

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**

**HEPATOLOGIA**

**Victória Quadros da Silveira Pereira**

**Critérios cardiometabólicos,  
síndrome metabólica e composição  
corporal associados à MASLD**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre

2023

**Victoria Quadros da Silveira Pereira**

**Critérios cardiometabólicos,  
síndrome metabólica e composição  
corporal associados à MASLD**

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

Orientadora: Profa. Dra. Thaís Rodrigues Moreira

Porto Alegre

2023

Victória Quadros da Silveira Pereira

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024.

Banca examinadora:

Dr(a). \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Porto Alegre 2024

#### Catálogo na Publicação

Pereira, Victória Quadros da Silveira  
Critérios cardiometabólicos, síndrome metabólica e  
composição corporal associados à MASLD / Victória Quadros  
da Silveira Pereira. -- 2023.  
68 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Thaís Rodrigues Moreira.

1. MASLD. 2. Síndrome Metabólica. 3. HAS. 4.  
Sarcopenia. 5. Fibrose. I. Título.

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

*Aos meus pais, Flavio e Rosangela.*

*Às minhas irmãs, Caroline e Fernanda.*

*Ao meu noivo, Alexandre.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Thais Rodrigues Moreira, orientadora desta mestranda, pela oportunidade de participação no Ambulatório de Gastroenterologia, que desencadeou este artigo, e pelos ensinamentos, durante todas as fases de elaboração dessa dissertação.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e aos professores deste Programa de Pós Graduação que proporcionaram um ensino impar que certamente qualificou a minha trajetória acadêmica.

Aos meus pais, Flavio e Rosangela, os meus primeiros e mais habilidosos professores. Agradeço imensamente por ensinarem o valor e a importância do estudo. Todas as minhas vitórias são um reflexo do que aprendi com vocês.

Às minhas irmãs, Caroline e Fernanda, pela amizade, convivência e incentivo que contribuíram para ser quem eu sou hoje.

Ao meu noivo Alexandre, por preencher meus dias com vida e alegria. Agradeço pela motivação e apoio incondicionais, por planejar nosso futuro e sonhar ao meu lado.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para a concretização dessa etapa.

## RESUMO

**Introdução:** Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) é a mais frequente causa de doença crônica hepática em todo mundo e é a principal causa de morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado. A obesidade, a distribuição de gordura e a composição corporal, assim como o comprometimento do metabolismo da glicose, a hipertensão arterial e a dislipidemia aterogênica são fatores de risco para MASLD. A literatura sugere que cada fator pode contribuir isoladamente ou em conjunto para a severidade da doença hepática. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi determinar a associação entre critérios cardiometabólicos e de composição corporal com gravidade histopatológica na MASLD. **Métodos:** Estudo transversal prospectivo com pacientes atendidos no ambulatório de um hospital terciário do Sul do Brasil. Foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, com MASLD confirmado por biópsia hepática. A coleta ocorreu durante consultas nutricionais, oportunidade em que foram reunidos dados clínicos e referentes aos hábitos de vida. Aferiram-se parâmetros antropométricos e bioimpedância elétrica, para a avaliação da composição corporal. Aplicou-se testes T student, Mann-Whitney, para comparar proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher e correlação de Pearson e Spearman para análise de dados. **Resultados:** Avaliaram-se 62 pacientes com idade média de  $58,04 \pm 8,9$  anos, com IMC médio de  $33,3 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ . Hipertensão arterial foi diagnosticada em 80,6% (n=50), 75,8% (n=47) eram diabéticos e 72,6% (n=45) dislipidêmicos. Síndrome metabólica foi identificada em 83,9% (n=53). Risco para sarcopenia foi identificado em 95% (n=59). Na comparação entre níveis de esteatose hepática e variáveis, observou-se que pacientes com pressão arterial aumentada ou hipertensão, a prevalência de balonização foi significativamente maior (p=0,019), apresentaram maior massa gorda (p=0,054) e fibrose moderada/intensa/cirrose (p=0,063). O IMC tendeu a ser maior nos pacientes com balonização (p=0,062). A Síndrome Metabólica foi associada à prevalência de fibrose moderada/intensa/cirrose (p=0,003). Aqueles com risco para sarcopenia apresentaram IMC significativamente mais elevado do que os que não apresentavam risco (p=0,003). **Conclusão:** A esteatose hepática intensa correlacionou-se com o critério cardiometabólico de pressão aumentada ou HAS e diagnóstico de Síndrome

metabólica. Os pacientes com maior IMC e massa gorda também apresentaram maior severidade da doença. Em acréscimo, o risco para sarcopenia foi identificado na maior parte dos indivíduos sendo o risco associado a maiores valores de IMC.

**Palavras-chave:** MASLD; Esteatose; Fibrose; BIA; HAS, Sarcopenia, Síndrome metabólica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) is the most common cause of chronic liver disease worldwide and is the leading cause of liver-related morbidity and mortality. Obesity, fat distribution and body composition, as well as impaired glucose metabolism, high blood pressure and atherogenic dyslipidemia are risk factors for MASLD. The literature suggests that each factor may contribute alone or together to the severity of liver disease. **Objective:** The main objective of this study was to determine the association between cardiometabolic and body composition criteria with histopathological severity in MASLD. **Methods:** Prospective cross-sectional study with patients treated at the outpatient clinic of a tertiary hospital in southern Brazil. Individuals aged  $\geq 18$  years with MASLD confirmed by liver biopsy were included. Collection took place during nutritional consultations, an opportunity in which clinical data and data relating to lifestyle habits were gathered. Anthropometric parameters and electrical bioimpedance were measured to assess body composition. T student, Mann-Whitney tests and Pearson and Spearman correlation were applied for data analysis. **Results:** 62 patients were evaluated with an average age of  $58.04 \pm 8.9$  years, with an average BMI of  $33.3 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ . Arterial hypertension was diagnosed in 80.6% (n=50), 75.8% (n=47) were diabetic and 72.6% (n=45) were dyslipidemic. Metabolic syndrome was identified in 83.9% (n=53). Risk for sarcopenia was identified in 95% (n=59). When comparing levels of hepatic steatosis and variables, it was observed that patients with increased blood pressure or hypertension, the prevalence of ballooning was significantly higher ( $p=0.019$ ), had greater fat mass ( $p=0.054$ ) and moderate/intense fibrosis/ cirrhosis ( $p=0.063$ ). BMI tended to be higher in patients with ballooning ( $p=0.062$ ). Metabolic Syndrome was associated with the prevalence of moderate/severe fibrosis/cirrhosis ( $p=0.003$ ). Those at risk for sarcopenia had a significantly higher BMI than those who were not at risk ( $p=0.003$ ). **Conclusion:** Severe hepatic steatosis correlated with the cardiometabolic criterion of increased blood pressure or SAH and diagnosis of metabolic syndrome. Patients with higher BMI and fat mass also had greater

disease severity. In addition, the risk for sarcopenia was identified in most individuals, with the risk being associated with higher BMI values.

**Keywords:** MASLD; liver fibrosis; BIA; NAFLD, cardiovascular diseases, Metabolic syndrome.

## **LISTAS DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Ilustração dos critérios diagnósticos para MASLD

Figura 2 – Prevalência dos critérios da MASLD

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 Exames laboratoriais

Tabela 2 Escore *NAFLD activity score*

Tabela 3 Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica

Tabela 4 – Associação entre variáveis de composição corporal e de severidade da doença hepática com o número de componentes do MASLD, IMC, Obesidade central, PA e SM

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BIA	Impedância bioelétrica
CC	Circunferência da cintura
CHC	Carcinoma hepatocelular
DCV	Doença cardiovascular
DHGNA	Doença Hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes Melitus 2
EHNA	Esteatohepatite Não Alcoólica
EH	Esteatose hepática
FAM	Força do aperto de mão
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal
MASH	Esteatohepatite associada à disfunção metabólica
MASLD	Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
MME	Massa muscular esquelética corporal total
MMEA	Massa muscular esquelética apendicular
NAFL	Non-alcoholic fatty liver
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NAS	Sistema <i>NAFLD activity score</i>
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
RI	Resistência à insulina
RM	Ressonância Magnética
SLD	Steatotic liver disease

SM	Síndrome Metabólica
SNS	Sistema simpático do Sistema nervoso
SPPB	Short Physical Performance Battery
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TC	Tomografia computadorizada
TUG	Timed up and go

## SUMÁRIO

1. Referencial teórico.....	16
1.1 Definição e nomenclatura.....	16
1.2 Diagnóstico.....	17
1.2.1 Exames laboratoriais.....	18
1.2.2 Biópsia hepática.....	19
1.2.3 Avaliação histológica.....	19
1.2.4 Critérios cardiometabólicos.....	20
1.3 Epidemiologia.....	21
1.4 Fisiopatologia.....	22
1.5 Aspectos etiológicos e fatores de risco.....	22
1.5.1 Obesidade.....	22
1.5.2 Resistência à Insulina e Diabetes Mellitus 2.....	23
1.5.3 Dislipidemia.....	24
1.5.4 Hipertensão arterial sistêmica.....	25
1.5.5 Doenças cardiovasculares.....	25
1.5.6 Síndrome metabólica.....	26
1.5.7 Baixa massa muscular e sarcopenia.....	27
1.5.8 Outros.....	29
2. Justificativa.....	31
3. Objetivos.....	32
4. Referência.....	33
5. Artigo científico.....	43
6. Considerações finais.....	58

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Definição e nomenclatura

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) tem se tornado uma das principais causas de doença hepática crônica do mundo moderno.<sup>1</sup> Ademais, demonstrou ser a causa mais comum de doença hepática crônica no Ocidente, sendo considerada fator de risco emergente para câncer primário de fígado.<sup>2</sup>

A DHGNA é definida pela evidência de esteatose hepática por exames de imagem ou pela histologia (achado histológico de 5% ou mais de esteatose macrovesicular nos hepatócitos) em um indivíduo sem outra causa secundária de acúmulo de gordura hepática, tais como consumo significativo de álcool, uso de fármacos ou desordens hereditárias.<sup>3,4</sup>

A DHGNA pode estar dividida em esteatose hepática sem o componente inflamatório e esteatohepatite não alcoólica (EHNA), onde ocorre a associação da esteatose com inflamação hepática, sendo indistinguível de esteatohepatite alcoólica<sup>5,6</sup>. A EHNA tem sido usada para designar um conjunto de achados histológicos como esteatose macrovesicular, balonização hepatocelular, infiltrado inflamatório e fibrose perisinusoidal.<sup>7</sup>

Dentre os avanços científicos, relacionados à essa patologia, pode-se destacar a mudança na nomenclatura, a recomendação de triagem para identificação de doença hepática mais grave, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e o reconhecimento da importância da sarcopenia.<sup>8</sup>

Quanto à nomenclatura, ainda que seja amplamente utilizada, o termo “não alcoólico” não descrevia com especificidade qual era a etiologia da doença, e o termo “gordo” foi considerado estigmatizador. Somado a isso, existem indivíduos com fatores de risco para DHGNA, como a diabetes tipo 2, que consomem mais álcool do que os limites relativamente rigorosos utilizados para definir a natureza não alcoólica da doença, que não são adequadamente

reconhecidos pela nomenclatura existente e são excluídos dos estudos clínicos considerados para tratamentos.<sup>8</sup>

Desta forma, tais considerações levaram à publicação de uma declaração do consenso *Delphi*, sobre uma nova nomenclatura para doença hepática gordurosa, introduzindo o termo doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e, efetivamente, substituindo o termo DHGNA.<sup>8</sup> Assim, os pacientes com a definição anterior (DHGNA) podem agora ser considerados completamente abrangidos pelas categorias de MASLD.

Neste contexto, foi demonstrado, por uma análise do LITMUS, que 98% dos pacientes se enquadrariam na nova definição, ocorrendo preservação dos dados existentes sobre história natural, biomarcadores e ensaios clínicos na mudança de nomenclatura<sup>9</sup>. Assim, tanto para a população geral, como nos ambientes hospitalares, a discrepância entre MASLD e DHGNA é mínima, e é possível considerar que os resultados de estudos mais antigos sobre DHGNA permanecem válidos sob a nova definição de MASLD.<sup>10</sup>

Além disso, a nomenclatura retira o termo “não alcoólico” e traz na definição da MASLD a base metabólica, que caracteriza a fisiopatologia da doença e que, em termos práticos, permite uma explicação coerente e direta ao paciente aumentando a conscientização e as noções sobre a doença, já que a organização dos critérios diagnósticos, com características fenotípicas conhecidas, na DM2 e nas doenças cardiovasculares, simplifica a identificação de indivíduos com esta condição pelos profissionais de saúde.<sup>8</sup>

## 1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado em pacientes que, geralmente, não manifestam sintomas, e a maioria apresenta aminotransferases normais, embora a MASLD seja a causa mais comum de aumento de enzimas hepáticas<sup>11</sup>. Ainda que a maior parte dos pacientes encontram-se assintomáticos, alguns sintomáticos manifestam desconforto no quadrante superior direito abdominal, fadiga e mal-estar<sup>12</sup>. Além do que, no exame físico, podem apresentar hepatomegalia e acantose nigricans<sup>13</sup>.

Para a investigação da doença hepática são utilizadas ferramentas como os exames laboratoriais para avaliação de enzimas hepáticas<sup>12</sup>. Ademais, no diagnóstico utiliza-se da biópsia hepática como o padrão ouro<sup>14</sup> e os critérios cardiometabólicos como confirmadores de MASLD.<sup>8</sup>

### 1.2.1 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais para a investigação clínica de MASLD são relacionados às enzimas hepáticas, tais como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina e gama GT.<sup>9</sup>

Em relação às aminotransferases, pode ocorrer de leve a moderada elevação das AST, ALT, ou ambas, e, na maioria das vezes é a única alteração laboratorial encontrada em pacientes com tal patologia. A razão AST/ALT é comumente menor do que um, mas se eleva conforme a fibrose progride, perdendo a precisão diagnóstica em pacientes com cirrose e MASLD<sup>9</sup>. O grau de elevação das aminotransferases não prediz o estágio de fibrose ou grau de inflamação hepática e uma ALT adequada não exclui uma importante lesão histológica.<sup>11</sup>

Adicionado a isso, além da AST e ALT alteradas, a fosfatase alcalina e a gama GT podem estar elevadas de duas a três vezes.<sup>12</sup>

**Tabela 1 Exames laboratoriais<sup>13</sup>**

<b>Exame laboratorial</b>	<b>Valores de referência</b>
<b>AST</b>	
Homens	<38U/L
Mulheres	<32U/L
<b>ALT</b>	
Homens	<41U/L
Mulheres	<31U/L
<b>Gama GT</b>	
Homens	12 a 64U/L
Mulheres	9 a 36U/L
<b>Fosfatase Alcalina</b>	40 150U/L

### 1.2.2 Biópsia hepática

A biópsia hepática é o exame mais preciso, e considerada padrão ouro para diagnóstico, classificação e estadiamento da doença por conseguir avaliar o grau de infiltração gordurosa, o dano hepatocelular, a inflamação e a fibrose. A indicação e o valor da biópsia hepática na prática clínica, é, no entanto, discutido por ser um método invasivo e não isento de riscos. <sup>14</sup>

As atuais recomendações para biópsia hepática são: ALT duas vezes acima dos valores normais de referência, AST>ALT, obesidade central moderada, diabetes mellitus tipo 2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrigliceridemia e nos casos de cirurgias bariátricas <sup>15,16,17</sup>

A avaliação histológica dos pacientes, que realizaram a biópsia hepática, ocorre através de sistemas de avaliação e graduação. Tais escores são de grande relevância na padronização da classificação histológica para utilização em estudos científicos, porém não tem como finalidade substituir a descrição analítica da biópsia. <sup>18</sup>

### 1.2.3 Avaliação histológica

A avaliação histológica dos pacientes ocorre através de sistemas de avaliação e graduação. O sistema *NAFLD activity score* (NAS), organizado por Kleiner e colaboradores<sup>19</sup>, é um dos mais utilizados na prática clínica, e caracterização quanto ao grau de EH, presença de balonização, atividade inflamatória e grau de fibrose, conforme a tabela abaixo.

**Tabela 2 - Sistema *NAFLD activity score*<sup>19</sup>**

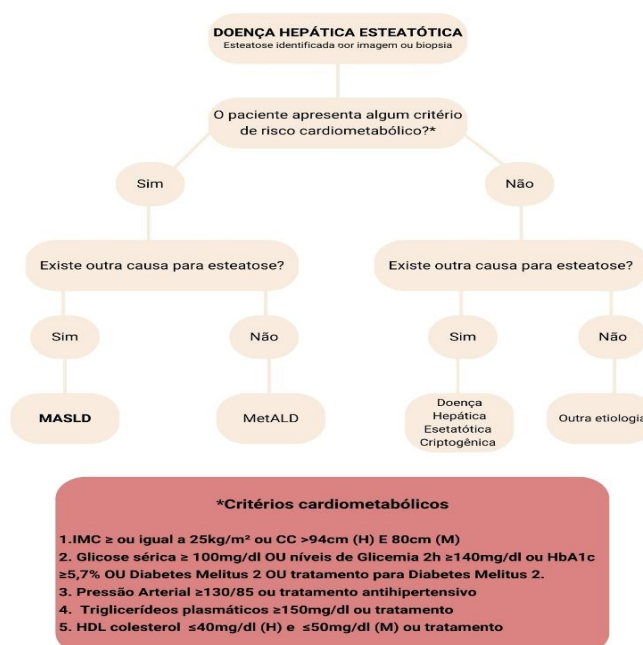
<b>Característica histológica</b>	<b>Escore</b>	<b>Definição da categoria</b>
<b>Esteatose</b>	0	<5%
	1	5 – 33%
	2	34 – 66%
	3	>66%
<b>Balonização hepatocelular</b>	0	Nenhum
	1	Pouca
	2	Muita

<b>Inflamação lobular</b>	1	1-2 focos por 20 campos
	2	2-4 focos por 20 campos
	3	>4 focos por 20 campos
<b>Fibrose</b>	0	Sem fibrose
	1a	Zona 3 – fibrose leve
	1b	Zona 3 – fibrose moderada
	1c	Apenas fibrose periportal
	2	Zona 3 + fibrose periportal
	3	Fibrose em ponte
	4	Cirrose

### 1.2.4 Critérios cardiometabólicos

Foi definido que pacientes, com esteatose e qualquer um dos critérios cardiometabólicos descritos na Figura 1, seriam considerados portadores de MASLD. Entre os critérios mencionados estão índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), valores de glicemia e pressão, perfil lipídico (valores de triglicerídeos e HDL) e DM 2, HAS ou dislipidemia.<sup>8</sup>

**Figura 1 -Nomenclatura e definição de MASLD adaptada para o português<sup>8</sup>**



Os critérios diagnósticos foram selecionados para estarem alinhados aos fatores de risco cardiometabólicos, que se acredita estarem associados à

resistência à insulina (RI), e que estão estabelecidos e validados no contexto das doenças cardiovasculares.<sup>20</sup>

### 1.3 Epidemiologia

É considerado o transtorno hepático mais comum do mundo<sup>21</sup>, em que se estima que a MASLD afete 30% da população adulta mundial, com a sua prevalência aumentando de 22% para 37% de 1991 a 2019.<sup>22,23</sup>

No Brasil, a prevalência da doença não está bem descrita, mas a de esteatose, avaliada através da ultrassonografia está estimada em 18%<sup>24</sup>. Em análise de biópsias hepáticas de obesos graves, a frequência de esteatose, MASLD e cirrose foram, respectivamente, de 48%, 37% e 5%<sup>25</sup>.

A faixa etária mais prevalente do diagnóstico da MASLD é a quarta e a quinta década de vida. A distribuição entre os sexos é equitativa, variando conforme a população avaliada e o tipo de estudo.<sup>21</sup>

Nesse contexto, a esteatohepatite associada à disfunção metabólica, (MASH) é a forma de maior severidade da MASLD, sendo definida, em relação a histologia, pela presença de inflamação lobular e balonização de hepatócitos e estando associada a um maior risco de progressão da fibrose.<sup>26</sup> A MASH foi encontrada em 63% dos pacientes com MASLD, que realizaram a biópsia hepática em uma coorte multicêntrica asiática.<sup>27</sup> Ainda que as doenças cardiovasculares sejam a principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD, aqueles com fibrose hepática, em maior gravidade, apresentam risco aumentado de mortalidade relacionada ao fígado, com o risco ampliado exponencialmente conforme estágio de gravidade.<sup>28</sup>

Dessa forma, tal patologia e suas complicações implicam um custo considerável nos cuidados de saúde em nível mundial. Nos Estados Unidos, a taxa de hospitalização devido à cirrose descompensada relacionada com a MASLD aumentou 10,6% anualmente, de 13,4 por 100.000 hospitalizações para 32,1 por 100.000 hospitalizações. A hospitalização por carcinoma hepatocelular (CHC), concernente à MASLD, apresentou um aumento de 8% nos valores

anuais.<sup>29</sup> O acréscimo nas hospitalizações e a gravidade é proporcional ao aumento da prevalência da obesidade e das doenças relacionadas a esta.<sup>23</sup>

## **1.4 Fisiopatologia**

A fisiopatologia da MASLD não apresenta total entendimento, e múltiplos impactos são considerados para a sua conceituação. O primeiro impacto seria relacionado ao acúmulo de triglicerídeos, que se torna mais vulnerável a outras comorbidades, e o segundo relaciona-se ao início de uma resposta inflamatória.<sup>26</sup> Assim, após a ação de inúmeras agressões, ocorre aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotemia crônica. O fígado esteatótico se torna vulnerável aos diversos impactos ocasionando uma lesão hepatocelular, inflamação e fibrose.<sup>26</sup>

A obesidade, a dislipidemia e a resistência à insulina apresentam forte associação com a deposição exagerada de triglicerídeos nos hepatócitos, e o acúmulo de lipídeos está associado à diminuição da síntese de glicogênio e aumento da gliconeogênese.<sup>27</sup> Esse processo exacerba a resistência à insulina e desencadeia um aumento da inflamação, que está ligada à progressão da doença hepática para fibrose, cirrose e CHC.<sup>28</sup>

## **1.5 Aspectos etiológicos e fatores de risco**

### **1.5.1 Obesidade**

A obesidade é uma doença multifatorial, e está associada a diversas anormalidades metabólicas no fígado, conduzindo a um risco elevado de desenvolver a MASLD.<sup>26</sup> O ganho de peso eleva o risco de sua ocorrência, e a perda de peso é o único método comprovado para melhoria e resolução da patologia.<sup>29,30</sup>

A obesidade abdominal está associada à resistência à insulina e ao aumento do conteúdo de gordura nos hepatócitos.<sup>27</sup> Desta forma, no fígado, o

excedente de ácidos graxos livres (AGL) pode exceder as capacidades de metabolização convencional nas mitocôndrias, levando a uma mudança para a beta-oxidação extra mitocondrial, com um subsequente aumento nas espécies reativas de oxigênio intracelular, que acarreta aumento do risco de fibrose. O processo de desvio de AGL, ocasionalmente, envolve a formação de metabólitos tóxicos, como a formação de ceramida e o armazenamento excessivo de lipídios intra-hepáticos<sup>31</sup>. A lipogênese e a gliconeogênese também estão envolvidas como vias metabólicas para direcionar o excesso de AGLs.<sup>32</sup>

Em relação ao mecanismo de aumento de AGL, a partir da obesidade central, podemos destacar duas teorias. A primeira denominada “teoria do portal”, que define que o excessivo aumento de tecido adiposo central, leva à exposição hepática direta ao aumento da produção local de AGL através da veia porta. Em consequência disso, ocorre o aumento da resistência local à insulina, com um aumento na glicogênese hepática. Tal ocorrência acarreta um estado hiperglicêmico sistêmico, com aumento da produção de insulina em resposta, o que, com o passar do tempo, acarreta um efeito periférico atenuado na forma de resistência à insulina<sup>33</sup>. Em relação a segunda teoria, é denominada de “transbordamento”, e estipula que, quando exposto de forma crônica e excessiva a um estado de calorías excessivo, o compartimento subcutâneo do tecido adiposo não apresenta a capacidade de se expandir para acomodar a necessidade do organismo de armazenar lipídios. Tal situação determina um “transbordamento” de ácidos graxos livres de dentro do compartimento adiposo subcutâneo para a gordura visceral e tecidos não adiposos - incluindo o fígado<sup>34</sup>.

Em acréscimo, estudos atuais demonstraram que a adiposidade visceral está associada à incidência de MASLD e à fibrose relacionada à MASLD, enquanto outros tipos de gordura abdominal, como a adiposidade subcutânea, estão associados à remissão da doença.<sup>35</sup>

### **1.5.2 Resistência à Insulina e Diabetes Mellitus 2**

A DM2 é uma patologia multifatorial, que é caracterizada por hiperglicemia crônica associada à resistência à ação da insulina e uma resposta

compensatória insuficiente na secreção desse hormônio. As alterações metabólicas detectáveis clinicamente, no diagnóstico da doença, podem ser precedidas de alterações inflamatórias sistêmicas, que podem estar ativas por um longo período antes do diagnóstico e que fazem parte da patogênese da MASLD.<sup>36</sup>

Em relação a RI, ela desempenha um papel relevante na ocorrência da patologia. Ademais, promove a lipólise do tecido adiposo, o que provoca a liberação de ácidos graxos livres e seu acúmulo no fígado, levando à esteatohepatite. Os mecanismos potenciais de resistência à insulina na patogênese também são oxidação mitocondrial de ácidos graxos, aumento da lipogênese e níveis mais baixos de adiponectina.<sup>37</sup>

Quanto à severidade, sabe-se que a MASLD é prevalente na população em geral, com uma proporção pequena, mas significativa, de pessoas com fibrose hepática avançada.<sup>38</sup> Neste contexto, os pacientes com DM2 representam um importante grupo-alvo para detecção de fibrose hepática avançada.<sup>39,40</sup> A maioria dos pacientes com DM2 apresentam doença hepática esteatótica, e uma proporção substancial deles encontra-se com fibrose hepática avançada.<sup>41</sup> Dessa forma, o DM2 foi reconhecido como um fator de risco independente para MASH e para fibrose hepática avançada.<sup>42</sup> Em aditamento, diretrizes recomendam o uso de escores para rastreamento de fibrose em pacientes com DM2.<sup>43,44,45</sup>

### **1.5.3 Dislipidemia**

A lipotoxicidade é definida como uma elevada quantidade de lipídios e derivados tóxicos causado pelo acúmulo de gordura, em tecidos não adiposos, o que ativa vias inflamatórias, disfunção celular e lipoapoptose em pacientes com MASLD.<sup>46</sup> A lipotoxicidade apresenta uma função determinante na progressão da doença hepática. Deste modo, os pacientes com a doença apresentam níveis mais elevados de triglicerídeos, ácidos graxos livres e outros tipos de lipídios, tais como ácidos biliares e colesterol livre<sup>47</sup>

Neste contexto, o fígado, com tal patologia, está significativamente associado a uma maior prevalência de hipertrigliceridemia, sendo um preditor independente da MASLD, aumentando o risco de cirrose<sup>48</sup>. Também se associa a baixa colesterolemia de lipoproteína de alta densidade (HDL) e foi relacionado a níveis mais elevados de colesterol não HDL.<sup>49,50</sup>

#### **1.5.4 Hipertensão arterial sistêmica**

Entre os pacientes com MASLD, a prevalência de hipertensão arterial varia de 40-70%, e estudos relativos mostraram que a doença está fortemente relacionada ao risco aumentado de pré-hipertensão arterial sistêmica e hipertensão.<sup>51</sup>

Nesse sentido, a HAS é um dos critérios de maior relevância da síndrome metabólica (SM), e sua patogênese pode consistir, principalmente, de uma interação nociva entre mecanismos vasculares, renais, neurais e hormonais, em que a ativação aumentada do sistema simpático do sistema nervoso (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) predominam.<sup>52</sup> O aumento da atividade do SNS é uma característica comum de HAS resistente, acompanhada de aumento da liberação de norepinefrina, significando um elemento neurogênico, que contribui para o desenvolvimento da HAS; e a superativação do SNS está associada a morbidade e mortalidade de distúrbios cardiovasculares relacionados à SM.<sup>53</sup> Somado a isso, a desregulação do SRAA, que inclui o SRAA sistêmico e cerebral, tem sido estudada como uma das principais causas de vários tipos de hipertensão arterial sistêmica; e a superativação do SRAA também contribui para a obesidade associada à doença e morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>54</sup>

#### **1.5.5 Doenças cardiovasculares**

As DCV são a principal causa de morte em pacientes com MASLD.<sup>55</sup> Um estudo, com 619 pacientes diagnosticados com MASLD, mostrou que eventos cardiovasculares (38,3%), malignidade não hepática (18,7%) e complicações de

cirrose hepática (7,8%), foram as causas mais comuns de morte em pacientes com MASLD<sup>56</sup>, sugerindo que os eventos cardiovasculares foram o determinante mais crucial da mortalidade em pacientes com MASLD. Uma meta-análise mostrou que o MASLD foi significativamente associado a um aumento no desenvolvimento de DCV.<sup>57</sup>

Outrossim, a *American Heart Association* (AHA) reconhece que a MASLD é um fator de risco independente, muitas vezes não considerado para doença cardiovascular aterosclerótica.<sup>58</sup>

O risco aumentado de eventos cardiovasculares, em pacientes com MASLD, é parcialmente mediado pelas fortes associações com DM2 e adiposidade abdominal. Outros mecanismos propostos incluem aumento da resistência à insulina, mediadores pró-inflamatórios, dislipidemia pró-aterogênica, estresse oxidativo e hepatocinas.<sup>59</sup>

### **1.5.6 Síndrome metabólica**

A expressão chamada de Síndrome Metabólica denomina um conjunto de fatores de riscos metabólicos, que se apresentam e aumentam as chances de desenvolver doenças, principalmente as patologias cardiovasculares e neoplasias<sup>57</sup>, resultado do aumento de ácidos graxos circulantes, triglicerídeos e da resistência insulínica. Tal síndrome está relacionada a fatores genéticos, ao aumento de peso - principalmente ao excesso de gordura visceral – e sedentarismo. O diagnóstico é dado quando três ou mais fatores (Tabela 3) estiverem presentes no paciente.<sup>60</sup>

Cada um desses elementos tem interação documentada com a funcionalidade hepática e vascular, sendo que a presença de múltiplos traços de síndrome metabólica foi associada a uma maior probabilidade de doença hepática mais grave.<sup>61</sup> Em relação à conexão entre a síndrome metabólica e a MASLD, os mecanismos patogênicos comuns que abrangem cada um dos cinco elementos constituintes da síndrome metabólica estão associados aos itens

discutidos anteriormente e podem estar relacionados a progressão da doença hepática.<sup>62,63</sup>

**Tabela 3. Componentes diagnósticos da Síndrome Metabólica<sup>60</sup>**

<b>Componentes</b>	<b>Níveis</b>
<b>Circunferência da cintura</b>	
<b>Homens</b>	>102cm
<b>Mulheres</b>	>88cm
<b>Triglicerídeos</b>	≥150mg/dl
<b>HDL Colesterol*</b>	
<b>Mulheres</b>	>50mg/dl
<b>Homens</b>	>40mg/dl
<b>Pressão arterial</b>	≥ 130mmHg** ou ≥85mmHg***
<b>Glicemia de jejum</b>	≥ 110mg/dl

\*Lipoproteínas de baixa densidade \*\* Pressão arterial sistólica \*\*\*Pressão arterial diastólica

### **1.5.7 Baixa massa muscular e sarcopenia**

A massa muscular esquelética é determinada pelo equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas, em razão disso, na prática clínica, a detecção de anormalidades do sistema muscular esquelético torna-se relevante.<sup>64</sup> Além do mais, a perda da massa muscular, é considerada indicador importante de desnutrição e mau prognóstico para doenças crônicas.<sup>65</sup>

Nesse contexto, a sarcopenia é definida por redução da massa, força e função muscular esquelética, e, na maioria dos casos, é diagnosticada com base na perda de massa muscular apendicular. A propósito, consta da literatura que a sarcopenia é prevalente em pacientes com MASLD (20%) e cirrose (40%–70%).<sup>64</sup> Inclusive, estudos observaram que a sarcopenia se manifesta na doença hepática em estágio inicial e piora a gravidade da patologia.<sup>66,67</sup>

A sarcopenia e a doença hepática possivelmente compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns: resistência à insulina, inflamação crônica, alterações no hormônio do crescimento, deficiências nutricionais e inatividade, e estão interligadas através do eixo músculo-fígado-tecido adiposo.<sup>68,69</sup>

O músculo esquelético desempenha um papel fundamental no transporte e eliminação de glicose, na oxidação do fígado gorduroso e na homeostase energética, que são determinantes-chave na fisiopatologia da doença. De mais a mais, como o músculo esquelético é o principal tecido responsável para eliminação de glicose, mediada por insulina, a baixa massa muscular esquelética reduz a insulina e a eliminação mediada de glicose, independente da obesidade.<sup>70</sup>

Para triagem e diagnóstico de sarcopenia, o EWGSOP2 utiliza o algoritmo: Identificar casos, avaliar, confirmar, severidade (Find cases-Assess-Confirm-Severity).<sup>71</sup>

Para a identificação de indivíduos com risco de sarcopenia, o EWGSOP2 recomenda o uso do questionário SARC-F ou a suspeita clínica para encontrar sintomas associados à sarcopenia. Na avaliação de evidência de sarcopenia, é recomendado o uso da força do aperto de mão (FAM) ou o Teste de levantar da cadeira com pontos de corte específicos.<sup>71</sup>

Em relação a confirmação de sarcopenia, por detecção de baixa quantidade muscular, é utilizado DXA, BIA, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) em pesquisa.<sup>71</sup> A quantidade de músculo pode ser relatada como massa muscular esquelética corporal total (MME), massa muscular esquelética apendicular (MMEA), ou como área de seção transversal muscular de grupos musculares específicos ou localizações corporais além de outros métodos de ajuste dos valores para a altura ou para o índice de massa corporal (IMC).<sup>72,73</sup>

Quanto ao uso da BIA, não é possível medir a massa muscular diretamente, porém gera uma estimativa da massa muscular com base na condutividade elétrica de todo o corpo.<sup>74,75</sup> Como as estimativas de massa muscular diferem, quando distintas marcas de instrumentos de BIA e populações

de referência são usadas, e o uso de medidas cruas, tais como a resistência e a reatância são recomendadas. Da mesma forma, a massa muscular está relacionada com o peso, altura ou IMC e fórmulas estimativas de MME ou MMEA consideram esse ajuste para o tamanho corporal. Nesse contexto, são descritas diversas equações preditivas da MME ou MMEA.<sup>74</sup>

Ainda, a BIA gera o valor do ângulo de fase (AF), que demonstrou refletir a vitalidade e integridade celular e tem sido considerado um bom marcador para identificação de pacientes com risco de sarcopenia. Valores baixos de AF foram correlacionados com redução da MME e FAM.<sup>76,77</sup>

Como último critério, a gravidade da sarcopenia pode ser encontrada através de medidas de desempenho. O desempenho físico foi definido como uma função de corpo inteiro, medida objetivamente relacionada à locomoção. Assim, Velocidade de marcha, Timed up and go (TUG), teste de caminhada de 400 metros e o Short Physical Performance Battery (SPPB) podem ser usados.<sup>71</sup>

### **1.5.8 Outros**

A predisposição genética, em que certas variantes genéticas desempenham um papel importante na ocorrência e gravidade da doença hepática.<sup>78</sup>

O padrão alimentar pode contribuir para o desenvolvimento ou para a proteção à MASLD.<sup>79</sup> Nesse contexto, uma meta análise, com dez ensaios clínicos randomizados, demonstrou que os ácidos graxos do tipo ômega-3 são eficientes na redução do conteúdo de gordura hepática em pacientes com MASLD.<sup>80</sup> Um padrão alimentar mediterrâneo apresenta níveis elevados de ômega-3 e antioxidantes. Outrossim, um estudo, incluindo 584 pacientes, concluiu que uma dieta mediterrânea reduz a resistência à insulina e à MASLD.<sup>81</sup> Dessa forma, a terapia nutricional para essa doença, utilizando as recomendações da dieta mediterrânea, tem feito parte da conduta de profissionais da saúde.<sup>82</sup>

Em acréscimo, a falta de atividade física contribui para um aumento de gordura intra-hepática e está associada a maior sensibilidade à insulina.<sup>83</sup>

## **2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

A doença hepática esteatótica associada ao metabolismo (MASLD), anteriormente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), emergiu como uma das principais causas de doença hepática crônica<sup>19</sup> e sua progressão implica maiores custos com hospitalizações e maior mortalidade em todo mundo<sup>50</sup>

Nessa perspectiva, embora a nova definição traga critérios cardiometabólicos em sua classificação, ainda são necessárias pesquisas que avaliem quais critérios e fatores vão apresentar maior magnitude na progressão da patologia.

Em acréscimo, estudos, que avaliem fatores, que podem ser associados a maior severidade da doença, são de extrema relevância para a saúde pública e para o direcionamento da conduta dos profissionais da saúde a fim de evitar a progressão dessa doença hepática.

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GERAL**

Neste estudo transversal, o objetivo conduziu-se no sentido de determinar a associação entre critérios cardiometabólicos e de composição corporal com gravidade histopatológica na MASLD.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a relevância da composição corporal na gravidade histopatológica da MASLD.
- Aferir o impacto da síndrome metabólica na progressão da doença hepática.
- Identificar qual critério cardiometabólicos está associado a maior gravidade da doença hepática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 (October 2016): 81-4
2. Oliveira CP, Stefano JT, Carrilho FJ. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017 Oct;6(5):350-352. doi: 10.21037/hbsn.2017.06.06. PMID: 29152487; PMCID: PMC5673767.
3. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2016;150(8):1835-48.
4. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76
5. Cazzo E, de Felice Gallo F, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopathologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg.* 2014;24(4):666-8. Brunt, EM (1999). Esteatohepatite não alcoólica (EHNA): maior expansão desta entidade clínica?. *Fígado Internacional* , 19 (4), 263-264.
6. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *J Hepatol.* 2013;58(6):1249-51.
7. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterol.* 2009;137(2):532-40.
8. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520

9. Hardy, Timothy, et al. "The European NAFLD Registry: a real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease." *Contemporary clinical trials* 98 (2020): 106175.
10. Song SJ, Lai JC, Wong GL, Wong VW, Yip TC. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol.* 2023 Aug 2:S0168-8278(23)05000-6. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.021. Epub ahead of print. PMID: 37541393.
11. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(11):901-10.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine.* 2002;346(16):1221-31.
13. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(6):1356-62.
14. Younossi ZM. Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):2-12.
15. Cruz T, Cotrim HP, Paraná R, Pereira JE, Mello V. O fígado e a síndrome metabólica. In: Godoy-Matos AF, ED. *Síndrome Metabólica.* 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.259-76.
16. Salgado Júnior W, Santos JS, Sankarankutty AK, Silva OC. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras.* 2006;21(Suppl 1):72-8.
17. Araya QAV, Valera MJM, Contreras BJ, Csendes JA, Díaz JJC, Burdiles PP, et al. Alteraciones de la tolerância a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Med Chil.* 2006;134(9):1092-8.
18. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease

- (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):810-20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198; PMCID: PMC3079483.
19. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.-C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A.J., Sanyal A.J. for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41:1313-1321, 2005.
  20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
  21. Adams L A, Lymp J F, St Sauver J, Sanderson S O , Lindor K D , Feldstein A e tal. The natural history of non alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-21.
  22. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2809–17. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
  23. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31:17–27. doi: 10.7570/jomes22021.
  24. Cotrim HP, Daltro C. Liver: Does bariatric surgery reduce the severity of NAFLD ? *Nat Ver Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;7(1):11-3.
  25. 2ª Reunião Monotemática da SBH sobre DHGNA; Sociedade Brasileira de Hepatologia, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em [https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/reuniao\\_monotematica\\_dhgna\\_2012.pdf](https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/reuniao_monotematica_dhgna_2012.pdf)

26. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PMID: 9547102.
27. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes*. 2013;2013:839275. doi: 10.1155/2013/839275. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23431426; PMCID: PMC3569911.
28. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):373-9. doi: 10.1053/jhep.2002.30692. PMID: 11826411.
29. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012;56:1145–51. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.011.
30. Głuszyńska P, Lemancewicz D, Dziecioł JB, Razak Hady H. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and bariatric/metabolic surgery as its treatment option: a review. *J Clin Med*. 2021;10:5721. doi: 10.3390/jcm10245721.
31. Ye, J. Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity. *Front. Med*. 2013, 7, 14–24
32. Fahed, G.; Aoun, L.; Bou Zerdan, M.; Allam, S.; Bou Zerdan, M.; Bouferraa, Y.; Assi, H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 786.
33. Björntorp, P. "Portal" Adipose Tissue as a Generator of Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes. *Arteriosclerosis* 1990, 10, 493–496.
34. Virtue, S.; Vidal-Puig, A. Adipose Tissue Expandability, Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome—An Allostatic Perspective. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)—Mol. Cell Biol. Lipids* 2010, 1801, 338–349.
35. Rocha PM, Barata JT, Minderico CS, Silva AM, Teixeira PJ, Sardinha LB. Visceral abdominal and subfascial femoral adipose tissue have opposite

- associations with liver fat in overweight and obese premenopausal caucasian women. *J Lipids*. 2011;2011:154672. doi: 10.1155/2011/154672
36. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Feb;99(2):85-92. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.003. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23245808.
37. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;70:711–24. doi: 10.1002/hep.30429.
38. Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012;61:409–15. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300342.
39. Chan WK, Tan SS, Chan SP, Lee YY, Tee HP, Mahadeva S, et al. Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:795–811. doi: 10.1111/jgh.15787.
40. *Clinical practice guidelines management of type 2 diabetes mellitus*. 6th ed. Malaysia Endocrine & Metabolic Society, Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, Diabetes Malaysia, Family Medicine Specialists Association of Malaysia; 2020.
41. Lai LL, Wan Yusoff WN, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:1396–403. doi: 10.1111/jgh.14577.
42. Chan WK, Treeprasertsuk S, Imajo K, Nakajima A, Seki Y, Kasama K, et al. Clinical features and treatment of nonalcoholic fatty liver disease across the Asia Pacific region-the GO ASIA initiative. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:816–825. doi: 10.1111/apt.14506.
43. Chan WK, Tan SS, Chan SP, Lee YY, Tee HP, Mahadeva S, et al. Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology consensus

- statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:795–811. doi: 10.1111/jgh.15787.
44. European Association for the Study of the Liver, author. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis: 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75:659–89.
  45. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797–835.
  46. Ahmadian M, Duncan RE, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidol*. 2007;2:229–37. doi: 10.2217/17460875.2.2.229
  47. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, Hwang JP, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2018;19:2034. doi: 10.3390/ijms19072034.
  48. Schult A, Eriksson H, Wallerstedt S, Kaczynski J. Overweight and hypertriglyceridemia are risk factors for liver cirrhosis in middle-aged Swedish men. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:738–44. doi: 10.3109/00365521.2011.560679.
  49. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2010;51:1979–87. doi: 10.1002/hep.23593.
  50. Kantartzis K, Rittig K, Cegan A, Machann J, Schick F, Balletshofer B, et al. Fatty liver is independently associated with alterations in circulating HDL2 and HDL3 subfractions. *Diabetes Care*. 2008;31:366–8. doi: 10.2337/dc07-1558.
  51. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens*. 2015;33(6):1207–14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.

52. Gupta R, Alcantara R, Popli T, Tariq U, Sood A, Mahajan S, et al. Firimastat: A Novel Brain Aminopeptidase Inhibitor - A New Era of Antihypertensive therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100859. [PubMed]
53. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976-90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
54. Vecchiola A, Fuentes CA, Solar I, Lagos CF, Opazo MC, Muñoz-Durango N, et al. Eplerenone Implantation Improved Adipose Dysfunction Averting RAAS Activation and Cell Division. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:223. DOI: 10.3389/fendo.2020.00223.
55. Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S, Mondelli A, Bursi S, Onfiani G, et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: more friends than foes. *Atherosclerosis.* 2019;284:66–74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028.
56. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043
57. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann. Med.* 2011;43:617–649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
58. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:e168–85. doi: 10.1161/ATV.000000000000153.
59. Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab.* 2021;47:101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215
60. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Jan 2;309(1):71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905. PMID: 23280227; PMCID: PMC4855514.

61. 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*. 2001 May 16;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486. PMID: 11368702.
62. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3490–7. doi: 10.1210/jc.2007-0482.
63. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766.
64. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:366-374.
65. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
66. Zambon Azevedo V, Silaghi CA, Maurel T, Silaghi H, Ratziu V, Pais R. Impact of sarcopenia on the severity of the liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Nutr*. 2022;8:774030. doi: 10.3389/fnut.2021.774030.
67. Bhanji RA, Carey EJ, Yang L, Watt KD. The long winding road to transplant: how sarcopenia and debility impact morbidity and mortality on the waitlist. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1492–7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.004.
68. Chen HW, Dunn MA. Arresting frailty and sarcopenia in cirrhosis: future prospects. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;11:52–7. doi: 10.1002/cld.691.
69. Li AA, Kim D, Ahmed A. Association of sarcopenia and NAFLD: an overview. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;16:73–6. doi: 10.1002/cld.900.

70. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: the risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017;66:2055–65. doi: 10.1002/hep.29420.
71. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
72. Cooper C, Fielding R, Visser M. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:201–10.
73. Cawthon P, Peters K, MD Shardell MD et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:567–75.
74. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass ( ASMM ). 2003;22:537–43.
75. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. *Int J Env Res Public Heal*. 2017;14.
76. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition*. 2020;70.
77. Espirito Santo Silva D do, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, de Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:56–60.
78. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010;33(7):1652-1654. doi:10.2337/dc10-0107
79. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961–71. doi: 10.1002/hep.23535.

80. Lu W, Li S, Li J, Wang J, Zhang R, Zhou Y, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1459790. doi: 10.1155/2016/1459790.
81. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C, et al. Adherence to Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: effect on insulin resistance. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1832–9. doi: 10.1038/ajg.2017.371.
82. Abenavoli L, Di Renzo L, Boccuto L, Alwardat N, Gratteri S, De Lorenzo A. Health benefits of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:873–81. doi: 10.1080/17474124.2018.1503947.
83. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragona F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care.* 2007;30:683–8. doi: 10.2337/dc06-2032.

## **ARTIGO**

### **CRITÉRIOS CARDIOMETABÓLICOS, SÍNDROME METABÓLICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL ASSOCIADOS À MASLD**

PEREIRA, Victoria Quadros da S., MOREIRA, Thais Rodrigues, TOVO,  
Cristiane Valle.

## RESUMO

**Introdução:** Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) é a mais frequente causa de doença crônica hepática em todo mundo, e é a principal causa de morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado. A obesidade, a distribuição de gordura e a composição corporal, assim como o comprometimento do metabolismo da glicose, a hipertensão arterial e a dislipidemia aterogênica são fatores de risco para MASLD. A literatura sugere que cada fator pode contribuir isoladamente ou em conjunto para a gravidade da doença hepática. **Objetivo:** O objetivo principal desse estudo foi determinar a associação entre critérios cardiometabólicos e de composição corporal com gravidade histopatológica na MASLD. **Métodos:** Estudo transversal prospectivo com pacientes atendidos no ambulatório de um hospital terciário do Sul do Brasil. Foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, com MASLD confirmado por biópsia hepática. A coleta ocorreu durante consultas nutricionais, oportunidade em que foram reunidos dados clínicos e aspectos referentes aos hábitos de vida. Aferiram-se parâmetros antropométricos e bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal. Aplicou-se testes T student, Mann-Whitney, para comparar proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher e correlação de Pearson e Spearman para análise de dados. **Resultados:** Avaliaram-se 62 pacientes com idade média de  $58,04 \pm 8,9$  anos, com IMC médio de  $33,3 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ . Hipertensão arterial foi diagnosticada em 80,6% ( $n=50$ ), 75,8% ( $n=47$ ) eram diabéticos e 72,6% ( $n=45$ ) dislipidêmicos. Síndrome metabólica foi identificada em 83,9% ( $n=53$ ). Risco para sarcopenia foi identificado em 95% ( $n=59$ ). Na comparação entre níveis de esteatose hepática e variáveis, observou-se que pacientes com pressão arterial aumentada ou hipertensão, a prevalência de balonização foi significativamente maior ( $p=0,019$ ), apresentaram maior massa gorda ( $p=0,054$ ) e fibrose moderada/intensa/cirrose ( $p=0,063$ ). O IMC tendeu a ser maior nos pacientes com balonização ( $p=0,062$ ). A Síndrome Metabólica foi associada à prevalência de fibrose moderada/intensa/cirrose ( $p=0,003$ ). Aqueles com risco para sarcopenia apresentaram IMC significativamente mais elevado do que os que não apresentavam risco ( $p=0,003$ ). **Conclusão:** A esteatose hepática intensa correlacionou-se com o

critério cardiometabólico de pressão aumentada ou HAS e diagnóstico de Síndrome metabólica. Os pacientes com maior IMC e massa gorda também apresentaram maior progressão da doença. Em acréscimo, o risco para sarcopenia foi identificado na maior parte dos indivíduos sendo o risco associado a maiores valores de IMC.

**Palavras-chave:** MASLD; Fibrose; BIA; DHGNA, HAS, Sarcopenia, Síndrome metabólica.

## INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), anteriormente conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), é a principal causa de doença hepática crônica em escala global.<sup>1</sup> No entanto, em que pese apresente elevada prevalência, a MASLD permanece subdiagnosticada, devido ao seu início insidioso e as limitações nas práticas diagnósticas atuais, que dificultam a intervenção precoce.<sup>2</sup>

Os principais fatores de risco, que influenciam na patogênese e na progressão da MASLD, são aqueles que compõem os critérios cardiometabólicos da doença e são semelhantes aos componentes da Síndrome metabólica (SM): obesidade central, dislipidemia, pressão elevada ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) e resistência à insulina (RI). Dessa forma, a MASLD é considerada o componente hepático da SM, caracterizando-se fator de risco independente para o desenvolvimento e evolução de doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

Os eventos cardiovasculares foram os determinantes cruciais da mortalidade em pacientes com MASLD.<sup>4</sup> Nesse sentido, a HAS é um dos critérios de maior relevância, e sua patogênese pode consistir, principalmente, de uma interação nociva entre mecanismos vasculares, renais, neurais e hormonais, em que a ativação aumentada do sistema simpático do sistema nervoso (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) predominam.<sup>5</sup> O aumento da atividade do SNS é uma característica comum de HAS resistente, acompanhada de aumento da liberação de norepinefrina, significando um elemento neurogênico, que contribui para o desenvolvimento da HAS; e a superativação do SNS está associada a morbidade e mortalidade de distúrbios cardiovasculares relacionados à SM e MASLD.<sup>6</sup>

Em relação a obesidade e a distribuição da gordura corporal, assim como a dislipidemia e a resistência à insulina, pode-se constatar uma forte associação com a deposição exagerada de triglicerídeos nos hepatócitos, e o acúmulo de lipídeos está associado com diminuição da síntese de glicogênio e aumento da gliconeogênese.<sup>7</sup> Esse processo exacerba a resistência à insulina e desencadeia um aumento da inflamação, que vai estar associado à fibrose, à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>8</sup>

Contudo, não apenas o excesso e a distribuição de gordura corporal apresentam associação com os piores desfechos na doença hepática, mas, também, uma composição corporal, com baixos valores de massa muscular esquelética, está associada a maus prognósticos na MASLD<sup>9</sup>. Nesse sentido, a sarcopenia, definida por redução da massa, da força e da função muscular esquelética<sup>10</sup>, apresenta mecanismos fisiopatológicos comuns com a MASLD: inflamação crônica, alterações no hormônio do crescimento, deficiências nutricionais e inatividade.<sup>11,12</sup>

O objetivo desse estudo conduziu-se no sentido de determinar a associação entre critérios cardiometabólicos e de composição corporal com gravidade histopatológica na MASLD.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal prospectivo realizado com pacientes em atendimento ambulatorial do Serviço de Gastroenterologia, de um hospital do sul do Brasil. Incluíram-se pacientes com idade acima de 18 anos e diagnóstico de MASLD confirmada por biópsia hepática. Excluíram-se portadores do vírus da hepatite B e C, com consumo significativo de álcool (>30g de álcool homens e >15g mulheres) e com carcinoma hepatocelular (CHC). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com protocolo número 57328416.8.0000.5335 e seguiu todas as normas éticas preconizadas para a pesquisa em seres humanos.

A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2017 e fevereiro de 2020, a partir da realização de consultas nutricionais ambulatoriais, onde foram coletados os dados gerais, clínicos, bioquímicos, avaliação antropométrica e composição corporal.

A MASLD foi determinada com base em critérios do artigo “*Uma nova definição para doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica: uma declaração de consenso internacional de especialistas*” que considera adultos com esteatose por resultados da biopsia hepática e qualquer um dos critérios cardiometabólicos: índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  ou circunferência da cintura (CC)  $> 94 \text{ cm}$  (masculino) e  $80 \text{ cm}$  (feminino) ou ajustado por etnia, glicemia sérica em jejum  $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$  ( $100 \text{ mg/dl}$ ) ou níveis de glicose pós-carga de 2 horas  $\geq 7,8 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 140 \text{ mg/dl}$ ) ou HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5,7\%$  ( $39 \text{ mmol/l}$ ) ou tratamento para diabetes tipo 2, pressão arterial  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  ou tratamento medicamentoso anti-hipertensivo específico, triglicerídeos plasmáticos  $\geq 1,70 \text{ mmol/l}$  ( $150 \text{ mg/dl}$ ) ou tratamento hipolipemiante, colesterol High Density Lipoproteins (HDL) plasmático  $\leq 1,0 \text{ mmol/l}$  ( $40 \text{ mg/dl}$ ) (masculino) e  $\leq 1,3 \text{ mmol/l}$  ( $50 \text{ mg/dl}$ ) (feminino) ou tratamento hipolipemiante.<sup>13</sup>

A biópsia hepática foi indicada de acordo com a diretriz da American Association for Study of Liver Disease<sup>14</sup>. Os dados da biopsia foram analisados por profissional com experiência em patologia hepática, cego para os dados do paciente, utilizando o *NAFLD Activity Score (NAS)* para análise histopatológica<sup>15</sup>. A avaliação do Sistema NAS é realizada pontuando a análise histológica de 0 a 8, o grau de esteatose (0–3), inflamação lobular (0–3) e balonização (0–2). O grau de fibrose é avaliado da mesma forma semiquantitativamente. A presença percentual de menos de 5% de esteatose recebe 0; de 5 a 33% recebe 1; de 33 a 66%, recebe 2; e maior que 66% recebe 3.

A síndrome metabólica, foi determinada a partir de critérios do “*Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*”, que considera o paciente com diagnóstico de SM quando três ou mais fatores de risco descritos a seguir estão associados: CC elevada ( $> 102 \text{ cm}$  para homens e

> 88 cm para mulheres), triglicerídeos elevados (> 150 mg/dL ou em tratamento específico), colesterol HDL reduzido (< 40 mg/dl para homem e < 50 mg/dl para mulheres ou em tratamento específico), pressão arterial elevada ( $\geq$  130/85 mmHg) ou em tratamento com medicamentos para hipertensão), níveis elevados de glicose em jejum (> 100 mg/dl ou diabetes mellitus 2 (DM2) recentemente diagnosticada).<sup>16</sup>

A presença de comorbidades foi determinada pelos seguintes critérios: HAS sendo definida como pressão arterial sistólica  $\geq$ 140mmHg e/ou diastólica  $\geq$ 90mmHg e/ou uso rotineiro de medicamentos anti-hipertensivos.<sup>17</sup> DM sendo estabelecida por glicemia sérica de jejum  $\geq$ 126 mg/dL em duas ocasiões e/ou glicemia 2 horas  $\geq$ 200mg/dl e/ou hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq$ 6,5% e/ou uso de insulina ou hipoglicemiante oral.<sup>18</sup> Dislipidemia sendo definida por hipertrigliceridemia isolada pela dosagem em jejum de 12 horas dos triglicerídeos séricos, sendo considerado alterado quando na presença de triglicerídeos  $\geq$ 150mg/dL ou uso de medicação hipolipemiante. e HDL colesterol baixo pela dosagem de HDL-colesterol sérico em jejum, considerado alterado quando <50mg/dL no sexo feminino e <40mg/dL no masculino.<sup>19</sup>

Em relação aos exames laboratoriais, foram coletadas amostras séricas para a dosagem de AST, ALT, glicose, colesterol total, HDL, triglicerídeos e proteína C reativa (PCR).<sup>20</sup>

A avaliação antropométrica foi realizada por nutricionista ou estagiário em nutrição devidamente treinado, aferiram-se peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC) e classificado para adultos em: baixo peso (<18,5kg/m<sup>2</sup>), eutrofia (18,5-24,9kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,9kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau I (30-34,9kg/m<sup>2</sup>), grau II (35-39,9kg/m<sup>2</sup>) e grau III (>40kg/m<sup>2</sup>) e idosos com baixo peso ( $\leq$ 22,0kg/m<sup>2</sup>), eutrofia (22-27kg/m<sup>2</sup>) e sobrepeso ( $\geq$ 27kg/m<sup>2</sup>).<sup>21</sup> A CC foi aferida com fita métrica inelástica na região média entre a última costela e a crista íliaca, sendo a leitura no momento da expiração. A obesidade central foi avaliada pela medida da CC.<sup>22</sup>

Para análise da composição corporal realizou-se a bioimpedância elétrica (BIA) tetrapolar horizontal, da marca *Biodynamics*®, modelo 450, onde os

pacientes realizaram o preparo prévio ao exame: sete dias após a última menstruação, jejum absoluto de 12 horas, não realizaram exercícios físicos nas últimas 12 horas, não ingeriram álcool nas últimas 48 horas, não fizeram uso de diuréticos e não urinaram 30 minutos antes da realização do exame. Todas as aferições foram realizadas por um único pesquisador treinado. O perfil foi realizado a partir das variáveis de natureza quantitativa: Ângulo de fase ( $^{\circ}$ ), Resistência (ohms), Reactância (ohms), Massa magra (kg) e Massa gorda (kg).<sup>23</sup> Para determinar a massa muscular esquelética apendicular e massa muscular esquelética relativa utilizou-se a seguinte fórmula<sup>24</sup>: Homens com MMEA =  $(0,197 \times (\text{altura}^2/\text{resistência})) + (0,179 \times \text{peso}) - 0,019$ . Mulheres com MMEA =  $(0,221 \times (\text{altura}^2/\text{resistência})) + (0,117 \times \text{peso}) + 0,881$  e MMER =  $\text{MMEA}/\text{altura}^2$ .

Para classificação de risco de sarcopenia foram utilizados os critérios do Consenso Europeu de Sarcopenia<sup>25</sup> com valores de ponto de corte definidos como MMEA <20kg para homens ou <15kg para mulheres ou MMER <7kg para homens ou <5,5kg para mulheres como indicativo de baixa massa muscular e critério confirmador para diagnóstico de sarcopenia.

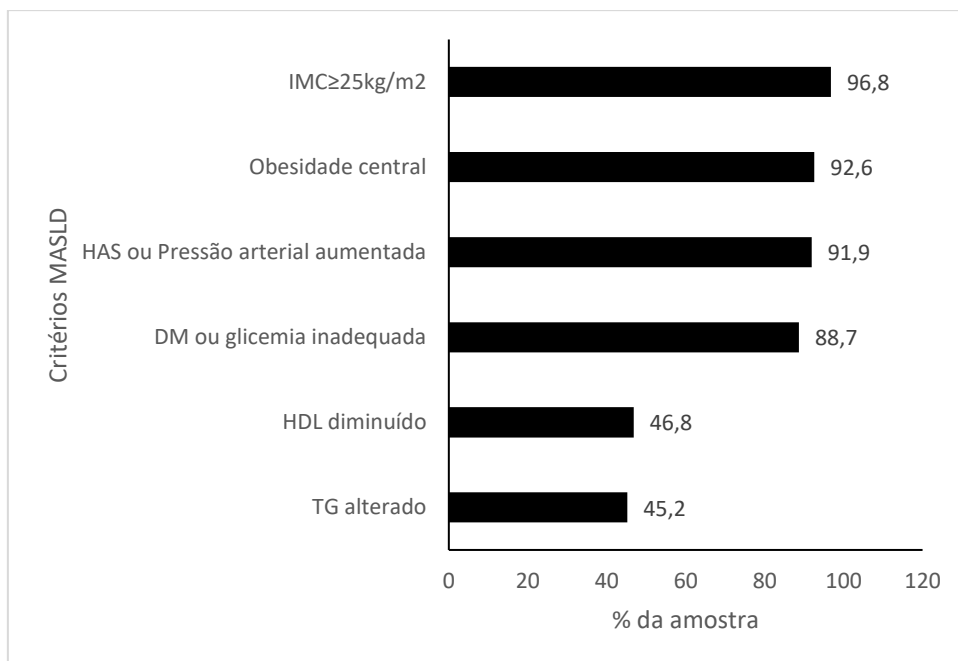
Os dados quantitativos foram apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram descritos por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de *Mann-Withney* foi utilizado. Para comparar proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. As correlações de *Pearson* ou de *Spearman* foram utilizadas para verificar correlação entre as variáveis numéricas. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Science*, versão 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 62 pacientes, com idade média de  $58,04 \pm 8,9$  anos, 66,6% (n=41) eram mulheres e 90,3% (n=56) da raça branca. Quanto as comorbidades prévias, 80,6% (n=50) eram hipertensos, 75,8% (n=47) diabéticos e 72,6% (n=45) dislipidêmicos. Além disso, 83,9% (n=52) apresentavam critérios diagnósticos para síndrome metabólica, 98,4% (n=61) classificados com MASLD e 95% (n=59) com critério de risco para sarcopenia.

Em relação aos exames bioquímicos, a maioria dos pacientes apresentavam as medianas de AST ( $27,5 \text{ u/i}$ ; 22-35) e ALT ( $25 \text{ u/i}$ ; 20-45) adequadas conforme sexo. A glicose sérica apresentou valores médios de  $137,4 \pm 59,8 \text{ mg/dL}$ . No que tange ao perfil lipídico, a média de colesterol total foi de  $186,8 \pm 40,4 \text{ mg/dL}$ , a média dos triglicerídeos de  $159,4 \pm 72 \text{ mg/dL}$  e HDL de  $49,8 \pm 13,1 \text{ mg/dl}$ . Além disso, a mediana de PCR foi de  $4,5$  (1,7-11)  $\text{mg/dL}$ . O IMC médio foi de  $33,3 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ , a média da CA foi  $106,2 \pm 11,3 \text{ cm}$ . Em relação a BIA, o ângulo de fase apresentou média de  $6,42 \pm 0,79^\circ$ , a resistência  $485,9 \pm 64,1 \text{ ohms}$  e reatância  $54,4 \pm 8,6 \text{ ohms}$ . No que se refere à massa gorda, a média foi de  $34,5 \pm 9,2 \text{ kg}$  e  $56,1 \pm 10,7 \text{ kg}$  de massa magra.

No que diz respeito a avaliação histológica, na análise da esteatose, 33% (n=21) não apresentavam ou apresentaram um grau leve de esteatose, e 66% (n=41) moderado ou intenso. Quando analisadas variáveis clínicas associada à esteatose foi observada associação entre maiores valores pressão arterial diastólica (PAD) e maior intensidade da esteatose ( $p=0,063$ ,  $p=0,067$ ,  $p=0,055$ ).



**Figura 2 – Prevalência dos critérios da MASLD**

Em relação a prevalência dos critérios de MASLD, quatro dos seis critérios foram prevalentes em mais de 85% dos pacientes, conforme apresenta a Figura 2. Com apenas um paciente não apresentando nenhum dos critérios apresentados na Figura 2 (1,6%) e a prevalência de MASLD foi de 98,4% (n=61).

Desta forma, optou-se pelo cruzamento das variáveis com o número de componentes da MASLD, IMC, obesidade central, PA e SM (Tabela 4), de forma categórica, exceto para IMC, uma vez que apenas 2 pacientes não apresentavam o resultado igual ou acima de 25kg/m<sup>2</sup>

Um número significativamente maior de componentes foi observado nos pacientes com balonização (p=0,018). Com a obesidade central, níveis de PCR foram expressivamente mais elevados (p=0,003). Também valores de circunferência abdominal foram consideravelmente mais elevados tanto para homens (p=0,012) quanto para mulheres (p=0,009). No entanto, a massa gorda foi substancialmente mais elevada nas mulheres sem obesidade central (p<0,001).

Em relação a pressão arterial aumentada ou hipertensão, a prevalência de balonização foi notadamente maior nos pacientes que apresentaram essa

condição ( $p=0,019$ ). Vale ressaltar, também, que pacientes com alteração na pressão arterial tenderam a apresentar maior massa gorda ( $p=0,054$ ) e fibrose moderada/intensa/cirrose ( $p=0,063$ ).

Em acréscimo, o IMC contínuo apresentou associação inversamente significativa com resistência e reatância, sendo que quanto maior o IMC, menor os valores dessas variáveis ( $p<0,001$ ). Também houve associação positiva estatisticamente relevante com a massa gorda e circunferência da cintura em ambos os gêneros ( $p<0,001$ ). A massa magra apresentou associação positiva estatisticamente importante com o IMC apenas nos homens ( $p=0,002$ ). Também quanto maior a PCR, maior o IMC ( $p=0,003$ ). Além disso, os pacientes com risco para sarcopenia apresentaram IMC significativamente mais elevado do que os que não apresentavam risco ( $p=0,003$ ). É importante observar que o IMC tendeu a ser maior nos pacientes com balonização ( $p=0,062$ ).

**Tabela 4 – Associação entre variáveis de composição corporal e de gravidade da doença hepática com o número de componentes do MASLD, IMC, Obesidade central, PA e SM**

Variáveis	Número de componentes MASLD		IMC (kg/m <sup>2</sup> )		Sem obesidade central (n=4)		Com obesidade central (n=58)		Sem HAS (n=5)		Com HAS (n=57)		Sem SM (n=10)		Com SM (n=52)	
	Coefficiente correlação Spearman	Valor P	Coefficiente correlação de Pearson	Valor P	Média ± DP	Média ± DP	Valor P	Média ± DP	Média ± DP	Valor P	Média ± DP	Média ± DP	Valor P	Média ± DP	Média ± DP	Valor P
Ângulo de fase(°)	0,151	0,242	-0,071	0,585	6,45 ± 0,42	6,36 ± 0,75	0,808*	6,42 ± 0,58	6,42 ± 0,81	0,999*	6,49 ± 0,65	6,41 ± 0,82	0,761*			
Resistência(ohms)	-0,125	0,333	-0,518	<0,001	484,8 ± 44,4	492,5 ± 63,5	0,814*	523,6 ± 70,9	482,6 ± 63,1	0,172*	519,9 ± 54,6	479,4 ± 64,2	0,067*			
Reatância(ohms)	0,05	0,702	-0,448	<0,001	54,8 ± 5,8	54,6 ± 8,8	0,963*	58,5 ± 7,0	54,1 ± 8,7	0,273*	59,0 ± 8,4	53,5 ± 8,4	0,062*			
Massa Magra(kg)																
Sexo Masculino	0,014	0,953	0,63	0,002	58,8 ± 2,6	65,4 ± 7,7	0,174*	61,2 ± 0,0	64,8 ± 8,7	0,693*	58,7 ± 3,6	65,3 ± 8,7	0,312*			
Sexo Feminino	0,03	0,853	0,3	0,056	42,0 ± 0,0	51,8 ± 9,3	0,307*	49,4 ± 10,1	51,9 ± 9,0	0,599*	52,7 ± 10,9	51,4 ± 8,7	0,715*			
Massa Gorda (kg)																
Sexo Masculino	0,009	0,969	0,86	<0,001	21,5 ± 4,2	31,0 ± 8,4	0,081*	17,1 ± 0,0	29,9 ± 7,1	0,097*	20,5 ± 4,8	30,2 ± 7,2	0,082*			
Sexo Feminino	-0,004	0,982	0,562	<0,001	65,2 ± 0,0	36,5 ± 7,9	<0,001*	29,4 ± 4,9	38,1 ± 8,8	0,063*	38,2 ± 13,8	37,0 ± 7,5	0,820*			
CC																
Sexo Masculino	-0,013	0,963	0,898	<0,001				90,0 ± 0,0	109,4 ± 12,7	0,161*	96,3 ± 8,8	109,9 ± 13,0	0,179*			
Sexo Feminino	-0,049	0,77	0,844	<0,001				103,3 ± 7,4	105,5 ± 10,8	0,684*	100,9 ± 13,3	106,5 ± 9,5	0,182*			
PCR	0,089	0,51	0,382	0,003	0,2 (0,13 – 1,00)	5,9 (2,1 – 11,7)	0,003**	4,7 (1,5 – 13,4)	4,5 (1,8 – 11)	0,916**	6,8 (1,6 – 13,3)	4,1 (1,7 – 10,6)	0,933**			
	Mediana (P25 – P75)	Valor p	Média ± DP	Valor p	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)				
Fibrose Biópsia Hepática		0,245**		0,339#						0,063#			0,003#			
Sem fibrose/Leve	4 (3 – 5)		32,8 ± 4,6		2 (50,0)	30 (60,0)		5 (100)	30 (52,6)		10 (100)	25 (48,1)				
Moderada/Intensa/Cirrose	4 (4 – 5)		34,1 ± 6,3		2 (50,0)	20 (40,0)		0 (0,0)	27 (47,4)		0 (0,0)	27 (51,9)				
Balonização Biópsia Hepática		0,018**		0,062#				0,100#		0,019#			0,151#			
Sem balonização	4 (2 – 4)		30,3 ± 3,2		2 (50,0)	6 (12,0)		3 (60,0)	6 (10,5)		3 (30,0)	6 (11,5)				
Com balonização	4 (4 – 5)		33,9 ± 5,5		2 (50,0)	44 (88,0)		2 (40,0)	51 (89,5)		7 (70,0)	46 (88,5)				
Esteatose Hepática		0,198**		0,110#				0,638#		0,638#			0,722#			
Sem/Leve	4 (4 – 5)		31,8 ± 5,7		2 (50,0)	19 (38,0)		2 (40,0)	19 (33,3)		4 (40,0)	17 (32,7)				
Moderada/Intensa	4 (3 – 5)		34,1 ± 5,1		2 (50,0)	31 (62,0)		3 (60,0)	38 (66,7)		6 (60,0)	35 (67,3)				
Sarcopenia		0,431**		0,003*				1,000#		1,000#			1,000#			
Não	4 (3 – 5)		32,9 ± 5,1		4 (100)	48 (96,0)		5 (100)	54 (94,7)		10 (100)	49 (94,2)				
Sim	4 (3 – 4)		42,1 ± 4,3		0 (0,0)	2 (4,0)		0 (0,0)	3 (5,3)		0 (0,0)	3 (5,8)				

\* Teste t-student; # Teste exato de Fisher; \*\* Teste de Mann-Whitney; † descrita por mediana (percentis 25-75)

As associações com Síndrome Metabólica também foram verificadas. A prevalência de fibrose moderada/intensa/cirrose foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram essa condição ( $p=0,003$ ), conforme apresenta a Tabela 4.

Em relação aos níveis glicêmicos alterados e perfil lipídico, as associações não foram estatisticamente expressivas, quando associadas à composição corporal e gravidade da doença hepática.

## DISCUSSÃO

À medida que as epidemias de obesidade e DM2 aumentam em nível mundial, a ocorrência de MASLD aumenta proporcionalmente.<sup>26</sup> Nesse sentido, a alta prevalência do número de critérios cardiometabólicos, encontrados nesse estudo, vai ao encontro desses conhecimentos já definidos acerca da MASLD, uma vez que, entre as causas e os principais fatores de risco primários para a doença, estão o sobrepeso e a obesidade, a circunferência da cintura aumentada, o DM2 e a HAS.<sup>27</sup>

Além disso, quando tais critérios cardiometabólicos ocorrem simultaneamente no indivíduo, é esperado que resultados adversos apresentem maior chance de ocorrência.<sup>28</sup> Estudos epidemiológicos sugerem fortemente que os múltiplos fatores de risco aumentam a severidade mais do que fatores de risco isoladamente.<sup>29</sup> Assim, a balonização, que está relacionada à lesão hepatocelular e progressão da MASLD, foi associada a um número maior de componentes cardiometabólicos concomitantes, o que reforça a ideia de que os componentes individuais da MASLD estão efetivamente estabelecidos como fatores de risco para progressão da doença hepática.

Nessa temática, os valores aumentados de PA ou diagnóstico de HAS, que são um dos critérios da MASLD, estão descritos na literatura, juntamente com as demais doenças cardiovasculares, como determinantes cruciais na mortalidade.<sup>30</sup> Além de tudo, evidências crescentes apoiam o papel da doença como um fator de risco cardiovascular independente significativo.<sup>31</sup> Através de uma complexa interação de mecanismos, tais como aumento do estresse oxidativo e inflamação sistêmica, disfunção endotelial devido à hiper-

homocisteinemia, tônus vascular alterado, coagulopatia, distúrbios no metabolismo de lipídios e lipoproteínas e resistência sistêmica à insulina, a MASLD exacerba essas respostas promotoras do desenvolvimento e da progressão de doenças cardiovasculares.<sup>32</sup> Assim, os resultados do presente estudo corroboram com a literatura, porquanto, além do valor significativo de diagnóstico, a HAS foi associada como o critério cardiometabólico relacionado à progressão da MASLD. Portanto, avaliação e gestão do risco cardiovascular, além de tratamento adequado para HAS devem ser parte integrante da abordagem clínica aos pacientes com tal patologia.<sup>33</sup>

Quanto aos demais critérios cardiometabólicos, os níveis glicêmicos não apresentam marcadores clínicos e morfológicos para o risco de progressão de fibrose, porém acredita-se que diabéticos retratam maior propensão ao desenvolvimento deste quadro. Pacientes com as MASLD e DM compartilham vários mecanismos fisiopatológicos, tais como aumento da resistência à insulina, de citocinas circulantes e do estresse oxidativo.<sup>34</sup> Assim, nesse estudo foi observado um valor elevado de diagnóstico de DM contudo não foi observada associação com severidade, o que pode ser justificado pelo número reduzido de amostra, que impossibilitou tal resultado. Ademais, os pacientes avaliados, no corrente estudo, recebiam atendimento multidisciplinar, e, em razão disso, poderiam estar fazendo uso de medicamentos, que agiriam na redução desses marcadores laboratoriais.

No tocante às enzimas hepáticas, existe controvérsia na literatura sobre a importância das enzimas hepáticas como marcadores de lesão hepática. O grau de elevação das aminotransferases não prediz o estágio de fibrose ou grau de inflamação hepática, e uma ALT normal não exclui lesão histológica importante.<sup>35</sup> Inclusive, a elevação de ALT manifesta pequena sensibilidade para a MASLD, visto que a maioria dos pacientes, com mais de 50% do fígado substituído por gordura, em cortes de pacientes morbidamente obesos, apresentam taxas de ALT normais.<sup>36</sup>

Em relação à composição corporal do paciente hepatopata, sabe-se que a MASLD é altamente prevalente entre os indivíduos com sobrepeso e nos obesos com IMC maior que 30kg/m<sup>2</sup>.<sup>37</sup> Na população de grandes obesos, em

que o IMC é maior ou igual a 40kg/m<sup>2</sup>, a prevalência pode alcançar mais de 90% dos pacientes submetidos a biópsia hepática.<sup>38</sup>

Além disso, quando o paciente se encontra com IMC, caracterizando obesidade, ocorre a expansão dos adipócitos pré-existentes no tecido adiposo, principalmente por armazenamento de triglicerídeos. Enquanto em um indivíduo eutrófico observa-se liberação de adipocinas anti-inflamatórias, que refletem em bom controle metabólico, oxidativo e inflamatório, em um indivíduo com obesidade moderada, pode-se observar uma mudança no padrão secretório pelo início da liberação de adipocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-18, resistina, lipocalina-2 e TNF- $\alpha$ , entre outras; porém, há ainda liberação de pequena quantidade de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina. Assim, é observado aumento da inflamação, redução do controle metabólico e alteração no endotélio vascular. Além disso, no indivíduo obeso, não ocorre a liberação de adipocinas anti-inflamatórias e aumenta a liberação das pró-inflamatórias, levando a um aumento exacerbado da inflamação, a um sério descontrole metabólico e a uma disfunção endotelial.<sup>39,40</sup> Essas ideias corroboram os achados desse estudo em que a média de IMC classificou o grupo como obesos de grau I, sendo a maior severidade da doença hepática encontrada naqueles pacientes com maiores valores de IMC e PCR. No entanto, outros fatores devem ser considerados nessa análise, a exemplo da distribuição regional de gordura.

A deposição da gordura corporal, na região abdominal, dissociada da quantidade de gordura total do indivíduo, é fator preditor independente para o acúmulo de gordura no hepatócito e, portanto, determinante na fisiopatologia da MASLD.<sup>41</sup> A gordura visceral é drenada diretamente no sistema porta, expondo o fígado a maiores quantidades de ácidos graxos livres, o que eleva a síntese hepática de triglicerídeos, podendo também reduzir sua capacidade de secretá-los, causando essa acumulação nas células hepáticas que desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica.<sup>42</sup> Essa resposta pode ser traduzida no presente estudo através dos maiores valores de CC associadas à PCR. Assim, os valores aumentados de CC encontrados aqui são considerados mais sensíveis a alterações metabólicas e/ou morbimortalidade cardiovascular do que o simples aumento do peso corporal medido pelo IMC<sup>43</sup>.

Em relação as alterações metabólicas, a DHGNA, em sua definição anterior, era considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica.<sup>44</sup> A terminologia, recentemente adotada, destaca ainda mais este aspecto ao impor a presença obrigatória de um critério cardiometabólico na definição de MASLD e, em razão disso, a prevalência elevada é esperada quando associada a doença à síndrome.<sup>45</sup> Somado a isso, a SM é uma condição progressiva que apresenta uma longa trajetória de riscos potenciais para o desenvolvimento de fibrose hepática, mais grave, e de cirrose, com possibilidade de progredir para a fase terminal da doença hepática.<sup>46</sup> Dessa forma, os achados encontrados nessa investigação, em que, na análise de graus de esteatose hepática, pode ser observada associação entre graus de moderado a intenso e presença de SM, reforça conceitos trazidos pela literatura, que associam severidade da doença hepática e diagnóstico de SM.<sup>47</sup>

No que tange ao risco para sarcopenia, sabe-se que a maior parte das pesquisas, que correlacionam doenças hepáticas e maiores graus de severidade da doença com sarcopenia, relataram que a massa muscular tende a diminuir à medida que ocorre o comprometimento hepático.<sup>48,49,50,51</sup> As doenças hepáticas diminuem a taxa de absorção de macronutrientes, influenciando a síntese proteica e consequente MME, e reduzindo a ressíntese, conforme os hepatócitos perdem gradativamente a capacidade de síntese<sup>52,53</sup>. Portanto, os estudos, na área, reforçam os achados desta análise, que apresentou elevada prevalência de risco para sarcopenia nos indivíduos com diagnóstico para MASLD. Além disso, demonstra-se que quando a obesidade e o comprometimento muscular coexistem, eles atuam significativamente sobre o agravamento da doença, o risco de mortalidade, e o aumento de doenças cardiovasculares, o que reforça os resultados encontrados e que associam maior risco de sarcopenia a maiores valores de IMC.<sup>54</sup>

A gravidade e a progressão dessa doença hepática, quando acompanhada de mais critérios cardiometabólicos ou Síndrome metabólica, torna-se ainda mais danosa, apresentando, como tratamento, baseado em evidências, a mudança no estilo de vida.<sup>55</sup> Isso envolve um planejamento alimentar adequado às necessidades do indivíduo. Em razão disso, o trabalho do profissional nutricionista, assim como o engajamento da equipe

multidisciplinar exercerá um papel decisivo na reabilitação e na qualidade de vida desse paciente.

Em relação às limitações do presente estudo, pode-se destacar o número reduzido da amostra de pacientes. Além do que, não integraram, no escopo desse estudo, todos os testes para avaliação de sarcopenia, que poderiam auxiliar para uma maior compreensão e direcionamento da conduta clínica para a patologia. Ademais, o delineamento do estudo, por ser do tipo transversal, não permite um acompanhamento, que traz desfechos relacionados a doença hepática. Faz-se necessário, portanto, uma continuidade desse estudo, que possibilite elaborar estratégias nutricionais, que reduzam a severidade da MASLD e conseqüente os parâmetros preditores de mau prognóstico, que diagnosticam a síndrome metabólica e a sarcopenia.

## **CONCLUSÃO**

Os achados deste estudo sugerem que a esteatose hepática intensa está relacionada ao critério cardiometabólico de pressão aumentada ou HAS e ao diagnóstico de Síndrome metabólica. Os pacientes com maior IMC e massa gorda também apresentaram maior severidade da doença, sendo que aqueles com maior IMC apresentaram maior risco para sarcopenia.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Riazi K. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 7, 851–861 (2022)
2. Alexander M. et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 16, 130 (2018)
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Jul;129(1):113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014. PMID: 16012941.

4. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann. Med.* 2011;43:617–649. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
5. Gupta R, Alcantara R, Popli T, Tariq U, Sood A, Mahajan S, et al. Firibastat: A Novel Brain Aminopeptidase Inhibitor - A New Era of Antihypertensive therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100859. [PubMed]
6. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976-90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
7. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes.* 2013;2013:839275. doi: 10.1155/2013/839275. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23431426; PMCID: PMC3569911.
8. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373-379. doi:10.1053/jhep.2002.30692
9. Bhanji RA, Carey EJ, Yang L, Watt KD. The long winding road to transplant: how sarcopenia and debility impact morbidity and mortality on the waitlist. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1492–7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.004.
10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
11. Chen HW, Dunn MA. Arresting frailty and sarcopenia in cirrhosis: future prospects. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;11:52–7. doi: 10.1002/cld.691.
12. Li AA, Kim D, Ahmed A. Association of sarcopenia and NAFLD: an overview. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;16:73–6. doi: 10.1002/cld.900.
13. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
14. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 16;147(8):573-7.

15. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.
16. Cleeman, Ji., et al. 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: The Journal of the American Medical Association*. 2001, P.285, 2486-2497.
17. Barroso, Weimar Kunz Sebba, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-658-, 2021
18. Ministério da Saúde. Consenso brasileiro sobre diabetes- diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2: recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. Brasília (DF); 2022.
19. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20170121. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2017 Nov;109 (5):499. PMID: 28813069.
20. Calixto, L; Larissa, R; Trindade, N. *Interpretação de Exames Laboratoriais Aplicados À Nutrição Clínica*. Rubio.
21. World, H Organization technical. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000;894: i-xii, 1-253.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 76 p. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_coleta\\_analise\\_da\\_dos\\_antropometricos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_da_dos_antropometricos.pdf)>. Acesso em: 08 de Jul. 2019.
23. BIODYNAMICS CORPORATION. Copyright. Monitor de composição corporal biodynamics modelo 450 versão v. 5.1 – internacional. Manual de instrução. 1. Ed. São Paulo, 2007. 24p.

24. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, et al. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7):809. Published 2017 Jul 19. doi:10.3390/ijerph14070809
25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
26. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):531-544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414863
27. GRUNDY, SM. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. fevereiro de 2004;24(2):e13-18.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
29. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093-100.
30. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56-e528.
31. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al.. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. *J Hepatol* 2018; 67: 589-600.
32. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
33. Platek AE, Szymanska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. *Clin Exp Hepatol*. 2023 Sep;9(3):187-192. doi: 10.5114/ceh.2023.130744. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37790680; PMCID: PMC10544058.

34. Soler, Gln; Silva, AwsM; Silva, Vcg; Teixeira, Rj. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ*. 2008;21:94-100.
35. Angulo, P. Keach, Jc; Batts, Kp; Lindor, Kd. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62
36. Wanless, Ir; Lentz, Js. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990; 12(5):1106-10
37. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31:17–27. doi: 10.7570/jomes22021.
38. Marceau, P; Biron, S; Hould, Fs; Marceau, S; Simard, S; Thung, Sn. Et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1513-7
39. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989.
40. Barbalho, S. M., Bechara, M. D., Quesada, K., Gabaldi, M. R., Goulart, R. D. A., Tofano, R. J., & Gasparini, R. G. (2015). Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?. *Jornal vascular brasileiro*, 14, 319-327.
41. Stranges, S; Dorn, Jm; Muti, P; Freudeheim, JI; Farinaro, E; Russel, M. et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*. 2004;39:754-63
42. Bjorntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev*. 2001;2:73-86.
43. SOLER, GLN; SILVA, AWSM; SILVA, VCG; TEIXEIRA, RJ. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ*. 2008;21:94-100.
44. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014. PMID: 16012941.

45. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768810; PMCID: PMC4208976.
46. SOLER, GLN; SILVA, AWSM; SILVA, VCG; TEIXEIRA, RJ. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ*. 2008;21:94-100.
47. P. Marceau, S. Biron, F.-S. Hould, S. Marceau, S. Simard, S. N. Thung, J. G. Kral, Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 84, Issue 5, 1 May 1999, Pages 1513–1517, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5661>
48. Ferreira LF, Berleze KJ, Ferreira D'Ávila A, Tovo CV, Buss C, Telles da Rosa LH. There is no correlation between stages of nafld assessed by liver biopsy and the diagnostic criteria for sarcopenia in active populations: a cross-sectional study *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2023;27(10):12.
49. Almeida NS, Rocha R, de Souza CA, da Cruz ACS, Ribeiro BDR, Vieira LV, et al. Prevalence of sarcopenia using different methods in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2022 Aug 27;14(8):1643-51.
50. Guo Y, Ren Y, Zhu L, Yang L, Zheng C. Association between sarcopenia and clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Jan 17;13(1):934.
51. Lee YH, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):776-86.
52. Aller de la Fuente R. Nutrition and Chronic Liver Disease. *Clin Drug Investig*. 2022 Jun;42(Suppl 1):55-61.
53. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutrition Research*. 2020 2020/02/01;74:1-9.
54. Zamboni, M.; Rubele, S.; Rossi, A. P. Sarcopenia and obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 22, n. 1, p. 13–19, 2019.

55. Grundy, Sm. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. Am J Clin Nutr 1998;67: 563-72

## TCLE

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado para participar do estudo intitulado "AVALIAÇÃO DA SARCOPIENIA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA", desenvolvido na Santa Casa de Porto Alegre (Serviço de Gastroenterologia) e no Laboratório de Análise do Movimento na UFCSPA da UFCSPA.

Tem sido demonstrado que existe uma associação entre a perda de massa muscular esquelética e a ocorrência de doença hepática gordurosa (gordura no fígado). O objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de perda de massa muscular e em pacientes que apresentam gordura no fígado. Você deverá realizar uma avaliação nutricional (15 min), coletar sangue durante sua consulta médica no ambulatório de Gastroenterologia, responder um questionário sobre de atividade física (15 min), realizar alguns testes físicos (30 min) no laboratório de Análise do Movimento da UFCSPA, os quais serão previamente agendados, realizar tomografia computadorizada (TC) de abdome e densitometria óssea, exames estes também previamente agendados.

Este estudo apresenta risco mínimo para os pacientes, relacionados aos riscos de uma coleta de sangue (hematoma no local de punção) ou cansaço devido à avaliação de força muscular. Terá como benefício o conhecimento da existência de alterações na composição corporal. Os pacientes receberão orientação quanto ao diagnóstico estabelecido.

Em caso de dano comprovadamente relacionado ao estudo, você poderá ser indenizado. Não haverá remuneração para participação no estudo, nem reembolso de passagens ou alimentação. Os procedimentos serão realizados por ocasião da consulta regular dos pacientes no Serviço de Gastroenterologia ou agendados previamente para outro momento. A não concordância na participação do estudo não prejudicará o seu atendimento. Você poderá desistir em qualquer fase do estudo sem prejuízo para o acompanhamento e/ou tratamento que vem recebendo no ambulatório de gastroenterologia.

Em caso de dúvida, poderá fazer contato com a Dra. Sabrina Fernandes pelo fone 9500 8886 ou com a Dra. Cristiane Tovo pelo fone 9189 3113. Além disso, o Comitê de Ética da Santa Casa ou da UFCSPA estão à disposição em caso de dúvidas.

CEP da UFCSPA: Rua Sarmento Leite 245. Fone: 3303 8804. Horário de atendimento: segundas a sextas 9h às 17 h

CEP da Santa Casa: Av. Independência s/n. Fone: 3214 8571. Horário de atendimento: segundas a sextas 9h às 12h e 13:30h às 17h

Eu, abaixo assinado, li e compreendi este termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelos pesquisadores envolvidos. Desta forma, concordo em participar desta pesquisa. Uma via assinada deverá ser entregue ao paciente participante na pesquisa, e uma via ficará de posse do pesquisador.

Nome do paciente \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.

**Pesquisador:** Cristiane Valle Tovo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 57328416.8.3001.5345

**Instituição Proponente:** ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.894.929

#### Apresentação do Projeto:

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada por uma perda progressiva e generalizada de força e massa muscular esquelética, com um risco de desfechos desfavoráveis, como deficiência física, má qualidade de vida e morte. À luz atual do conhecimento, não há estudos publicados que avaliem os diferentes métodos para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

Após cálculo amostral, serão incluídos 200 pacientes maiores de 18 anos, portadores de DHGNA.

Hipótese: A avaliação da sarcopenia pode proporcionar o diagnóstico precoce de doença hepática gordurosa não alcoólica.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Avaliar a frequência de sarcopenia em pacientes portadores de DHGNA.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a acurácia dos diferentes métodos para diagnóstico de sarcopenia em pacientes com DHGNA:

Métodos de avaliação da massa muscular: TC, DXA, BIA/BIVA, medidas antropométricas; Métodos de

avaliação da força muscular: força de preensão palmar, avaliação isocinética da força da musculatura flexo-extensora do joelho; Métodos de avaliação de desempenho: teste de

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite, 245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 96.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3333-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 1.094.029

caminhada de 6 minutos bateria de testes curtos, teste da marcha, velocidade de caminhada, subida de escadas;- Avaliar a associação entre sarcopenia e a gravidade da DHGNA, avaliada por métodos invasivos (biópsia hepática) ou não-invasivos (escores de fibrose, marcadores inflamatórios, elastografia hepática transitória).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Este estudo apresenta risco mínimo para os pacientes, relacionado aos riscos de uma coleta de sangue (hematoma no local de punção) ou cansaço devido à avaliação de força muscular. Terá como benefício o conhecimento da existência de alterações na composição corporal. Os pacientes receberão orientação quanto ao diagnóstico estabelecido pelos exames realizados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto contempla os requisitos necessários para aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE, folha de rosto, termo de compromisso de entrega de relatórios adequados.

**Recomendações:**

Incluir o campo com o nome e espaço para assinatura do pesquisador responsável no TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_684704.pdf	24/11/2016 15:30:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoSarcopenia24112016.docx	24/11/2016 15:29:57	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	24/11/2016 15:21:29	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Outros	Cartaresposta23112016.doc	23/11/2016 16:50:21	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMASarcopenia23112016.doc	23/11/2016 16:48:25	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Projeto Detalhado	ProjetoSarcopenia23112016.docx	23/11/2016	Cristiane Valle Tovo	Aceito

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245  
Bairro: Sarmiento CEP: 96.050-170  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51) 3303-8804 E-mail: cep@ufcgsa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Processo: 1.694.629

/ Brochura Investigador	ProjetoSarcopenia23112016.docx	16:47:33	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_684704.pdf	10/09/2016 17:59:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2.docx	10/09/2016 17:58:33	Cristiane Valle Tovo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	10/09/2016 17:58:15	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA2.doc	10/09/2016 17:55:58	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO2.doc	10/09/2016 17:55:46	Cristiane Valle Tovo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_684704.pdf	23/06/2016 21:07:01		Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	23/06/2016 21:06:34	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_684704.pdf	12/06/2016 21:09:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.docx	12/06/2016 21:04:38	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_684704.pdf	15/05/2016 23:28:19		Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	15/05/2016 22:45:31	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	isencao.pdf	03/05/2016 20:54:44	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Uso001.pdf	03/05/2016 20:54:21	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	inscricao.pdf	03/05/2016 20:53:52	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dados008.pdf	03/05/2016 20:52:59	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	COmpromisso003.pdf	03/05/2016 20:52:47	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Confidencialidade002.pdf	03/05/2016 20:49:16	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ISCMPA.pdf	14/04/2016 16:54:33	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	relatorio.pdf	14/04/2016 16:53:50	SABRINA ALVES FERNANDES	Aceito
Declaração de	UFCSPA.pdf	14/04/2016	SABRINA ALVES	Aceito

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: csp@ufcspa.edu.br