

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Daiane Gonçalves de Oliveira

**Capacidade antioxidante total da dieta e sua relação com esteato-hepatite não
alcoólica**

**Juiz de Fora
2017**

Daiane Gonçalves de Oliveira

**Capacidade antioxidante total da dieta e sua relação com esteato-hepatite não
alcoólica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde.

Orientador: Dr. Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira

Coorientadora: Dra. Ana Paula Boroni Moreira

Juiz de Fora

2017

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pela autora

Oliveira, Daiane Gonçalves de.

Capacidade antioxidante total da dieta e sua relação com esteato-hepatite não alcoólica / Daiane Gonçalves de Oliveira. -- 2017.

117 p. : il.

Orientador: Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira
Coorientadora: Ana Paula Boroni Moreira

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. Balonização hepatocelular. 2. Estresse oxidativo. 3. Capacidade antioxidante total da dieta. 4. Esteato-hepatite não alcoólica. I. Ferreira, Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro, orient. II. Moreira, Ana Paula Boroni, coorient. III. Título.

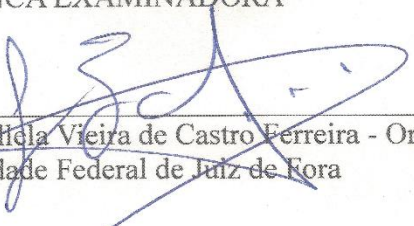
Daiane Gonçalves de Oliveira

Capacidade antioxidante total da dieta e sua relação com esteato-hepatite não alcoólica

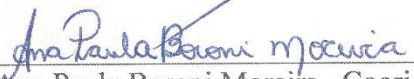
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde

Aprovada em 24 de agosto de 2017

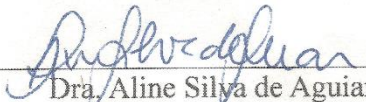
BANCA EXAMINADORA




Dr. Lincoln Eduardo Vilela Vieira de Castro Ferreira - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Dra. Ana Paula Boroni Moreira –Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora



Dra. Aline Silva de Aguiar
Universidade Federal de Juiz de Fora



Dra. Flávia Galvão Cândido
Universidade Federal de Viçosa

Dedico esse trabalho à memória de meus avós Marina e José, que tanto me amaram, incentivaram e acreditaram sempre nas minhas capacidades; aos meus pais Terezinha e José Henrique, e a minha irmã Débora pelo amor, apoio, sustento e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que todos os dias da minha vida me deu força e coragem, especialmente nos momentos mais difíceis, para nunca desistir e por sempre me conceder sabedoria nas escolhas dos melhores caminhos.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde (UFJF), pela oportunidade de crescimento profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudo ao longo do Mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento deste projeto de pesquisa.

Aos meus avós, Marina e José Gonçalves, exemplos de amor, atenção, integridade e caráter. E por me ensinarem a ter fé na vida. Amo vocês!

Aos meus pais, Terezinha e José Henrique, por terem me dado educação, valores e me mostrarem o quanto é importante estudar, mesmo não tendo eles a mesma oportunidade no passado.

A minha irmã, Débora, meu agradecimento especial, pois, a seu modo, sempre se orgulhou de mim e confiou em meu trabalho. Obrigada pela paciência e atenção em assistir minhas inúmeras “apresentações”.

*Ao meu orientador, Dr. **Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira**, pela acolhida, apoio, responsabilidade e confiança em mim depositada. Obrigada!*

*A minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. **Ana Paula Boroni Moreira**, por todo ensinamento, apoio, disponibilidade, colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho. Sem a sua ajuda a jornada teria sido mais difícil. Muito obrigada!*

*À nutricionista e doutoranda, **Fabiana de Faria Ghetti** por estar sempre presente, com ensinamentos, orientações, companheirismo e amizade; me ajudou ativamente neste projeto. Obrigada por tudo!*

*Ao médico e doutorando, **Juliano Moreira de Oliveira**, pela amizade, paciência, disposição, competência e cooperação na pesquisa.*

*Aos **pacientes**, pela delicadeza e sensibilidade em colaborarem com a ciência, com a nobreza de trazer melhores perspectivas de vida.*

*À Prof^a. Dr^a. **Ana Cláudia Rodrigues**, aqui deixo expresso o meu maior respeito e admiração. Pelo carinho, por me mostrar os primeiros passos da pesquisa, pelo incentivo e apoio nessa jornada. Muito obrigada!*

*À Prof^a. Dr^a. **Aline Silva de Aguiar**, pelos ensinamentos durante os meus passos na vida acadêmica, por acreditar na minha capacidade, apoiar e incentivar a pós-graduação. Um exemplo de pessoa e pesquisadora.*

*À Prof^ª. Dr^ª. **Helen Hermana Miranda Hermsdorff** pela colaboração e por gentilmente disponibilizar o banco de dados para a pesquisa. Muito obrigada!*

*À prof^ª. Dr^ª. **Flávia Galvão Cândido** pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento desta pesquisa.*

*À **Gabriely Teixeira**, pelas contribuições realizadas a esse trabalho durante as análises estatísticas.*

*À amiga **Leila Netto**, que esteve ao meu lado me motivando e me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Obrigada pela amizade, companheirismo e apoio (principalmente pelas inúmeras vezes que me ajudou e emprestou o carro).*

*À companheira de jornada, **Fernanda Linhares**, por acreditar em mim e por ser essa pessoa capaz de lidar com grandes dificuldades tornando-as pequenas. Obrigada pela amizade.*

*Aos amigos e doutores **Aryane Reis** e **Saulo Marçal**, pelas palavras de incentivo, otimismo e amizade de sempre.*

Ninguém vence sozinho, portanto OBRIGADA A TODOS que de uma forma ou de outra contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Santa Teresa de Calcutá)

*"Quando tudo parece convergir para o que supomos o nada,
eis que a vida ressurgue, triunfante e bela!
Novas folhas, novas flores, na infinita benção do recomeço!"*

(Chico Xavier)

RESUMO

A esteatohepatite não alcoólica (EHNA) é uma manifestação da síndrome metabólica e distúrbios hepáticos, caracterizada por esteatose, inflamação lobular, hepatócitos edemaciados e citoplasma rarefeitos (balonização) e, em alguns casos, fibrose, que pode evoluir para a cirrose e carcinoma. A progressão da EHNA também está intimamente relacionada à resistência à insulina, quanto ao estresse oxidativo. A ingestão dietética de antioxidantes tem sido sugerida em proteção contra dano oxidativo e complicações clínicas relacionadas. A capacidade antioxidante total da dieta (CATd) é considerada uma ferramenta útil para avaliar o potencial antioxidante da alimentação, e não há nenhum estudo, atualmente, que examine a relação da CATd com a EHNA. O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial associação da capacidade antioxidante total da dieta com severidade em pacientes com EHNA, bem como com composição antropométrica e marcadores corporal e parâmetros bioquímicos. Foram avaliados trinta e três pacientes com idade média de $48,4 \pm 11,0$ anos. Gravidade de EHNA, características de estilo de vida, ocorrência de comorbidades, ingestão dietética, antropometria, composição corporal e parâmetros bioquímicos foram avaliados. Observou-se que 24,2% (n=25) eram diabéticos tipo 2, 48,5% (n=17) possuíam hipertensão arterial sistêmica e 84,8% (n=28) eram dislipidêmicos. Em relação à obesidade, 81,8% (n=27) apresentavam obesidade central de risco e 84,8% apresentavam excesso de peso de acordo com o índice de massa corporal. A presença de síndrome metabólica foi notada em 54,5% (n=18) dos participantes. Os pacientes com EHNA que tiveram uma maior CAT dietética tiveram menos lesões nos hepatócitos (balonização) em comparação com aqueles com menor CATd ($p = 0,034$). Os pacientes com CAT dietético mais elevado teve uma redução de aproximadamente 20% no risco de ter muitos hepatócitos balonizados (odds ratio [OR]: 0.791; 95% intervalo de confiança [IC]: 0.643-0,974, $p = 0,027$). Não houve associação entre esteatose, inflamação lobular e fibrose com CAT dietético. O mesmo ocorreu com características de estilo de vida, ocorrência de comorbidades, antropometria, composição corporal e parâmetros bioquímicos. Conclui-se que CAT dietético é maior em pacientes com lesão hepática inferior (balonismo), sugerindo um possível papel de ingestão naturalmente alta de alimentos em sua capacidade antioxidante em reduzindo a produção de radicais livres e, conseqüentemente, o estresse oxidativo.

Palavras-chave: esteato-hepatite não alcoólica, capacidade antioxidante total da dieta, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a manifestation of the metabolic syndrome and hepatic disorders, characterized by steatosis, lobular inflammation, edema and rarefied cytoplasm (baloonization) and, in some cases, fibrosis, which can progress to cirrhosis and carcinoma. The progression of NASH is also closely related to insulin resistance in relation to oxidative stress. Dietary intake of antioxidants has been suggested in protection against oxidative damage and related clinical complications. The total antioxidant capacity of the diet (CATd) is considered a useful tool to evaluate the antioxidant potential of the diet, and there is currently no study examining the relationship of CATd with NASH. The objective of this study was to evaluate the potential association of total antioxidant capacity of the diet with severity in patients with NASH, as well as with anthropometric composition and body markers and biochemical parameters. Thirty-three patients with a mean age of 48.4 ± 11.0 years were evaluated. EHNA severity, lifestyle characteristics, occurrence of comorbidities, dietary intake, anthropometry, body composition and biochemical parameters were evaluated. It was observed that 24.2% (n = 25) were diabetic type 2, 48.5% (n = 17) had systemic arterial hypertension and 84.8% (n = 28) were dyslipidemic. Regarding obesity, 81.8% (n = 27) had central obesity at risk and 84.8% were overweight according to the body mass index. The presence of metabolic syndrome was noted in 54.5% (n = 18) of the participants. Patients with NASH who had a higher dietary CAT had fewer hepatocyte (balloon) lesions compared to those with lower CATd (p = 0.034). Patients with higher dietary CAT had an approximately 20% reduction in the risk of having many ballooned hepatocytes (odds ratio [OR]: 0.791; 95% confidence interval [CI]: 0.643-0.974, p = 0.027). There was no association between steatosis, lobular inflammation and fibrosis with dietary CAT. The same occurred with characteristics of life style, occurrence of comorbidities, anthropometry, body composition and biochemical parameters. It is concluded that dietary CAT is greater in patients with lower hepatic injury (balloonism), suggesting a possible role of naturally high food intake in its antioxidant capacity in reducing the production of free radicals and, consequently, oxidative stress.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, total antioxidant capacity of the diet, oxidative stress.

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Quadro 1 - Escore de Atividade e Estadiamento da Fibrose na DHGNA (NAFLD activity score – NAS)	22
Figura 1 - Fluxograma - Delineamento do estudo para avaliação da capacidade antioxidante total da dieta em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. Juiz de Fora – MG, 2017.....	42
Tabela 1 - Valores de referência dos exames bioquímicos utilizados no laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.....	44
Tabela 2 - Descrição do consumo de macronutrientes de acordo com as recomendações da <i>American Heart Association</i>	50
Tabela 3 - Relação entre características histológicas da EHNA e consumo de calorias e macronutrientes.....	52
ARTIGO: Associação entre a capacidade antioxidante total da dieta e balonização hepatocelular na esteato-hepatite não alcoólica	
Tabela 1 - Características do estilo de vida e comorbidades de acordo com o valor da CATd de pacientes com EHNA.....	64
Tabela 2 - Marcadores clínicos de acordo com o índice da CATd dos pacientes com EHNA...	65
Tabela 3 - Gravidade EHNA de acordo com o teor de CAT na dieta de pacientes com EHNA.....	66
Figura 1 - Probabilidade predita de balonização hepatocelular com níveis crescentes de capacidade antioxidante total dietética (CATd) em pacientes com EHNA (com IC 95%).....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAM	Antimitocôndria
AAML	Antimúsculo liso
Anti-VHC	Anticorpo Hepatite C
ALT	Alanina aminotransferase
AgHBs	Antígeno de superfície do VHB
AMDR	<i>Acceptable Macronutrient Distribution Range</i>
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
CAT	Capacidade antioxidante total
CATd	Capacidade antioxidante total da dieta
CC	Circunferência da Cintura
CHO	Carboidrato
Cu-Zn SOD	Cobre zinco superóxido dismutase
DHA	<i>Docosahexaenoic acid</i>
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRI _s	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
EPA	<i>Eicosapentaenoic acid</i>
EROS	Espécies reativas de oxigênios
FAN	Fator antinúcleo
FRAP	<i>Ferric reducing antioxidante power</i>
GGT	Gama glutamiltransferase
GPx	Glutathione peroxidase
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immuno deficiency Virus</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment - Insulin resistance</i>
HU	Hospital Universitário
IAV	Índice de Adiposidade Visceral
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	<i>International normalized ratio</i> (tempo de protrombina)
Kcal	Quilocaloria

LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LIP	Lipídio
NADPH-oxidase	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato redutor - oxidase
NAFLD	<i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>
NAS	<i>NAFLD Activity Score</i>
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i>
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
PTN	Proteína
QQFA	Questionário quantitativo de frequência alimentar
SOD	Superóxido dismutase
TAC	<i>Total Antioxidant Capacity</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TASH	<i>Toxicant associated steatohepatitis</i>
TEAC	<i>Trolox equivalent antioxidant capacity</i>
TG	Triglicerídeos
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor - alpha</i>
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
USDA	<i>National Nutrient Database for Standard Reference</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA	19
2.1.1	Definição	19
2.1.2	Diagnóstico	20
2.1.3	Epidemiologia e fatores de risco	22
2.1.4	Aspectos Fisiopatogênicos e Alterações Histológicas	23
2.2	RADICAIS LIVRES E ESTRESSE OXIDATIVO.....	28
2.3	ANTIOXIDANTES E COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTES	30
2.4	CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DA DIETA.....	34
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVO GERAL.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4	MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1	TIPO DE ESTUDO, LOCAL E CASUÍSTICA.....	39
4.1.1	Diagnóstico ambulatorial	39
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4.3	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	41
4.4	ANÁLISE DE MARCADORES BIOQUÍMICOS.....	43
4.5	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	44
4.6	CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DA DIETA.....	46
4.6.1	Questionário quantitativo de frequência alimentar	46
4.6.2	Análise da capacidade antioxidante total da dieta (CATd)	46
4.6.3	Análise calorias e macronutrientes	47
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50

6.1	ARTIGO ORIGINAL.....	55
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
8	LIMITAÇÕES	76
9	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICES	89
	APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89
	APÊNDICE B: Ficha de Anamnese e dados cadastrais.....	91
	APÊNDICE C: Questionário de Avaliação Nutricional.....	93
	APÊNDICE D: Artigo Submetido.....	95
	ANEXOS	115
	ANEXO I: Questionário quantitativo de frequência alimentar.....	115
	ANEXO II: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Humana.....	117

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) engloba doenças que vão desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), em indivíduos que não possuem consumo excessivo de álcool (TINIAKOS et al., 2010). A EHNA tem sido definida pelo acúmulo de lipídios em mais de 5% dos hepatócitos, acompanhada de infiltrado celular inflamatório e degeneração de hepatócitos por balonismo, podendo apresentar ou não fibrose (CHALASANI et al., 2012). A prevalência global de EHNA na população adulta é, aproximadamente, de 3% a 5%, sendo que nos casos de obesidade nos adultos, essa prevalência eleva-se a 40% a 100%, e em diabéticos entre 20% a 40% (VERNON et al., 2011; WILLIAMS et al., 2011).

Os portadores de EHNA são geralmente assintomáticos e os testes no soro não contribuem isoladamente para o diagnóstico (MINCIS et al., 2002). Portanto, para um diagnóstico preciso da EHNA, outras causas de esteatose devem ser excluídas, tais como nutrição parenteral, hepatite C, doença de Wilson, síndrome de Reye, distúrbios metabólicos (por exemplo, deficiência de lecitina-colesterol-aciltransferase) e drogas (por exemplo, metotrexato, amiodarona e esteroides, anti-retrovirais ou valproato). Além disso, exames histológicos são necessários (CHALASANI et al., 2012).

Autores ressaltam que a DHGNA resulta de uma síndrome metabólica, cujo elemento fundamental é a resistência à insulina, que causa aumento de depósito de lipídios no fígado. Posteriormente, ocorre o estresse oxidativo, devido ao desequilíbrio entre radicais livres, espécies reativas de oxigênio (EROs) e antioxidantes. O estresse oxidativo ocasiona o aumento da peroxidação lipídica e produção anormal de citocinas, causando agravos à célula e/ou fibrose, conseqüentemente, desenvolvendo a EHNA (ANGULO et al., 2002).

Acredita-se que, na EHNA, os pacientes apresentam níveis plasmáticos mais reduzidos de antioxidantes quando comparados com grupos saudáveis (MACHADO et al., 2008),

provavelmente devido à depleção dos antioxidantes, a fim de neutralizar o estresse oxidativo, ou a ingestão oral pobre de fontes de alimentos (ERHARDT et al, 2011).

A capacidade antioxidante total da dieta (CATd), que descreve a capacidade dos antioxidantes alimentares em eliminar os radicais livres pré-formados, foi sugerida como uma ferramenta para investigar os efeitos dos antioxidantes presentes nas dietas mistas sobre a saúde. No entanto, não está claro se dietas com maior CAT podem modificar o estresse oxidativo, a inflamação de baixo grau e a disfunção hepática, que são fatores de risco para obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e hepáticas (VALTUENA et al, 2008).

No Brasil, tal tema ainda é pouco explorado e não há estimativas relativas à associação da menor capacidade antioxidante total da dieta (CATd) com a contribuição para o quadro da EHNA. Da mesma forma, não se conhece a associação do padrão alimentar de micronutrientes com capacidade antioxidante desse grupo populacional com o quadro clínico e nutricional. Justifica-se, assim, a realização do presente estudo, delineado para avaliar a relação da CATd com a gravidade histológica da EHNA, bem como, com marcadores antropométricos, de composição corporal e bioquímicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA (EHNA)

2.1.1 Definição

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (do inglês - *Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFDL*) é uma condição clínica-patológica semelhante às encontradas na hepatite alcoólica, porém em pacientes sem história de consumo significativo de álcool (< 20g de etanol/dia em mulheres e < 30g de etanol/dia em homens, nos últimos cinco anos) (CHALASANI et al., 2012; ELÍADES, 2015). Além disso, é considerada, atualmente, a forma mais comum de doença hepática no mundo ocidental, relacionada principalmente ao aumento da prevalência da obesidade (BELLENTANI et al., 2010). A DHGNA abrange esteatose hepática e esteato-hepatite (FALCK-YTTER et al., 2001), as quais tem como denominador comum a esteatose, sendo esta definida pelo acúmulo anormal de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas do fígado (FONG et al., 2000).

Inicialmente, acreditava-se que a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA ou NASH – *Nonalcoholic Steatohepatitis*) era um quadro clínico benigno, porém, hoje, é definida pela presença de esteatose associada à lesão hepatocelular como balonização (hepatócitos grandes e com citoplasma rarefeito), podendo estar associada a corpúsculos de Mallory, com presença ou não de fibrose, e reconhecida como causa de doença hepática fibrótica progressiva, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (SHERLOCK et al., 2004; ADAMS et al., 2006).

Os primeiros relatos de EHNA foram observados por Leevy (1962) quando estudou a associação entre a esteatose hepática, com ou sem necrose, em não alcoolistas, obesos e diabéticos, recebendo várias denominações: hepatite gordurosa, hepatite pseudo-alcoólica, esteatonecrose, hepatite diabética. Por longo tempo, devido à falta de uma terminologia

adequada e devido à resistência em reconhecer a etiologia proposta, muitos pacientes foram denominados de alcoolistas não confessos. Em 1989, Ludwig e colaboradores introduziram a denominação EHNA, que descreveram como um quadro clínico-histopatológico observado em mulheres obesas e diabéticas, que negavam o uso de álcool, mas apresentavam alterações no fígado semelhante à da hepatite alcoólica. Finalmente, EHNA foi definida pela associação da esteatose com outras lesões hepatocelulares, essencialmente balonização e necroinflamação (ZAFRANI et al., 2004).

2.1.2 Diagnóstico

Para o diagnóstico de EHNA, é necessário a exclusão do uso abusivo de álcool e de outras causas secundárias, como uso de produtos químicos, medicamentos e anabolizantes, entre outros (STEFAN et al., 2008; RATZIU et al., 2010; NIEDERAU, 2012). Cave e colaboradores (2010) correlacionaram o diagnóstico de EHNA com a exposição ocupacional ao cloreto de vinil, utilizando a denominação de *Toxicant-Associated Steatohepatitis (TASH)* para esses casos.

A EHNA não apresenta sintomatologia clínica na maioria dos casos, entretanto, alguns pacientes podem relatar dor ou leve desconforto no hipocôndrio direito e, raramente, hepatomegalia ao exame físico (ANGULO et al., 1999). Em relação aos exames laboratoriais, elevações nas transaminases hepáticas, entre leve e moderada, são os achados mais comuns, no entanto, dosagens normais destas enzimas não excluem o diagnóstico de esteatose e nem de estágios mais avançados de fibrose (MINCIS et al., 2002; ANGULO et al., 1999), pois pode haver pouca correlação entre a intensidade de dano hepático e níveis de transaminases (PRATT et al., 1999).

Apesar dos métodos de imagens serem utilizados para detectar esteatose, a biópsia hepática é o exame padrão ouro, por ser o único método que permite uma visão mais ampla da

natureza da doença hepática (SEREJO et al., 2007). No entanto, a indicação da biópsia é consenso apenas em alguns protocolos de investigação científica, devido a relação custo-benefício do procedimento, risco de morbidade e a importância para o diagnóstico e decisão terapêutica (TOSTES; BANDARRA, 2002; SEREJO et al., 2007).

De acordo com Brunt et al. (1999), a classificação em graus (1, 2 e 3), ocorre conforme a intensidade do infiltrado inflamatório e da balonização hepatocelular com ou sem corpúsculos de Mallory (leve, moderada e severa); e, para a fibrose, foi proposta uma classificação em estágios 1, 2, 3 e 4, conforme a intensidade e a localização desta.

Posteriormente, o Índice Atividade de DHGNA (*NAFLD activity score - NAS*) foi desenvolvido para fornecer uma pontuação numérica para os portadores de EHNA. Por conseguinte, a caracterização se dá pelos escores separados para esteatose (0-3), balonização hepatocelular (0-2), inflamação lobular (0-3) e estadiamento da fibrose (0-4). Este sistema foi desenvolvido como uma ferramenta para quantificar as alterações na esteatose hepática durante os ensaios terapêuticos (KLEINER et al., 2005), como pode ser visto no quadro 1.

Quadro 1 - Escore de atividade na DHGNA (*NAFLD activity score - NAS*)

Item	Definição	Escore
Esteatose	< 5%	0
	5 a 33%	1
	33 a 66%	2
	> 66%	3
Inflamação Lobular	Nenhum foco	0
	< 2 focos/campo 200x	1
	2 a 4 focos/campo 200x	2
	> 4 focos/campo 200x	3
Balonização	Ausente	0
	Poucas células	1
	Muitas células	2
Estágio da Fibrose		
0	Ausente	
1	Perisinusoidal ou periportal	
1A	Leve, restrito a zona 3, perisinusoidal	
1B	Moderado, restrito a zona 3, perisinusoidal	
1C	Portal / periportal	
2	Perisinusoidal e portal / periportal	
3	Fibrose em ponte	
4	Cirrose	

Fonte: KLEINER et al. (2005).

Portanto, para o diagnóstico da EHNA, é necessário uma combinação de anamnese, exame físico, exames laboratoriais e, eventualmente, avaliação do patologista por recursos histológicos.

2.1.3 Epidemiologia e Fatores de Risco

A prevalência estimada de DHGNA na população geral é de 10% a 24%, mas em indivíduos obesos (com Índice de Massa Corporal - IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) é de 57% a 74% (CARVALHANA et al., 2012). Além disso, essa prevalência é aumentada em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (70%) e em obesos mórbidos (90%) (BROWNING et al., 2004; ANGULO et al., 2007). De acordo com uma revisão realizada por Vernon (2011), foi

encontrada uma média de 20% de prevalência de DHGNA em diferentes países. No Brasil, foi observada uma prevalência de 35,2% de DHGNA em indivíduos de meia-idade (KARNIKOWSKI, 2007).

Já a prevalência de EHNA na população geral não é totalmente conhecida, devido à alta taxa estimada de pacientes assintomáticos, e a maioria dos estudos realizados é retrospectiva. Além do mais, o diagnóstico definitivo só é possível pela avaliação histológica. Entretanto, observa-se na população adulta, mundial, uma prevalência de 3% a 5%. Já nos casos de obesidade nos adultos, essa prevalência é elevada para 40% a 100% e em diabéticos entre 20% a 40% (CHALASANI et al., 2012; WILLIANS et al., 2011).

Em um estudo realizado com 912 pacientes atendidos em ambulatório de Porto Alegre, Brasil, de 1997 a 1999, observou-se uma prevalência de 3,18% em pacientes obesos sem diabetes mellitus (ZAMIN et al., 2002). Entre os portadores de EHNA, o risco de desenvolver cirrose descompensada foi de 5% a 10%, e de câncer hepatocelular foi 1% a 2% (HUI et al., 2003). Logo, a mortalidade ao longo de 10 a 15 anos foi de aproximadamente 10% a 12% (POWELL et al., 1990).

Atualmente, a DHGNA é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, devido à obesidade, resistência à insulina e dislipidemia, serem consideradas fatores de risco para o seu desenvolvimento e a sua progressão (PATEL, 2012; KALIA, GAGLIO, 2016). Considerando que essas comorbidades são uma condição epidêmica crescente, a DHGNA vem se tornando um grave problema de saúde pública, o que provavelmente tornará a EHNA a causa mais comum de doença hepática avançada nas próximas décadas (FAN et al., 2013; YASUTAKE et al., 2014).

2.1.4 Aspectos Fisiopatogênicos e Alterações Histológicas

As alterações histológicas necessariamente presentes na EHNA são: a esteatose, a balonização e os focos de infiltrado inflamatório (BACON et al., 1994; BRUNT, 2001; BRUNT, 2004). A esteatose pode ser macrovesicular e/ou microvesicular (DAY et al., 1998), na qual há predominância da forma macrovesicular, aquela caracterizada pela presença de grande vacúolo de gordura que empurra o núcleo para a periferia (BRUNT, 2001). Os hepatócitos balonizados são amplos com citoplasma claro, devido a disfunção de microtúbulos e da diminuição de secreção de proteínas, acompanhada de retenção de fluido dentro do hepatócito; com isso o citoplasma desses hepatócitos adquire aspecto pouco granular e com edemas (ZAFRANI et al., 2004, BURT et al., 1998; BRUNT, 2001; BRUNT 2004). A atividade inflamatória na EHNA é geralmente mais discreta que na hepatite alcoólica (DIEHL et al., 1988).

Apesar da DHGNA estar fortemente associada aos componentes da síndrome metabólica, a fisiopatologia do início do acúmulo de gordura no fígado ainda não é totalmente conhecida (ELÍADES, 2013; NOUREDDIN, 2015). A hipótese mais aceita é que o maior aporte de ácidos graxos esteja associado aos mecanismos de resistência à insulina e hiperinsulinemia (NOUREDDIN, 2015; RAHIMI et al., 2013).

A hipótese proposta por Day e James (1998), na qual ocorre por “dois hits”, ainda é aceita atualmente. O primeiro “hit” decorre da presença da resistência à insulina e hiperinsulinemia em contribuírem para a esteatose hepática por diferentes mecanismos: a) processo de lipólise nos adipócitos, no qual resulta no acúmulo de ácidos graxos livres na circulação sanguínea; este acúmulo leva a alterações em tecidos não lipídicos (músculos, fígado e células β do pâncreas) com subsequente toxicidade (MANCO et al., 2008); b) mecanismos de degradação não conseguem compensar a captação e síntese de ácidos graxos, uma vez que a resistência à insulina e hiperinsulinemia favorecem a lipogênese e inibem a lipólise hepática; c) distúrbios na β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos, induz a um maior acúmulo destes

ácidos graxos livres e esterificados no fígado, por se tornar incapaz de oxidar os ácidos graxos para produzir energia (CRUZ et al., 2005).

No tecido adiposo, em condições normais, a insulina promove o armazenamento de triglicerídeos e reduz a liberação dos ácidos graxos para o sangue. Entretanto, com a resistência à insulina, há o aumento da lipólise no tecido adiposo e aumento da gliconeogênese e glicogenólise no fígado, além da redução da captação de glicose no músculo. Cerca de 60% dos triglicerídeos acumulados nesses pacientes com DHGNA são provenientes do tecido adiposo (DONNELLY et al., 2005). O aumento da captação desses pelo hepatócito promove uma sobrecarga na β -oxidação mitocondrial que é o principal mecanismo de degradação dos ácidos graxos. No entanto, nesses indivíduos, observa-se uma redução da oxidação mitocondrial e maior oxidação de peroxissomos, provavelmente devido a uma disfunção das mitocôndrias, aumentando a produção de EROS e radicais livres, o que desencadeia lesão celular e ativação dos mecanismos de fibrose (BUGIANESI et al., 2005; ANDERSON et al., 2008; DUVNJAK et al., 2007). A resistência à insulina também bloqueia a exportação de triglicerídeos do hepatócito, por degradar e impedir a produção de *very low density lipoprotein* (VLDL); já em indivíduos saudáveis, as concentrações elevadas de lipídios no fígado aumentam a produção e secreção de VLDL (CHARLTON et al., 2002).

Os excessos de carboidratos simples, juntamente com a resistência à insulina, ativam mecanismos para a lipogênese de novo, que também contribui para a esteatose hepática. Esse mecanismo ocorre pelo excesso de carboidratos simples que são convertidos em ácidos graxos e esterificados em forma de triglicerídeos. Esse processo contribui cerca de 26% para a síntese de triglicerídeos (RAHIMI et al., 2013; DONNELLY et al., 2005). O outro mecanismo que ocasiona a esteatose é a gordura proveniente da alimentação, que além de estar associada a obesidade, também é fator para resistência à insulina. Sugere-se que a gordura dietética esteja envolvida em 15% dos triglicerídeos acumulados (RAHIMI et al., 2013). O acúmulo de lipídeos

nos hepatócitos, por exemplo, leva à disfunção e morte celular, devido à toxicidade celular induzida pelos ácidos graxos livres, uma vez que estes ácidos graxos sofrem β -oxidação, aumentando a formação de EROS, que induz o estresse do retículo endotelial, dano mitocondrial e transcrição genética, promovendo, assim, vias de sinalização de células inflamatórias (CHOLANKERIL et al, 2017).

O segundo “hit”, ou desenvolvimento da esteato-hepatite, ocorre por uma sequência de eventos como: a) aumento exacerbado de EROS podem ocasionar lesão no DNA e alteração da sinalização das células, tornando os hepatócitos mais suscetíveis a apoptose ou necrose; b) estresse oxidativo capaz de mediar inflamação e citotoxicidade e causar peroxidação de lipídeos na membrana do hepatócito com subsequente formação de componentes de aldeído extremamente reativos; c) produção anormal de citocinas inflamatórias e pró-fibróticas, como interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (NOBILI et al., 2010).

De acordo com Padilha et al (2010), estudos consideram o excesso de peso como um fator independente para o aumento do risco de fibrose hepática; já que o tecido adiposo ativa a cascata inflamatória modulada por citocinas e resulta em exacerbção do estresse oxidativo, contribuindo para a progressão da doença. À medida que aumenta o grau de obesidade, aumenta a infiltração de macrófagos nos adipócitos, provocando inflamação crônica com liberação de citocinas, principalmente TNF- α , que promovem disfunção mitocondrial, com maior produção de radicais livres e apoptose celular. Com o ganho de peso, há também redução dos níveis de adiponectinas, que tem como funções: estimular a oxidação mitocondrial de ácidos graxos; inibir a lipogênese e gliconeogênese hepática; aumentar a sensibilidade à insulina e diminuir a produção de TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias (RAHIMI et al., 2013; SYN et al., 2009).

Um possível terceiro hit é o fato de que o estresse oxidativo exagerado produz morte gradual de hepatócitos, diminui a replicação de hepatócitos maduros e favorece a expansão de células progenitoras, resultando em cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, além da hiperprodução de citocinas (especialmente TNF- α), alteração dos estoques de ATP e da atividade da enzima citocromo P450, que também são gatilhos importantes para a fibrogênese (ROSKAMS et al., 2003). Tilg et al (2010) propuseram uma nova teoria dos múltiplos “hits” na qual o desenvolvimento de EHNA é resultado não só do estresse oxidativo, mas da interação entre o metabolismo lipídico alterado, a disfunção mitocondrial, o estresse do retículo endoplasmático, a predisposição genética e as alterações de microbiota intestinal.

A DHGNA é a doença hepática crônica mais prevalente no mundo, por causa da epidemia das doenças associadas à síndrome metabólica, e provavelmente será a indicação mais comum de transplante de fígado num futuro próximo (LAZO et al., 2008). O prognóstico em pacientes com DHGNA sem inflamação ou fibrose significativa é geralmente bom, com um menor potencial de progressão histológica ou clínica, e taxas de mortalidade semelhantes à população em geral. Em contrapartida, a presença de EHNA está associada a uma esperança de vida reduzida por risco cardiovascular, câncer e cirrose (DAM-LARSEN et al., 2009; SODERBERG et al., 2010; HAFLIDADOTTIR et al., 2014). Embora o curso do tempo seja extremamente variável, Angulo et al. (2011) sugeriram que aproximadamente 11% dos pacientes com EHNA evoluem para cirrose em um período de 15 anos (ANGULO et al., 2011).

O estresse oxidativo leva a ativação de células do sistema imune hepático como as células de kupffer, monócitos e trombocitos. A ativação dessas células leva a secreção de citocinas como o TGF- β , que conduzirá para uma ativação de células estreladas hepáticas, desencadeando produção de matriz extracelular, contribuindo para o processo de fibrose hepática (WEILER-NORMANN et al., 2007). Portanto, como o estresse oxidativo é considerado fator importante para a progressão, os antioxidantes representam um potencial alvo

terapêutico para os pacientes com DHGNA, por contribuir com a neutralização do excesso de EROS. Além de colaborar com redução da peroxidação lipídica, no qual este mecanismo está envolvido na redução do estímulo necessário para evitar a ativação da cascata de citocinas pró-inflamatórias (SINGAL et al., 2011; SANYAL et al., 2010; FELDSTEIN et al., 2010).

2.2 RADICAIS LIVRES E ESTRESSE OXIDATIVO

Os radicais livres são moléculas ou átomos que contêm um ou mais elétrons desemparelhados, o que contribui para que sejam moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente reativas (HALLIWELL, 1994; POMPELLA, 1997).

Esses radicais são gerados no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana, e seu alvo celular está relacionado com seu sítio de formação, podendo ser proteínas, lipídeos, carboidratos ou DNA (YU; ANDERSON, 1997). A formação destas EROS ocorre via ação catalítica de enzimas, durante os processos de ganho ou perda de elétrons que ocorrem na respiração aeróbica, nas inflamações, nos peroxissomos e nas enzimas do citocromo P450. Portanto, todo sistema biológico, que utiliza oxigênio como aceptor de elétrons para gerar energia, produz oxidantes. Outra forma de produzir EROS é através da exposição de fatores exógenos, como ozônio, radiações gama e ultravioleta, medicamentos, dieta e cigarro (SILVA; MURA, 2007).

As espécies de radicais livres são oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), radical superóxido (O_2^\cdot), radical hidroxila (OH^\cdot), óxido nítrico (NO^\cdot), peroxinitrito (ONOO^\cdot) e radical semiquinona (Q^\cdot). Os compostos intermediários, altamente reativos, que se destacam são: o O_2^\cdot , que apresenta baixa capacidade de oxidação, o OH^\cdot com alta reatividade na indução de lesões nas moléculas celulares, e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que, apesar de não ser um radical livre verdadeiro, é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos nas moléculas de DNA. As EROS

podem ainda ser formadas pelas reações enzimáticas ou por metais de transição, como o ferro e o cobre, entre outras (ANDERSON, 1996; SILVA; MURA, 2007).

A peroxidação lipídica é definida como a deterioração oxidativa dos lipídios poliinsaturados. Tanto as membranas celulares como as mitocôndrias e os peroxissomos contêm grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados que poderiam ser peroxidados. As alterações nas membranas celulares ocasionam perda de seletividade de nutrientes e substâncias tóxicas, lesões intracelulares, oxidação de LDL e comprometimento dos componentes da matriz extracelular, como o colágeno (BARBER et al., 1994).

A constante produção de radicais livres, produzida pela respiração aeróbica, é contrabalanceada pelos mecanismos antioxidantes, visando, assim, neutralizar seus efeitos deletérios. Porém, quando essa neutralização não ocorre devido a uma sobrecarga do mecanismo antioxidante, dá-se início ao processo de estresse oxidativo, podendo ocasionar dano tecidual, por agressão à lipídios, carboidratos e proteínas, e morte celular, por necrose ou apoptose. Há evidências de influências de EROS em doenças, como anemia, trombose, aterosclerose, inflamação crônica, isquemia, câncer, doenças hepáticas, entre outras (RENZ et al., 2003; BARREIROS et al., 2006).

Contudo, para evitar os danos causados pelas EROS, o organismo desenvolveu vários mecanismos de defesa, desde a remoção do oxigênio do meio, a varredura das espécies reativas, o sequestro dos metais catalizadores da formação de radicais livres, o aumento da geração de antioxidantes endógenos ou mesmo a interação de mais de um mecanismo. Porém os antioxidantes endógenos não protegem totalmente os componentes celulares, sendo indispensáveis os antioxidantes oriundos da dieta para a defesa apropriada contra a oxidação. De tal modo, a dieta tem sido considerada o principal contribuinte externo para a regulação do estado antioxidante sérico (LI et al., 2013)

2.3 ANTIOXIDANTES E COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os antioxidantes são um conjunto de substâncias formadas por vitaminas, minerais, pigmentos naturais e enzimas, que bloqueiam o efeito danoso dos radicais livres. A capacidade de defesa do sistema antioxidante depende de uma dieta adequada em nutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos) e a produção endógena de antioxidantes como a glutathione (GOLDFARB et al., 1993). Os antioxidantes são classificados como enzimáticos e não enzimáticos. O sistema enzimático é formado por várias enzimas, como por exemplo: o superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (GPx). Já o sistema não enzimático atua evitando reações em cadeia, como a peroxidação lipídica, e pode ser subdividido em antioxidantes hidrofílicos (vitamina C) e antioxidantes lipofílicos (flavonoides, carotenoides e vitamina E) (SILVA; MURA, 2007)

A vitamina C (ácido ascórbico) é o antioxidante hidrossolúvel mais importante devido suas múltiplas funções tanto como coenzima como cofator. Ela inativa diretamente não apenas o superóxido e a hidroxila, mas também o radical α -tocoferoxil, resultando na regeneração de α -tocoferol. Além disso, ajuda a manter os níveis adequados de glutathione (CHAO, 2002; KRAUSE, MAHAN, 2005). A vitamina C está envolvida diretamente com outros nutrientes antioxidantes, principalmente a vitamina E, o selênio e β -caroteno. Além de agir em sinergia com a vitamina A, cobre e alguns flavonoides (SILVA; MURA 2007). Entretanto, ainda há indícios do efeito deletério da vitamina C por sua atuação como pró-oxidante na presença de ferro livre em excesso, por glicar proteínas ou estimular a peroxidação lipídica (LEE et al., 2004).

A vitamina E é a principal vitamina lipossolúvel, podendo se apresentar como quatro isômeros diferentes: alfa (α), beta (β), gama (γ) e delta (δ)-tocoferol (HONARBAKHS; SCHACHTER, 2009). E, destas, o α -tocoferol é a forma biologicamente mais ativa, devido a sua eficiência em inibir a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, e a sua capacidade em

neutralizar os radicais livres, removendo o radical peroxil (KRAUSE; MAHAN, 2005). O α -tocoferol, interage com o oxigênio singlete e fornece átomos de hidrogênio para o radical peroxila dos ácidos graxos, impedindo, desta forma, a reação em cadeia que se propaga nas membranas lipídicas (TIIDUS et al., 1993). De acordo com Lavine et al (2011), a vitamina E reduz a progressão da inflamação e da fibrose em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. Ao proteger os lipídios da oxidação, o α -tocoferol se converte em um radical tocoferil, que precisa ser regenerado para recuperar seu potencial antioxidante. Essa regeneração necessita da ação do ácido ascórbico, da enzima glutathione-reduzida ou da coenzima Q10. Portanto, quando as vitaminas C e E são administradas juntas, há potencialização da ação antioxidante (CLARK et al., 2002; FERREIRA, 1997).

A vitamina A envolve compostos alimentares essenciais lipossolúveis, estruturalmente relacionados ao retinol (vitamina A pré-formada), que partilham atividades biológicas (INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD, 2000). Alguns carotenoides, como o β -caroteno e o licopeno (altamente lipossolúveis), são transportados no plasma juntamente com lipoproteínas plasmáticas, principalmente lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e se concentram no tecido adiposo, fígado, pele, glândulas adrenais, testículos e ovários. O β -caroteno possui função antioxidante de reduzir a extensão de injúria nuclear e inibe a peroxidação lipídica por capturar e neutralizar a ação dos radicais livres. (CHAO, 2002). Já o licopeno é sugerido na prevenção da carcinogênese e aterogênese por proteger moléculas como LDL, proteínas e DNA (SHAMI, MOREIRA, 2004).

De acordo com PALOZZA et al. (1997), os carotenoides, como os demais antioxidantes, podem exercer atividade pró-oxidante em algumas circunstâncias, por exemplo, quando consumido em altas doses e em estresse oxidativo intensificado. A deficiência de vitamina C, zinco e proteínas diminui a conversão de carotenoides em vitamina A (SILVA; MURA 2007).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que possui duas formas principais: vitamina D2 (calciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol) (BRUN et al., 2014). A principal função fisiológica da vitamina D é regular a homeostase do cálcio e fósforo e está relacionada em diversos processos celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular (RAFAELLI et al., 2015). Além disso, a vitamina D tem a capacidade de reduzir o fluxo de ácidos graxos livres induzidos pela resistência à insulina tanto nos tecidos periféricos como nos hepatócitos (ZHOU et al., 2004).

Flavonoides são compostos fenólicos mais ativos, atuam como antioxidantes na inativação dos radicais livres de meios lipofílicos e hidrofílicos, ativando enzimas antioxidantes e quelando íons metálicos (REISCHE, et al., 2002). Dentre esses compostos, podem ser citados: quercitina, quempferol, hesperedina, definidina e cianidina. De acordo com estudos experimentais, a quercetina é considerada a mais ativa dos flavonoides, por exercer atividade antioxidante, anti-inflamatória e antialérgica. Entretanto, a quercetina pode reagir com ferro e tornar-se pró-oxidante. (NOROOZI et al., 1998). O consumo de alimentos ricos em flavonoides está associado com a redução do risco de várias doenças crônicas, sendo que o efeito protetor desses alimentos é devido, em parte, as suas propriedades antioxidantes e a sua capacidade em reduzir o estresse oxidativo (HALLIWELL; RAFTER; JENNER, 2005; O'BYRNE, 2002).

Além desses micronutrientes citados, têm sido estudados outros componentes com atividade antioxidantes, como os ácidos graxos α -linolênico (ω 3) e α -linoleico (ω 6), o zinco, selênio, cobre e manganês. Os ácidos ω 3 e ω 6 são tipos de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), e, devido às enzimas terem maior afinidade com o ω 3, uma dieta rica nesse ácido graxo é capaz de diminuir a conversão do ω 6 em ácido araquidônico, elevando a quantidade de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) (PERINI, 2010). De acordo com alguns estudos experimentais, observa-se que o consumo de ω 3, além de melhorar o grau

de esteatose, ocasiona um efeito anti-inflamatório, reduzindo o efeito do TNF- α e IL-6 (MASTERTON et al., 2010).

A participação do zinco na defesa antioxidante plasmática vem sendo alvo de estudos recentes, uma vez que esse mineral inibe a NADPH-oxidase e atua como cofator da SOD. Já o selênio é um mineral essencial que forma o centro ativo de várias enzimas antioxidantes, atuando como coenzima da GPx e convertendo compostos tóxicos em atóxicos, resultando assim na redução de radicais livres no plasma (AGUIAR; OLIVEIRA; CARNIB, 2014). O manganês está significativamente mais concentrado na mitocôndria do que em outras organelas celulares, e sua deficiência pode ter importante papel na peroxidação lipídica hepática, por afetar no transporte da glicose e no metabolismo das células do adipócito (BALY et al., 1990; PANZIERA et al., 2011).

O cobre também é um metal essencial para a manutenção de processos biológicos, como metabolismo energético, homeostase do ferro e mecanismos de proteção antioxidante por meio da atividade da enzima cobre-zinco superóxido dismutase (Cu-Zn SOD), da ceruloplasmina e da metalotioneína. Porém, pela facilidade de sofrer mudanças do estado de oxidação na forma de íon livre, pode participar de reações oxidativas, podendo prejudicar a integridade e a funcionalidade celular. (KOURY et al., 2007).

Uma dieta rica em frutas e hortaliças poderia levar à queda na injúria oxidativa de estruturas chave no organismo, como lipídeos, proteínas e DNA (DRAGSTED et al., 2004). Sendo assim, a intervenção com nutrientes e com atividades antioxidantes podem proteger contra doenças crônicas (TESORIERE et al., 2004). Lembrando que a ação dos antioxidantes é sinérgica e interativa, ou seja, a carência de qualquer nutriente essencial, mesmo em dosagens mínimas, pode determinar no desequilíbrio do organismo.

2.4 CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DA DIETA

O conceito de capacidade antioxidante total da dieta (CATd), surgido nos anos 90, considera a capacidade antioxidante como o acúmulo de todos os antioxidantes presentes na dieta, bem como a interação e os efeitos simultâneos entre eles (SERAFIN et al., 2004). De acordo com os resultados de Puchau et al (2009), a ingestão da CATd foi maior nos grupos de alimentos como vegetais, frutas, leguminosas e nozes. Esses grupos alimentares estão entre os nutrientes ou componentes antioxidantes contribuintes mais importantes da dieta, e dos valores da CATd (AGUDO et al., 2007; HALVORSEN et al., 2006). Outro estudo sugeriu que a CATd está positivamente associada à capacidade antioxidante total do plasma (PUCHAU et al., 2010), sugerindo assim que a CATd pode ser considerada uma ferramenta útil na avaliação da ingestão de antioxidantes e dos benefícios da capacidade antioxidante total dos alimentos para a saúde (BRIGHENTI et al., 2005; WANG et al., 2013).

A CATd pode ser avaliada por dois métodos, experimental e teórico. Pelo método experimental, vários métodos são usados para avaliar o teor total de antioxidantes dos alimentos, por exemplo: 1) Capacidade de absorção do radical oxigênio (*oxygen radical absorbance capacity - ORAC*), cujo ensaio avalia a capacidade dos constituintes plasmáticos e alimentares em remover radicais peróxilas formados pela decomposição térmica de iniciadores dissolventes e mensuração da diminuição da fluorescência; 2) Capacidade antioxidante total equivalente ao trolox (*Trolox equivalent antioxidant capacity - TEAC*), do ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), é medida usando o ensaio de descoloração; e 3) Poder antioxidante redutor de ferro (do inglês *Ferric reducing antioxidant power - FRAP*), o qual mede o potencial antioxidante em amostras (alimentos, dieta, plasma, urina ou extrato vegetal) através da redução de ferro férrico (Fe^{3+}) em ferroso (Fe^{2+}); (FERRARI et al., 2008; RICE-EVANS et al., 2000).

As vantagens de utilizar o método FRAP é o fato de ser o único ensaio que mede diretamente antioxidantes ou redutores em uma amostra. Os outros ensaios são mais indiretos, porque medem a inibição de radicais livres geradas na mistura de reação, além disso, usam um tipo de medida de fase de atraso, e isso tem sido difícil de padronizar em experiências anteriores. No ensaio do FRAP, o pré-tratamento não é necessário e não há a medição da glutathiona (BUETTNER et al., 1993), o que pode ser considerado uma vantagem, já que a glutathiona, apesar de ser encontrada em concentrações elevadas em alimentos, é degradada no intestino e pouco absorvida pelos seres humanos (STAHL et al., 2002). Entretanto, uma desvantagem é a incapacidade de detectar tióis de baixo peso molecular e que contenham enxofre; exemplo de alimento, o alho (MILLER et al., 2000). As condições de ensaio do FRAP foram com o tempo otimizadas sobre a detecção de ambos antioxidantes lipofílicos e hidrofílicos (HALVORSEN et al., 2002), o que o tornou um método simples, rápido, de baixo custo e com pouca seletividade (CARLSEN et al., 2010).

O método teórico é baseado na combinação de dois bancos de dados para calcular a CATd - um banco contém a CAT de diversos compostos individuais e o outro a composição de alimentos e preparações (FERRARI et al., 2010; WANG et al., 2013). A CAT teórica dos alimentos geralmente é calculada pela soma do conteúdo do produto do antioxidante e a capacidade antioxidante individual dos compostos antioxidantes. Para cada alimento, o conteúdo de vitaminas antioxidantes individuais foi determinado usando tabelas de composição de alimentos e os valores dos compostos antioxidantes individuais foram medidos pelos ensaios, como o FRAP. Portanto, a capacidade antioxidante individual de cada alimento foi determinada multiplicando a quantidade individual de compostos antioxidantes (vitaminas, minerais, flavonóides, carotenóides, ácidos graxos) pelas suas capacidades antioxidantes como demonstrado na equação abaixo (FLOEGEL et al., 2010).

Conteúdo antioxidante do CAT teórico = \sum (conteúdo antioxidante mg/100g x capacidade antioxidante unidade do ensaio utilizado/100g) (FLOEGEL et al., 2010)

A tabela de CARLSEN et al (2010) tem sido utilizada como fonte atual de dados por apresentar medição do teor total de antioxidante de 3100 alimentos, que permite calcular a CAT de dietas, identificar e classificar boas fontes de antioxidantes. Ao comparar o valor médio da categoria "Carne e produtos à base de carne" com categorias baseadas em plantas, frutas e nozes constataram um conteúdo médio antioxidante de 5 a 33 vezes mais do que a média de produtos à base de carne. As dietas constituídas principalmente por alimentos à base de animais são, portanto, baixas em conteúdo antioxidante, enquanto dietas baseadas principalmente em uma variedade de alimentos à base de plantas são antioxidantes ricos. E a maioria dos constituintes bioativos de alimentos podem eliminar os radicais livres e outras EROs e nitrogênio, além de produzir efeitos benéficos para a saúde através de outros mecanismos, inclusive atuando como indutores de mecanismos relacionados à defesa antioxidante (KENSLE et al., 2007; JEONG et al., 2006), longevidade (BAUR et al., 2006; WOOD et al., 2004), manutenção de células e reparo de DNA (ASTLEY et al., 2004).

No estudo de Psaltopoulos et al (2011), realizado com 1018 adultos, demonstrou-se que a modificação da dieta com maior consumo de antioxidantes deve ser realizada, a fim de controlar os marcadores glicêmicos e evitar o desenvolvimento do diabetes. O estudo de Okubo et al (2014) também sugere que a CATd pode ter efeitos benéficos sobre o controle da glicemia, principalmente em indivíduos do gênero feminino com maior idade e quadro de obesidade. Segundo Puchau et al (2009), nos seus resultados, a pressão sanguínea sistólica, a glicose sérica e os ácidos graxos livres foram negativamente associados ao CATd, independentemente do sexo e da ingestão diária de energia, sugerindo que a menor CATd pode também ser uma potencial estimativa precoce do risco de desenvolver características de síndrome metabólica.

Ainda que observe boa capacidade preditiva da CATd, não há estudos que examinem a relação da capacidade antioxidante total da dieta e demais condições bioquímicas e histológicas em indivíduos com doença hepática, particularmente com esteato-hepatite não alcoólica.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

✓ Avaliar a relação da capacidade antioxidante total da dieta com a severidade da esteato-hepatite não alcoólica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descritivos:

✓ Caracterizar o consumo de calorias e macronutrientes, perfil clínico, antropométrico, de composição corporal, bioquímico e estilo de vida dos participantes;

✓ Quantificar a capacidade antioxidante total da dieta habitual;

Exploratórios:

✓ Avaliar a relação do consumo alimentar com a característica histológica da esteato-hepatite não alcoólica;

✓ Identificar a variação da capacidade antioxidante total da dieta de acordo com as comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica;

✓ Avaliar a relação da capacidade antioxidante da dieta com a característica histológica da esteato-hepatite não alcoólica.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO, LOCAL E CASUÍSTICA

O presente trabalho de caráter transversal, descritivo e analítico, foi realizado com portadores de EHNA do Serviço de Gastroenterologia/Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Esse serviço é destinado aos atendimentos a pacientes numa área de abrangência que engloba mais de 90 municípios da Zona da Mata Mineira e do estado do Rio de Janeiro. O atendimento desse ambulatório é realizado as quintas-feiras das 09h30 às 12h. São atendimentos aproximadamente 10 indivíduos com DHGNA por semana, incluindo retornos e pacientes com primeira consulta.

4.1.1 Diagnóstico Ambulatorial

O diagnóstico da EHNA baseou-se em dados clínicos e laboratoriais habitualmente por alteração de testes bioquímicos hepáticos em ambiente orgânico de obesidade, síndrome metabólica ou diabetes mellitus. O exame clínico investigou minimamente sinais de hepatopatia crônica; no exame físico geral, avaliação do abdômen, em especial a palpação e percussão de fígado e baço; posteriormente foram realizados testes laboratoriais.

Testes laboratoriais realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HU, obedecendo a protocolos de conduta do Serviço de Gastroenterologia do HU-UFJF para avaliação desses pacientes. foram utilizados para exclusão de outras causas de hepatopatia como: hepatite crônica B (AgHBs), hepatite crônica C (anti-VHC), doenças autoimunes do fígado (antimúsculo liso - AAML, antimitocôndria - AAM e fator antinúcleo - FAN e hemocromatose (ferritina).

Foram utilizados exames de imagens, como a ultrassonografia, para avaliar sinais de infiltração gordurosa do fígado que ratificam a possibilidade de esteatose, entretanto a ausência

desses achados não exclui a doença. Para classificar corretamente a doença hepática e excluir outras doenças hepáticas coincidentes, é necessária uma biópsia hepática (SANYAL et al., 2011; ADAMS et al., 2007; BRUNT et al., 2009), por ser a única ferramenta diagnóstica que pode distinguir a esteatose da esteato-hepatite, avaliar a gravidade da doença do fígado e classificar corretamente os casos com mais de um diagnóstico (KLEINER; MAKHLOUF, 2016)

As biópsias utilizadas seguiram os critérios baseados em protocolo de avaliação desenvolvido pelo Grupo Brasileiro de Estudo da DHGNA da Sociedade Brasileira de Hepatologia (COTRIM et al., 2011). A análise destas amostras foi baseada nos escores de atividade da EHNA, desenvolvido pelo *Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network* (KLEINER, 2005), tanto para a atividade da doença e estadiamento de fibrose. Estas foram realizadas no hospital-dia do HU-UFJF pelo médico pesquisador do Serviço de Gastroenterologia, de acordo com a rotina do Serviço de Gastroenterologia.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo está inserido em um projeto intitulado “Efeitos da intervenção nutricional sobre o perfil nutricional, inflamação e saúde intestinal de pacientes ambulatoriais com doença hepática”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o protocolo de número CAAE: 42359215.8.0000.5147 e parecer de número 1.129.516 (Anexo II).

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após serem elucidados quanto aos objetivos, métodos e sigilo das informações da pesquisa. Sendo garantido a todos a liberdade de desistência a qualquer momento, conforme preconizado pelas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos.

4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Participaram da pesquisa 33 pacientes, previamente diagnosticados com EHNA, após a utilização dos critérios de inclusão e não inclusão, bem como da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de inclusão foram: indivíduos maiores de 18 anos de idade (incluindo adultos e idosos), de ambos os gêneros, história de consumo menor que 20 g/dia de etanol para mulheres e 30 g/dia de etanol para homens e a disposição dos indivíduos para realização das medidas antropométricas, assim como a disponibilidade para realização da biópsia hepática. Não foram incluídos no trabalho portadores de outras causas de hepatopatia diagnosticados através de testes laboratoriais para as seguintes doenças: hepatite crônica B (AgHBs), hepatite crônica C (anti-VHC), doenças autoimunes do fígado (antimúsculo liso - AAML, antimitocôndria - AAM e fator antinúcleo - FAN e hemocromatose (ferritina). Também, não participaram portadores de infecção pelo HIV 1 e 2 e em uso de drogas hepatotóxicas na avaliação clínica apresentada no prontuário médico, para exclusão de portadores de possível hepatopatia induzida por droga.

A partir da assinatura do termo, seguiram-se para realização da biópsia hepática e posteriormente para as etapas das coletas dos dados, sociodemográficos, clínicos, antropométricos, do estilo de vida e hábitos alimentares, as quais foram realizadas entre setembro de 2014 e abril de 2017, por meio de entrevistas.

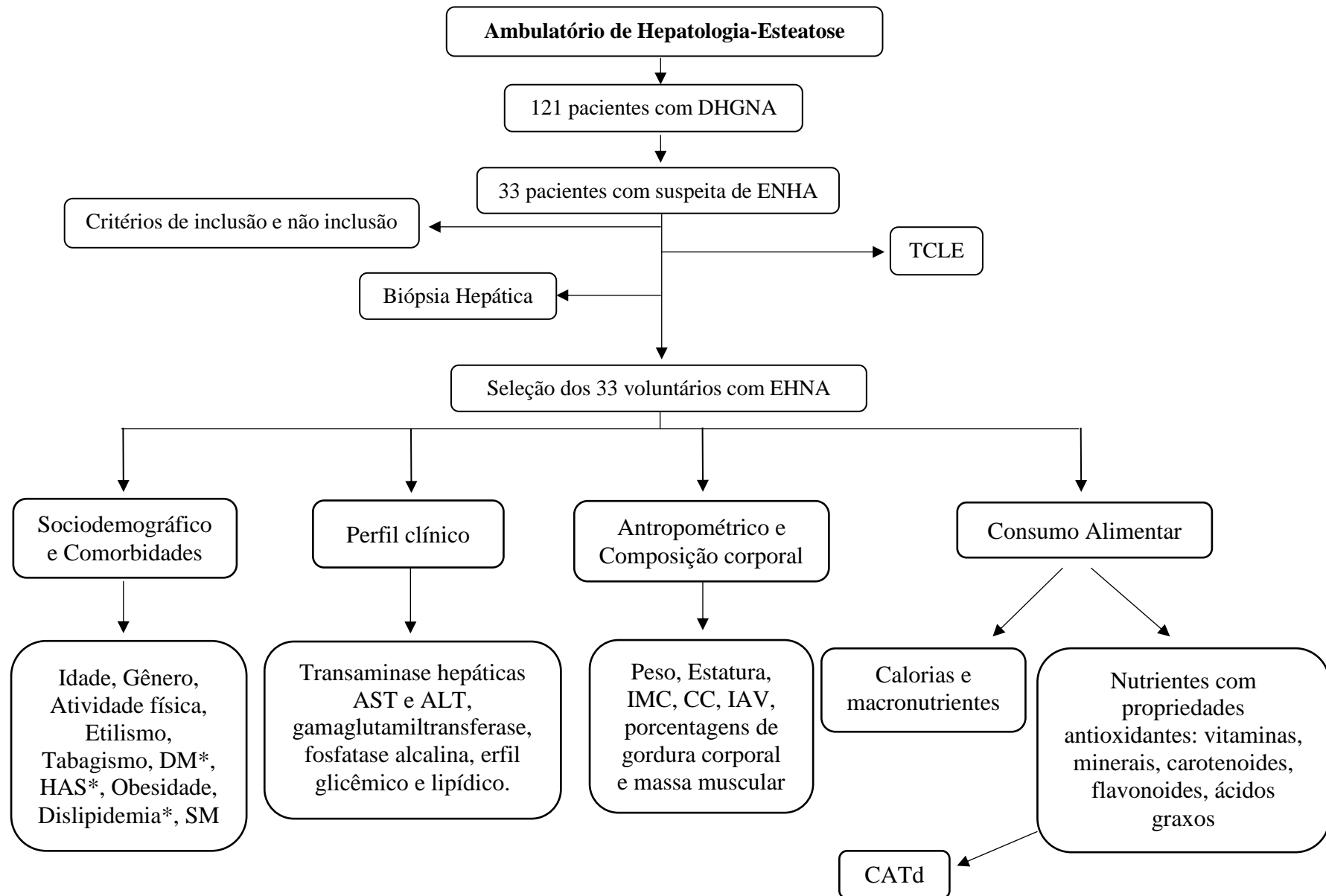


Figura 1: Fluxograma Delineamento do estudo para avaliação da capacidade antioxidante total da dieta em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. Juiz de Fora – MG, 2017. * Dados retirados do prontuário. Siglas: DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA: Esteato-hepatite não alcoólica; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; IMC: Índice de Massa Corporal; CATd: Capacidade Antioxidante Total Dietética.

4.4 ANÁLISE DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

Na prática clínica diária são considerados como marcadores de lesão e função hepática as enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gamaglutamil transferase (GGT), a dosagem de bilirrubinas e de marcadores de síntese hepático e tempo de protrombina e albumina (BORGES, 1998; GREEN; FLAMM, 2002).

A coleta de sangue foi realizada após 12 horas de jejum. O sangue foi separado por centrifugação e analisado imediatamente no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFJF, obedecendo a protocolos de conduta do Serviço de Gastroenterologia do HU-UFJF para avaliação desses pacientes. Níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein - HDL*), triglicerídeos, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, atividade de protrombina (AP), razão normalizada internacional do tempo de coagulação (*International Normalized Ratio - INR*), AST, ALT, GGT, FA, proteínas totais, ferritina, bilirrubina total e direta foram determinados, utilizando métodos laboratoriais padrão a partir de um auto-analisador da marca WIENER LAB, modelo CT600i. Já a insulina de jejum foi determinada pelo auto-analisador Architect, modelo i1000SR. A LDL foi obtida pela fórmula de *Friedewald*, ($[LDL] = (CT - HDL) - (TG/5)$) (FRIEDEWALD; FREDRICKSON 1972; XAVIER et al, 2013). A resistência insulínica foi obtida pelo índice *Homeostatic Model Assessment* ($HOMA-IR = \text{glicemia de jejum} \times 0,0555 \times \text{insulina de jejum} / 22,5$) (MATTHEWS et al 1985).

Tais marcadores são avaliados como procedimento de rotina do HU-UFJF para pacientes com DHGNA, cujos resultados foram coletados nos prontuários médicos. A classificação foi feita segundo valores de referência apresentados (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de referência dos exames bioquímicos utilizados no laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Exame Bioquímico	Valor Referência
AST	18 a 38 U/L para ♂ e 15 a 32 para ♀
ALT	22 a 41 U/L para ♂ e 17 a 31 para ♀
GGT	6 a 28 U/L para ♂ e 4 a 18 para ♀
FA	40 a 190 U/L
Bilirrubina total	Até 10 mg/dL
Bilirrubina direta	Até 2 mg/dL
Proteína total	6,3-8,1 g/dL
Albumina	3,2-4,5 g/dL
Atividade Protrombina	70-100%
INR	<1,2
Glicose (jejum)	< 100 mg/dL
Insulina	1,90 A 23,00 microUI/mL
HOMA-IR	<2,50
Colesterol total	< 200 mg/dL
HDL colesterol	> 40 para ♂ mg/dLe > 50 mg/dLpara ♀
LDL colesterol	< 100 mg/dL
Triglicérides	< 150 mg/dL
Ferritina	30-300 ng/L para ♂ e 15-300 g/L para ♀

Fonte: Wiener Lab, Rosario Argentina, 2000.

4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

As medidas antropométricas e de composição corporal, foram coletadas por nutricionistas devidamente treinadas.

O peso corporal foi obtido por meio da balança digital da marca Welmy com capacidade máxima para 150 kg e divisão de 5 gramas. Os participantes foram avaliados em posição ortostática, no centro da plataforma, vestindo roupas leves e descalços.

A estatura foi mensurada por meio do estadiômetro acoplado à balança digital da marca Welmy, com escala em centímetro e precisão de 1 mm. Os participantes foram colocados de costas para o marcador, em posição ortostática, descalços e com os pés unidos pelos tornozelos.

O Índice de Massa Morporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, (kg/m^2). É a equação mais usada para avaliação da adiposidade corporal.

A circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre a face inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, por meio de fita flexível e inelástica disposta no plano horizontal, estando os participantes na posição ortostática, em expiração, descalços e com os pés ligeiramente separados. A classificação de risco de complicações metabólicas foi atribuída aos que exibiram medida ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres (ALBERTI et al., 2009).

O Índice de Adiposidade Visceral (IAV), método capaz de indicar tanto a distribuição quanto a função da gordura, é calculado utilizando as seguintes equações específicas de gênero, em que CC é a circunferência da cintura medida em centímetros, TG são os níveis de triglicerídeos expressos em mmol/L e HDL são os níveis de colesterol HDL expressos em mmol/L (AMATO et al, 2010).

$$\text{Masculino: IAV} = \left[\frac{CC}{39.68 + (1.88 \times IMC)} \right] \times \left[\frac{TG}{1.03} \right] \times \left[\frac{1.31}{HDL} \right]$$

$$\text{Feminino: IAV} = \left[\frac{CC}{36.58 + (1.89 \times IMC)} \right] \times \left[\frac{TG}{0.81} \right] \times \left[\frac{1.52}{HDL} \right]$$

As porcentagens de gordura corporal e massa muscular foram obtidas com equipamento de bioimpedância elétrica tetrapolar horizontal Biodynamic® - modelo 450, *Biodynamics Corporation*, Seattle, Estados Unidos da América (BIODYNAMICS CORPORATION, 2010).

4.6 CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DA DIETA (CATd)

4.6.1 Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar

A avaliação do consumo alimentar habitual foi realizada por meio de Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar (QQFA), validado estatisticamente por Ribeiro et al (2006). O preenchimento dos questionários foi mediante entrevista pessoal, na qual o paciente descreveu detalhadamente a frequência dos alimentos consumidos, especificando suas medidas caseiras.

O QQFA é considerado o mais prático e informativo método de avaliação em estudos que investigam a associação entre o consumo dietético e a ocorrência de desfechos clínicos, em geral relacionados às doenças crônicas não transmissíveis (FISBERG et al., 2005; WILLETT, 1998; FISBERG et al., 2008). É composto por uma lista de alimentos e uma seção com a frequência de consumo (número de vezes que o indivíduo consome um determinado alimento por dia, semana, mês, raro ou nunca). Os grupos alimentares no questionário foram: Leite e Derivados; Carnes e Ovos; Óleos e Gorduras; Petiscos e Enlatados; Cereais e Leguminosas; Hortaliças e Frutas; Oleaginosas; Sobremesas e Doces; Bebidas não alcoólicas e produtos diet e light.

4.6.2 Análise da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (CATd)

No presente estudo, para analisar a CATd foi quantificado a capacidade antioxidante dos seguintes micronutrientes: Vitaminas: A, C, D e E; Minerais: zinco, selênio, cobre e manganês; Ácidos graxos ω -3 e ω -6; e compostos bioativos: carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, β -criptoxantina, luteína + zeaxantina e licopeno) e flavonoides (quercitina, quempferol, hesperidina, cianidina, delphinidina).

Após o preenchimento do QQFA, foi utilizada uma base em Microsoft Excel 2010, com as quantidades de cada micronutriente segundo a composição proposta pela 2ª edição (versão 2) da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2011), Tabela Brasileira de Composição de Carotenoides (CORADIN, 2008) e da *National Nutrient Database for Standard Reference - USDA* (2006).

Para a quantificação da capacidade antioxidante de cada micronutriente estudado e a CATd foram somadas as quantidades consumidas de cada alimento do QQFA, de acordo com o banco de dados que continha a capacidade antioxidante de cada alimento, baseado no método de FRAP. Os valores de CAT para cada alimento foram adquiridos a partir do estudo de CALRSEN et al., (2010) e artigos brasileiros cuja capacidade antioxidante total foi gerada a partir do método FRAP. Este método avalia a capacidade antioxidante pela redução de Fe^{3+} para Fe^{2+} e os valores, portanto, expressam o correspondente da concentração de antioxidantes dadores de elétrons.

4.6.3 Análise do consumo de macronutrientes

Para caracterizar o consumo alimentar de macronutrientes foi realizado análise estatística do consumo calorias totais, carboidratos, proteínas e lipídios, utilizando os dados obtidos pelo QQFA. Após a conversão do consumo alimentar habitual para o consumo diário, os dados do questionário foram transferidos para o programa de avaliação dietética DietPro®, versão 5i. Este programa era composto pelas Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO (2ª edição) (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2011), e *National Nutrient Database for Standard Reference -USDA* (2006), contendo alimentos ou preparações em gramas e/ou medidas caseiras.

O valor energético total diário foi medido em quilocalorias (kcal); os macronutrientes foram medidos em kcal e em porcentagem das calorias totais por dia. Para classificar o consumo dietético em adequado às necessidades biológicas utilizou-se os valores de recomendação da *American Heart Association*, no qual considera 55% a 60% do valor energético total para carboidratos, $\leq 30\%$ para lipídios e 10% a 15% para proteínas (DAVIS et al., 2009).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram efetuadas por meio do software SPSS® (versão 20.0. *SPSS Inc.*, Estados Unidos da América).

Realizou-se uma análise descritiva das condições avaliadas, utilizando média, desvio padrão, mediana, e intervalos de interquartil P25 e P75, após testes de normalidade de Shapiro-Wilk e inspeções visuais dos histogramas de frequência. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Após análise da normalidade citado acima, as comparações de variáveis contínuas foram conduzidas por teste paramétrico Teste T independente e não paramétrico U de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas pelo Teste Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher. Para determinar a influência da CATd, os pacientes foram divididos em dois grupos segundo a mediana da CATd: menor ou maior que 6,59 mmol/dia. Foi adotado um nível de significância de 5%. Foi usado procedimento de regressão logística binária, tendo como variável resposta o “grau de balonização” e como variável independente à maior CATd. Foram estimados o Oddsratio (OR) e intervalo de 95% de confiança. O diagrama de dispersão foi realizado para demonstrar a relação da balonização e a CATd.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar o consumo alimentar de calorias e macronutrientes de acordo com as recomendações da *American Heart Association* para carboidratos (55% – 60%), lipídios (\leq 30%) e proteínas (10% - 15%) foram observados que um consumo médio diário acima do recomendado de carboidratos em 18,2% (6), de lipídios em 39,4% (13) e proteína 42,4% (14), tabela 2.

Tabela 2 - Descrição do consumo de macronutrientes de acordo com as recomendações da *American Heart Association*.

	Abaixo	Recomendado	Acima
Carboidratos	24,2% (8)	57,6% (19)	18,2% (6)
Proteínas	-	57,6% (19)	42,4% (14)
Lipídios	-	60,6% (20)	39,4% (13)

FONTE: dados da pesquisa (2017)

NOTA: Frequências relativa e absoluta.

Entretanto ao avaliar o consumo de proteína em grama por kilograma de peso, de acordo com a OMS (1998) (0,8 – 1,2g/kg de peso), dos pacientes, observou-se que 78,8% apresentaram consumo abaixo do recomendado. Em média, a ingestão energética diária do grupo foi de $2.449,2 \pm 780,5$ kcal e $30,0 \pm 12,9$ kcal/kg de peso; sendo o consumo de calorias do gênero masculino menor em comparação ao feminino, $2.291,2 \pm 733,3$ kcal ($26,8 + 12,2$ kcal/kg de peso) e $2.617,1 \pm 817,1$ kcal ($33,4 + 13,2$ kcal/kg de peso) respectivamente. Porém ao realizar o teste de correlação de Pearson com a média do gasto energético total ($2.310,6 + 473$ kcal) e a média da ingestão energética total de ambos os gêneros, não foi observado diferença significativa ($p = 0,592$ e $r = -0,113$). O mesmo ocorreu ao correlacionar o gênero masculino ($p = 0,989$ e $r = 0,004$) e feminino ($p = 0,618$ e $r = -0,161$)

Adams et al. (2006) revisaram pesquisas onde grande parte dos estudos utilizaram dieta similar à proposta pela *American Heart Association*, ou seja, com restrição calórica, composta de 40-50% de carboidratos, 20% de proteínas e 25-40% de gorduras do total de energia. Contudo, não se tem padronizado uma dietoterapia que possa ser rotulado como padrão ouro para DHGNA/EHNA (MENDEZ-SANCHEZ et al. 2007).

De acordo com Zivkovic (2007), a ingestão excessiva tanto de carboidratos quanto de lipídios pode elevar as concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos livres e insulina de forma conjunta ou independente. Entretanto, é necessário estudar o tipo de carboidrato e lipídios consumidos, já que o excesso de frutose e ácidos graxos saturados ocasiona o aumento dos marcadores relacionados ao estresse do retículo endoplasmático e injúria nos hepatócitos. Além disso a frutose contribui para elevação da síntese hepática de triglicérides e tecido adiposo intramuscular, promovendo a DHGNA. E quando consumida em conjunto com a sacarose, essas condições são exacerbadas (BRAVO, 2013; HAQUE, 2002).

Ao analisar as características histológicas da EHNA com o consumo alimentar dos pacientes da presente pesquisa, não foram observados valores significativos estatisticamente (Tabela 3).

Tabela 3: Relação entre características histológicas da EHNA e consumo de calorias e macronutrientes.*(Continua)*

	Esteatose		<i>p valor</i>	Inflamação Lobular		<i>p valor</i>
	5% a 66% (20)	> 66% (13)		< 2 focos (23)	2 – 4 focos (10)	
Calorias (kcal)	2.508,1 + 897,5	2358,5 + 578,2	0,565	2.456,8 + 810,1	2.431,7 + 749,3	0,932
Caloria (kcal/kg de peso)	31,9 + 15,0	27,1 + 8,5	0,254	31,6 + 13,9	26,4 + 9,92	0,242
CHO (kcal)	1311,4 (1.113,9 – 1.679,6)	1226,4 (980,5 – 1527,9)	0,397	1233,4 (1.036,6 – 1.498,2)	1444,0 (1.112,2 – 1.662,4)	0,445
CHO (%)	56,2 + 7,7	52,8 + 6,9	0,198	53,8 + 5,76	57,1 + 10,4	0,370
PTN (kcal)	368,0 + 92,9	381,3 + 90,1	0,686	382,8 + 97,9	351,3 + 70,6	0,309
PTN (g/kg de peso)	0,7 + 0,1	0,6 + 0,1	0,363	0,71 + 0,15	0,61 + 0,12	0,060
PTN (%)	14,3 (12,8 – 17,6)	15,9 (14,6 – 19,1)	0,238	15,7 (13,8 – 19,5)	14,1 (13,5 – 16,0)	0,281
LIP (kcal)	702,33 + 300,6	746,2 + 261,0	0,660	763,1 + 289,2	619,6 + 250,7	0,165
LIP (%)	28,1 + 5,5	30,0 + 5,6	0,342	29,6 + 5,03	27,3 + 6,71	0,350

FONTE: dados da pesquisa (2017)

NOTA: Variáveis contínuas são dadas como mediana e intervalo interquartil P25 – P75 (entre parênteses) ou média e desvio-padrão. As comparações entre grupos foram realizadas com o Teste T independente complementado pelo teste de Levene e U Mann Whitney. Valor de *p* considerado significativo $\leq 0,05$.

Abreviaturas: kcal, quilocaloria; %, porcentagem; g/kg de peso, grama por kilograma de peso; CHO, carboidrato; PTN, proteína; LIP, lipídio.

Tabela 3 - Relação entre características histológicas da EHNA e consumo de calorias e macronutrientes.*(Conclusão)*

	Balonização		<i>p</i> <i>valor</i>	Fibrose		<i>p</i> <i>valor</i>
	Poucas células (16)	Muitas células (17)		Ausência (15)	Presença (18)	
Calorias (kcal)	2.488,9 + 751,9	2.411,8 + 827,9	0,781	2.254,6 + 733,0	2.611,4 + 801,8	0,192
Caloria (kcal/kg de peso)	28,3 + 9,37	31,6 + 15,7	0,469	26,8 + 9,09	32,6 + 15,2	0,185
CHO (kcal)	1363,2 (1.029,9 – 1.553,7)	1151,6 (1.092,7 – 1.1151,6)	0,460	1112,2 (928,1 – 1.433,8)	1368,3 (1.1151,6 – 1.662,4)	0,068
CHO (%)	55,8 + 8,81	53,9 + 6,13	0,489	53,5 + 6,17	55,9 + 8,46	0,357
PTN (kcal)	391,4 + 81,8	356,2 + 97,4	0,269	359,9 + 89,8	384,3 + 92,3	0,449
PTN (g/kg de peso)	0,64 + 0,13	0,71 + 0,16	0,168	0,67 + 0,08	0,69 + 0,19	0,665
PTN (%)	15,3 (13,6 – 18,5)	15,7 (13,5 – 18,3)	0,957	15,7 (14,3 – 18,8)	14,3 (13,5 – 18,3)	0,376
LIP (kcal)	681,6 + 242,1	755,3 + 318,7	0,459	700,7 + 283,2	735,3 + 288,6	0,731
LIP (%)	28,0 + 5,71	29,7 + 5,50	0,384	29,4 + 5,32	28,4 + 5,91	0,596

FONTE: dados da pesquisa (2017)

NOTA: Variáveis contínuas são dadas como mediana e intervalo interquartil P25 – P75 (entre parênteses) ou média e desvio-padrão. As comparações entre grupos foram realizadas com o Teste T independente complementado pelo teste de Levene e U Mann Whitney. Valor de p considerado significativo $\leq 0,05$.

Abreviaturas: kcal, quilocaloria; %, porcentagem; g/kg de peso, grama por kilograma de peso; CHO, carboidrato; PTN, proteína; LIP, lipídio.

De acordo com um estudo retrospectivo, ao avaliarem a ingestão alimentar de 74 indivíduos com DHGNA, obesos grau III submetidos à cirurgia bariátrica, observaram que 90% tinham algum grau de esteatose, sendo que em 27% era grau moderada ou severa. Os resultados mostraram que o maior consumo de carboidratos se associou com maior grau de inflamação, por outro lado, o maior consumo de gorduras foi relacionado a um menor grau de inflamação. Eles concluíram que as dietas recomendadas até o presente momento, ou seja, priorizando o consumo de carboidratos, podem não ser as ideais para este grupo de pacientes (SOLGA et al., 2004).

Dessa forma, é possível que as alterações alimentares possam ser decisivas na instalação da EHNA, mas que outros fatores, como estresse oxidativo, por exemplo, tenham impacto na progressão da doença.

6.1 ARTIGO ORIGINAL

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ Não houve associação entre o consumo alimentar dos pacientes com as características histológicas da doença;
- ✓ Não houve associação entre o gênero e a idade dos participantes com a CATd;
- ✓ Em síntese, houve maior prevalência de pacientes com resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e síndrome metabólica, o que é pertinente na avaliação de portadores de DHGNA. Porém não houve associação das comorbidades com a CATd.
- ✓ O estilo de vida, como a prática de atividade física, consumo de bebidas alcoólicas e tabaco e uso de suplementos polivitamínicos, não foram associados à CATd.
- ✓ Os valores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal foram parecidos entre os grupos com menor ou maior CATd.
- ✓ Em relação aos laudos histológicos, observou-se maior prevalência de esteatose entre 34% a 66% dos hepatócitos, inflamação lobular em menor que dois focos, balonização em muitos números de células e fibrose nas regiões perisinusoidal, portal ou periportal. Ao associar a relação da gravidade da doença com a CATd, notou-se uma menor balonização naqueles que possuíam maior CATd. Mostrando uma possível relação da ação dos antioxidantes no indicador de inflamação aguda. Porém, ainda são necessárias novas investigações, inclusive com capacidade antioxidante do soro, afim de fortalecer os achados aqui descritos. Estudos longitudinais também permitirão inferir a natureza temporal, além de verificar a causalidade das associações.
- ✓ Salienta-se que se comprovada o potencial da CATd na melhora da gravidade da EHNA, o consumo de uma alimentação equilibrada, rica em antioxidantes aliada ao tratamento multidisciplinar melhorará o prognóstico da doença.

8. LIMITAÇÕES

O presente trabalho possui limitações como a impossibilidade de avaliar a capacidade antioxidante total do soro afim de realizar uma comparação com a capacidade antioxidante total da dieta e a gravidade da doença. No entanto, na prática clínica normalmente não se utiliza o controle dessa variável durante o tratamento, tornando este trabalho próximo da realidade. Além disso, nosso protocolo também não utilizou um questionário quantitativo de frequência alimentar recomendado para pacientes com doenças hepáticas.

9. CONCLUSÃO

Uma associação inversa entre os valores de CATd e balonização hepatocelular em pacientes com EHNA, sugerindo um possível papel de ingestão dietética de antioxidantes na homeostase dos hepatócitos. Comprovada o potencial da CATd na melhora da gravidade da EHNA, o prognóstico da doença será melhor com consumo de uma alimentação equilibrada, rica em antioxidantes aliada ao tratamento multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, L. A. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. **Journal of hepatology**, v. 42, n. 1, p. 132-138, Jan. 2005.
- ADAMS, L. A.; TALWALKAR, J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 40, p. S34-S38, Mar. 2006.
- AGUIAR, A. O.; OLIVEIRA, B. B. R.; CARNIB, L. P. A. Efeito dos antioxidantes, vitamina C e selênio em pacientes queimados: uma revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Queimad.**, v. 13, n. 2. Apr., 2014.
- AGUDO, A. et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). **Am J Clin. Nutr.**, v. 85, p. 1634–1642, 2007.
- ALBERTI, K. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHL and Blood Institute; AHA; WHF; IAS; and IA for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.
- AMATO, M. C. et al. Visceral adiposity index. **Diabetes care**, v. 33, n. 4, p. 920-922, 2010.
- ANDERSON, N.; BORLAK, J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. **Pharmacological reviews**. v.60, n. 3, p. 311-57, Sep. 2008.
- ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutation Research**, Amsterdam, v.350, n.1, p.103-108, 1996.
- ANGULO, P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. **Hepatology**. v. 53, n. 6, p. 1792–1794, Jun. 2011.
- ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **New England Journal of Medicine**. v. 346, n. 16, p. 1221-1231, Apr. 2002.
- ANGULO, P. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 846-854, Apr. 2007.
- ANGULO, P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**. v. 30, n. 6, p. 1356-1362, Dec. 1999.
- ASTLEY, S. B. et al. Evidence that dietary supplementation with carotenoids and carotenoid-rich foods modulates the DNA damage: repair balance in human lymphocytes. **Br J Nutr**. 2004, 91: 63-72.
- BACON, B. R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, v. 107, n. 4, p. 1103-1109, 1994.

BALY, D. L.; SCHEIDEMAN, J. S.; GARVIA-WELSH, A. L. Effect of manganese deficiency on insulin binding, glucose transport and metabolism in rat adipocytes. **J. Nutr.**, v. 120, n. 9, p. 1075-1079. 1990.

BARBER, A. D.; HARRIS, S. R. Oxygen free radicals and oxidants: a review. **Am Pharm.**, v. 34, p. 26-35. 1994.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BAUR, J. A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006, 444: 337-342.

BELLENTANI, S., SCAGLIONI, F., MARINO, M., BEDOGNI, G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Digestive diseases**, v. 28, n. 1, p. 155-161, May. 2010.

BIODYNAMICS CORPORATION. **BIA 450 bioimpedance analyzer**: manual Disponível em: <http://www.biodyncorp.com/product/450/450.html> . Acesso em: 22 Jul. 2017.

BORGES, D. R. Testes hepáticos e testes de função hepática. **Gastroenterologia e Hepatologia: diagnóstico e tratamento**. Mincis M, 2ª. Edição. São Paulo: Lemos editorial; p. 565-585. 1998.

BRAVO, S. et al. Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**,v. 38, n. 6, p. 681-8. 2013.

BRIGHENTI, F. et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. **Br J Nutr.**,v. 93, p. 619–625, 2005

BROWNING, J. D. SZCZEPANIAK, L. S.; DOBBINS, R., HORTON, J. D., COHEN, J. C et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1387-1395, 2004.

BRUM, D. G. et al. Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v. 72, n. 2, Jan. 2014.

BRUNT, E. M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **The American journal of gastroenterology**, v. 94, n. 9, p. 2467-2474, Apr. 1999.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. In: **Seminars in liver disease**, p. 003-016. 2001.

BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. In: **Seminars in liver disease**. New York, USA., p. 3-20. 2004.

BUETTNER, G. R. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 300, n. 2, p. 535-543, 1993.

BUGIANESI, E.; MCCULLOUGH, A. J.; MARCHESINI, G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. **Hepatology**, v. 42, n. 5, p. 987-1000, Oct. 2005.

CAVE, M. et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 474-481, Feb. 2010.

CARLSEN, M. H. et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. **Nutrition Journal**, v. 9, n.3. 2010.

CARVALHANA, S.; MACHADO, M. V.; CORTEZ-PINTO, H. Improving dietary patterns in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. v. 15, n. 5, p. 468-73. Sep. 2012.

CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005–2023, 2012.

CHARLTON, M. et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 35, n. 4, p. 898-904, Apr. 2002.

CHAO, J. C. J. et al. Effects of β -carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. **Journal of Nutrition Biochemistry**, v. 13, p. 427-434. 2002.

CHOLANKERIL, G. et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. **World journal of hepatology**, v. 9, n. 11, p. 533, 2017.

CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 40, p. S5-S10, Mar. 2006.

CORADIN, L. Fontes brasileiras de carotenóides: tabela brasileira de composição de carotenóides em alimentos. **Ministério do Meio Ambiente**, Departamento de Conservação da Biodiversidade, 2008.

COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Annals of Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 33-7. 2011.

CRUZ, T. et al. O Fígado e a Síndrome Metabólica. In: **GODOY-MATOS, A. F. de. Síndrome Metabólica**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, p. 259 – 276, 2005.

DAM-LARSEN, S. et al. Final results of a longterm, clinical followup in fatty liver patients. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 44, n. 10, p. 1236-1243, Sep. 2009.

DAVIS, C.; MCMURRY, K.; MCMURRY, Ms. **American Heart Association 2010 Dietary Guidelines**, Jan. 2009.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Steatohepatitis: A tale of two 'hits'? **Gastroenterology**, n. 114, p. 842-845, Apr. 1998.

DIEHL, A. M.; GOODMAN, Z.; ISHAK, K. G. Alcohollike liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. **Gastroenterology**, v. 95, n. 4, p. 1056-1062, 1988.

DRAGSTED, L. O. et al. The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 79, p. 1060-1072. 2004.

DONNELLY, K. L. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 5, p. 1343-1351, May. 2005.

DUVNJAK, M. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**. v. 13, n. 34, p. 4539, Sep. 2007.

ELIADES, M.; SPYROU, E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 6, p. 1718, 2015.

ELIADES, M. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 38, n. 3, p. 246-254, Jun. 2013.

ERHARDT, A. et al. Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). **European journal of medical research**, v. 16, n. 2, p. 76, 2011.

EXPERT PANEL ON DETECTION, E. 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**, v. 285, n. 19, p. 2486, 2001.

FALCK-YTTER, Y. et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. **Seminars in liver disease.**, v. 21, n. 01, p. 17-26. 2001.

FAN, J. G.; CAO, H. X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 28, n. S4, p. 81-87, 2013.

FELDSTEIN, A. E. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. **SeminLiverDis**, v. 30, n. 4, p. 391-401. 2010.

FERRARI, C. K. B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. **J. Cell Mol Biol**. v. 7, n. 1, p. 1-15. 2008.

FERREIRA, A. L. A; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**. v. 43, n. 1, p. 61-68. 1997.

FERRARI, C. K. B. Capacidade antioxidante total (CAT) em estudos clínicos, experimentais e nutricionais. **J. Health Sci Inst.**, v. 28, n. 4, p. 307-310. 2010.

FISBERG, R. M. et al. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. São Paulo: Manole; 2005. p. 1-31.

FISBERG, R. M. et al. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. **Rev Saúde Pública**. v. 42, n. 3, p. 550-4. 2008.

FLOEGEL, A. et al. Development and validation of an algorithm to establish a total antioxidant capacity database of the US diet. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 61, n. 6, p. 600-623, 2010.

FONG, D. G.; et al. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. **Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 3–10. 2000.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVI, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. **Clin. Chem.**,v. 18, p. 499-502.1972.

GOLDFARB, A. H. Antioxidants: Role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. **Med. Sci. Sports Exerc**. v. 25, p. 232-236. 1993.

GREEN, R. M.; FLAMM, S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. **Gastroenterology**, v. 123, n. 4, p. 1367-84. 2002.

HAFLIDADOTTIR, S. et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. **BMC gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 166, Jul. 2014.

HALLIWELL, B.; RAFTER, J.; JENNER, A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, n. 1, p. 268S-276S. Jan., 2005.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: a personal view. **Nutrition Reviews**, New York, v.52, n.8, p.253-265, 1994.

HALVORSEN, B. L. et al. Content of redox-active compounds (antioxidants) in foods consumed in the United States. **Am J Clin Nutr.**,v. 84, p. 95–135. 2006.

HALVORSEN, B. L. et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. **J. Nutr.**, v. 132. p. 461-471. 2002.

HAUN, D. R.; PITANGA, F. J. G. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. **Revistada Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 705-711, Jul. 2009.

HAQUE M, SANYAL AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. v. 16, n. 5, p. 709-31. 2002.

HONARBAKHS, S.; SCHACHTER, M. Vitamins and cardiovascular disease. **Br. J. Nutr.**, v, 108, n. 8, p. 1113-1131. 2009.

HUI, J. M. et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, n. 2, p. 420-427, Aug. 2003.

HYPPONEN, E. et al. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor 1 and metabolic syndrome at age 45y: a cross-sectional study in the 1958 British birth cohort. **Diabetes**, v. 57, n. 2, p. 298-305, Feb. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de orçamentos Familiares. **Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. **Washington (DC): National Academy Press**. 2000.

JEONG, W. S.; JUN, M.; KONG, A. N. Nrf2: a potential molecular target for cancer chemoprevention by natural compounds. *Antioxid Redox Signal*, v. 8, p. 99-106, 2006.

KALIA, H. S.; GAGLIO, P. J. The prevalence and pathobiology of nonalcoholic fatty liver. Disease in Patients of Different Races or Ethnicities. **Clinical Liver Disease**, v. 20, n. 2, p. 215-224. May., 2016.

KARNIKOWSKI, M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. **Med J.**, v. 125, n. 6, p. 333-7. 2007

KENSLER, T. W.; WAKABAYASHI, N.; BISWAL, S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, v. 47, p. 89-116, 2007.

KLEINER, D. E. et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Hepatology**. v. 45, p. 1313-1321. 2005

KLEINER, D. E.; MAKHLOUF, H. R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. **Clinics in Liver Disease**. v. 20, n. 2, p. 293-312, 2016.

KOURY, J. C.; OLIVEIRA, C. F.; DONANGELO, C. M. Associação da concentração plasmática de cobre com metaloproteínas cobre-dependentes em atletas de elite. **Revista Brasileira Medicina do Esporte**, v. 13, n. 4. Jul., 2007.

KRAUSE, M. V.; MAHAN, L. K. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 11º ed. São Paulo: **Roca**. 2005.

LAVINE, J. E. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. **Jama**, v. 305, n. 16, p. 1659-1668. 2011.

LAZO, M.; CLARK, J. M. A epidemiologia da doença hepática gordurosa não alcoólica: uma perspectiva global. **Semin Liver Dis.** v. 28, n. 4, p. 339-350. 2008.

LEE, D. H. et al. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, n. 5, p. 1194-1200. 2004.

LEEVY, C. A study of 270 patients with biopsy fatty liver and review of the literature. **Medicine**, v. 41, p. 249-76. 1962.

LI, Y. et al. Serum and dietary antioxidant status is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in a study in Shanghai, China. **Asia Pac J Clin Nutr.** v. 22, n. 1, p. 60-68. 2013.

LUDWIG, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Clin Proc.** v. 55, p. 434-8. May. 1989.

MACHADO, M. V. et al. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 43, n. 1, p. 95-102, 2008.

MANCO, M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 27, p. 667-676. 2008.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.** v. 28, p. 412-419. 1985.

MENDEZ-SANCHEZ, N. et al. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Liver Int.** v. 27, p. 423-433, 2007

MILLER, H. E. et al. Antioxidant content of whole grain breakfast cereals, fruits and vegetables. **J. Am. Clin. Nutr.**, v. 19, p. 312S-319S. 2000.

MINCIS, M. Esteatose e Esteato-hepatite não-alcoólicas. **Gastroenterologia e Hepatologia.** 3ª ed., Lemos Editorial. p 717-722. 2002.

NIEDERAU, C. NAFLD AND NASH. **Hepatology.** p. 427-436. 2012.

NOBILI, V. et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. **Transl Res.**, v. 156, p. 229-234. 2010.

NOOROZI, M.; ANGERSON, W. J.; LEAN, M. E. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage in human lymphocytes. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 6, p. 1210-1218. 1998.

NOUREDDIN, M.; MATO, J. M.; LU, S. C. Nonalcoholic fatty liver disease: update pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. **Experimental biology and medicine.**, v. 240, n. 6, p. 809-820. Jun., 2015

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO). 2011.

O'BYRNE, D. J. et al. Comparison of the antioxidant effects of concord grape juice flavonoids alpha-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.76, n. 6, p. 1367-1374. Dec., 2002.

OKUBO, H. et al. Dietary total antioxidant capacity is related to glucose tolerance in older people: The Hertfordshire Cohort Study. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 24, n. 3, p. 301-308. Mar., 2014.

PADILHA, P. C. et al. Nutritional therapy in gestational diabetes. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 1, p. 95-105, 2010.

PALOZZA, P. et al. Antioxidant and prooxidant role of β -carotene in murine normal and tumor thymocytes: effects of oxygen partial pressure. **Free Rad Biol Med.**, v. 22, p. 1065-1073. 1997.

PANZIERA, F. B. et al. Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 1, p. 49-58, 2011.

PATEL, R. et al. Effect of dietary advanced Glycation end Products on Mouse Liver. **Plos One**. v. 7, n. 4, p. 35143, 2012.

PERINI, J. A. L.; STEVANATO, F. B.; SARGI, S. C.; et al. Ácidos graxos polinsaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086. 2010.

PITTAS, A. G.; LAU, J.; HU, F. B.; DAWSON-HUGHES, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 92, p. 2017–2029. 2007.

POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, Bern, v.67, n.5, p.289-297, 1997.

POWELL, E. E. et al. A história natural da esteatohepatite não-alcoólica: um estudo de acompanhamento de quarenta e dois pacientes por até 21 anos. **Hepatology**. v. 11, p. 74-80. 1990.

PRATT, D. S.; KAPLAN, M. M. Laboratory tests. In Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC. **Diseases of the Liver**. Lippincott - Raven, Philadelphia, 8ª edição, v. 1, p. 205-244. 1999.

PSALTOPOULOU, T. et al. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: The ATTICA study. **Nutr. Metab. Dis.**, v. 21, p. 561-567. 2011.

PUCHAU, B. et al. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. **Nutrition.**, v. 26, n. 5, p. 534-541, 2010.

PUCHAU, B. et al. Dietary total antioxidant capacity: a novel indicator of diet quality in healthy young adults. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 648-656, 2009.

RAFAELLI, R. A. et al. Influência da vitamina D nas doenças endócrino-metabólicas. **Ciênc Biol** v. 36, p. 333-334. 2015.

RAHIMI, R. S.; LANDAVERDE, C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: **Clinical Implications and Treatment. Nutrition in Clinical Practice**. v. 28, n. 1, p. 40-51, 2013.

RATZIU, V. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. **J Hepatol.**, v. 53, n. 2, p. 372-84. 2010.

RENZ, S. V.; GONZÁLEZ, D. H. F. Oxidação e antioxidantes. **Seminário de bioquímica do tecido animal**, no programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS. v. 10, n. 08, p. 2017, 2003.

REISCHE, D. W.; LILLARD, D. A.; EITENMILLER, R. R. Food Lipid Chemistry, **Nutrition and Biotechnology**; Akoh, CC, Min, DB, Eds. 2002.

RIBEIRO, A. C. et al. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. **Pontifícia Universidade Católica de Campinas**. 2006.

RICE-EVANS, C. Measurement of total antioxidant activity as a marker of antioxidant status in vivo: procedures and limitations. **Free Radic Res.**, v. 33, p. S59-S66. 2000.

ROSKAMS, T. et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. **Am J Pathol.**, v. 163, p. 1301-11. 2003.

SANYAL, A. J. et al. Pioglitazone, vitamina E ou placebo para a esteatohepatite não alcoólica. **N Engl J Med**, v. 362, p. 1675-1685. 2010.

SERAFINI, M.; DEL RIO, D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? **Redox Rep.**, v. 9, p. 145-152, 2004.

SEREJO, F. et al. Elastografia hepática transitoria, um método não-invasivo. **J port gastroenterol**. v. 14, n. 1, p. 8-14. 2007.

SHERLOCK, S. et al. Características Gerais das Hepatites crônicas e Hepatite crônica Auto-imune. **Doenças do Fígado e do Sistema Biliar. 11ª edição**. Guanabara Koogan, Rio de Jan. 2004.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 227-236. Abr., 2004.

SILVA, S. M. C. S.; MURA, J. D. T. Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia. 1º. Ed. São Paulo: **Editora Rocca**, v. 1, p. 1122. 2007.

SINGAL, A. K.; JAMPANA, S. C.; WEINMAN, S. A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. **Liver Int**, v. 31, p. 1432-1448. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq. bras. cardiol**, v. 84, n. 1, p. 3-28, 2005.

SÖDERBERG, C. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28 year followup. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 595–602. 2010.

SOLGA, S. et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. **Digestive diseases and sciences**, v. 49, n. 10, p. 1578-1583, 2004.

STAHL, W. et al. Bioavailability and metabolism. **Mol Aspects Med.**, v. 23, p. 39-100. 2002.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; HARING, H. U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. **Endocr Rev**, v. 29, n. 7, p. 939-960. 2008.

SYN, W. K. et al. Hedgehog-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and fibrogenic repair in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 137, n. 4, p. 1478-1488. e8, 2009.

TESORIERE, L. et al. Supplementation with cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 2, p. 391-395, 2004.

THE INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes (DRIs): recommended dietary allowances and adequate intakes, vitamins. 2011.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. **Hepatology**, v. 52, n. 5, p. 1836-1846, 2010.

TIIDUS, P. M.; BEHUNS, W. A.; MADERE, R. Effects of vitamin E status and exercise training on tissue lipid peroxidation based on two methods of assessment. **Nutr. Res.**, v. 13, p. S189-S193. 1993.

TINIAKOS, D. G.; VOS, M. B.; BRUNT, E. M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. **Annu Rev Pathol**, v. 5, p. 145-171. 2010.

TOSTES, R. A.; BANDARRA, E. P. Biopsia hepática em cães: relação entre qualidade da amostra e grau de conclusão do diagnóstico. **Arq. bras. med. vet. zootec**, v. 54, n. 5, p. 468-472, 2002.

VALTUENA, S. et al. Food selection based on total antioxidant capacity can modify antioxidant intake, systemic inflammation, and liver function without altering markers of oxidative stress. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 5, p. 1290-1297, 2008.

VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Alimentary pharmacology e therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 274-285, May. 2011.

WANG, Y.; CHUN, O. K.; SONG, W. O. Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: A review of human studies. *Nutrients.*, v. 5, p. 2969-3004. 2013.

WEILER-NORMANN, C.; HERKEL, J.; LOHSE, A. W. Mouse models of liver fibrosis. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, v. 45, n. 01, p. 43-50, 2007.

WILLETT, W. C. Nutritional epidemiology. 2 ed. Oxford: **Oxford University Press**; 1998.

WILLIAMS, C. D. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. **Gastroenterology**, v. 140, n. 1, p. 124-131, 2011.

WOOD, J. G. et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. **Nature**, v. 430, p. 686-689. 2004.

YASUTAKE, K. et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol.** v. 20, n. 7, p. 1756-67. 2014.

YU, T-W., ANDERSON, D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 379, n. 2, p. 201-210, 1997.

ZAFRANI, E. S. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. **Virchows Archiv**, v. 444, n. 1, p. 3-12, 2004.

ZAMIN, I.; DE MATTOS, A. A.; ZETTLER, C. G. Nonalcoholic steatohepatitis in nondiabetic obese patients. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 5, p. 303-307, Feb. 2002.

ZIVKOVIC, A. M.,; GERMAN, J. B.; SANYAL, A. J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. **Am J Clin Nutr.**v. 86, n. 2, p. 285-300. 2007.

ZHOU, Q. G. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. **Diabetes Metab Res Rev.** v. 24, p. 459-464. 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Efeitos da Intervenção Nutricional sobre o Perfil Nutricional, Inflamação e Saúde Intestinal de Pacientes Ambulatoriais com Doença Hepática”. Neste estudo pretendemos fazer uma avaliação sobre como está a sua alimentação, suas medidas corporais, seus exames de sangue e saúde do seu intestino. Além disso, você será sorteado para fazer parte de um grupo que será submetido a três meses de dieta ou de um grupo que receberá apenas orientações sobre alimentação, durante a espera pela consulta com o médico. Após três meses, você realizará novamente todas as avaliações, para sabermos os efeitos da dieta sobre todos os procedimentos realizados. Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): aplicação de questionários, avaliação das medidas corporais, exames de sangue, gás expirado, urina e fezes. Todas as avaliações serão realizadas em dois dias diferentes no Hospital Universitário da UFJF – HU, Unidade Dom Bosco.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este estudo apresenta risco mínimo para a sua saúde, isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler, etc. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro

que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20_____.

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Assinatura do (a) participante

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - UFJF
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA / CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF
JUIZ DE FORA (MG) - CEP: 36036-900
FONE: (32) 2102-3788 / E-MAIL: cep.propesq@ufjf.edu.br

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:
ENDEREÇO: Rua José Lourenço Kelmer s/n Campus Universitário Bairro São Pedro
JUIZ DE FORA (MG) - CEP: 36036-900
FONE: / E-MAIL:

APÊNDICE B – Ficha de Anamnese e dados cadastrais

Projeto DHGNA
FICHA DE ANAMNESE E DADOS CADASTRAIS

Entrevistador: _____

DATA: ____/____/____

DADOS PESSOAIS E SOCIÓ-DEMOGRÁFICOS

1. Nome:		
Prontuário:	Grupo:	
2. Idade:	3. Sexo ()	4. Estado civil:
5. Cor (opinião do entrevistador): () branca () parda (morena) () negra () amarela (oriental)		
6. Endereço: _____	Bairro: _____	CEP: _____
7. Telefone: Residencial: _____	Trabalho: _____	Celular: _____
8. Ocupação profissional atual: _____		
9. Escolaridade: () Ensino Fundamental completo () Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Médio Completo () Ensino Médio Incompleto () Superior Completo () Superior Incompleto		

HISTÓRIA CLÍNICA:

10. Diagnóstico Clínico: Esteatose () Esteato-Hepatite ()

11. IMAGEM

	____/____/____	
	____/____/____	
	____/____/____	

12. BIÓPSIA: ____/____/____

13. Co-morbidades:

- | | | | |
|------------------------|-----------|-----------|----------------|
| a. Diabetes | (0) Não | (1) Sim | (7) Não sabe |
| b. Doenças do coração | (0) Não | (1) Sim | (7) Não sabe |
| c. Pressão alta | (0) Não | (1) Sim | (7) Não sabe |
| d. Insuficiência Renal | (0) Não | (1) Sim | (7) Não sabe |
| e. Hepatite viral | (0) Não | (1) Sim | (7) Não sabe |

f. Doença na tireoide (0) Não (1) Sim (7) Não sabe

g. Outras doenças? _____

14. Você faz uso de medicamento ou de suplemento alimentar? (0) Não (1) Sim – Qual(is)?

(1) Anti-hipertensivo. Qual(is)? _____

(2) Hipoglicemiante oral. Qual (is)? _____

(3) Insulina. Qual (is)? _____

(4) Anti-depressivo. Qual (is)? _____

(5) Antibiótico Qual (is)? _____

(6) Dislipidêmicos Qual (is)? _____

(7) Suplemento Qual (is)? _____

15. Exames Bioquímicos:

Exame/Data	inicial	1° mês	2° mês	3° mês
AST/ALT				
γ GT/FA				
BT/BD				
AP/INR				
Prot/Alb				
Glicose				
Insulina				
HOMA IR				
CT/TG				
HDL/LDL				
Ferritina				

16. Apresenta Síndrome Metabólica?(0) Não (1) Sim

SM= presença de ≥ 3 dos critérios abaixo		(___/___/___)
Obesidade Abdominal	♂ : CA ≥ 90 cm / ♀ : CA ≥ 80 cm	sim () não ()
Hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dl	sim () não ()
HDL colesterol baixo	♂ : < 40 mg/dl / ♀ : < 50 mg/dl	sim () não ()
Pressão Arterial elevada/Hipertensão	PAS ≥ 130 mmHg / PAD ≥ 85 mmHg	sim () não ()
Glicemia de jejum elevada/Diabetes	≥ 100 mg/dl	sim () não ()

APÊNDICE C – Questionário de Avaliação Nutricional

DADOS SOBRE ESTILO DE VIDA

1. Você pratica alguma atividade física?

(0) Não (1) Sim. Se sim: Com que frequência? _____vezes/semana.

- Quanto tempo gasta praticando atividade física? _____horas

- Qual atividade? _____

2. Em média, quanto tempo por dia você gasta assistindo TV/no computador? _____ horas

3. Você fuma?

(0) Não (1) Sim. Se sim, há quanto tempo? _____Quantos cigarros fuma por dia? _____cigarros.

4. Você costuma consumir bebida alcoólica?

() diariamente () pelo menos 1 vez por semana () 2 a 3 vezes por semana

() 1 ou menos de uma vez por mês () 2 a 4 vezes por mês () nunca

5. Qual o tipo de bebida você bebe?

() Nenhuma () cerveja () vinhos () destilados (*whisky*, *vodka*, *licor*) () bebidas *ice*

6. Quantas doses contendo álcool você consome num dia típico quando você está bebendo?

() Nenhuma () 1 a 2 doses () 3 a 5 doses () 6 a 8 doses () 10 ou mais

DADOS SOBRE HÁBITOS E COMPORTAMENTO ALIMENTAR

7. Geralmente quantas refeições você faz por dia? _____

8. Com que frequência, em média, você faz as seguintes refeições?

Refeições	Todos os dias	6 a 5 dias/sem.	3 a 4 dias/sem.	1 a 2 dias/sem.	Nunca
Café da manhã					
Lanche/colação					
Almoço					
Lanche tarde					
Jantar					
Ceia					

9. Você geralmente mastiga bem os alimentos? (0) Não (1) Sim

10. Você costuma comer quando está assistindo TV? () Não () Todos os dias () 5 a 6 vezes/sem. () 3 a 4 vezes/sem. () 1 a 2 vezes/sem. () sim, mas raramente

11. Você tem o hábito de “beliscar” entre as refeições? (0) Não (1) Sim

12. Você tem o hábito de beber líquidos durante as refeições principais (almoço e jantar)? (0)
 Não (1) Sim. Se sim, o que você bebe mais frequentemente? _____.

13. Quantos copos de água você bebe por dia? _____ mL (*copo requeijão: 250mL; americano: 150 mL*)

14. Quantas pessoas moram com você e participam das refeições em casa? _____

15. Quantas garrafas de óleo foram consumidas no último mês em sua casa? _____

16. Quantos quilos de sal foram consumidos no último mês em sua casa? _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

	Inicial	1º Mês	2º Mês	3º Mês
Peso atual				
Altura				
IMC/Classificação				
Circ. Cintura				
Resistência				
Reatância				
% Gordura corporal				
% Massa magra				

APÊNDICE D – Artigo submetido

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

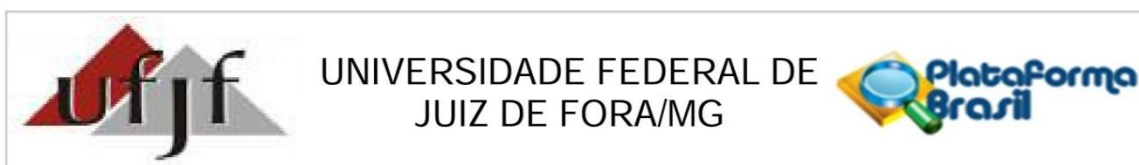
Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

Conteúdo restrito: o artigo encontra-se em fase de avaliação para a publicação em revista científica especializada.

ANEXO II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Humana



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da intervenção nutricional sobre o perfil nutricional, inflamação e saúde intestinal de pacientes ambulatoriais com doença hepática

Pesquisador: Ana Paula Boroni Moreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42359215.8.0000.5147

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.129.516

Data da Relatoria: 23/06/2015

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara e detalhada de forma objetiva. Descreve as bases científicas que justificam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo, considerando que os indivíduos não sofrerão qualquer dano ou sofrerão prejuízo pela participação ou pela negação de participação na pesquisa. Os benefícios esperados estão adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está em configuração adequada e há apresentação de declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável da instituição onde será

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N		
Bairro: SAO PEDRO		CEP: 36.036-900
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA	
Telefone: (32)2102-3788	Fax: (32)1102-3788	E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br