

## Avaliação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em portadores de doença arterial coronariana aterosclerótica



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-039>

### **Bruna Karas**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Amy Sakakibara**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Mariana Fonseca**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Jaqueline Meert Parlow**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Paola Gonçalves Moreira de Oliveira**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Francielle Nocera Viechineski**

Discente de medicina. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Gilberto Baroni**

Doutor em Ciências farmacêuticas. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

### **Mário Claudio Soares Sturzeneker**

Doutor em Ciências da Saúde. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

E-mail: [mcssturzeneker@gmail.com](mailto:mcssturzeneker@gmail.com)

### **RESUMO**

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um grande desafio da prática

médica atual, está associada com doenças metabólicas e cardiovasculares principalmente a doença arterial coronariana aterosclerótica. Sua prevalência estimada em 32,4%, vem aumentando progressivamente e apresenta variações geográficas, étnicas, entre gênero e idade. Objetivo: Estimar a prevalência da DHGNA em portadores de doença arterial coronariana aterosclerótica atendidos no ambulatório de cardiologia de hospital público da região sul do Brasil. Métodos: Estudo transversal, desenvolvido de janeiro a outubro de 2022, envolvendo 31 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, intervenção coronariana percutânea ou com histórico de infarto agudo do miocárdio. A presença de esteatose hepática foi avaliada pela ultrassonografia abdominal e graduada em leve, moderada ou acentuada. Resultados: A prevalência geral foi de 70,97%, 58,06% (leve) e 12,9% (moderada). Entre gêneros 77,78% (masculino) e 61,53% (feminino), entre etnias de 75% (brancos), 100% (negros) e 40% (pardos), relacionada a escolaridade 73,08% (ensino infantil/ fundamental), 50% (médio) e 100% (superior). Em indivíduos com peso normal de 66,67%, com sobrepeso 85,71% e em obesos 57,14%. Em praticantes de atividade física < moderada de 72% e moderada de 80%. Nos portadores de síndrome metabólica de 81,82%, 54,55% (leve) e 27,27% (moderado), em diabéticos de 70%, 50% (leve) e 20% (moderada). Conclusão: A DHGNA foi altamente prevalente, a associação com diabetes mellitus não aumentou a prevalência, diferentemente da presença da síndrome metabólica e sobrepeso, embora não se possa avaliar a significância desses dados, devido à pequena amostra de pacientes.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica, aterosclerose.

## **1 INTRODUÇÃO**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) foi descrita inicialmente em 1980 em obesos, sem histórico de consumo significativo de bebidas alcoólicas<sup>1</sup>.



Quatro décadas após, permanece como um grande desafio na prática médica, principalmente pela sua característica multifacetada, associação frequente com doenças metabólicas e cardiovasculares, fisiopatogenia complexa, que culminam com limitações, incluindo a ausência de um medicamento específico para o tratamento.

A associação frequente com os componentes da síndrome metabólica tem motivado sua descrição como uma manifestação hepática dessa síndrome.

De forma similar, relaciona-se com comorbidades como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e doenças cardiovasculares (DCV), principalmente com a doença arterial coronariana (DAC) aterosclerótica<sup>2,3</sup>.

Assim como outras doenças hepáticas crônicas, a DHGNA pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, entretanto, as causas mais frequentes de complicações são as DCV<sup>4</sup>.

A DHGNA é definida pela presença de esteatose evidenciada por método de imagem ou histologia e ausência de causas secundárias de acúmulo lipídico intra-hepatocitário, como consumo significativo de bebidas alcoólicas, uso prolongado de medicação com potencial esteatogênico ou distúrbios hereditários monogênicos.

Ela pode ser categorizada histologicamente em fígado gorduroso não alcoólico ou esteato-hepatite não alcoólica.

Ambas são definidas pela presença de  $\geq 5\%$  de esteatose, a primeira sem evidência de lesão hepatocelular, enquanto na segunda há inflamação com lesão de hepatócitos na forma de balonização, com ou sem fibrose<sup>5</sup>.

Apresenta espectro histológico amplo que varia desde esteatose isolada, esteatohepatite, fibrose avançada e cirrose<sup>6</sup>.

A resistência à insulina é o elemento chave da sua fisiopatogenia, determinando o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, o que desencadeia o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e a resposta inflamatória, que ocasionam a lesão, morte celular e substituição fibrótica<sup>7</sup>.

A maior parte dos pacientes com DHGNA é assintomática no momento do diagnóstico. O aumento dos níveis séricos de aminotransferases são anormalidades mais comuns, contudo, apenas 2,8% a 5,4% dos casos de esteatose sem causa identificável apresentam essa anormalidade<sup>8</sup>.

Métodos de imagem não invasivos, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem identificar esteatose hepática.

A biópsia é o padrão ouro para avaliar o estágio e o grau de lesão hepática, entretanto, é um exame invasivo e deve ser usado apenas nos casos em que a etiologia não pode ser definida por outros métodos ou quando há risco elevado de esteatohepatite ou fibrose avançada<sup>9</sup>.



Não há tratamento farmacológico específico adequadamente definido para a DHGNA, até o momento nenhum fármaco foi aprovado pelos órgãos reguladores europeus e norte-americanos para esse fim<sup>10</sup>.

Nos casos de esteatohepatite não alcoólica (EHNA) comprovada por biópsia, a pioglitazona e a vitamina E podem ser consideradas em não diabéticos e a pioglitazona em diabéticos<sup>5</sup>.

O tratamento baseia-se nas mudanças de hábitos de vida, como dieta adequada e exercícios físicos, objetivando o controle de peso corporal e metabólico, além do tratamento das doenças associadas, como obesidade, DM2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>10</sup>.

Em estudo de coorte prospectivo houve melhora da EHNA naqueles que obtiveram pelo menos 5% de perda de peso, sendo mais significativa nos indivíduos que perderam 10% ou mais do peso corporal<sup>11</sup>.

Além da resistência insulínica considerada o distúrbio mais importante relacionado à fisiopatogenia da DHGNA, o sistema renina-angiotensina tem papel importante nesse contexto e o seu bloqueio por meio de inibidores do receptor AT1 da angiotensina 2, bem como via inibição da enzima conversora da angiotensina culminou com melhora histológica em modelo experimental de DHGNA, o que sugere benefício potencial de ambas as classes em pacientes portadores de DHGNA e HAS<sup>12,13</sup>.

A DHGNA tem sido frequente e significativamente relacionada de diferentes formas com as DCV, independentemente dos fatores de risco clássicos, bem como da síndrome metabólica.

Entretanto, seu verdadeiro papel nesse contexto permanece mal elucidado<sup>14</sup>. Características comuns à fisiopatogenia de ambas apontam para um número significativo de potenciais ligações entre elas<sup>15</sup>.

O fenótipo de dislipidemia aterogênica, caracterizado por hipertrigliceridemia, HDL baixo e LDL pequenas e densas, foi significativamente associado à DHGNA, independente de vários fatores de risco metabólicos<sup>16</sup>.

A disfunção endotelial, manifestação precoce da doença aterosclerótica, foi observada nos portadores de DHGNA<sup>11</sup>. A liberação de citocinas pró-inflamatórias relacionada ao processo inflamatório associado à DHGNA pode ter influência no processo aterogênico<sup>15</sup>.

A associação significativa e independente de DHGNA e DCV subclínica tem sido amplamente descrita em estudos transversais sendo reforçada em revisão sistemática e metanálise<sup>17</sup>.

Assim como, tem sido relacionada com eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Em metanálise que selecionou estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, o risco de desenvolver um desfecho cardiovascular combinado (morte cardiovascular e evento cardiovascular não fatal) foi 64% maior em indivíduos com a DHGNA<sup>4</sup>.



A prevalência mundial da DHGNA foi anteriormente estimada em 25,24%, contudo, tem aumentado progressivamente, sendo atualmente estimada em 32,4%<sup>18,3</sup> e estima-se um aumento adicional de 25% até 2030<sup>19</sup>.

Observa-se grande heterogeneidade dos dados relacionados à prevalência, conforme a região analisada, sendo maior no Oriente Médio e América do Sul e menor na África.

Essa variação geográfica reflete diferenças conhecidas na incidência e gravidade da doença entre diferentes grupos étnicos, sendo aventada a possibilidade da existência de algum fator protetor na etnia negra e, inversamente, uma predisposição em hispânicos<sup>20</sup>.

Uma maior prevalência no sexo masculino e o aumento da prevalência relacionado à idade tem sido reportada, todavia, há um número limitado de estudos envolvendo indivíduos com mais de 70 anos<sup>3</sup>.

Levando-se em conta a importância da aparente relação entre a DHGNA e a DAC aterosclerótica, a escassez de dados na literatura a respeito da prevalência da DHGNA em portadores de DAC aterosclerótica, bem como a inexistência de dados relacionados à população da região Sul do Brasil nesse contexto, realizou-se o presente estudo para avaliar essa prevalência na população atendida em ambulatório de hospital público de um município do estado do Paraná, região sul do Brasil.

## 2 OBJETIVOS

Estimar a prevalência da DHGNA em portadores de DAC aterosclerótica atendidos no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais da Universidade Estadual de Ponta Grossa (HU-UEPG).

## 3 METODOLOGIA

Estudo transversal, desenvolvido de janeiro a outubro de 2022, que envolveu parte da população alocada no estudo SURF CHD (Survey of Risk Factors in Coronary Heart Disease) com histórico de DAC aterosclerótica significativa documentada.

Foram considerados elegíveis os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, intervenção coronariana percutânea ou com histórico prévio de infarto agudo do miocárdio.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa em 24 de janeiro de 2022 (parecer N° 5.209.153).

Todos os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram submetidos ao ultrassom de abdome superior para avaliar a presença de esteatose hepática.



O diagnóstico da DHGNA foi baseado na presença de esteatose hepática evidenciada pelo método, na ausência de consumo significativo de bebidas alcoólicas, uso prolongado de medicamentos esteatogênicos, entre outras causas secundárias de esteatose.

Os exames ultrassonográficos foram realizados por um médico radiologista certificado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Conselho Federal de Medicina, em aparelho SAMSUNG, modelo HS50, transdutor convexo com frequência de 4,0 MHz.

Imagens padronizadas nos planos axial e sagital dos lobos esquerdo e direito foram adquiridas, totalizando 4 imagens por paciente.

O diagnóstico e a graduação da esteatose hepática foram baseados no achado de aumento da ecogenicidade hepática subjetiva ou em comparação ao rim direito, sendo estratificado em 3 graus.

Grau I (leve): aumento da ecogenicidade hepática com visualização normal dos ramos vasculares intra-hepáticos e da face diafragmática; grau II (moderado): aumento da ecogenicidade hepática com atenuação do feixe acústico posterior e indefinição parcial dos ramos vasculares intra-hepáticos e da face diafragmática; grau III (acentuado): aumento da ecogenicidade hepática com atenuação do feixe acústico posterior e indefinição completa da face diafragmática<sup>21,22</sup>.

A prevalência foi expressa em percentual, avaliada de forma geral, por gênero, idade, etnia, escolaridade, grau de obesidade, conforme a atividade física, em portadores ou não de síndrome metabólica, em diabéticos e não diabéticos.

Para o diagnóstico da síndrome metabólica foram utilizados os critérios definidos pelo “Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity”, sendo necessária a presença de circunferência abdominal aumentada ( $\geq 88$  cm para mulher e  $\geq 102$  cm para homem) como condição fundamental e mais dois componentes entre os citados a seguir: triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL, HDL  $< 40$  mg/L para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres, níveis tensionais sistólicos  $\geq 130$  mmHg e ou diastólicos  $\geq 85$  mmHg ou HAS em tratamento, glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ou diabetes<sup>23</sup>.

A atividade física foi classificada em menos que moderada, moderada e mais que moderada, sendo considerada moderada quando realizada por 30 minutos, três a cinco vezes por semana.

## 4 RESULTADOS

Foram incluídos 31 pacientes, a maior parte homens (58,06%), contrapondo com 41,94% de mulheres.



A média de idade foi de 66,93 anos, o mais novo com 45 anos e o mais velho com 90 anos, com categorização em faixas etárias, <65 anos (25,8%), 65 a 69 anos (25,8%), 70 a 74 anos (32,26%), 75 a 79 anos (3,23%) e 80 anos ou mais (12,9%).

Os participantes foram na maioria brancos (77,42%), além de negros (6,45%) e pardos (16,13%) e compreenderam principalmente a escolaridade infantil e fundamental (83,87%), seguida do ensino médio completo (12,9%) e superior completo (3,23%).

Com relação aos hábitos de vida, todos eram não etilistas, sendo 5 ex-etilistas, e a maioria não tabagista (74,19%). A atividade física estimada como menos que moderada em 80,65%, moderada em 16,13% e a mais que moderada em apenas 3,23% dos pacientes.

Em se tratando da presença de síndrome metabólica, a maioria (64,52%) não preencheu os critérios. De forma semelhante, 67,74% não eram diabéticos. O sobrepeso foi observado em 45,16% da amostra, 29,03% tinham índice de massa corporal (IMC) dentro da normalidade, enquanto oito pacientes eram obesos, 22,58% grau 1 e 3,23% grau 3 (tabela I).

A prevalência geral da DHGNA na população do estudo foi de 70,97% (22 pacientes), 58,06% (18 pacientes) com esteatose leve, 12,9%% (4 pacientes) com esteatose moderada, nenhum com esteatose grave e 29,03 não apresentaram esteatose (9 pacientes) (figura I).

A prevalência por gênero foi de 77,78% (14 pacientes) no sexo masculino e 61,53% (8 pacientes) no feminino.

Em relação a etnia, dezoito pacientes brancos (75%), dois negros (100%) e dois pardos (40%). Quanto à escolaridade, dezenove completaram o ensino infantil/ fundamental (73,08%), dois o médio (50%) e um o superior (100%) (figura II).

A DHGNA não foi evidenciada em dois pacientes <65 anos, um de 65 a 69 anos, três de 70 a 74 anos, um de 75 a 79 anos e dois com 80 anos ou mais.

Observou-se a DHGNA em oito pacientes com <65 anos, sete com 65 a 69 anos, sete com 70 a 74 anos, nenhum com 75 a 79 anos e dois com 80 anos ou mais.

A DHGNA foi observada em seis pacientes (66,67%) com IMC normal, doze (85,71%) com sobrepeso e quatro (57,14%) com obesidade grau 1.

Três pacientes (33,33%) com peso dentro da normalidade, dois (14,29%) com sobrepeso, três (42,86%) com obesidade grau 1 e um (100%) com obesidade grau 3 não apresentaram DHGNA.

Entre os pacientes com DHGNA, dezoito (72%) praticavam atividade física menor que moderada e quatro (80%) moderada.

Sete pacientes (28%) sem o diagnóstico de DHGNA realizavam atividade física menor que moderada, um (20%) moderada e um (100%) mais que moderada (figura III).

Levando-se em conta a presença ou a ausência da síndrome metabólica e do DM2, a prevalência da DHGNA foi dividida em geral, ausente, leve, moderada e grave.



Nos pacientes com síndrome metabólica, dois indivíduos (18,18%) não apresentaram a DHGNA e nove (81,82%) apresentaram a doença, seis com grau leve (54,55%) e três com moderado (27,27%).

Entre os pacientes sem o diagnóstico da síndrome metabólica, a prevalência foi de 65% (treze pacientes), 60% com grau leve (12 pacientes) e 5% moderado (1 paciente).

Nos portadores de DM2, a DHGNA não foi observada em três pacientes (30%) e foi observada em sete pacientes (70%), sendo em grau leve em cinco (50%) e moderado em dois (20%).

Naqueles sem DM2, quinze (71,43%) apresentaram a DHGNA, treze em grau leve (61,9%) e dois em moderado (9,52%) (figura IV).

## 5 DISCUSSÃO

A associação frequente e significativa entre a DHGNA e as DCV, principalmente a DAC aterosclerótica, tem reforçado a hipótese que a doença hepática seja pelo menos um marcador de risco para as DCV<sup>24</sup>.

As características comuns relacionadas à fisiopatogenia de ambas indicam um número significativo de potenciais ligações entre elas, porém, essa relação permanece ainda sem a devida elucidação<sup>15,14</sup>.

Em revisão sistemática que selecionou 27 estudos observacionais e de coorte, a DHGNA foi associada com o aumento da espessura mediointimal carotídea, a calcificação coronariana, a disfunção endotelial e a rigidez arterial, demonstrando a associação significativa da DHGNA com aterosclerose subclínica, independentemente dos fatores de risco tradicionais e síndrome metabólica<sup>25</sup>.

Em indivíduos com suspeita de coronariopatia submetidos à angiotomografia de artérias coronarianas, a presença de núcleo lipídico aumentado e remodelamento positivo em placas de ateroma, considerados parâmetros de vulnerabilidade, foi significativamente maior nos portadores de DHGNA independente do gênero, idade, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, IMC, HAS, intolerância à glicose de jejum, diabetes e dislipidemia<sup>26</sup>.

No presente estudo, a DHGNA foi observada em 22 pacientes (70,97%), caracterizando uma alta prevalência nessa população.

Prevalência significativa, porém, menor foi reportada em subgrupo com DAC grave sem oclusão total (54,5%) e em 100% daqueles com oclusão total, em estudo desenvolvido com 800 pacientes com suspeita de DAC obstrutiva.

Entretanto, os portadores de oclusão total representaram 5,5% da amostra (24 pacientes) e o diagnóstico de DAC foi estabelecido por meio de angiotomografia<sup>27</sup>.



A alta prevalência foi também reportada em outro estudo, envolvendo 170 indivíduos com DAC documentada, caracterizada por estenose de uma das artérias coronárias principais ou seus ramos, sendo a prevalência de DHGNA estimada em 47%.

De forma semelhante ao presente estudo, o diagnóstico da DHGNA foi realizado por ultrassonografia, porém, foram excluídos os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica<sup>28</sup>, que representam 45,16% da nossa amostra.

Uma prevalência menor (39,1%) foi observada em estudo que classificou como severa a DAC de três vasos independente do grau de obstrução ou pelo menos um vaso com lesão de 70%.

Entretanto, esse estudo foi realizado em região com etnia específica e utilizou critérios próprios de severidade da DAC<sup>29</sup>.

Em relação a prevalência conforme a severidade da DHGNA, foram observados dezoito pacientes com esteatose grau leve (58,06%) e quatro pacientes com grau moderado (12,9%).

Observa-se o predomínio do grau leve e ausência do grau severo de esteatose na população do estudo vigente, achado semelhante ao evidenciado em estudo previamente citado, com 63 e 17 pacientes com graus leve (37,06%) e moderado (10%)<sup>28</sup>.

Há uma grande heterogeneidade dos dados em relação à prevalência da DHGNA, variando de acordo região, gênero, etnia, com tendência a uma maior prevalência em indivíduos com o avançar da idade, do sexo masculino e hispânicos<sup>20,3</sup>.

No presente estudo, a prevalência seguiu essa tendência em relação ao gênero, com quatorze indivíduos do sexo masculino (77,78%) e apenas oito mulheres (61,53%).

A maior parte da amostra estudada foi de etnia branca (24 pacientes), com uma prevalência de DHGNA de 75% (dezoito pacientes), dois negros e dois pardos, com prevalência de 100% e 40%, respectivamente em ambas as etnias.

Contudo, o percentual de negros e pardos da amostra foi baixo, 6,45% e 16,13% respectivamente, o que compromete a interpretação desses resultados.

A média de idade da amostra analisada foi de 66,93 anos sendo o mais jovem com 45 anos, o que corrobora para uma maior prevalência da DHGNA.

No presente estudo, a prevalência da DHGNA em diabéticos foi de 70% (7 pacientes) mais elevada que a estimada em estudo regional realizado nos Estados Unidos da América (50%).

No entanto, além das possíveis diferenças étnicas, os indivíduos avaliados no estudo citado não eram exclusivamente portadores de DAC aterosclerótica significativa<sup>30</sup>.

Em nossa amostra, a prevalência de DHGNA em portadores de síndrome metabólica foi de 81,82% (9 pacientes) e em não portadores de 65% (13 pacientes).

Nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade a prevalência foi respectivamente de 85,71% (12 pacientes) e 50% (4 pacientes).



Em estudo que avaliou obesos grau 3 submetidos à cirurgia bariátrica a prevalência de NAFLD foi estimada em >95%<sup>31</sup>.

Todavia, no presente estudo a grande maioria da amostra não é portadora de obesidade e sim de sobrepeso.

A principal limitação desse estudo é a amostra populacional pequena, o que pode ter tido influência direta em todos os resultados.

A alta prevalência de DHGNA evidenciada na população analisada pode ter sido superestimada. Por outro lado, o diagnóstico de DHGNA foi realizado por meio de ultrassom cuja sensibilidade é baixa para detectar esteatose leve, principalmente em obesos<sup>32</sup>.

Os pacientes alocados já estavam em tratamento, portanto, haviam recebido orientações em relação a hábitos de vida e terapêutica farmacológica específica, para DM2, dislipidemia e doenças cardiovasculares em geral, o que também pode ter tido influência nos dados de prevalência.

Esse é um estudo piloto, que terá continuidade e outros estudos são necessários para sedimentar esses achados e adicionar informações nesse contexto de extrema importância, que é a associação de DAC aterosclerótica e DHGNA.

## 6 CONCLUSÃO

Nessa amostra de pacientes, a DHGNA mostrou-se altamente prevalente e a associação de DM2 não aumentou essa prevalência. O IMC compatível com sobrepeso e a presença de síndrome metabólica, aumentaram essa prevalência, embora não se possa avaliar a significância desses dados devido ao número pequeno de pacientes.



## REFERÊNCIAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8. PMID: 7382552.
2. Kasper P, Martin A, Lang S, Kutting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology.* 2021;110(7):921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver Disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2015;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
4. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Hepatology.* 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2017;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367
6. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-123. doi: 10.1056/NEJMra011775.
7. Savage D, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007;87(2):507-520. doi: 10.1152/physrev.00024.2006.
8. Szczepaniak LS, Nuremberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(2):462-8. doi: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
9. Sturzeneer MCS, Précoma DB, De Noronha L. Doença hepática gordurosa não alcoólica: evidências, tendências e perspectivas. In: *Procardiol C16V3. Artmed panamericana.* 2022;3(16):47-72. doi: 10.5935/978-65-5848-624-4.C0004.
10. Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E, Harrison S, Loomba R, Paradis V, et al. Current therapies and new developments in NASH. *BMJ.* 2022;71(10):2123-2134. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326874.
11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology,* v. 149, n. 2, p. 367-378, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
12. Sturzeneker MCS, Ioshii SO, Baroncini LAV, Précoma DB. Olmesartan severely weakened the development of NASH in an animal model of hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):97-102. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.047.
13. Sturzeneker MCS, De Noronha L, Olandoski M, Wendling LU, Precoma DB. Ramipril significantly attenuates the development of non-alcoholic steatohepatitis in hyperlipidaemic rabbits. *Am J Cardiovasc Dis.* 2019;9(2):8-17. ISSN: 2160-200X/AJCD0092243.



14. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art. *Journal of The American College of Cardiology*. 2019;73(9):948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.
15. Francque SM, Van der Graaff, D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425-443, 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.
16. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):429-36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022.
17. Zhou Y, Zhou X, Wu S, Fan D, Poucke SV, Chen Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(4):376-392. doi: 10.1002/hep4.1155.
18. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EEA, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The lancet*. 2022;7(9):851-861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
19. Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, Mahady SE, Powell E, Estes C. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(9):1628-1635. doi: 10.1111/jgh.15009.
20. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2012;55(3):769-780. doi: 10.1002/hep.24726.
21. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatology*. 2009;51(6):1061-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
22. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med*. 1983;139(1):43-50. doi: 10.1620/tjem.139.43.
23. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120:1640-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
24. Sturzeneker MCS, Montemezzo M, Precoma DB, De Noronha L, Kluthcovsky ACGC, Lipinski LC, et al. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and acute coronary syndrome severity: is non alcoholic fatty liver disease a risk marker of coronary atherosclerotic disease? *European Heart Journal*. 2021;42(1):1449. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1449.
25. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
26. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, Ianaka M, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008;72(4):618-25. doi: 10.1253/circj.72.618.



27. Saraya S, Saraya M, Mahmoud M, Galal M, Soliman HH, Raafat M. The associations between coronary artery disease, and non-alcoholic fatty liver disease by computed tomography. *Egypt Heart J.* 2021;73(96):1-8, 2021. doi: 10.1186/s43044-021-00222-0.
28. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler.* 2016 Jul;12(4):201-205. PMID: 28149317; PMCID: PMC5266138.
29. Hashemi SJ, Hajiani E, Dawoodi S, Alavinejad P, Masjedizadeh AR, Seyedian SM, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with and without coronary artery disease. *Journal of Chronic Disease Care.* 2016;5(2)e35090. doi: 10.17795/jjcdc-35090.
30. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966.
31. Subichin M, Clanton J, Makuszewski, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(1):137-41. Doi: 10.1016/j.soard.2014.06.015.
32. Petzold G. Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4581. doi: 10.3390/jcm11154581



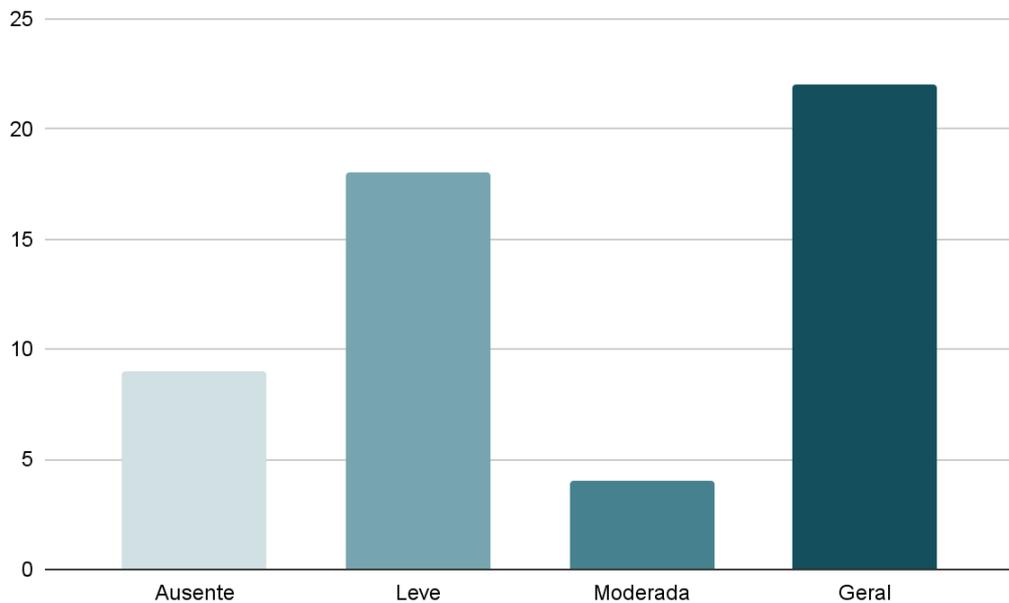
## LISTA DE FIGURAS

Tabela I: Características da população em estudo

		n	%			n	%
<b>Gênero</b>	Masculino	18	58,06%	<b>Etnia</b>	Branco	24	77,42%
	Feminino	13	41,94%		Negro	2	6,45%
<b>Faixa etária</b>	<65	8	25,8%	<b>Escolaridade</b>	Pardo	5	16,13%
	65-69	8	25,8%		Infantil/fundamental	26	83,87%
	70-74	10	32,26%		Médio	4	12,9%
	75-79	1	3,23%	Superior	1	3,23%	
	>=80	4	12,9%	<b>Atividade física</b>	Menos que moderada	25	80,65%
<b>Tabagismo</b>	Não	23	74,19%		Moderada	5	16,13%
	Sim	8	25,8%		Mais que moderada	1	3,23%
<b>Obesidade</b>	Normal	9	29,03%	<b>Síndrome metabólica</b>	Não	20	64,53%
	Sobrepeso	14	45,16%		Sim	11	35,48%
	Grau 1	7	22,58%	<b>DM2</b>	Não	21	67,74%
	Grau 3	1	3,23%		Sim	10	32,26%
<b>HAS</b>	Não	2	6,45%				
	Sim	29	93,55%				

Fonte: composição da autora.

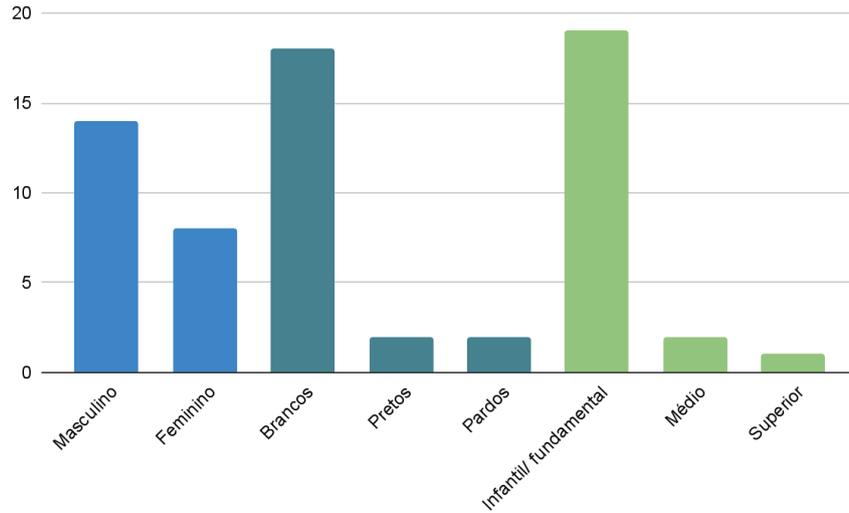
Figura I: Prevalência geral da DHGNA



Fonte: composição da autora.

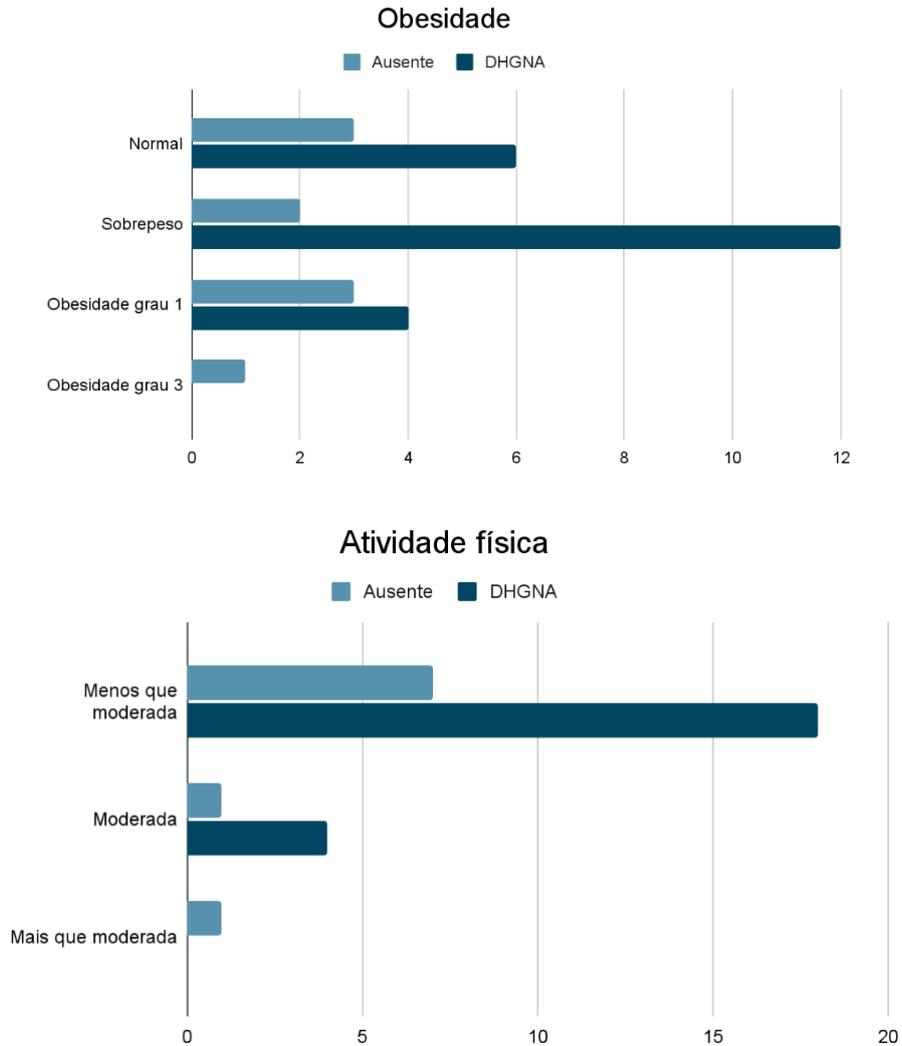


Figura II: Prevalência da DHGNA conforme gênero, etnia e escolaridade



Fonte: composição da autora.

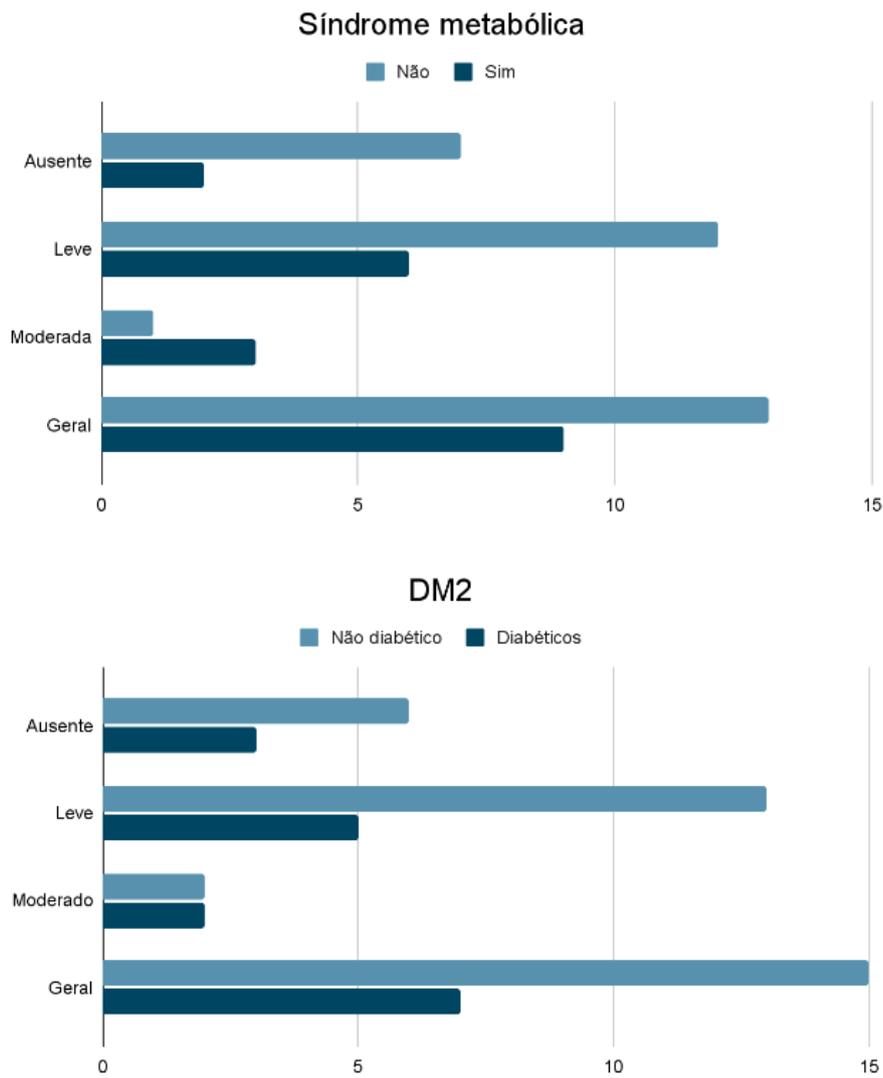
Figura III: Obesidade, atividade física e prevalência de DHGNA



Fonte: composição da autora.



Figura IV: Prevalência de DHGNA na síndrome metabólica e no DM2



Fonte: composição da autora.