

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
HEPATOLOGIA**

Roberta Goulart Rayn

**A Prevalência da Doença Hepática
Gordurosa Não Alcoólica em pacientes
com esquizofrenia**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2020

Roberta Goulart Rayn

A Prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com esquizofrenia

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

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto
Marroni

Coorientadora: Profa. Dra. Sabrina Alves
Fernandes

**Porto Alegre
2020**

CIP - Catalogação na Publicação

Rayn, Roberta Goulart

Fatores associados à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com esquizofrenia / Roberta Goulart Rayn. -- 2020.

57 f.

Orientador: Cláudio Augusto Marroni.

Coorientadora: Sabrina Alves Fernandes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. 2. Esquizofrenia. 3. Ecografia Abdominal. 4. Bioimpedância Elétrica. I. Marroni, Cláudio Augusto, orient. II. Fernandes, Sabrina Alves, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFCSPA

com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Roberta Goulart Rayn

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 em Medicina. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em: _____ de _____ de 2020.

Banca examinadora:

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Porto Alegre

2020

DEDICATÓRIA

Ao meu herói, papai Cláudio Rayn (*in memoriam*), por projetar em mim todo o seu mais puro amor, sabedoria e ensinamentos. És a minha essência, obrigada pela sua existência, te amo pra sempre.

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos professores Dr. Cláudio Augusto Marroni e Dra. Sabrina Alves Fernandes pela oportunidade, confiança e seriedade de sempre. Obrigada por me introduzirem nesse mundo encantador e apaixonante da pesquisa;

Ao meu marido Luciano Selbach por todo apoio, amor e amizade;

Às minhas doces amigas Fabiana de Paula, Tânia Bayer, Paola Kopp e Marina Toniazzi;

Aos professores do PPG da Hepatologia pelos preciosos ensinamentos;

Aos pacientes do ambulatório de Hepatologia e Nutrição do Hospital Santa Clara pela oportunidade de aprendizado;

A todos os integrantes da AGAFAPE, em especial à Marília Coelho pela oportunidade de coleta de dados do meu trabalho, e a todos alunos e familiares pela colaboração;

À Dra. Fernanda Branco pela disponibilidade na execução das ecografias para esse trabalho.

RESUMO

Introdução e objetivos: A prevalência mundial da esquizofrenia é de 1%. O tratamento para a esquizofrenia inclui o uso de medicações, sessões psicológicas, reabilitação e suporte social. O estilo de vida pouco saudável é relatado nessa população, sendo frequente a existência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Diante disso, o objetivo desse trabalho é identificar a prevalência da DHGNA e a sua associação com a composição corporal, através de bioimpedância elétrica (BIA) - índice de massa corpórea (IMC), taxa metabólica basal (TMB), massa magra (MM) e massa gorda (MG); e com a utilização de fármacos psicotrópicos e seu tempo de uso. **Metodologia:** Estudo de delineamento transversal (n=37) de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, por meio da realização de ecografia abdominal total, no intuito de identificar a presença da DHGNA, bem como verificar fatores potencializadores de doença hepática como utilização de psicotrópicos e seu tempo de uso e a composição corporal, através da BIA (IMC, TMB, MM e MG). **Resultados:** A prevalência de DHGNA nessa amostra foi de 32,4%. Na análise multivariada, o IMC se manteve significativo, com razão de prevalências (RP = 1,14; P < 0,01), evidenciando associação direta com a DHGNA. Dentre as variáveis preditoras, quando analisadas por sexo, TMB (P = 0,02) e MM (P = 0,03) foram ambas maiores nos homens. **Conclusão:** O estudo aponta que pacientes esquizofrênicos diagnosticados com DHGNA tiveram IMC maior do que os sem DHGNA. Nesse caso, o IMC poderia ser um alvo de intervenção nutricional para reduzir essa patologia nesses pacientes.

Palavras Chaves: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Esquizofrenia. Ecografia Abdominal. Bioimpedância Elétrica.

ABSTRACT

Introduction and objectives: The worldwide prevalence of schizophrenia is 1%. Treatment of schizophrenia includes the use of medications, psychological sessions, rehabilitation and social support. The unhealthy lifestyle is reported in this population, the existence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) being frequent. Therefore, the objective of this study is to identify the prevalence of NAFLD and its association with body composition, through electrical bioimpedance (BIA) - body mass index (BMI), basal metabolic rate (BMR), fat free mass (FFM) and body fat (BF); and the use of psychotropic drugs and their time of use. **Methodology:** Cross-sectional study of patients diagnosed with schizophrenia (n = 37), through total abdominal ultrasound, in order to identify the presence of NAFLD, as well as to verify factors that enhance liver disease, such as the use of psychotropics and their time of use and body composition, through BIA (BMI, BMR, FFM and BF). **Results:** The prevalence of NAFLD in this sample was 32.4%. In the multivariable analysis, BMI remained significant, prevalence ratio (PR = 1.14; P < 0.01), showing a direct association with NAFLD. Among the predictor variables, when analyzed by sex, BMR (P = 0.02) and FFM (P = 0.03) were both higher in men. **Conclusion:** The study points out that schizophrenic patients diagnosed with NAFLD had a higher BMI than those without NAFLD. In this case, BMI could be a target for nutritional intervention to reduce this pathology in these patients.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Schizophrenia. Abdominal Ultrasound. Electric Biomepedance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aparelho de Bioimpedância Elétrica tetrapolar	23
Figura 2 - Aparelho de Ultrassom modelo Toshiba Aplio 300.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva e comparação dos preditores nos pacientes esquizofrênicos, com e sem DHGNA	39
Tabela 2 - Razão de prevalências de DHGNA com as variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico, idade diagnóstico e psicotrópicos nos pacientes esquizofrênicos	40
Tabela 3 - Análise multivariável: razão de prevalência da DHGNA com as variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico e antidepressivos em pacientes esquizofrênicos.....	42
Tabela 4 - Análise das variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico, idade diagnóstico e psicotrópicos entre os sexos nos pacientes com esquizofrenia	42

LISTA DE SIGLAS

AD	Antidepressivos
AGAFAPE	Associação Gaúcha de Familiares de Pacientes Esquizofrênicos
AGNE	Ácidos Graxos Não Esterificados
ALT	Alanina Aminotransferase
ANS	Ansiolíticos
AP	Antipsicóticos
APA	Antipsicóticos Atípicos
APT	Antipsicóticos Típicos
AST	Aspartato Aminotransferase
BIA	Bioimpedância Elétrica
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CC	Circunferência da Cintura
CI	Calorimetria Indireta
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EH	Estabilizadores de Humor
EHNA	Esteato-Hepatite Não Alcoólica
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GGT	γ -glutamilttransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HB	<i>Harris Benedict</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
Kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
m ²	Altura em metros ao quadrado

MG	Massa Gorda
MM	Massa Magra
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PIG	Peso Corporal Isento de Gordura
R	Resistência
RP	Razão de Prevalências
RS	Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TD	Tempo Diagnóstico
TFG	Taxa do Fígado Gorduroso
TMB	Taxa Metabólica Basal
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TG	Triglicerídeos
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
Xc	Reatância
z	Impedância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 ESQUIZOFRENIA	15
2.2 DIAGNÓSTICO	16
2.3 TRATAMENTO.....	17
2.4 ETIOLOGIA	18
2.5 EPIDEMIOLOGIA	18
2.6 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)	19
2.7 DIAGNÓSTICO	21
2.8 TRATAMENTO.....	22
2.9 EPIDEMIOLOGIA	22
2.10 BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA (BIA)	23
2.11 MASSA DE GORDURA E PESO CORPORAL ISENTO DE GORDURA.....	24
2.12 TAXA METABÓLICA BASAL (TMB)	25
2.13 ECOGRAFIA ABDOMINAL	25
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO GERAL	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
REFERÊNCIAS	29
6 ARTIGO CIENTÍFICO	33
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
ANEXO A - Classificação IMC	56

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia abrange um grupo de transtornos mentais com etiologias diferentes, com sinais e sintomas variados, os quais incluem alterações na percepção, emoção, cognição, pensamento e comportamento do indivíduo. O efeito dessa doença é sempre grave e de longa duração. O transtorno usualmente inicia antes dos 25 anos e persiste durante toda a vida, afetando pessoas de todas as classes sociais [1].

Ela afeta mais de 21 milhões de pessoas no mundo [2], sendo a prevalência mundial de 1% e a incidência de 1,5/10.000 pessoas por ano [3].

O tratamento para a esquizofrenia inclui o uso de medicações, sessões psicológicas, terapias, reabilitação e suporte social. Os medicamentos antipsicóticos são usados há anos e permanecem como suporte principal para o tratamento a longo prazo. Há duas categorias desses medicamentos: a primeira geração de antipsicóticos típicos ou convencionais, os quais são bloqueadores dopaminérgicos, e a segunda geração de antipsicóticos atípicos, que são bloqueadores de serotonina-dopamina [4, 5].

Os esquizofrênicos têm expectativa de vida menor que a população em geral, sendo de 15 a 20 anos a menos, principalmente pelas doenças cardiovasculares (DCV) que acometem 40 a 50% dos pacientes. Isso pode ser explicado pela alta taxa de síndrome metabólica, cujos principais fatores de risco são: DCV, obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações no metabolismo da glicose e da insulina. Outros fatores importantes são a inatividade física, dieta inadequada, tabagismo e abuso de substâncias como anfetaminas, *cannabis* e cocaína [6].

Por outro lado, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das principais doenças que acometem o fígado na atualidade, e se caracteriza pelo acúmulo de gordura no órgão, predominantemente na forma de triglicerídeos (TG), excedendo 5 a 10% do seu peso, com pouco ou nenhum consumo de álcool pelo indivíduo [7-9].

A prevalência mundial da DHGNA é de 24%. Sendo na América do Sul de 31%, no Oriente Médio de 32%, na Ásia de 27%, nos Estados Unidos de 24%, na Europa de

23% e, menos comum, na África, correspondendo a 14% [10]. A doença acomete ambos os sexos e todas as etnias, sendo mais prevalente em hispânicos e menos prevalente em negros não hispânicos [11].

A primeira linha de tratamento dessa condição envolve modificações no estilo de vida, incluindo a adesão a uma dieta hipocalórica, aliada à prática de exercício físico. A perda de 7% a 10% de peso corporal tem sido associada com 42% a 51% da redução da gordura no fígado. Nesse sentido, estudos evidenciam que a restrição calórica, através de uma dieta com menor teor de carboidratos, pode ser benéfica, mesmo na ausência de atividade física [12, 13].

Os efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos nos pacientes com esquizofrenia podem contribuir para o ganho de peso, assim como o estilo de vida sedentário e as escolhas dietéticas inadequadas, que contribuem para maior risco nesses pacientes quando comparados a outros indivíduos. O sobrepeso e a obesidade são comorbidades comuns nesse grupo, com índice de massa corporal (IMC) significativamente maior em relação à população geral [14, 15].

O estilo de vida pouco saudável em esquizofrênicos é relatado com frequência na literatura, em que a inatividade e/ou pouca atividade física, maior propensão ao tabagismo, refeições irregulares, alto consumo calórico com alimentos ricos em carboidratos e gorduras saturadas e baixo consumo de frutas, vegetais e fibras são comuns [15, 16].

Por esse ângulo, programas de intervenção nutricional já foram desenvolvidos em pacientes com transtorno mental severo, incluindo a esquizofrenia, através de aconselhamentos nutricionais individuais, entrevista motivacional, aulas de culinária, compras adequadas dos alimentos e sessões de educação nutricional em grupos para perda de peso e alimentação saudável [17].

Nesse sentido, estudos evidenciam que a intervenção nutricional tem melhorado o peso, o IMC, a circunferência da cintura (CC) e os níveis de glicose nesses pacientes com transtorno mental severo e com síndrome metabólica [17].

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica caracterizada por sintomas psicóticos de alucinações, delírios, fala desorganizada, sintomas negativos como diminuição da motivação e expressão, déficit cognitivo prejudicando as funções executivas, memória e fala. No entanto, há uma ampla variação de habilidades nos indivíduos com esquizofrenia, ou seja, alguns ficam com suas atividades de vida diária comprometidas, e outros são capazes de executá-las em alto nível [18].

Essa doença abrange um grupo de transtornos com etiologias diferentes e inclui pacientes com apresentações clínicas, resposta ao tratamento e cursos da doença variáveis. Os sinais e sintomas se diversificam e incluem alterações na percepção, emoção, cognição, pensamento e comportamento, porém o efeito da doença é sempre grave e perene [1].

Os pacientes geralmente mantêm clara sua consciência e capacidade intelectual, podendo alguns déficits cognitivos evoluírem no percurso da patologia. Os fenômenos psicopatológicos mais importantes incluem o eco do pensamento, a imposição ou o roubo do pensamento, a divulgação do pensamento, a percepção delirante, ideias delirantes de controle, de influência ou de passividade, vozes alucinatórias que comentam ou discutem com o paciente na terceira pessoa [19].

Pesquisas recentes revelam que o primeiro pico, nos homens, ocorre entre 15 e 25 anos e o segundo entre 45 e 49 anos. Já nas mulheres ocorre entre 20 e 29 anos o primeiro, e entre 45 e 54 anos o segundo. Nesses pacientes são comumente demonstradas alterações na morfologia do cérebro e no seu funcionamento, em particular há redução do número de sinapses e da espessura cortical. Essas anormalidades na estrutura do cérebro começam no início da vida, ocorrem com mais frequência nos filhos de pais afetados, e progridem mesmo com tratamento instituído [20].

2.2 DIAGNÓSTICO

Conforme o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV e V), há alguns critérios para o diagnóstico da esquizofrenia:

- a) Critério A (fase ativa) - os sintomas característicos devem ser dois ou mais desses: (1) delírios; (2) alucinações; (3) desorganização de linguagem (descarrilamento ou incoerência frequentes); (4) catatonia ou desorganização grosseira de comportamento; (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou avolição. O período de duração deve ser de um mês, ou menos, se tratados com sucesso. No entanto, se o paciente descrever delírios bizarros ou alucinações auditivas, consistindo de voz comentando o seu comportamento, ou vozes conversando com ele, apenas um desses critérios é suficiente para o diagnóstico;
- b) Critério B (disfunção social/ocupacional) - quando uma ou mais das grandes áreas de funcionamento, como o trabalho, relações interpessoais ou o cuidado com si próprio estão abaixo do esperado;
- c) Critério C - a duração dos sintomas deve ser de pelo menos seis meses, incluindo pelo menos um mês de sintomas que preenchem o conjunto de critérios A;
- d) Critério D - exclusão dos transtornos esquizoafetivos e depressivos com características psicóticas;
- e) Critério E - não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos diretos de substâncias, como abuso de drogas e medicamentos;
- f) Critério F - se existe uma história de transtorno autista ou outro transtorno geral do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia só é feito se também há delírios e alucinações por pelo menos 1 mês, ou menos, se tratado com sucesso [21],[22].

2.3 TRATAMENTO

O tratamento para esquizofrenia é combinado com medicações, sessões psicológicas, terapias, reabilitação e suporte social. Os medicamentos antipsicóticos são usados há muitos anos e permanecem como suporte principal para o tratamento a longo prazo dessa doença [4].

Os antipsicóticos podem ter efeitos colaterais como ganho de peso, dislipidemia, resistência à insulina, sedação, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão borrada, taquicardia e constipação), assim como acatisia, que é caracterizada pelos movimentos agitados com as pernas, parkinsonismo (tremor, rigidez, marcha lenta e retardo psicomotor), as distonias (geralmente no pescoço, maxilar e braços), elevação de prolactina, disfunção sexual, miocardite, alterações no eletrocardiograma, leucopenia, sialorreia [23].

Há duas categorias de medicamentos: os da primeira geração de antipsicóticos típicos ou convencionais; e os da segunda geração, os atípicos. Os de primeira geração (bloqueadores dopaminérgicos) são: haloperidol, flufenazina, tiotixeno, perfenazina, loxapina, molindone, tioridazina, clorpromazina e pimozida; já os de segunda geração (bloqueadores de serotonina-dopamina) são: asenapina, ziprasidona, sertindol, zotepina, risperidona, paliperidona, iloperidona, aripiprazol, sulpirida, olanzapina, quetiapina, clozapina, lurasidona [4, 5, 24, 25].

Os antipsicóticos de segunda geração estão associados ao ganho de peso, à desregulação da glicose e contribuem para o desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A clozapina, olanzapina e a clorpromazina são consideradas diabetogênicas, isto é, afetam a sinalização da insulina nos tecidos sensíveis a ela, como o músculo esquelético e o fígado, interferindo no transporte da glicose, na síntese do glicogênio, na gliconeogênese e, conseqüentemente, induzindo a resistência à insulina [26].

Esses antipsicóticos, principalmente olanzapina e clozapina, induzem a elevação dos níveis séricos de TG, aumentando o risco de DCV, obesidade, DHGNA e pancreatite. A risperidona e quetiapina têm mostrado risco moderado para hiperlipidemia. Há também alguns casos na literatura associando o uso de olanzapina com pancreatite [27].

Alguns antipsicóticos podem induzir esteatose, colestase e dano hepatocelular. Os típicos têm risco de hepatotoxicidade já estabelecido, como a clorpromazina e haloperidol, que podem induzir colestase. Os atípicos, como a clozapina, olanzapina e risperidona, podem causar dano hepatocelular, colestase e esteatose, e raramente induzem a toxicidade severa do fígado, no entanto, o aumento no nível de aminotransferases e bilirrubinas pode ocorrer depois de seis meses de tratamento e tende a desaparecer posteriormente [28].

2.4 ETIOLOGIA

A etiologia dessa desordem neuropsiquiátrica não é precisa e parece ser multifatorial. Tanto fatores genéticos quanto idade paterna avançada (45 - 49 anos), infecções pré-natais (influenza, rubéola, herpes tipo 2, toxoplasmose), deficiências nutricionais pré-natais (carência de folato, vitaminas B₆ e B₁₂ podem prejudicar a formação do tubo neural), níveis baixos de vitamina D, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, parto complicado, nascer durante o inverno, viver em área urbana, infecções respiratórias, baixo status socioeconômico, abuso infantil (sexual, psicológico e físico) e uso de *cannabis* são importantes e têm sido abordados por algumas linhas de pesquisas no desenvolvimento da esquizofrenia [4, 29, 30].

Ademais, estudos destacam que anormalidades em múltiplos neurotransmissores, como hiperatividade dopaminérgica, serotoninérgica e alfa-adrenérgica ou glutaminérgica, e hipoatividade ácido γ -aminobutírico (GABA), podem contribuir para o desenvolvimento da esquizofrenia [4, 18, 31].

2.5 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial da esquizofrenia é de 1%, e a incidência de 1,5 por 10.000 pessoas. O início da doença é mais frequente na adolescência, enquanto raro na infância e após os 45 anos de idade. Nos homens é 40% mais frequente do que nas mulheres, podendo surgir dos 18 aos 25 anos. Nas mulheres o diagnóstico é mais tardio, dos 25 aos 35 anos, podendo ocorrer um segundo pico na menopausa [3].

O esquizofrênico tem menor expectativa de vida, uma redução de 15 a 20 anos em relação à população geral, principalmente pelas DCV que ocorrem em 40 a 50% dos casos. Há uma elevada taxa de síndrome metabólica, com obesidade central, dislipidemias, HAS e alterações do metabolismo da glicose e da insulina. A inatividade física, dieta inadequada com excesso de calorias, tabagismo e abuso de substâncias “ilícitas” (anfetaminas, *cannabis* e cocaína) são frequentes. O suicídio e acidentes perfazem 40% das mortes [6].

2.6 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)

A DHGNA, identificada pelo acúmulo de gordura no fígado (triglicerídeos), que excede 5% do seu peso, é a doença mais frequente desse órgão, no momento, e ocorre sem relação com o uso de bebidas alcoólicas. A esteatose inicial pode evoluir para esteato-hepatite, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. No seu diagnóstico, deve-se considerar a ausência de outras doenças do fígado, como hepatites virais e autoimunes, uso de medicamentos ou substâncias hepatotóxicas, hemocromatose, doença de Wilson ou consumo significativo de álcool [7, 9, 32, 33].

O desenvolvimento e a progressão da DHGNA foram descritos por meio da teoria dos dois *hits*: o primeiro, a esteatose, e o segundo, um conjunto de fatores como o estresse oxidativo, as citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha* – TNF- α), interleucina 6 e 8, a redução das citocinas anti-inflamatórias (adiponectina), inflamação, disfunção mitocondrial e fibrose. A hipótese atual dos múltiplos estímulos inclui a inflamação do fígado, suscetibilidade genética, fatores ambientais, dieta, estilo de vida, resistência à insulina, DM2 e microbiota intestinal [34-36].

Ainda, a resistência à insulina parece ser o mecanismo fisiopatogênico mais importante desse conjunto de alterações, na medida em que explica a evolução e a relação da síndrome metabólica, DM2 e DHGNA. A síndrome metabólica é definida com a presença de, no mínimo, três das seguintes situações: obesidade abdominal, aumento do TRI, redução da lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein* –

HDL), aumento da pressão sanguínea e glicemia de jejum . Além disso, fatores genéticos têm sido também associados a essa síndrome [7, 37].

Ou seja, a DHGNA é uma desordem metabólica complexa e sua patogênese envolve genética, dieta e estilo de vida, com desequilíbrio entre o acúmulo de lipídeos e sua remoção do hepatócito. Essa gordura tem três fontes: os ácidos graxos não esterificados (AGNE), liberados do tecido adiposo, a gordura da dieta e a da lipogênese “de novo” hepática (os hepatócitos convertem excesso de carboidratos, especialmente frutose, em ácidos graxos). Nesse contexto de excesso de energia, os TRI são estocados nos hepatócitos como gotículas de lipídeos [35, 38].

A esteatose, *per se*, pode determinar lipotoxicidade hepatocelular, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, os quais desencadeiam espécies reativas de oxigênio (ERO), balonização hepatocitária, inflamação, morte celular e apoptose. Há, ainda, ativação das células estreladas e células de *Kupffer*, que promovem a fibrose hepática. Normalmente, os ácidos graxos são oxidados na mitocôndria, produzem energia ou são esterificados a TRI, encapsulados dentro das lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein* – VLDL) e eliminados na circulação [36, 39].

Afora, a DHGNA é um preditor independente de riscos cardiovasculares, como a síndrome metabólica, associada à maior morbimortalidade [40].

Os pacientes com DHGNA têm um consumo elevado de gordura saturada e carboidratos simples, baixa ingestão de fibras, vitaminas, minerais e gorduras insaturadas, quando comparados com indivíduos saudáveis, o que acarreta elevação das concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos e insulina [9, 41].

Recentemente foi proposta a mudança do termo DHGNA para doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (DHGADM). O novo critério é baseado na detecção da esteatose com uma das diferentes modalidades (exame de imagem, biomarcador sérico ou histológico) e com a presença de um dos três critérios: 1) sobrepeso ou obesidade; 2) DM2; ou 3) evidências de anormalidades metabólicas em pacientes eutróficos, sendo necessária a presença de dois ou mais critérios: (CC) \geq 102/88 cm em homens / mulheres caucasianos; HAS \geq 130/85mm Hg; TRI plasma \geq 150 mg/dL; HDL $<$ 40mg/dL para homens e $<$ 50mg/dL para mulheres; pré-diabetes

(glicemia de jejum 100 - 125mg/dL); *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA) score $\geq 2,5$; Proteína C Reativa (PCR) $\geq 2\text{mg/L}$ [42, 43].

2.7 DIAGNÓSTICO

O padrão áureo para o diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática, método invasivo, podendo acarretar complicações, razão pela qual não é feita de rotina [44]. Ou seja, a biópsia deve ser considerada para pacientes com gordura no fígado e risco aumentado de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e/ou estágio avançado de fibrose. Marcadores de dano hepático, como as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), e a ferritina podem estar elevadas [12, 39, 44, 45].

Sob essa ótica, utilizam-se outros métodos, em geral de imagem, que fornecem elementos fidedignos para o diagnóstico de DHGNA, como ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, espectroscopia de prótons e elastografia transitória [46].

A ultrassonografia é o método mais simples, não invasivo, seguro, não utiliza radiação e não apresenta efeitos colaterais. E o diagnóstico precoce de DHGNA hepática é importante, pois 28% dos pacientes que evoluem para esteato-hepatite podem chegar à cirrose e ao carcinoma hepatocelular, com alto risco de precisar de transplante hepático [46]. A mudança das características do eco no parênquima hepático, com aumento da ecogenicidade e o aspecto de brilho esbranquiçado, identifica a esteatose; é uma avaliação qualitativa e o grau resulta da comparação visual com as características do eco da córtex renal [47].

Usam-se também métodos combinados para o diagnóstico da DHGNA, baseados em elementos indiretos, que a sugerem, como o IMC, a circunferência da cintura, glicemia, trigliceridemia, albuminemia, dosagem de enzimas hepáticas e determinação do número de plaquetas [45].

Outro método é a taxa do fígado gorduroso (TFG), o qual não é invasivo e estima a probabilidade de esteatose hepática combinando medidas de IMC, CC, TRI e γ -glutamilttransferase (GGT) [48]. Foi obtido por meio de regressão logística e tem a probabilidade, em percentual, estimada pela fórmula $TFG = [(e^{0.953 * \ln (TRI) + 0.139 * IMC + 0.718}$

$$* \ln (\text{GGT}) + 0.053 * \text{CC} - 15.745) / (1 + e^{0.953 * \ln (\text{TRI}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \ln (\text{GGT}) + 0.053 * \text{CC} - 15.745})] * 100.$$

Nesta lógica, um TFG < 30 afasta o diagnóstico, e um TFG ≥ 60 é suspeito de fígado gorduroso, enquanto a faixa entre esses valores é de probabilidade intermediária, não sugerindo um diagnóstico. Sendo assim, esse escore pode ser usado como rastreamento e contribui para identificação de indivíduos com alto risco de DHGNA [49, 50].

2.8 TRATAMENTO

A primeira linha terapêutica para a DHGNA envolve modificações no estilo de vida, com adesão a uma dieta hipocalórica e com o aumento da prática de exercício físico [13]. Isto é, a perda de peso corporal de 7 a 10% tem sido associada com 42 a 51% da redução da gordura no fígado, em pacientes com essa doença. Nesse sentido, a restrição calórica através de uma dieta de menor teor de carboidratos pode ser benéfica, mesmo na ausência de atividade física [12].

Nesta perspectiva, a dieta mediterrânea, que está relacionada com menor incidência de DCV, DM2, obesidade e síndrome metabólica, tem demonstrado benefício na perda de peso, na sensibilidade à insulina e na esteatose hepática. Ela é rica em vegetais, legumes, frutas e grãos integrais, moderado consumo de ovos, produtos lácteos e aves. Tem baixo consumo de carne vermelha, carne processada e doces, e se caracteriza pelo uso de óleo de oliva como principal fonte adicional de gordura, chegando a 40% [51, 52].

Por fim, a prevenção da DHGNA pode ser feita com o uso de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (especialmente ômega 3), alto consumo de fibras, carboidratos com baixo índice glicêmico, vitaminas (C, D e E), polifenóis e proteínas. Por outro lado, a frutose, adicionada principalmente nos refrigerantes, sucos industrializados, gorduras *trans* e saturadas contribuem para o seu desenvolvimento [34, 51].

2.9 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial da DHGNA é de 24% , com taxas diferentes na América do Sul (31%), Oriente Médio (32%), Ásia (27%), Estados Unidos (24%), Europa (23%) e África (14%), sendo a ultrassonografia e a espectroscopia por ressonância magnética nuclear os métodos mais utilizados para o diagnóstico [10, 53].

A doença ocorre em ambos os sexos, em todas as etnias e idades, sendo mais prevalente em hispânicos e menos em negros não hispânicos [11].

Nos homens, é superior pelo fato de esses apresentarem maior gordura visceral [11]. Nas mulheres, a incidência é maior no período pós-menopausa (dos 40 aos 60 anos) [54], provavelmente relacionada a alterações hormonais e a mudanças na composição corporal [8].

2.10 BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA (BIA)

A BIA (Figura 1) é um método não invasivo, seguro e de baixo custo, que avalia a composição corporal [55] e pode fornecer uma estimativa do volume total de líquidos corporais, taxa metabólica basal (TMB), massa magra (MM), massa gorda (MG), e ângulo de fase [56]. Ela se baseia no princípio de que os componentes corporais oferecem uma resistência diferenciada à passagem da corrente elétrica. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade apresentando, portanto, elevada resistência [57, 58].

Geometricamente, a impedância (z) é um vetor composto de resistência (R) e reatância (X_c), ambos parâmetros dependentes de frequência [59]. Isto é, a R é a oposição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, inversamente proporcional à hidratação do meio. Já a X_c é o atraso na condução causada por membranas celulares, interface de tecidos e substâncias não iônicas, e está relacionada com a estrutura e função das membranas celulares [59, 60].

.

Figura 1 - Aparelho de Bioimpedância Elétrica tetrapolar



Fonte: Biodynamics [60].

2.11 MASSA DE GORDURA E PESO CORPORAL ISENTO DE GORDURA

A gordura corporal total ou MG existe em dois locais de depósito:

- a) a gordura essencial, armazenada na medula óssea, coração, pulmões, fígado, baço, rins, intestinos, músculos e tecidos ricos em lipídeos no sistema nervoso central, fundamental para o funcionamento fisiológico. Na mulher, há uma quantidade adicional de gordura essencial sexo-específica, na mama, genitália, tecido subcutâneo dos segmentos corporais inferiores e intramuscular. Essa gordura pode chegar a 3% nos homens e 12% nas mulheres entre 20-24 anos [61];
- b) a gordura de armazenamento encontrada nos tecidos adiposos e viscerais, que é 12% nos homens e 15% nas mulheres [61].

Já peso corporal isento de gordura (PIG) é tudo que não é gordura corporal [60], ou todas as substâncias e tecidos residuais isentos de lipídios, incluindo os ossos, músculos, água, tecido conjuntivo e órgãos internos. Esse pode ser calculado através da fórmula (PIG = peso corporal – peso de gordura) [62].

Ressalta-se, também, que há limitações de estudos populacionais que determinem valores exatos de gordura corporal adequada, por sexo ou faixa etária, pela variabilidade individual, o que indica grande intervalo de valores no cálculo de percentual de gordura em adultos. Em homens o percentual varia de 11% a 18%, entre 20 a 60 anos; nas mulheres de 16% a 23%, entre 20 e 60 anos [63].

2.12 TAXA METABÓLICA BASAL (TMB)

O mínimo de energia necessário para desempenhar as funções vitais, no estado em repouso, é a taxa metabólica basal (TMB). Esse gasto ou dispêndio reflete a produção de calor pelo corpo [62]. A calorimetria indireta (CI) é o padrão áureo para medir a TMB, pelo consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono, aferidos através do ar expirado, medindo diretamente a energia consumida [64]. Contudo, o calorímetro é um aparelho caro que, além de não estar disponível em todos os locais necessários, demanda tempo para a realização do exame. Isso limita sua utilização, razão pela qual podem ser empregadas fórmulas preditivas, matemáticas, como as de *Harris Benedict* (HB), *Schofield* [65], ou a BIA [66], para o cálculo do TMB.

2.13 ECOGRAFIA ABDOMINAL

A ecografia ou ultrassonografia abdominal é o método preferencial para examinar pacientes assintomáticos, com enzimas hepáticas elevadas ou com alto risco de DHGNA, visto que tem baixo custo, não é invasivo, é amplamente disponível e pode diagnosticar a esteatose inicial, quando comparado aos outros métodos diagnósticos [67].

Figura 2 - Aparelho de Ultrassom



Fonte: [68].

A esteatose é detectada pela ecografia quando mais de 15-20% dos hepatócitos contêm gotículas de gordura, com sensibilidade de 79,7% e especificidade de 86,2%. Contudo, a ecografia convencional tem algumas limitações para avaliar a DHGNA, uma vez que o critério utilizado para diferenciar o fígado normal do gorduroso é de natureza subjetiva, havendo também falta de critério sonográfico para diferenciar graus de esteatose [68].

A sensibilidade é limitada quando há poucos hepatócitos esteatóticos e, tanto a sensibilidade quanto a especificidade diminuem com o aumento do IMC, não conseguindo diferenciar esteatose de esteato-hepatite, bem como dos estágios de fibrose [68]. Nesse sentido, a ultrassonografia detecta graus moderados e severos de esteatose hepática, no entanto, é limitada para detectar grau leve [47].

A esteatose pode ser classificada, pela avaliação ecográfica, nos graus I, II e III. No grau I, há aumento difuso mínimo nos ecos finos, fígado mais ecogênico que o habitual, visualização normal do diafragma e da borda dos vasos intra-hepáticos e aumento na ecogeneidade do fígado, comparando com o do córtex renal e baço [44].

No grau II, há aumento difuso moderado nos ecos finos, visualização levemente afetada nos vasos intra-hepáticos e diafragma, com aumento na ecogeneidade do fígado [44].

No grau III, há acentuado aumento nos ecos finos, pouca ou nenhuma visualização dos vasos intra-hepáticos e diafragma, e pouca penetração do segmento posterior do lobo direito do fígado que podem não ser adequadamente avaliados nestes casos. Não há visualização da margem da veia porta e do diafragma devido à profunda atenuação [44].

3 JUSTIFICATIVA

Há poucos estudos na literatura avaliando a prevalência de DHGNA em pacientes com esquizofrenia, o que justifica esse trabalho.

Os portadores de esquizofrenia apresentam uma monotonia alimentar e uma seletividade por alimentos hiperpalatáveis, o que compromete a sua homeostase corporal. Além disso, as medicações utilizadas para controle da doença também podem causar dismorfia corporal. Essa mudança de estrutura corporal, com aumento na MG, gera diversas doenças metabólicas, dentre elas a DHGNA.

Para este estudo, não foi realizada a biópsia hepática, entretanto a antropometria, o uso de psicotrópicos, a bioimpedância elétrica (IMC, TMB, MM e MG) e a ecografia abdominal auxiliam no melhor conhecimento dessa situação nesses pacientes, proporcionando, desse modo, sua ativa participação no processo e possibilitando uma melhor inclusão social.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência de DHGNA em pacientes esquizofrênicos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar a associação entre DHGNA em pacientes esquizofrênicos com as medidas de bioimpedância elétrica e uso de psicotrópicos;
- b) Estratificar por sexo as variáveis do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Sadock, B.J., Virginia A. Sadock, and Pedro Ruiz., *Transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos*, in *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*, Artmed, Editor 2016: Porto Alegre. p. 300-325.
2. Organization, W.H. *Schizophrenia*. Acesso em outubro de 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
3. Fischer, B.A. and R.W. Buchanan, *Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis*. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
4. Azmanova, M., A. Pitto-Barry, and N.P.E. Barry, *Schizophrenia: synthetic strategies and recent advances in drug design*. *Medchemcomm*, 2018. **9**(5): p. 759-782.
5. Chokhwalala, K. and L. Stevens, *Antipsychotic Medications*, in *StatPearls [Internet]*2019, StatPearls Publishing.
6. Ringen, P.A., et al., *Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions*. *Front Psychiatry*, 2014. **5**: p. 137.
7. Cobbina, E. and F. Akhlaghi, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters*. *Drug Metab Rev*, 2017. **49**(2): p. 197-211.
8. Bruno Ade, S., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women*. *Climacteric*, 2014. **17**(4): p. 465-71.
9. Scheidt, L., et al., *Nutrição na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: uma revisão integrativa*. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 2018. **22**(2).
10. Younossi, Z., et al., *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **15**(1): p. 11-20.
11. de Melo Portela, C.L., et al., *Nutritional Status, Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Elders*. *Nutr Hosp*, 2015. **32**(5): p. 2038-45.
12. Lomonaco, R., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches*. *Drugs*, 2013. **73**(1): p. 1-14.
13. Wang, J.Z., et al., *PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease*. *World J Clin Cases*, 2018. **6**(8): p. 167-175.
14. Zortéa, K., et al., *Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2010. **59**: p. 126-130.
15. AGUIAR-BLOEMER, A.C., et al., *Eating behavior of schizophrenic patients*. *Revista de Nutrição*, 2018. **31**: p. 13-24.
16. Dipasquale, S., et al., *The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review*. *J Psychiatr Res*, 2013. **47**(2): p. 197-207.
17. Teasdale, S.B., et al., *Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness*. *Br J Psychiatry*, 2017. **210**(2): p. 110-118.
18. Marder, S.R. and T.D. Cannon, *Schizophrenia*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(18): p. 1753-1761.
19. Saúde, O.M.d., *Esquizofrenia*, in *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*, Edusp, Editor 1994: São Paulo. p. 317-319.
20. Saghazadeh, A., et al., *Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N = 5151 participants)*. *Nutr Rev*, 2019.
21. Black, D.W. and J.E. Grant, *DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders*2014: American Psychiatric Pub.

22. First, M.B. and A. Tasman, *DSM-IV-TR mental disorders: Diagnosis, etiology, and treatment* 2004: J. Wiley.
23. Stroup, T.S. and N. Gray, *Management of common adverse effects of antipsychotic medications*. World Psychiatry, 2018. **17**(3): p. 341-356.
24. Malta, S., C. Attux, and R.A. Bressan, *Esquizofrenia: integração clínico-terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 2007.
25. Meyer, J.M., *Pharmacotherapy of Psychosis and Mania*, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, Editor 2011: New York. p. 417-454.
26. Grajales, D., V. Ferreira, and A.M. Valverde, *Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain*. Cells, 2019. **8**(11).
27. Xu, H. and X. Zhuang, *Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019. **15**: p. 2087-2099.
28. Telles-Correia, D., et al., *Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity*. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2017. **8**(1): p. 26-38.
29. Brown, A.S.L., F.S., *Review of the Epidemiology of Schizophrenia*. , in *Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia*, Elsevier, Editor 2016: Estados Unidos. p. 17-30.
30. Stilo, S.A. and R.M. Murray, *Non-Genetic Factors in Schizophrenia*. Curr Psychiatry Rep, 2019. **21**(10): p. 100.
31. Hany, M., et al., *Schizophrenia*, in *StatPearls* 2020: Treasure Island (FL).
32. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
33. Wang, S.T., et al., *Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Gastroenterol, 2020. **20**(1): p. 66.
34. Ullah, R., et al., *Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates*. Int J Biol Sci, 2019. **15**(2): p. 265-276.
35. Perdomo, C.M., G. Fruhbeck, and J. Escalada, *Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Nutrients, 2019. **11**(3).
36. Moore, J.B., *From sugar to liver fat and public health: systems biology driven studies in understanding non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis*. Proc Nutr Soc, 2019. **78**(3): p. 290-304.
37. Nilsson, P.M., J. Tuomilehto, and L. Ryden, *The metabolic syndrome—What is it and how should it be managed?* European journal of preventive cardiology, 2019. **26**(2_suppl): p. 33-46.
38. Dusilova, T., et al., *Different acute effects of fructose and glucose administration on hepatic fat content*. Am J Clin Nutr, 2019. **109**(6): p. 1519-1526.
39. Huang, T.D., J. Behary, and A. Zekry, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management*. Intern Med J, 2019.
40. Trovato, F.M., et al., *Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)*. Int J Cardiol, 2016. **221**: p. 275-9.
41. Crispim, F.G.S., M.C. Elias, and E.R. Parise, *Consumo alimentar dos portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: comparação entre a presença e a ausência de Esteatopatia Não Alcoólica e Síndrome Metabólica*. Revista de Nutrição, 2016. **29**(4): p. 495-505.
42. Fouad, Y., et al., *What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'*. Liver Int, 2020. **40**(6): p. 1254-1261.
43. Eslam, M., et al., *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement*. J Hepatol, 2020. **73**(1): p. 202-209.

44. Khanal, U.P., et al., *Correlational Study of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Ultrasonography with Lipid Profile and Body Mass Index in Adult Nepalese Population*. J Med Ultrasound, 2019. **27**(1): p. 19-25.
45. Chung, M., et al., *Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(3): p. 833-49.
46. de Souza, A.V., et al., *Doença hepática gordurosa não alcoólica: Revisão de literatura/Nonalcoholic fatty liver disease: literature review*. Revista Ciências em Saúde, 2014. **4**(1): p. 47-56.
47. Lee, D.H., *Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification*. Clin Mol Hepatol, 2017. **23**(4): p. 290-301.
48. Kim, J.-Y., et al., *Association between fatty Liver index and periodontitis: the Korea national Health and nutrition examination Survey*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 1-7.
49. Bedogni, G., et al., *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**(1): p. 33.
50. Dehnavi, Z., et al., *Fatty Liver Index (FLI) in Predicting Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. Hepatitis Monthly, 2018. **18**(2).
51. Suarez, M., et al., *Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Nutrients, 2017. **9**(10).
52. Plauth, M., et al., *ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 485-521.
53. Pan, C.S. and T.L. Stanley, *Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 70.
54. Andronescu, C.I., M.R. Purcarea, and P.A. Babes, *Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications*. J Med Life, 2018. **11**(1): p. 20-23.
55. Barbosa-Silva, M.C., et al., *Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment?* Nutrition, 2003. **19**(5): p. 422-6.
56. Fernandes, S.A., et al., *Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle*. World J Hepatol, 2016. **8**(29): p. 1205-1211.
57. Kushner, R.F., *Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications*. J Am Coll Nutr, 1992. **11**(2): p. 199-209.
58. Ellis, K.J., et al., *Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference*. Nutrition, 1999. **15**(11-12): p. 874-80.
59. Asklof, M., et al., *Bioelectrical impedance analysis; a new method to evaluate lymphoedema, fluid status, and tissue damage after gynaecological surgery - A systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. **228**: p. 111-119.
60. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*. Clin Nutr, 2004. **23**(5): p. 1226-43.
61. William D, F.I.K., Victor L. Katch, *Avaliação da Composição Corporal e Observações Específicas para os Esportes*, in *Nutrição para o Esporte e o Exercício*, G. Koogan, Editor 2014: Rio de Janeiro. p. 400-454.
62. McArdle, W.D., F.I. Katch, and V.L. Kach, *Fisiologia do Exercício*, in *Avaliação da Composição Corporal*, W.D. McArdle, F.I. Katch, and V.L. Kach, Editors. 2008, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. p. 775-812.
63. Melo, S.M.L.R.e.C.M.d., *Avaliação de adultos*, in *Avaliação Nutricional Teoria e Prática*, G. Koogan, Editor 2009.

64. Luy, S.C. and O.A. Dampil, *Comparison of the Harris-Benedict Equation, Bioelectrical Impedance Analysis, and Indirect Calorimetry for Measurement of Basal Metabolic Rate among Adult Obese Filipino Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus*. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies, 2018. **33**(2): p. 152.
65. Xiao, G., et al., *Comparing the measured basal metabolic rates in patients with chronic disorders of consciousness to the estimated basal metabolic rate calculated from common predictive equations*. Clinical nutrition, 2017. **36**(5): p. 1397-1402.
66. Altay, M.A., et al., *Bioelectrical impedance analysis of basal metabolic rate and body composition of patients with femoral neck fractures versus controls*. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2012. **23**(2): p. 77-81.
67. AlShaalan, R., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis*. Saudi J Gastroenterol, 2015. **21**(2): p. 64-70.
68. Li, Q., et al., *Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2018. **10**(8): p. 530-542.
69. Yan, J., C. Hou, and Y. Liang, *The prevalence and risk factors of young male schizophrenics with non-alcoholic fatty liver disease*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 1493-1498.
70. Hsu, J.H., et al., *Increased risk of chronic liver disease in patients with schizophrenia: a population-based cohort study*. Psychosomatics, 2014. **55**(2): p. 163-71.
71. Wysokiński, A. and I. Kłoszewska, *Assessment of body composition using bioelectrical impedance in patients with schizophrenia—preliminary report*. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 2014. **1**: p. 31-37.

6 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo elaborado de acordo com as normas da revista *Clinics*.

A prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com esquizofrenia

Roberta Goulart Rayn¹, Cláudio Augusto Marroni², Fernanda Branco³, Luciano Selbach⁴, Natália Perin Schmidt⁵, Isadora Gibeke⁶, Marina Petراس Guahnón⁶, Ana Cristhina Henz⁷, Sabrina Alves Fernandes⁸

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, RS, Brasil.

² Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Mestre e Doutora em Hepatologia, Ultrassonografista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Coordenadora Pós-Graduação em Hepatologia e Ultrassonografia da Faculdade Cetrus-SP.

⁴ Médico, Mestre em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

⁵ Nutricionista. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

⁶ Nutricionista.

⁷ Nutricionista. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil. Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Metodista – IPA.

⁸ Mestre e Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail para correspondência: nutrisabrinafernandes@gmail.com

RESUMO

Introdução e objetivos: A prevalência mundial da esquizofrenia é de 1%. O tratamento para a esquizofrenia inclui o uso de medicações, sessões psicológicas, reabilitação e suporte social. O estilo de vida pouco saudável é relatado nessa população, sendo frequente a existência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Diante disso, o objetivo desse trabalho é identificar a prevalência da DHGNA e a sua associação com a composição corporal, através de bioimpedância elétrica (BIA), índice de massa corpórea (IMC), com a taxa metabólica basal (TMB), massa magra (MM) e massa gorda (MG), além de correlacionar com a utilização de fármacos psicotrópicos e seu tempo de uso. **Metodologia:** Estudo de delineamento transversal (n=37) de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, por meio da realização de ecografia abdominal total, no intuito de identificar a presença da DHGNA, como também identificar fatores potencializadores de doença hepática como utilização de psicotrópicos e seu tempo de uso e a composição corporal, através da BIA (IMC, TMB, MM e MG). **Resultados:** A prevalência de DHGNA nessa amostra foi de 32,4%. Na análise multivariada, o IMC se manteve significativo (RP = 1,14 e $p < 0,01$), evidenciando associação direta com a DHGNA. Dentre as variáveis predictoras, quando analisadas por sexo, TMB ($p = 0,02$) e MM ($p = 0,03$) foram ambas maiores nos homens. **Conclusão:** O estudo aponta que pacientes esquizofrênicos diagnosticados com DHGNA tiveram IMC maior do que os sem DHGNA. Nesse caso, o IMC pode ser um alvo de intervenção nutricional para reduzir essa patologia nesses pacientes.

Palavras Chaves: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; Esquizofrenia; Ecografia Abdominal; Bioimpedância Elétrica.

ABSTRACT

Introduction and objectives: The worldwide prevalence of schizophrenia is 1%. Treatment of schizophrenia includes the use of medications, psychological sessions, rehabilitation and social support. The unhealthy lifestyle is reported in this population,

the existence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) being frequent. Therefore, the objective of this study is to identify the prevalence of NAFLD and its association with body composition, through electrical bioimpedance (BIA) - body mass index (BMI), basal metabolic rate (BMR), fat free mass (FFM) and body fat (BF); and the use of psychotropic drugs and their time of use. **Methodology:** Cross-sectional study of patients diagnosed with schizophrenia (n = 37), through total abdominal ultrasound, in order to identify the presence of NAFLD, as well as to verify factors that enhance liver disease, such as the use of psychotropics and their time of use and body composition, through BIA (BMI, BMR, FFM and BF). **Results:** The prevalence of NAFLD in this sample was 32.4%. In the multivariable analysis, BMI remained significant, prevalence ratio (PR = 1.14; $p < 0.01$), showing a direct association with NAFLD. Among the predictor variables, when analyzed by sex, BMR ($P = 0.02$) and FFM ($p = 0.03$) were both higher in men. **Conclusion:** The study points out that schizophrenic patients diagnosed with NAFLD had a higher BMI than those without NAFLD. In this case, BMI could be a target for nutritional intervention to reduce this pathology in these patients.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Schizophrenia; Abdominal Ultrasound; Electric Biompedance.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), identificada pelo acúmulo de triglicerídeos (TG) no fígado, excedendo 5% do seu peso, é a doença hepática mais predominante em todo mundo, sendo a prevalência mundial da DHGNA de 24% (1,10).

Nesta perspectiva, a orientação terapêutica para minimizar a DHGNA baseia-se na mudança do estilo de vida, com dieta hipocalórica e exercícios físicos. A dieta mediterrânea, com poucos carboidratos, especialmente açúcares refinados, e o aumento de gorduras monoinsaturadas e omega-3 tem minimizado a esteatose, mesmo sem perda de peso (2).

Já a esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica caracterizada por sintomas psicóticos de alucinações, delírios, fala desorganizada, sintomas negativos como diminuição da motivação e expressão, déficit cognitivo prejudicando as funções

executivas, memória e fala. Há uma ampla variação de habilidades nos indivíduos com esquizofrenia, alguns ficam com suas atividades de vida diária comprometidas, e outros são capazes de executá-las em alto nível (3).

Também há uma elevada taxa de síndrome metabólica, obesidade central, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações do metabolismo da glicose e da insulina, inatividade física e dieta inadequada com excesso de calorias em relação à população geral, sendo esses fatores de risco para a DHGNA (4,5,6).

Contudo, existem poucos estudos analisando o potencial desenvolvimento da DHGNA em indivíduos com esquizofrenia. O que já foi demonstrado é que a prevalência da DHGNA tem sido maior em esquizofrênicos do que a população geral (6,7).

Sendo assim, o objetivo desse estudo é identificar a prevalência de DHGNA e sua associação com a composição corporal, através de bioimpedância elétrica (BIA), com a taxa metabólica basal (TMB), índice de massa corpórea (IMC), massa gorda (MG), massa magra (MM), além de correlacionar com o uso de fármacos psicotrópicos e seu tempo de uso.

PACIENTES E MÉTODOS

População e Amostra

Estudo de delineamento transversal, com amostra de conveniência (n=37), em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia da Associação Gaúcha de Familiares de Pacientes Esquizofrênicos (AGAFAPE), durante o período de abril 2018 a junho 2019. O diagnóstico foi confirmado por laudo médico especializado, e os dados coletados por entrevistas e análise das fichas clínicas.

Houve a perda de cinco pacientes no estudo, por recusa de realização de exames. O recordatório alimentar não pode ser considerado pela irregularidade das informações.

Critérios de inclusão

Pacientes adultos a partir de 18 anos de ambos os sexos, com o diagnóstico médico de esquizofrenia e em tratamento clínico regular.

Critérios de exclusão

Consumir bebida alcoólica.

Desfecho de Interesse

DHGNA.

Avaliação Clínica

Foram obtidos dados relativos a identificação, idade, sexo, peso, altura, tempo diagnóstico (TD), medicamentos utilizados (antipsicóticos típicos - APT e antipsicóticos atípicos - APA, antidepressivos - AD, ansiolíticos - ANS e estabilizadores de humor - EH) e a seu tempo de uso através de entrevista individual com cada participante, como também foram realizadas a BIA e a ecografia abdominal total.

Peso, Altura e Índice de Massa Corporal

O peso foi obtido com os pacientes descalços, vestindo roupas leves, em uma balança antropométrica AMRON, e a altura foi verificada com os pacientes descalços, em posição ereta, encostados em superfície plana vertical, braços pendentes com as mãos espalmadas sobre as coxas, os calcanhares unidos e as pontas dos pés afastadas, com a cabeça ajustada ao plano de 90°, em um estadiômetro fixo à parede. O IMC foi calculado pela fórmula: peso (quilograma - kg) dividido pela altura em metros ao quadrado (m^2), e classificado conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (15) (Anexo A).

Avaliação por Bioimpedância Elétrica

Para essa avaliação, foi utilizado o aparelho *Biodynamics*, modelo 450, cuja intensidade da corrente elétrica é de 800 μ A e a frequência de 50kHz, que fornece o IMC, TMB, MM e MG.

Os pacientes voluntários estavam em jejum de quatro horas, sem objetos metálicos (anéis, brincos, pulseiras, relógios e colares); não haviam usado diuréticos, não tinham praticado atividades físicas e haviam evitado o consumo excessivo de café, chá preto e chimarrão nas 24 horas antes do exame, não estando também febris ou menstruadas (no caso das mulheres).

Durante a realização do exame, os pacientes ficaram em decúbito dorsal, de forma confortável e relaxada, sem calçados, meias, com as pernas afastadas, as mãos abertas e apoiadas na maca, com um eletrodo da marca *Skintak*® colocado distalmente na base do dedo médio do pé direito e outro proximal, um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral. Um outro conjunto de eletrodos foi colocado distalmente na base do dedo médio da mão direita e o proximal um pouco acima da linha da articulação do punho direito, coincidindo com o processo estiloide.

As recomendações para o exame de BIA foram seguidas através do manual do fabricante e do Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.

Ecografia Abdominal Total

O exame foi executado por médica ultrassonografista especialista em ecografia hepática, com equipamento Toshiba Aplio 300.

A DHGNA foi classificada da seguinte forma: grau 0: ecogenicidade normal; grau 1: aumento leve e difuso em ecos finos no parênquima hepático, com visualização normal do diafragma e bordas dos vasos intra-hepáticos; grau 2: aumento moderado difuso em ecos finos, com visualização levemente prejudicada dos vasos intra-hepáticos e do diafragma; grau 3: aumento acentuado nos ecos finos, com má ou não visualização das bordas dos vasos intra-hepáticos, diafragma e lobo posterior direito do fígado (8).

Os pacientes estavam em jejum de seis horas, podendo ingerir apenas água, permanecendo com a bexiga cheia.

Nesse trabalho, dado o pequeno número de pacientes e para fins de análise, a DHGNA foi computada como ausente ou presente.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão (DP), e as categóricas por frequência absoluta e percentual. Para testar associação entre o desfecho (DHGNA) e preditores quantitativos, foi utilizada a regressão de Poisson com variância robusta; e entre a DHGNA e sexo foi usado o teste exato de Fisher. As variáveis que atingiram valor $P < 0,20$ na análise univariada, foram levadas à regressão de Poisson multivariável, apresentada com razão de prevalência (RP) e intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}).

O nível de significância adotado foi de 5% ($P \leq 0,05$), e as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.

Considerações Éticas

Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice A). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Metodista de Porto Alegre, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 7664131760005308 e número de parecer 2374685.

RESULTADOS

A prevalência de DHGNA, nessa amostra, foi de 32,4% - IC_{95%} (18,0% a 49,8%). Foram 12 casos, sendo 7 nos homens (28%) e 5 nas mulheres (41,7%). Na Tabela 1, estão descritas as características dos participantes em estudo, conforme a presença ou ausência de DHGNA.

Tabela 1 - Análise descritiva e comparação dos preditores nos pacientes esquizofrênicos, com e sem DHGNA

Variável	Total (n=37)	Com DHGNA (n = 12)	Sem DHGNA (n = 25)	Valor P
Sexo				
F	12	5	7	0,32 ^F
M	25	7	18	
Idade (anos)	43,1 ± 11,9	46,8 ± 9,3	41,3 ± 12,8	0,19 ^t
IMC (kg/m ²)	26,4 ± 4,9	29,8 ± 4,7	24,8 ± 4,2	0,003 ^t
TMB	1592,8±333,9	1705,5 ± 235	1538,7 ± 364	0,16 ^t
MM (%)	69,1 ± 8,25	67,4 ± 6,0	69,9 ± 9,1	0,39 ^t

MG (%)	30,9 ± 8,23	32,6 ± 5,97	30,1 ± 9,12	0,40 ^t
TD (anos)	21,3 ± 13,1	26,1 ± 12,7	19,0 ± 12,9	0,13 ^t
AP	1,32 ± 0,58	1,42 ± 0,79	1,28 ± 0,46	0,92*
APA	0,95 ± 0,71	0,92 ± 1,08	0,96 ± 0,46	0,28*
APT	0,38 ± 0,55	0,50 ± 0,52	0,32 ± 0,56	0,24*
AD	0,49 ± 0,61	0,75 ± 0,62	0,36 ± 0,57	0,053*
ANS	0,32 ± 0,53	0,42 ± 0,52	0,28 ± 0,54	0,33*
EH	0,38 ± 0,59	0,50 ± 0,67	0,32 ± 0,56	0,40*

^F Teste exato de Fisher. t: teste t de Student para amostras independentes. * Teste U de Mann-Whitney: por haver assimetria na distribuição. Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; TMB: Taxa Metabólica Basal; MM: Massa Magra; MG: Massa Gorda. Média; TD: Tempo Diagnóstico; AP: Antipsicóticos; APA: Antipsicóticos Atípicos; APT: Antipsicóticos Típicos; AD: Antidepressivos; ANS: Ansiolíticos; EH: Estabilizadores de Humor; Média e Desvio-Padrão: ($\bar{x} \pm DP$).

Dentre as variáveis analisadas, apenas o IMC mostrou significância com a DHGNA, ou seja, o IMC foi maior em quem tem DHGNA ($P = 0,003$).

Na Tabela 2, foi utilizada a análise univariada, através da regressão de Poisson com variância robusta, a Razão de Prevalências (RP) e valor P.

Tabela 2 - Razão de prevalências de DHGNA com as variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico, idade de diagnóstico e uso de psicotrópicos.

Variável	RP	P
Sexo		
masculino	1,00	0,40
feminino	1,49	
Idade (anos)	1,03	0,16
IMC (kg/m ²)	1,14	< 0,01
TMB*	1,12	0,054
MM (%)	0,98	0,31
MG (%)	1,03	0,31
TD (anos)	1,03	0,11
Uso de AP	1,29	0,47
APA	0,94	0,90
APT	1,46	0,33
AD	1,91	0,047
ANS	1,36	0,44
EH	1,37	0,35

* = TMB/100. Legenda: IMC: índice de massa corporal; TMB: taxa metabólica basal; MM: massa magra; MG: Massa Gorda ID; TD: Tempo de Diagnóstico; AP: Antipsicóticos; APA: Antipsicóticos Atípicos; APT: Antipsicóticos Típicos; AD: Antidepressivos; ANS: Ansiolíticos; EH: Estabilizadores de Humor; RP: Razão de Prevalência.

As variáveis IMC, TBM, TD, e AD, que atingiram o valor $P < 0,20$, foram levadas à regressão de Poisson multivariável com variância robusta.

Para IMC, uma $RP = 1,14$ ($P < 0,01$) é interpretada do seguinte modo: para cada aumento de uma unidade no IMC, a prevalência de DHGNA aumenta 14%. Para TMB,

RP = 1,12 (P = 0,053) significa que a cada aumento de 100 quilocaloria (kcal) há um aumento de 12% na prevalência de DHGNA. Para TD, RP = 1,03 (P < 0,11) significa que a cada aumento de um ano de TD, há um aumento de 3% na prevalência de DHGNA. No caso de AD, RP = 1,91 (P = 0,047), para acréscimo de uma unidade (medicamento por pessoa) na média de uso do AD, há um aumento relativo de 91% na prevalência de DHGNA.

Tabela 3 - Análise multivariável: razão de prevalência da DHGNA com as variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico e antidepressivos em pacientes esquizofrênicos

Variável	RP (IC _{95%})	P
IMC	1,12 (1,03 a 1,20)	< 0,01
TMB*	1,01 (0,91 a 1,12)	0,84
TD	1,03 (0,99 a 1,06)	0,16
AD	1,42 (0,80 a 2,50)	0,23

* = TMB/100. Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; TD: Tempo Diagnóstico; AD: Antidepressivos; TBM: Taxa Metabólica Basal; RP: Razão de Prevalência; IC: Intervalo de Confiança.

Na análise multivariável, o IMC se manteve significativo, mostrando associação com a DHGNA, ou seja, a prevalência de DHGNA foi maior nos pacientes com IMC mais alto. Já o TD, TMB e AD não mostraram associação.

Tabela 4 - Análise das variáveis da bioimpedância elétrica, tempo diagnóstico, idade diagnóstico e psicotrópicos entre os sexos nos pacientes com esquizofrenia

Variável	Total (n=37)	Homens (n=25)	Mulheres (n=12)	Valor P
Idade (anos)	43,1 ± 11,90	44,3 ± 11,95	40,7 ± 11,93	0,40 ^t
IMC (kg/m ²)	26,42 ± 4,89	25,5 ± 3,91	28,4 ± 6,19	0,16 ^t
TMB [#]	1592,8 ± 333,9	1677,2 ± 351,7	1417,1 ± 212,7	0,02 ^t
MM (%)	69,1 ± 8,25	71,1 ± 8,64	64,9 ± 5,67	0,03 ^t
MG (%)	30,9 ± 8,23	28,9 ± 8,64	35,1 ± 5,63	0,03 ^t
TD (anos)	21,3 ± 13,1	22,9 ± 13,34	17,9 ± 12,41	0,28 ^t
AP	1,32 ± 0,58	1,36 ± 0,57	1,25 ± 0,62	0,60*
APA	0,95 ± 0,71	0,96 ± 0,68	0,92 ± 0,79	0,86*
APT	0,38 ± 0,55	0,40 ± 0,58	0,33 ± 0,49	0,73*
AD	0,49 ± 0,61	0,44 ± 0,58	0,58 ± 0,67	0,51*
ANS	0,32 ± 0,53	0,36 ± 0,57	0,25 ± 0,45	0,56*
EH	0,38 ± 0,59	0,28 ± 0,46	0,58 ± 0,79	0,30*

[#] em kcal. t: teste t de Student para amostras independentes. * Teste U de Mann-Whitney: por haver assimetria na distribuição. Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; TMB: Taxa Metabólica Basal; MM: Massa Magra; MG: Massa Gorda; TD: Tempo Diagnóstico; AP: Antipsicóticos; APA: Antipsicóticos Atípicos; APT: Antipsicóticos Típicos; AD: Antidepressivos; ANS: Ansiolíticos; EH: Estabilizadores de Humor; TMB; MG: Massa Gorda. As variáveis quantitativas são apresentadas por média e desvio-padrão: ($\bar{x} \pm DP$).

Dentre as variáveis, quando analisadas por sexo, a TMB (P = 0,02), MM (P = 0,03) e MG (P = 0,03) mostraram significância, sendo TMB e MM maiores nos homens, como mostra a Tabela 4.

DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, estudos sobre a prevalência da DHGNA vêm mostrando o aumento do número de pessoas com essa doença. O estilo de vida sedentário e o excesso de consumo de calorias são fatores que vêm contribuindo para

o seu aumento (9). Os esquizofrênicos, em função do seu padrão alimentar, do uso de antipsicóticos e do estilo de vida pouco saudável, podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento dessa doença (4,10,11,12).

Assim sendo, no presente estudo, foram avaliados 37 pacientes esquizofrênicos, sendo 12 com DHGNA, nos quais a média de idade foi de 46,8 anos. Segundo Yan e colaboradores (6) e Mórland-Coarasa e colaboradores (13), que avaliaram pacientes esquizofrênicos com DHGNA, a média de idade foi de 30,5 e 34,8 anos, respectivamente, valores diferentes dos encontrados nesta pesquisa. É notável que em nossa análise os pacientes foram diagnosticados mais tardiamente com DHGNA, em relação ao estudo de Yan e colaboradores (6). Cabe ressaltar que o critério de inclusão de idade para a participação estabelecido por esses autores foi de 18 a 35 anos, diferentemente desta pesquisa que incluiu adultos, mas não limitou a idade máxima para inclusão. Mórland-Coarasa e colaboradores (13) usaram como critério de inclusão idades de 15 a 60 anos, mas o valor médio de idade de 34,8 indica uma predominância de pacientes mais jovens.

A prevalência de DHGNA encontrada em nosso estudo foi de (12/37) 32,4%, sendo (5/12) 41,7% em mulheres, e (7/25) 28% em homens. Apesar de o percentual ser maior nas mulheres, esse fato não foi estatisticamente significativo, diferentemente dos estudos de Mórland-Coarasa e colaboradores (13) e Hsu e colaboradores (14), em que houve maior prevalência no sexo masculino. A prevalência de DHGNA, em um estudo transversal com 202 casos de esquizofrênicos do sexo masculino, foi de 49,5% (6). [69] [69] [69] [69] Fuller e colaboradores (7) encontraram prevalência de doenças do fígado (*Hepatitis C Virus* - HCV, cirrose induzida por álcool e DHGNA) de 22,4% em 6521 esquizofrênicos.

Avaliando o estado nutricional dos pacientes com esquizofrenia, a média de IMC evidenciada em nossa pesquisa foi de 26,4 kg/m², com classificação de sobrepeso, segundo a OMS (15). Esse resultado vai ao encontro dos estudos realizados com pacientes com esquizofrenia, que confirmaram a mesma classificação (16,17,18). O IMC foi maior nos pacientes que apresentaram DHGNA, corroborando também os achados de Yan e colaboradores (6). [69] [69]

Estudos têm demonstrado maior IMC em pacientes com risco aumentado de desenvolvimento DHGNA, ou em pacientes já diagnosticados com a patologia, em relação a indivíduos sem DHGNA (19,20,21). O IMC é uma medida prática utilizada para a classificação nutricional, e está relacionado à adiposidade; seus pontos de corte são baseados no efeito que a gordura corporal excessiva tem sobre a saúde, à medida que o IMC aumenta, também aumentam o risco de doenças cardiovasculares (DCV), HAS, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e alguns tipos de câncer (15,22,23).

Nos pacientes com DHGNA, investigados em nossa pesquisa, a média da TMB foi 1705,5 calorias, diferente de Rachakonda e colaboradores (24) e Tarantino e colaboradores (25) que encontraram valores maiores (1933 calorias e 2220 calorias) em pacientes com DHGNA, mas sem esquizofrenia. As diferenças desses resultados podem estar relacionadas à metodologia, uma vez que, foi utilizada a calorimetria indireta (CI) para medir a TMB. Nos indivíduos com obesidade e/ou DHGNA, condições que cursam com inflamação crônica em baixo grau, o TMB costuma ser maior, havendo risco de ganho de peso a longo prazo (24,25, 26).

Ainda, a média de TMB estimada pela BIA nos pacientes sem DHGNA, em nossa pesquisa, foi de 1592,8 calorias, resultado que se aproxima dos encontrados por Wysokinski e colaboradores (17), o qual foi de 1625,4 calorias; e por Konarzewska e colaboradores (27), que foi 1662,4 calorias, em população adulta de pacientes esquizofrênicos sem DHGNA. Na estratificação por sexo observamos que a TMB nos homens foi maior do que nas mulheres ($P = 0,02$), assim como também evidenciado por Wysokinski e colaboradores [71].

A média de MM e MG em nossos pacientes com DHGNA foi de 67,4% e 32,6%, respectivamente, sendo semelhante aos resultados obtidos por Aliasghari e colaboradores (28) (MM 65,3% e MG 34,7%) e Ko e colaboradores (29) (MM 71,4% e MG 28,5%), que analisaram pacientes com DHGNA e sem esquizofrenia. Há variação individual na composição corporal de distribuição da gordura, que varia com a idade, sexo, demonstradas na literatura (30,31).

Nos pacientes com DHGNA e nos esquizofrênicos, o percentual de MG e o ganho de peso costumam estar elevados em relação a população geral (32,33,34). A média de MM 69,9% e MG 30,1% em esquizofrênicos sem DHGNA, nos pacientes

voluntários para este estudo, assemelha-se aos dados encontrados por Wysokinski e colaboradores (17) (MM 68,1% e MG% 31,9%), por Sugawara e colaboradores (33) (MM 71,5% e MG 28,5%), e um pouco diferentes dos observados por Konarzewska e colaboradores (27) (MM 78% e MG 21,9%).

No nosso estudo não foi identificada a associação da MM e MG com a DHGNA. Entretanto, analisando por sexo, a MG foi maior nas mulheres ($p=0,03$) e MM nos homens ($p=0,03$), ambas significantes. Nesse sentido, Wysokinski e colaboradores (17), analisando a composição corporal em esquizofrênicos, aferida através da BIA, constataram que a MG foi maior nas mulheres do que nos homens, indo ao encontro dos resultados obtidos neste estudo.

A média do TD de esquizofrenia em nossos pacientes com DHGNA foi maior em relação aos sem DHGNA (26,1 *versus* 19,0 anos, $P > 0,05$), sem significância estatística. Yoca e colaboradores (16) não encontraram diferença no TD entre pacientes esquizofrênicos com e sem síndrome metabólica. Também Yan e colaboradores (6) avaliaram pacientes com esquizofrenia e DHGNA, sendo que o TD e o uso de antipsicóticos foram maiores nos que tinham DHGNA. Já estudos que avaliaram esquizofrênicos sem DHGNA encontraram valores de TD menores do que os verificados nesta análise (17,35,36). Assim, presume-se que quanto maior o TD e a utilização de medicamentos maior a chance de desenvolver a DHGNA.

É interessante destacar que algumas publicações têm mostrado associação entre o uso de antipsicóticos com ganho de peso, dislipidemia, DM2, resistência à insulina, indução de esteatose, colestase e hepatotoxicidade. Os efeitos colaterais do uso de antipsicóticos são fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DHGNA (37,38,39,40,41). Na pesquisa em pauta, os antipsicóticos não mostraram associação com DHGNA, achado semelhante ao encontrado em estudo de coorte com 661.266 indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, sem e com esquizofrenia (14). O uso de AD, ANS e EH não mostrou associação com a DHGNA, ao analisarmos o uso de AD na Tabela 1 ($P = 0,053$) e na Tabela 2 ($P = 0,047$), observamos que há uma tendência em relação à DHGNA, que não se configura na análise multivariada, provavelmente pelo pequeno número da amostra. Na literatura, encontra-se que os AD e EH podem causar ganho de peso (42,43,44) e danos hepáticos (39,41,45).

Por fim, as limitações deste estudo estão relacionadas ao pequeno número de casos e à ausência de um grupo controle para comparação. O IMC foi o único preditor relacionado à DHGNA. As outras variáveis não tiveram força estatística, provavelmente relacionadas ao pequeno tamanho da amostra.

CONCLUSÃO

A prevalência de DHGNA neste estudo foi de 32,4%, sendo 28% nos homens e 41,7% nas mulheres. Há associação direta entre IMC e DHGNA, relação conhecida na literatura. A TMB e MM foram maiores nos pacientes homens em relação às mulheres. Há uma tendência de associação entre uso de AD e DHGNA.

O presente estudo mostrou que os pacientes esquizofrênicos diagnosticados com DHGNA tiveram IMC maior. Sob essa ótica, o IMC pode ser um alvo de intervenção nutricional para reduzir essa patologia nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol.* 2020;11:70.
2. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Rad Bio Med.* 2020;152:116-41.
3. Marder SR, Cannon, TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1753-61.
4. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease—a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry.* 2014;5:137.
5. Adamowicz K, Kucharska-Mazur J. Dietary Behaviors and Metabolic Syndrome in Schizophrenia Patients. *J Clin Med.* 2020;9(2):537.
6. Yan J, Hou C, Liang Y. The prevalence and risk factors of young male schizophrenics with non-alcoholic fatty liver disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1493-8.
7. Fuller BE, Rodriguez VL, Linke A, Sikirica M, Dirani R, Hauser P. Prevalence of liver disease in veterans with bipolar disorder or schizophrenia. *J Gen Hosp Psych.* 2011;33(3):232-7.
8. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.

9. Mitra SAD, Chowdhury, A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16.
10. Zortéa K, Guimarães LR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu PS. Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J Bras Psiquiatr.* 2010;59:126-30.
11. Aguiar-Bloemer AC, Agliussi RG, Pinho TMP, Furtado EF, Diez-Garcia RW. Eating behavior of schizophrenic patients. *Rev Nutr.* 2018;31:13-24.
12. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res,* 2013;47(2):197-207.
13. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, de la Foz VOG, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology.* 2016;233(23-24):3947-52.
14. Hsu JH, Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Increased risk of chronic liver disease in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychosomatics.* 2014;55(2):163-71.
15. World Health Organization. Body mass index - BMI. [Internet]. Copenhagen; 2020. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
16. Yoca G, Yağcıoğlu AEA, Eni N, Karahan S, Türkoğlu İ, Yıldız EA et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia. *Euro Arch Psych Clin Neuro.* 2019;1-8.
17. Wysokiński A, Kłoszewska I. Assessment of body composition using bioelectrical impedance in patients with schizophrenia—preliminary report. *Arc Psych Psychot.* 2014;1:31-7.
18. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res,* 2006;83(1):87-93.

19. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci Rep*, 2018;8(1):1-7.
20. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Koizumi M, Tokumoto Y et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol*. 2013;48(3):413-22.
21. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, St. Louis M et al. Body mass index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: two electronic health record prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):945-52.
22. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(1):7-25.
23. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1461-8.
24. Rachakonda VP, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J. Impact of Hepatic Steatosis on Resting Metabolic Rate and Metabolic Adaptation in Response to Intentional Weight Loss. *HepatoL Commun*, 2019;3(10):1347-55.
25. Tarantino G, Citro V, Conforti P, Balsano C, Capone D. Is There a Link between Basal Metabolic Rate, Spleen Volume and Hepatic Growth Factor Levels in Patients with Obesity-Related NAFLD? *J Clin Med*, 2019;8(10):1510.
26. Tarantino G, Marra M, Contaldo F, Pasanisi F. Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Invest Med*. 2008;31(1):E24-9.
27. Konarzewska B, Stefańska E, Wendołowicz A, Cwalina U, Golonko A, Matus A et al. Visceral obesity in normal-weight patients suffering from chronic schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014;14:35.
28. Aliasghari F, Izadi A, Gargari BP, Ebrahimi S. The effects of Ramadan fasting on body composition, blood pressure, glucose metabolism, and markers of inflammation in NAFLD patients: an observational trial. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(8):640-5.

29. Ko YH, Wong TC, Hsu YY, Kuo KL, Yang SH. The correlation between body fat, visceral fat, and nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(6):304-11.
30. Katch FI, Katch VL, Mcardle WD. Avaliação da Composição Corporal e Observações Específicas para os Esportes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
31. Melo SML. Avaliação de adultos. In: Tirapegui J; Ribeiro SML. Avaliação Nutricional Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
32. Oshakbayev K, Nersesov A, Izatullayev E, Kaybullayeva J, Nugmanova M, Ilyassova B. Correlation between body fat mass and nonalcoholic fatty liver disease. *Med Health Science J*. 2011;(6):60-8.
33. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M et al. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11(1):11.
34. Kim JH, Kim JH, Park PW, Machann J, Roden M, Lee SW et al. Body and liver fat content and adipokines in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Psychopharmacology*. 2017;234(12):1923-32.
35. Stefanska E, Wendlowicz A, Lech M, Wilczynska K, Konarzewska B, Zapolska J et al. The assessment of the nutritional value of meals consumed by patients with recognized schizophrenia. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2018;69(2):183-92.
36. Kiwan N, Mahfoud Z, Ghuloum S, Chamali R, Yehya A, Hammoudeh S et al. Self-Reported Sleep and Exercise Patterns in Patients with Schizophrenia: a Cross-Sectional Comparative Study. *Int J Behav Med*. 2020;27(4):366-77.
37. Grajales D, Ferreira V, Valverde AM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019;8(11):1336.
38. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-56.
39. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NB, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):26-38.

40. Xu H, Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2087-99.
41. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci*; 2016;17(2):224.
42. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obesity Rev*. 2019;20(12):1680-90.
43. Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, Lee J, Christensen RA. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:427.
44. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A et al. Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1485-9.
45. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):404-15.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou que os pacientes esquizofrênicos, diagnosticados com DHGNA, tiveram IMC maior do que os sem DHGNA, o que pode ser alvo de intervenção nutricional para reduzir essa patologia nesses pacientes.

O sedentarismo, situação corrente nos esquizofrênicos, pode ser modificado com a utilização de reabilitação funcional, atividade física, e poderia ser mais um fator para a diminuição do elevado IMC.

Os psicofármacos, especialmente os AP [27], não mostraram relação com a DHGNA nesta análise, pelo baixo poder do estudo, diretamente relacionado ao pequeno número de pacientes, diferente do relatado na literatura.

Destaca-se que esses pacientes apresentam monotonia e seletividade alimentar, decorrentes da própria esquizofrenia, o que torna um grande desafio terapêutico modificar essa característica com a intervenção alimentar.

O tratamento farmacológico, indispensável para a estabilização da esquizofrenia, potencializa distúrbios metabólicos e ocasiona diversas comorbidades, como a DHGNA, piorando a situação.

A determinação da prevalência da DHGNA é de suma importância, pois documenta as características físicas e clínicas dessa população, evidencia os que são mais suscetíveis a desenvolvê-la, facilita a intervenção nutricional e propicia uma conduta nutricional preventiva a ser aplicada nesses pacientes.

Assim sendo, são necessários novos estudos, com maior número de pacientes, para aprofundar os conhecimentos e detectar outras variáveis associadas à DHGNA nos esquizofrênicos.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Análise do Estado Nutricional de Pacientes com Esquizofrenia

Pesquisador responsável: Sabrina Alves Fernandes

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa acima, cujo objetivo é avaliar o estudo nutricional de pacientes com esquizofrenia, onde iremos avaliar o consumo de alimentos, fazendo algumas perguntas sobre sua rotina alimentar através de um recordatório que tem duração de no máximo 15 minutos. Além disso, gostaríamos de medir seu gasto energético utilizando o aparelho chamado de Bioimpedância elétrica. Para as medidas de bioimpedância, o paciente deverá ficar deitado numa maca, por aproximadamente 5 minutos, essa avaliação nos permite mensurar a avaliação corporal humana, ou seja, podemos identificar a quantidade de gordura, músculo, e líquidos no corpo da pessoa avaliada. A avaliação antropométrica resume-se a avaliação de peso por balança, altura com estadiômetro fixo na parede, com o paciente em posição ereta e descalço e circunferências por fita métrica, resultando no cálculo de IMC num tempo de 10 minutos. O adipômetro será utilizado para realizar a prega cutânea do braço e o músculo adutor polegar, localizado na mão e utilizados para determinar a massa muscular, totalizando 5 minutos. A avaliação por aperto de mão é feita através de um equipamento chamado dinamômetro, onde o indivíduo aperta e é possível avaliar o estado nutricional, realizado em 3 minutos. A Avaliação Subjetiva Global (ASG), consiste em um questionário aplicado aos cuidadores do paciente, afim de avaliar mudanças ocorridas em 6 meses, levando 15 minutos para a realização. A Escala de Satisfação de Vida (ESV) consiste também em um questionário aplicado em 10 minutos ao paciente, uma vez que somente ele mesmo pode mensurar a própria satisfação ou não com sua vida. Todos os pacientes realizarão exame de ecografia abdominal total, para verificação de presença ou ausência de gordura visceral. O exame de imagem será agendado previamente e o paciente deverá comparecer no Hospital Santa Rita do Complexo Hospital da Santa Casa de Porto Alegre no dia e horário agendado. As ecografias abdominais serão realizadas em um tempo médio de 10 minutos e custeadas pela Dra. Fernanda Branco, livre de qualquer ônus para a pesquisa e/ou para os pacientes.

Os dados serão coletados na Associação Gaúcha de Familiares de Pacientes Esquizofrênicos (AGAFAPE), localizada na Rua dos Andradas 1560, 6º andar – Galeria Malcon, bairro Centro de Porto Alegre. – RS.

A sua participação ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que oportunizarão beneficiar você e outras pessoas futuramente, pois os resultados desse estudo possibilitará estabelecer uma conduta nutricional efetiva para essa população, melhorando sua qualidade de vida.

Os riscos aos participantes são considerados baixos, podendo haver algum constrangimento no momento da avaliação corporal. Neste caso o indivíduo será atendido por um profissional capacitado para a resolução do próprio local, para estabelecer o bem-estar físico do participante.

Em relação aos benefícios da pesquisa para o participante, este estará participando de um programa de melhora de qualidade de vida por meio de uma melhor rotina alimentar, bem como ampliação de inclusão no meio social. Ainda, como benefício em curto prazo, os participantes receberão um relatório com os resultados de sua composição corporal e também um laudo ecográfico, avaliando a existência de gordura visceral.

Os seus dados serão sempre tratados confidencialmente e sigilo. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas você não será identificado (a) por nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará em nada no tratamento normal que você tem direito. Você não terá custo e nem receberá por participar. Sua participação não é obrigatória, e a qualquer momento você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação com o pesquisador ou com a instituição.

Caso você tenha dúvidas ou solicite esclarecimentos, entrar em contato com o pesquisador responsável Profª Dra. Sabrina Alves Fernandes 51 99500.8886 ou com a acadêmica Roberta Goulart Rayn 51 98241.3075 ou com o Comitê de Ética em pesquisa do Centro Universitário Metodista – IPA pelo telefone 51 3316.1237.

Assinatura do participante da pesquisa:

Assinatura do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador auxiliar:

Data:

Observação: O presente documento baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/12), será assinado em suas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do paciente ou de seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

ANEXO A - Classificação IMC

Classificação	IMC = kg/altura ²
Baixo peso	< 18,50
Peso normal	18,5 – 24,99
Pré-obeso	25 – 29,99
Obesidade	≥ 30
Obesidade I	30 – 34,99
Obesidade II	35 – 39,99
Obesidade III	≥40

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde [15].