, paciência e ensinamentos, principalmente na finalização da dissertação.

A coorientadora Dra Sabrina Fernandes por ter me acolhido em seu grupo e ter me integrado junto aos demais professores do PPG de Hepatologia, você é um exemplo para todos nós alunos.

As minhas colegas de Pós-graduação, durante esses dois anos dividimos muito crescimento, anseios e incentivos.

Aos professores da UFCSPA e do PPG de Hepatologia, por todos os ensinamentos.

## RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada o transtorno hepático mais comum nos países ocidentais, afetando 17 a 46% dos adultos e com prevalência global ao redor de 25,24%. Até o momento não há um padrão de avaliação nutricional recomendado para determinar o gasto energético de repouso (GER) de pacientes com DHGNA, para que se possa nortear adequadamente a conduta dietoterápica. Objetivo: avaliar o GER em pacientes com DHGNA através de diferentes métodos, considerando a calorimetria indireta (CI) como padrão áureo, e comparar a CI com diferentes fórmulas estimativas do GER, com a composição corporal através de bioimpedância (BIA), com o estadiamento da DHGNA e com a presença de comorbidades. Métodos: Foram avaliados em uma amostra por conveniência e de forma prospectiva os pacientes com DHGNA maiores de 18 anos de idade atendidos no ambulatório de Gastroenterologia de um Hospital de nível terciário do Sul do Brasil, no período de junho de 2017 a novembro de 2018. Para a estimativa do gasto energético de repouso utilizou-se as fórmulas de Harris Benedict, de Jeor Mifflin-St, da Organização Mundial de Saúde e de Schofield. A BIA foi utilizada para avaliação do GER e da massa corporal, e para aferição do GER utilizou-se a CI. O estadiamento da DHGNA foi realizado através de biópsia hepática ou método não invasivo. Foram avaliadas as comorbidades hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. Associações entre variáveis categóricas foram testadas com teste  $\chi^2$  de Pearson e entre grupos com teste de McNemar. O nível de significância assumido foi de 5%. Resultados: Foram avaliados 78 pacientes, sendo 70,5% do sexo masculino, com média de idade de 59 anos e média de IMC 33,08kg/m<sup>2</sup>. O GER médio por CI foi de 1.753 kcal. Ao comparar a estimativa

do GER por diferentes fórmulas com a calorimetria indireta, apenas a fórmula de Jeor Mifflin- St apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ), com uma diferença de +318,49 kcal. A BIA e a fórmula de Harris Benedict apresentaram valores mais próximos à CI, 1.658 e 1.845 kcal respectivamente. Houve correlação positiva do GER com atividade inflamatória e fibrose e não houve correlação com a presença de comorbidades. Conclusão: a utilização de ferramentas como a CI na estimativa do GER é extremamente relevante para a orientação nutricional adequada, como parte do tratamento da DHGNA. Na ausência da CI, algumas alternativas podem ser utilizadas com segurança nesta população, como a BIA e as fórmulas preditivas de Harris Benedict, de Schofield e da Organização Mundial de Saúde.

Palavras chave: calorimetria indireta; esteatohepatite; gasto energético de repouso; doença hepática gordurosa não alcoólica.

## ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the most common liver disorder in Western countries, affecting 17% to 46% of adults and with a prevalence of around 25.24%. To date, there is no recommended standard nutritional assessment for determining the resting energy expenditure (REE) of patients with NAFLD so that dietary management can be adequately guided. Object: To evaluate REE in patients with NAFLD through different methods, considering the indirect calorimetry (IC) as the gold standard, and comparing the IC with different GER formulas, body composition by bioimpedance (BIA), staging of NAFLD, and presence of comorbidities. Methods: It was evaluated a sample for convenience and prospectively. This study assessed the REE by indirect calorimetry (IC) in adults patients (> 18 years) with NAFLD attended at the gastroenterology outpatient clinic of a tertiary hospital in southern Brazil. For the energy expenditure estimation, the Haris Benedict, Jeor Mifflin-St, World Health Organization and Schofield formulas were used, and for the measurement of the energy expenditure at rest the IC was used. Staging of NAFLD was performed through liver biopsy or noninvasive method. The presence of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia were evaluated. Data were presented as average and standard deviation. Associations between categorical variables were tested with Pearson's  $\chi^2$  test and between groups with McNemar's test. The level of significance assumed was 5%. Results: There were 78 patients evaluated, 70.5% males with a mean age of 59 years. The mean REE was 1,753 kcal. The electrical bioimpedance (BIA) and the Haris Benedict formula presented values closer to IC, 1,658 and 1,845 kcal respectively. There was a positive correlation of REE with inflammatory activity and fibrosis and there was not

correlation with the presence of comorbidities. Conclusion: the use of tools such as CI in REE estimation are extremely relevant for proper nutritional guidance as part of the treatment of NAFLD. In the absence of IC, some alternatives can be utilized safely in this population, such as BIA and the predictive formulas of Harris Benedict, Schofield, and the World Health Organization.

Keywords: indirect calorimetry, steatohepatitis, resting energy expenditure; non-alcoholic fatty liver disease.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Bioimpedância tetrapolar.....20

Figura 2 Calorimetria Indireta.....22

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AASLD - American association for study of liver disease

ALT - Aspartato aminotransferase

AST - Alanina aminotransferase

BIA - Bioimpedância elétrica

CA - Circunferência abdominal

CI - Calorimetria indireta

CM - Centímetros

DHGNA - Doença hepática não alcoólica

DM - Diabetes mellitus tipo 2

DP - Desvio padrão

EHNA - Esteato-hepatite não alcoólica

EROS - Espécies reativas de oxigênio

GER - Gasto energético de repouso

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HB - Harris Benedict

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corporal

JM - Jeor Mifflin- St

Kg - Quilogramas

M - Média

OMS - Organização mundial de saúde

RI - Resistência à insulina

SC - Schofield

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

VCO<sub>2</sub> - Volume de dióxido de carbono

VO<sub>2</sub> - Volume de oxigênio

**SUMÁRIO**

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
	1.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica.....	13
	1.2 Avaliação nutricional e a gasto energético de repouso.....	16
	1.2.1 Estimativa do gasto energético de repouso.....	17
	1.3 Manejo nutricional da DHGNA.....	21
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>ARTIGO .....</b>	<b>29</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>

## **INTRODUÇÃO**

### **1.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos e ausência de fatores secundários para tal, como consumo significativo de álcool (> 20g para mulheres e > 30g para homens, diariamente), uso de medicações potencialmente esteatogênicas ou desordens hereditárias, e está comumente associada a comorbidades metabólicas como obesidade, resistência à insulina/diabetes mellitus e dislipidemia [1].

O espectro da doença abrange desde a esteatose hepática simples até a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), a qual é caracterizada pela presença de inflamação com lesão hepática, na presença ou não de fibrose. Eventualmente pode haver progressão para cirrose hepática e complicações como o carcinoma hepatocelular [2,3,4].

É considerada o distúrbio hepático mais comum nos países ocidentais, afetando 17 a 46% dos adultos [5], com prevalência global ao redor de 25,24%, sendo maior no Oriente médio (31,79%) e na América do Sul (30,45%). Pode atingir 90% dos obesos mórbidos elegíveis a cirurgia bariátrica, 69% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, 50% dos pacientes dislipidêmicos e 7% da população considerada “magra” [3].

É assintomática na maioria dos pacientes afetados e está geralmente associada à obesidade e síndrome metabólica, caracterizada por hipertensão

arterial, dislipidemia, adiposidade central e resistência à insulina (RI) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM).

O mecanismo de desenvolvimento da DHGNA é complexo e multifatorial. Hábitos alimentares ricos em excesso de calorias, gorduras saturadas, carboidratos simples e alto consumo de bebidas açucaradas, associados a fatores ambientais e genéticos podem levar à RI, obesidade, proliferação de adipócitos e alterações na microbiota intestinal [6].

Ocorre uma inibição da oxidação de ácidos graxos, que se reflete na diminuição da captação e na utilização da glicose como combustível, o que sugere a possibilidade de que a RI possa ser um defeito intrínseco da doença e que a menor resposta à insulina nos adipócitos estimule a lipólise tecidual, contribuindo para o acúmulo progressivo de lipídios nos hepatócitos, devido ao maior fluxo de ácidos graxos livres no fígado. Esses estoques de lipídios podem atingir níveis tóxicos e exacerbar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) no fígado, estimulando a multiplicação de macrófagos e a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que interferem também na sensibilidade insulínica. Assim, a peroxidação lipídica anormal resultará em dano hepático direto, com inflamação e fibrose [7].

A RI é um dos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento da DHGNA, porque o músculo esquelético é o tecido primário responsável pelo descarte de glicose mediado pela insulina. A baixa massa muscular esquelética reduz a eliminação de glicose mediada por insulina, independente da obesidade, e pode explicar a associação entre DHGNA e RI [1].

Tem sido demonstrado que a sarcopenia está frequentemente associada à DHGNA e à fibrose avançada [8]. A sarcopenia e a DHGNA compartilham alguns mecanismos fisiopatológicos, e a RI tem sido consistentemente associada com ambas as condições, bem como a síndrome metabólica. No entanto, a associação de sarcopenia com EHNA parece ser independente da RI [9,10,11].

A fibrose hepática é o fator prognóstico mais importante na DHGNA e correlaciona-se com desfechos hepáticos e mortalidade. Sua presença avançada identifica pacientes que necessitam de investigação mais aprofundada, incluindo biópsia hepática confirmatória e manejo terapêutico adequado [5].

Para o diagnóstico de esteatose, a ultrassonografia tem sensibilidade limitada e não detecta com segurança a esteatose em menos de 20% dos hepatócitos ou em indivíduos com alto índice de massa corporal (IMC) (> 40 kg/m<sup>2</sup>).

Na avaliação da DHGNA, a biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para diferenciar esteatose de EHNA e para o estadiamento de fibrose, apesar do uso de marcadores não-invasivos ser sugerido de forma ampla para substituir a realização de biópsia hepática [6].

Em geral, a DHGNA apresenta lenta progressão, embora a fibrose possa progredir rapidamente em 20% dos casos. A taxa de progressão corresponde a 1 estágio de fibrose a cada 14 anos na esteatose e a cada 7 anos na EHNA, e pode ser duplicada quando existe hipertensão arterial associada. A EHNA está associada a um aumento da taxa de mortalidade em comparação com a

população geral, sendo a terceira causa mais comum de morte após as doenças cardiovasculares e neoplasias [5].

## **1.2. Avaliação nutricional e a gasto energético de repouso**

A avaliação nutricional consiste na aferição de medidas antropométricas, como altura, peso, circunferência da cintura, estimativa e/ou aferição do gasto energético de repouso e análise do consumo alimentar.

A classificação nutricional é realizada através do índice de massa corporal (IMC), com valores de acordo com a OMS. Para análise do consumo alimentar calcula-se o valor energético total, proteínas, carboidratos e lipídeos (ácidos graxos saturados, monoinsaturados, poli-insaturados e colesterol), vitaminas A, C e E e as fibras alimentares [12]

O gasto energético de repouso (GER) é a energia necessária para manter os processos fisiológicos de repouso absoluto, o estado de jejum e para o bom funcionamento do corpo humano. Sofre influência pela idade, sexo e composição corporal. Pode ser medida de forma direta ou indireta, a forma direta consiste em medir as trocas de calor entre o organismo e meio ambiente, conhecido como calorimetria direta, e embora seja o mais preciso não é amplamente utilizado na prática clínica. A medida indireta pode ser obtida a partir da comparação da quantidade de oxigênio consumido e dióxido de carbono produzido, sendo chamada de calorimetria indireta (CI) [13].

### **1.2.1. Estimativa do gasto energético de repouso**

Dentre os métodos para avaliar o GER, podem ser utilizadas as equações preditivas como: a de Harris Benedict [14], de Schofield [15], da Organização Mundial da Saúde (OMS) [16] de Mifflin-St Jeo [17], a bioimpedância elétrica (BIA) e a CI.

Devido ao alto nível de dificuldade e alto custo dos equipamentos necessários para realizar essas aferições na prática clínica, as equações preditivas foram desenvolvidas de acordo com modelos de regressão e validadas [13]. Podem ser úteis em um nível geral, mas não abrangem as necessidades individuais dos pacientes, pois são utilizados dados de peso, altura, idade e sexo em sua formulação, e todas são baseadas em indivíduos saudáveis, podendo apresentar valores diferenciados para cada doença por diversos fatores fisiopatológicos em questão.

#### **Fórmulas preditivas**

A equação de Harris Benedict, publicada em 1918, é o método mais utilizado na prática clínica e foi descrita originalmente para avaliar homens e mulheres saudáveis; utiliza como variáveis o peso, a altura e a idade [14], assim como as demais fórmulas preditivas desenvolvidas nos anos seguintes como Shcofield, OMS e Mifflin-St Jeo. Porém, alguns estudos em populações específicas, demonstraram que as fórmulas preditivas comparadas à calorimetria indireta podem subestimar ou superestimar estes valores.

Como demonstrado em pacientes com cirrose, a estimativa energética calculada através de fórmula foi 1,4 vezes maior quando comparada à calorimetria indireta [18]. Um estudo que avaliou pacientes transplantados de

fígado, demonstrou que o comparativo de calorimetria indireta versus fórmula de Harris Benedict foi de -13Kcal [19]. Outro estudo realizado em pacientes dislipidêmicos, que realizaram transplante de fígado, comparou o GER com a CI e fórmulas preditivas (Harris-Benedict, Mifflin-St, Jeor). Os resultados demonstraram que a diferença do GER variou de +50 a -50 Kcal, concluindo que a fórmula de HB foi a melhor para estimar o GER na população avaliada [20]. Em pacientes com obesidade mórbida avaliados antes da cirurgia bariátrica, o GER foi superestimado em 10% com uso da fórmula de Harris-Benedict e em 6% com uso da fórmula de Schofield [21].

### **Bioimpedância elétrica**

Outra forma de estimar o GER é através da BIA, existindo diferentes equipamentos disponíveis, sendo o mais utilizado o tetrapolar mono ou multifrequencial, que utiliza quatro pequenos eletrodos aplicados na mão e no punho direitos, e no tornozelo e pé direitos. Como padronização, as medidas são executadas no lado direito do corpo, por meio de uma corrente de baixa voltagem que é passada pelo corpo, sendo medidas a resistência e a reatância elétricas. Dessa forma são obtidas as medidas de massa magra, massa gorda, GER e água corporal total [19] (Figura 1).



Figura 1. Bioimpedância tetrapolar

Fonte: ilustração disponível na internet (<https://www.shopfisio.com.br/aparelho-bioimpedancia-biodynamics-310e-p1061600>)

Diversos parâmetros podem ser mensurados através da BIA, como o ângulo de fase, a água corporal, a massa magra e a massa gorda, através de equações que utilizam os dados de resistência e reatância. Além de fornecer uma avaliação do estado nutricional, a BIA também pode ser um bom método para avaliação de prognóstico, sendo um método prático, rápido, não invasivo e de baixo custo. Entretanto, valores de composição corporal em pacientes com distorção (edema, ascite e obesidade mórbida) aferidos pela BIA podem sofrer interferência, podendo ser utilizado, neste caso, os valores do ângulo de fase (AF) [22].

## Calorimetria Indireta

A CI é o método considerado padrão áureo para identificar o GER. É um método não-invasivo, que determina as necessidades energéticas e a taxa de utilização dos substratos a partir do volume de oxigênio (VO<sub>2</sub>) consumido e da produção do dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões, por meio da seguinte fórmula da Weir [14,17]: Gasto energético de repouso (kcal/dia) =  $([VO_2 \times 3.941] + [VCO_2 \times 1.11]) \times 1440$  (Figura 2).

A concordância da CI com as fórmulas preditivas varia principalmente de acordo com a população avaliada. Em um estudo [23] que avaliou pacientes com hipertensão pulmonar, todas as fórmulas subestimaram em 255 kcal o gasto energético de repouso. Em pacientes com câncer de mama, a fórmula de bolso (25kcal/kg/dia) foi a mais precisa quando comparada à CI [24]. Outro estudo que analisou 14 fórmulas estimativas de GER versus CI em pacientes obesos, concluiu que as equações parecem ser válidas em uma análise de grupo, mas não para uma estimativa individual [25].



Figura 2. Calorimetria indireta

Fonte: ilustração disponível na internet  
(<http://www.ganep.com.br/Site2016/calorimetria/>)

### **1.3 Manejo nutricional da DHGNA**

Nos pilares do tratamento da DHGNA está a mudança no estilo de vida, com perda de peso e atividade física regular, apresentando resultados satisfatórios na redução da gordura hepática. A redução de 7 a 10% de peso produz uma melhora da esteatose, inflamação e redução dos níveis das enzimas hepáticas, e uma redução acima de 10% melhora a fibrose hepática após 12 meses sob dieta hipocalórica e prática de exercício físico [5].

A restrição calórica, de carboidratos e a dieta rica em isoflavonas possuem efeito benéfico com redução de AST e ALT, fibrinogênio sérico e do indicador de peroxidação lipídica malondialdeído [26,27]. Em um ensaio clínico randomizado com pacientes com sobrepeso, obesidade e DHGNA, onde os pacientes receberam intervenção intensiva no estilo de vida por 48 semanas e

comparados a um grupo controle, constatou-se que grupo intervenção perdeu 9,3% do peso, versus 0,2% no grupo controle. A porcentagem de perda de peso se relacionou significativamente com melhora no escore de atividade histológica, esteatose e inflamação lobular, demonstrando que a terapia nutricional é fundamental e deve ser incentivada independentemente do estado nutricional e com mudanças não apenas quantitativas como também qualitativas na dieta [28]

Estimar de forma fidedigna e segura o gasto energético de repouso individual é de suma importância para o planejamento nutricional adequado ao paciente com doença hepática gordurosa não alcoólica, preservando ao máximo a massa magra do indivíduo.

## 2. JUSTIFICATIVA

Até o momento não há um método padrão de avaliação nutricional recomendado para determinar o gasto energético de repouso em pacientes com doenças hepáticas, especialmente na DHGNA. Sendo assim, é relevante que esta população específica de doentes seja melhor avaliada do ponto de vista nutricional para nortear a conduta dietoterápica, evitando o desenvolvimento ou agravamento de comorbidades comumente vistas, sem comprometer a homeostase corporal no que tange à massa magra e massa gorda.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

- Avaliar o gasto energético de repouso em pacientes portadores de DHGNA através de diferentes métodos: calorimetria indireta, fórmulas preditivas (de Harris Benedict, de Schofield, da Organização Mundial da Saúde e de Jeo Mifflin- St) e composição corporal através da bioimpedância elétrica.

.

### **Objetivos Específicos**

Correlacionar o gasto energético de repouso aferido por calorimetria indireta com:

- Histopatologia hepática (EHNA e estadiamento da fibrose)
- Presença de comorbidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, perfil lipídico)

#### 4.REFERÊNCIAS

- 1 - Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23.
- 2 – Zhu J, Hollis-Hansen K, Wan X, Fei S, Pang X, Meng F, Yu C, Li Y. Clinical Guidelines of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:8226–8233.
- 3- Tovo CV, Fernandes SA, Buss C, Mattos AA. Sarcopenia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is There a Relationship? A Systematic Review. *World J Hepatol*. 2017;9.6: 326–332.
- 4 - Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, Tovo CV, de Carli LA, Espindola MB, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25552-25559.
- 5 - Easl–Easd–Easo Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
- 6 - Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-1048.
- 7 - Scheidt L., Schmidt L., Pinheiro TLF, Benetti F. Nutrição na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: uma revisão integrativa. *Arq. Cienc. Saúde* 2018;22:129-138.

8 - Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis.

J Hepatol. 2017 Jan;66:123-131.

9 – Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans WJ, Fiore V, Dicioccio L, Lattanzio F. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction. J Nutr Health Aging. 2011;15:890–895.

10 – Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, Romagnoli D, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. World J Gastroenterol. 2014;20:14185–14204.

11 – Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Gando Y, Kawano H, Kawakami R, Tabata I, Miyachi M. Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. Eur J Clin Nutr. 2012;66:1093–1098.

12 - Maham, LK.; Escott-stump, SK: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1227 p.

13 - Zanella PB, Ávila CC, Souza CG. Estimating Resting Energy Expenditure by Different Methods as Compared With Indirect Calorimetry for Patients With Pulmonary Hypertension. Nutr Clin Pract 2017;33:217-223.

14 - Harris J, Arthur, Benedict Francis, G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. Proc Natl Acad Sci 1918;4:370–373.

15 - Schofiel WN. Predicting basal metabolic rate, News standards and review of previous work. Hum Nutr Clin Nutr 1985;39: 5-41.

16 - World Health Organ. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNO. Expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 1985;724: 1-206.

17 - Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am J Clin Nutr 1990;51:241-247.

18 - Teramoto A, Yamanaka-Okumura H, Urano E, Nkamura-Kutsuzawa T, Sugihara K, Katayama T, et al. Comparison of measured and predicted energy expenditure in patients with liver cirrhosis. Asia Pac J Clin Nutr 2014;23:197-204.

19 - Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Krueel CDP. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. Arq Bras Cir Dig 2016;29:246-251.

20 - Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Álvares-da-Silva MR, Araújo A, Guimarães LS, et al. Estimating basal energy expenditure in liver transplant recipients: the value of the harris-benedict equation. Arq Bras Cir Dig 2016;29:185-188.

21 - Ullah S, Arsalani-Zadeh R, MacFie J. Accuracy of prediction equations for calculating resting energy expenditure in morbidly obese patients. Ann R Coll Surg Engl 2012;94:129-132.

22 – Fernandes AS, de Mattos AA, Tovo C, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: emphasis on the phase angle. World J Hepatol 2016;8:1205-1211

23 – Zuconi CP, Alves ALC, Correia MITD. Energy expenditure in women with breast cancer. Nutrition 2015; 31:556-559.

24 – Schusdziarra V, Wolfshläger K, Hausmann M, Wagenpfeil S, Erdmann J. Accuracy of Resting Energy Expenditure Calculation in Unselected Overweight and Obese Patients. *Ann Nutr Metab* 2014;65:299–309.

25 - Zanella, PB., Ávila CC, Souza CG. Estimating Resting Energy Expenditure by Different Methods as Compared With Indirect Calorimetry for Patients With Pulmonary Hypertension. *Nutr Clin Pract* 2018;33:217-223.

26 - Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2015;16:25168-25198.

27 - Agrawal S, Duseja AK. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: East Versus West. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:122-134.

28 - Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.

## 5. ARTIGO

Artigo elaborado de acordo com as normas da revista Clinical Nutrition (Qualis A2)

**AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO AVALIADO  
ATRAVÉS DE DIFERENTES MÉTODOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA  
GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA.**

Andressa Oliveira<sup>1</sup>, Sabrina Fernandes<sup>2</sup>, Cristiane Valle Tovo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

<sup>2</sup> Nutricionista, Doutora em Medicina: Hepatologia; Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Metodista – IPA, RS, Brasil

<sup>3</sup> Médica, Professora Adjunta-Doutora do Departamento de Clínica Médica: Gastroenterologia e Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Autor correspondente: Cristiane Valle Tovo

Rua Sarmiento Leite 245, Porto Alegre – RS

CEP: 90050-170

Email: [cristiane.v@ufcspa.edu.br](mailto:cristiane.v@ufcspa.edu.br)

**Resumo:**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada o transtorno hepático mais comum nos países ocidentais, afetando 17 a 46% dos adultos e com prevalência global ao redor de 25,24%. Até o momento não há um padrão de avaliação nutricional recomendado para determinar o gasto energético de repouso (GER) de pacientes com DHGNA, para que se possa nortear adequadamente a conduta dietoterápica. Objetivo: avaliar o GER em pacientes com DHGNA através de diferentes métodos, considerando a calorimetria indireta (CI) como padrão áureo, e comparar a CI com diferentes fórmulas estimativas do GER, com a composição corporal através de bioimpedância (BIA), com o estadiamento da DHGNA e com a presença de comorbidades. Métodos: Foram avaliados em uma amostra por conveniência e de forma prospectiva os pacientes com DHGNA maiores de 18 anos de idade atendidos no ambulatório de Gastroenterologia de um Hospital de nível terciário do Sul do Brasil, no período de junho de 2017 a novembro de 2018. Para a estimativa do gasto energético de repouso utilizou-se as fórmulas de Harris Benedict, de Jeor Mifflin-St, da Organização Mundial de Saúde e de Schofield. A BIA foi utilizada para avaliação do GER e da massa corporal, e para aferição do GER utilizou-se a CI. O estadiamento da DHGNA foi realizado através de biópsia hepática ou método não invasivo. Foram avaliadas as comorbidades hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias. Associações entre variáveis categóricas foram testadas com teste  $\chi^2$  de Pearson e entre grupos com teste de McNemar. O nível de significância assumido foi de 5%. Resultados: Foram avaliados 78 pacientes, sendo 70,5% do sexo masculino, com média de idade de 59 anos e média de IMC 33,08kg/m<sup>2</sup>. O GER médio por CI foi de 1.753 kcal. Ao comparar a estimativa

do GER por diferentes fórmulas com a calorimetria indireta, apenas a fórmula de Jeor Mifflin- St apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ), com uma diferença de +318,49 kcal. A BIA e a fórmula de Harris Benedict apresentaram valores mais próximos à CI, 1.658 e 1.845 kcal respectivamente. Houve correlação positiva do GER com atividade inflamatória e fibrose e não houve correlação com a presença de comorbidades. Conclusão: a utilização de ferramentas como a CI na estimativa do GER é extremamente relevante para a orientação nutricional adequada, como parte do tratamento da DHGNA. Na ausência da CI, algumas alternativas podem ser utilizadas com segurança nesta população, como a BIA e as fórmulas preditivas de Harris Benedict, de Schofield e da Organização Mundial de Saúde.

Palavras chave: calorimetria indireta; esteatohepatite; gasto energético de repouso; doença hepática gordurosa não alcoólica.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos e ausência de fatores secundários para tal [1]. É o transtorno hepático mais comum nos países ocidentais, presente em 17 a 46% da população adulta. Sua prevalência está em ascensão no mundo, em conjunto com distúrbios como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica [2] e varia de acordo com a população avaliada. Pode atingir 90% dos obesos mórbidos elegíveis a cirurgia bariátrica, 69% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, 50% dos pacientes dislipidêmicos e 7% da população considerada “magra” [1]. A prevalência de esteatohepatite não alcoólica (EHNA) em pacientes obesos sem diabetes mellitus tipo 2 é de 88% [3]. Está associada a uma dieta com excesso de calorias, gorduras (principalmente saturadas), carboidratos refinados, ingestão de bebidas açucaradas e alto consumo de frutose [1].

A sua história natural abrange um amplo espectro que varia desde a esteatose hepática simples até a EHNA, podendo ocorrer o desenvolvimento de fibrose e, eventualmente cirrose hepática e complicações como o carcinoma hepatocelular [2,3,4].

Até o momento não há um padrão de avaliação nutricional recomendado para determinar o gasto energético de repouso de pacientes com doenças hepáticas, especialmente na DHGNA. Sendo assim, é relevante que esta população específica de doentes seja melhor avaliada do ponto de vista nutricional para nortear a conduta dietoterápica, evitando o desenvolvimento ou agravamento de comorbidades comumente vistas, sem comprometer a homeostase corporal no que tange à massa magra e massa gorda. O objetivo do presente estudo é avaliar o gasto energético de repouso (GER) de pacientes

portadores de DHGNA avaliados através de diferentes métodos, comparando a calorimetria indireta com diferentes fórmulas estimativas do GER, com a composição corporal através de bioimpedância (BIA), com o estadiamento da DHGNA e com a presença de co-morbidades.

## **Métodos**

Foram avaliados de forma prospectiva todos os pacientes com diagnóstico de DHGNA atendidos no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, um hospital de atendimento terciário no Sul do Brasil. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, portadores de DHGNA confirmada por biópsia hepática ou através de método não invasivo (ultrassonografia abdominal ou outro exame de imagem).

Foram excluídos pacientes portadores de vírus das hepatites B e C, vírus da imunodeficiência humana, consumo significativo de álcool (> 20 g/dia para mulheres e > 30 g/dia para homens) [6], outras causas de doença hepática crônica, causas secundárias de DHGNA e pacientes com carcinoma hepatocelular.

A amostra foi realizada por conveniência, sendo realizadas as coletas no período compreendido entre junho 2017 e novembro de 2018.

A biópsia hepática foi indicada de acordo com as orientações do guideline da *American Association for Study of Liver Disease* (AASLD) [8], que indica biópsia nos pacientes com DHGNA com risco de EHNA e fibrose avançada, como parte de protocolo assistencial. Foi realizada através de técnica orientada por ultrassonografia utilizando agulha Tru-cut, e analisadas por profissional com

experiência na área de patologia hepática. As análises histopatológicas utilizaram os critérios de Kleiner et al. [5].

Peso, altura e índice de massa corporal (IMC) foram aferidos no momento da inclusão no estudo em todos os pacientes. O peso e a estatura foram aferidos em balança marca Fillizola Antropométrica PL com paciente descalço e sem excesso de roupa. O cálculo do IMC foi realizado através da equação que utiliza o peso aferido dividido pela altura ao quadrado. Foram realizados exames laboratoriais (ALT, AST, colesterol total, HDL e LDL, triglicerídeos, glicose, ferritina e albumina).

O NAFLD score, um score não invasivo de fibrose, foi calculado através dos exames disponíveis na inclusão do estudo. O NAFLD score utiliza as variáveis idade, IMC, diabetes mellitus tipo 2, aminotransferases, plaquetas e albumina [9]. A biópsia hepática foi indicada para aqueles que apresentaram NAFLD score com probabilidade intermediária (score entre -1,455 e 0,675) ou elevada (ponto de corte > 0,675) de fibrose hepática avançada.

Para realização da BIA, foi utilizado um aparelho Biodynamics modelo 450 com autonomia para aproximadamente 100 testes com carga total, tetrapolar que utiliza quatro pequenos eletrodos aplicados na mão e no punho direitos, e no tornozelo e pé direitos. Como padronização, as medidas são executadas no lado direito do corpo, por meio de uma corrente de baixa voltagem que é passada pelo corpo, sendo medidas a resistência e a reatância elétricas. Dessa forma são obtidas as medidas de massa magra, massa gorda, GER e água corporal total.

Para estimativa energética utilizou-se as seguintes fórmulas:

- Harris Benedict [10].: para homens,  $h = 66.4730 + 13.7516 w + 5.0033 s - 6.7550$ ; Para mulheres,  $h = 655.0955 + 9.5634 w + 1.8496 s - 4.6756$  ; sendo  $h$  = produção total de calor em 24 horas,  $w$  = peso em quilogramas,  $s$  = estatura em centímetros, e  $a$  = idade em anos

- Jeor Mifflin-St [11]: para homens,  $10 \times \text{peso (kg)} + 6,25 \times \text{altura (cm)} - 5 \times \text{idade (anos)} + 5$ ; Para mulheres  $10 \times \text{peso (kg)} + 6,25 \times \text{altura (cm)} - 5 \times \text{idade (anos)} - 161$ .

- Organização Mundial da Saúde: [12]

<b>Homens:</b>	<b>Fórmula</b>
18 – 30 anos	$15.4 \times \text{peso} - 27 \times \text{altura} + 717$
31 – 60 anos	$11.3 \times \text{peso} + 16 \times \text{altura} + 901$
>60 anos	$8.8 \times \text{peso} + 1,128 \times \text{altura} - 1,071$
<b>Mulheres:</b>	
18 – 30 anos	$13.3 \times \text{peso} + 334 \times \text{altura} + 35$
31 – 60 anos	$8.7 \times \text{peso} - 25 \times \text{altura} + 865$
>60 anos	$9.2 \times \text{peso} + 637 \times \text{altura} - 302$

- Schofield [13]

<b>Homens:</b>	<b>Fórmula</b>
18 – 30 anos	$(0,056 \times \text{peso} + 2,898) \times 239$
30 – 60 anos	$(0,062 \times \text{peso} + 2,036) \times 239$
<b>Mulheres:</b>	
18 – 30 anos	$(0,062 \times \text{peso} + 2,036) \times 239$

---

30 – 60 anos

$(0,034 \times \text{peso} + 3,538) \times 239$

---

Para aferição do GER através da calorimetria indireta, foi utilizado o aparelho marca Korr MetaCheck . Para a realização do exame, o paciente deve soprar um bocal que possui duas válvulas monodirecionais que, em conjunto com o prendedor nasal, permitem: inspiração apenas do ar ambiente, evitando assim a inspiração de ar proveniente do calorímetro, e expiração apenas ao calorímetro, evitando assim a expiração ao ar ambiente. Durante a calibração, o calorímetro mede os seguintes parâmetros do ar ambiente: concentração de oxigênio, temperatura, umidade relativa e pressão atmosférica/barométrica, resultando numa maior precisão do teste, já que os valores obtidos são automaticamente corrigidos para os padrões STPD (*Standard Temperature and Pressure Dry*). Sendo assim, o calorímetro estima o GER em Kcals/dia a partir da medida do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) do indivíduo.

Para análise estatística, os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou frequência e porcentagem. Associações entre variáveis categóricas foram testadas com teste  $\chi^2$  de Pearson e entre grupos com teste de McNemar. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos foi utilizado teste t de Student para variáveis com distribuição normal ou de Mann-Whitney para distribuições não-paramétricas. Para comparações intra-grupos foi utilizado, de acordo com as respectivas distribuições, teste t pareado ou teste de Wilcoxon.

Todas as análises foram tabuladas e processadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc). O nível de significância assumido foi de 5%.

O projeto foi elaborado de acordo com a resolução 466 de 2012 que regula a realização de pesquisa em seres humanos, e submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre-RS.

Os pacientes foram informados e esclarecidos sobre os objetivos, a forma como seria realizada a pesquisa e os possíveis riscos e benefícios da pesquisa. Assim, aqueles que se disponibilizarem a participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo fornecida uma via assinada para o paciente.

## REFERÊNCIAS

1 - Easl–Easd–Easo Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402

2 - Zhu J, Hollis-Hansen K, Wan X, Fei S, Pang X, Meng F, Yu C, Li Y. Clinical Guidelines of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:8226–8233.

3- Tovo CV, Fernandes SA, Buss C, Mattos AA. Sarcopenia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is There a Relationship? A Systematic Review. *World J Hepatol*. 2017;9.6: 326–332.

4 - Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, Tovo CV, de Carli LA, Espindola MB, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25552-25559.

5 - Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.

6 - Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474

8- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005-23.

- 9 - Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3142-6.
- 10 - Harris J, Arthur, Benedict Francis, G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1918;4:370–373
- 11 - Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-247.
- 12- World Health Organ. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNO. Expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 1985;724: 1-206.
- 13 – Schofiel WN. Predicting basal metabolic rate, News standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39: 5-41
- 14 – Endo K, Kakisaka K, Oikawa K, Endo R, Takiawa Y. Comparison of Predicted Energy Expenditure in Japanese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Establish a Suitable Nutrition Intervention. *J Nutr Sci Vitaminol* 2016;62:108-15 .
- 15 - Amaro-Gahete FJ, Sanchez-Delgado G, Alcantara J, Martinez-Tellez B, Muñoz-Hernandez V, Merchan-Ramirez E, et al. Congruent Validity of Resting Energy Expenditure Predictive Equations in Young Adults. *Nutrients* 2019;11: 223-246.

16 - Zanella PB, Ávila CC, Souza CG. Estimating Resting Energy Expenditure by Different Methods as Compared With Indirect Calorimetry for Patients With Pulmonary Hypertension. *Nutr Clin Pract* 2018;33:217-223.

17 - Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521.

18 - Belarmino G, Singer P, Gonzalez MC, Machado NM, Cardinelli CS, Barcelos S, et al. Prognostic value of energy expenditure and respiratory quotient measuring in patients with liver cirrhosis *Clin Nutr* 2018;S0261-5614.

19 – Rattanachaiwong S, Singer P. Indirect calorimetry as point of care testing *Clin Nutr* 2019;S0261-5614.

## 6 Conclusão

- A utilização de ferramentas como a CI na estimativa do GER é relevante para a adequada orientação nutricional como parte do tratamento da DHGNA. Na ausência da calorimetria indireta, o gasto energético de repouso pode ser estimado através da BIA e do uso das fórmulas preditivas de Harris Benedict, de Schofield e da Organização Mundial de Saúde.
- Quanto maior a atividade inflamatória e o grau de fibrose aferidos pela biópsia hepática, maior será o gasto energético de repouso.
- A presença de comorbidades como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia não mostrou correlação significativa com o gasto energético de repouso.
- Diante da falta de evidências acerca do GER na DHGNA, mais estudos são necessários para melhor entendimento do metabolismo energético nos diferentes estágios da doença.