

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM  
ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA PRÉ E PÓS SUPLEMENTAÇÃO DE  
PROBIÓTICOS**

**Porto Alegre, 2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

HELENA ABADIE MORAES

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM  
ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA PRÉ E PÓS SUPLEMENTAÇÃO DE  
PROBIÓTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientadora: Profa. Valesca Dall'Alba

**Porto Alegre, 2020**

CIP - Catalogação na Publicação

Moraes, Helena  
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SARCOPIENIA EM PACIENTES  
COM ESTEATO-HEPATITE NÃO-ALCOÓLICA PRÉ E PÓS  
SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS / Helena Moraes. -- 2020.  
84 f.  
Orientadora: Valesca Dall'Alba.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e  
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Sarcopenia. 2. Doença hepática gordurosa não  
alcoólica. 3. Probióticos. 4. Ângulo de fase. I.  
Dall'Alba, Valesca, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a minha orientadora Valesca Dall’Alba, por ser um exemplo e inspiração e por toda dedicação, disponibilidade e acolhimento.

A todos os pacientes que participaram da pesquisa, colegas e profissionais do HCPA que auxiliaram durante a coleta de dados, tornando possível a realização deste trabalho.

A todos os colegas do grupo de pesquisa, por todo conhecimento compartilhado.

A colega Amanda Souza, pelo companheirismo e amizade ao longo do estudo.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pela bolsa de estudos e financiamento.

A minha família por todo o incentivo e apoio.

E agradeço desde já a banca avaliadora pela disponibilidade em ler e contribuir com esse trabalho.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
LISTA DE FIGURAS .....	9
1. INTRODUÇÃO .....	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) .....	12
2.2 Sarcopenia.....	13
2.2.1 Instrumentos de triagem e diagnóstico de sarcopenia.....	15
2.2.2 Biomarcadores no diagnóstico de sarcopenia .....	20
2.3 Sarcopenia em pacientes com DHGNA e EHNA .....	21
2.4 Microbiota e probióticos.....	23
2.4.1 Microbiota na DHGNA e EHNA.....	24
2.4.2 Microbiota na sarcopenia .....	25
2.4.2.1 Microbiota e massa muscular .....	27
2.4.1.2 Microbiota e força muscular .....	28
2.4.1.3 Microbiota e performance física .....	29
3. JUSTIFICATIVA .....	30
4. QUESTÃO DE PESQUISA.....	31
5. HIPÓTESE.....	32
6. OBJETIVOS .....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34
7.ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS .....	41
8. PERSPECTIVAS/CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	42
ANEXOS .....	43
APÊNDICES.....	45

## RESUMO

Existe uma associação clínica entre sarcopenia e esteatose e sua progressão para esteato hepatite não-alcóolica (EHNA). A disbiose da microbiota intestinal pode promover inflamação crônica e resistência anabólica, consequentemente levando a perda de massa muscular esquelética e função muscular prejudicada. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da suplementação de probióticos sobre os parâmetros de sarcopenia, massa muscular esquelética, força e desempenho físico, em pacientes com EHNA.

Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, que incluiu pacientes adultos ambulatoriais com diagnóstico de EHNA confirmado por biópsia. A intervenção consistiu em 24 semanas de suplementação com mix de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* NCFM + *Lactobacillus rhamnosus* HN001 + *Lactobacillus paracasei* LPC-37 + *Bifidobacterium lactis* HN019  $1 \times 10^9$ CFU para cada) ou placebo, e os pacientes foram orientados a consumir dois sachês/dia. Foram avaliadas as alterações nos seguintes parâmetros: massa muscular por de bioimpedância elétrica (BIA) e absorptometria de raios-X de dupla energia (DXA), força muscular pela força do aperto de mão (FAM) e teste de sentar e levantar da cadeira, desempenho físico pelo teste de velocidade de marcha e biomarcadores (testosterona, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e miostatina) .

**Palavras-chave:** sarcopenia; doença hepática gordurosa não alcóolica; probióticos.

## ABSTRACT

There is a clinical association between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver (NAFL) and its progression to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Gut microbiota dysbiosis could promote chronic inflammation and anabolic resistance causing skeletal muscle mass loss, and impaired muscle function. Therefore the objective of this study was to evaluate the effect of probiotics supplementation on sarcopenia parameters, skeletal muscle mass, strength, and physical performance, in patients with NASH.

This double-blind, randomized clinical trial included adult outpatients with a diagnosis of NASH confirmed by biopsy. The intervention consisted of 24 weeks of supplementation with probiotic mix (*Lactobacillus acidophilus* NCFM + *Lactobacillus rhamnosus* HN001 + *Lactobacillus paracasei* LPC-37 + *Bifidobacterium lactis* HN019,  $1 \times 10^9$  CFU for each) or placebo, and patients were instructed to consume two sachets/day. Changes in the following parameters were evaluated: muscle mass by bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), muscle strength by the handgrip strength and chair stand test, the physical performance by the gait speed test and serum biomarkers (testosterone, insulin-like growth factor 1 (IGF1), and myostatin).

**Keywords:** Sarcopenia, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Probiotics.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AF – Ângulo de fase
- AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta
- ALT – Alanina Aminotransferase
- ASG – Avaliação Subjetiva Global
- AST – Aspartato Aminotransferase
- BIA – Bioimpedância Elétrica
- DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
- DXA – Absorciometria Radiológica de Dupla Energia
- DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica
- EHNA – Esteato hepatite não-alcoólica
- EWGSOP - *European Working Group on Sarcopenia in Older People*
- FAM – Força do Aperto de Mão
- GH - Hormônio do Crescimento
- IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1
- IMC – Índice de Massa Corporal
- IMME – Índice de Massa Muscular Esquelética
- MAFLD – *Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease*
- MME – Massa Muscular Esquelética
- MMEA – Massa Muscular Esquelética Apendicular
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PCR - Proteína C Reativa
- RI – Resistência à Insulina
- RM – Ressonância Magnética
- SPPB – *Short Physical Performance Battery*
- SM – Síndrome Metabólica

TC – Tomografia Computadorizada

TGF- $\beta$  - Fator de Crescimento Transformador-Beta

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral-Alfa

TUG – *Timed up and go*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de sarcopenia. .. **1Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2.** Algoritmo EWGSOP2 para identificação, diagnóstico e caracterização da severidade de sarcopenia. .... **1Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3.** Fisiopatologia da sarcopenia e DHGNA ..... 21
- Figura 4.** Possíveis vias envolvidas na patogênese da DHGNA, pela microbiota intestinal. .... 25
- Figura 5.** Microbiota intestinal e mediação da sarcopenia: os mecanismos envolvidos..... 27

## 1. INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática crônica mais frequentemente diagnosticada, afetando 20-30% da população geral.<sup>1</sup> Histologicamente, a DHGNA pode ser categorizada em esteatose hepática ou esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA). Há evidências crescentes de que pacientes com EHNA, especialmente aqueles com algum grau de fibrose, apresentam maior risco de resultados adversos, como cirrose e mortalidade relacionada ao fígado.<sup>2</sup>

Como a perda muscular está intimamente relacionada à resistência à insulina (RI), inflamação sistêmica e secreção de mioquinas, que desempenham um papel importante no desenvolvimento da DHGNA, a perda muscular pode afetar a ocorrência e o desenvolvimento da DHGNA.<sup>3</sup> Em pacientes com cirrose descompensada secundária à DHGNA, a sarcopenia, caracterizado por baixa força muscular, massa muscular e função,<sup>4</sup> é um mau prognóstico bem estabelecido, particularmente para aqueles pacientes que aguardam um transplante de fígado.<sup>5,6</sup> A literatura também apoia uma associação clínica entre sarcopenia e DHGNA em estágio inicial (esteatose simples) e progressão para EHNA. Atualmente, a baixa força muscular é o principal critério para diagnóstico da sarcopenia<sup>4</sup> e a força do aperto de mão (FAM) é a medida de força muscular mais utilizada.<sup>7</sup>

A microbiota intestinal humana pode influenciar a fisiologia do hospedeiro regulando múltiplos processos, incluindo absorção de nutrientes, inflamação, estresse oxidativo, imunidade e equilíbrio anabólico. A disbiose intestinal desempenha um papel na progressão da DHGNA por meio de diferentes vias, incluindo aumento de extração de energia da dieta, mudança na expressão de genes envolvidos na lipogênese, regulação no metabolismo da colina, aumento na produção de etanol endógeno e desequilíbrio no sistema imunológico.

Alterações na composição da microbiota intestinal também podem promover inflamação crônica e resistência anabólica, condicionando a perda de massa muscular esquelética e função muscular prejudicada.<sup>8</sup> Estudos conduzidos em humanos sugeriram que a composição da microbiota intestinal pode estar associada à velocidade de marcha e FAM.<sup>9,10</sup>

Os probióticos podem modular a microbiota intestinal, a barreira intestinal e a resposta imunológica. Estudos experimentais demonstraram que a suplementação com probióticos foi associada à diminuição da inflamação e marcadores de atrofia muscular e também resultou em aumento de peso e tamanho da fibra muscular em ratos.<sup>11,12</sup>

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)

A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios nos hepatócitos, não associado ao consumo de álcool. A sua definição apresenta dois aspectos: requer a presença de esteatose hepática descrita por análise histológica ou exames de imagem, e ainda, pela ausência de causas para o acúmulo secundário de gordura hepática, como uso de medicamentos esteatogênicos ou doenças hereditárias.<sup>2</sup>

Histologicamente, a DHGNA pode ser categorizada em esteatose hepática ou EHNA. EHNA, definida como a presença de  $\geq 5\%$  de esteatose e inflamação com lesão de hepatócitos, com ou sem fibrose.<sup>2</sup> A EHNA pode progredir para cirrose ou hepatocarcinoma, e é considerada uma manifestação hepática da síndrome metabólica (SM).<sup>13</sup> A prevalência global de DHGNA diagnosticada por imagem é estimada em cerca de 25%.<sup>1</sup> Quando EHNA é diagnosticado através de biópsia hepática, procedimento nem sempre viável nos estudos, a prevalência estimada na população em geral varia entre 1,5 e 6,4%.<sup>2</sup>

Recentemente, um painel de 22 especialistas internacionais recomendou uma mudança no nome de DHGNA para doença hepática gordurosa associada disfunção metabólica (*Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease* — MAFLD). MAFLD é definido como a presença de esteatose hepática (evidência histológica, de imagem ou de biomarcador sanguíneo de esteatose hepática) e pelo menos um de três critérios metabólicos: sobrepeso/obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) estabelecido ou a presença de desregulação metabólica. Este último é caracterizado pela presença de pelo menos 2 alterações metabólicas.<sup>14</sup>

## 2.2 Sarcopenia

Em 1989, Irwin Rosemberg utilizou pela primeira vez o termo sarcopenia (grego "sarx" ou carne + "penia" ou perda) para descrever a diminuição de massa muscular relacionada ao envelhecimento.<sup>15</sup> Em 1997, sugeriu-se que a sarcopenia seria uma perda muscular involuntária, não relacionada às doenças e associada à idade.<sup>16</sup> No entanto, ainda não existia uma definição amplamente aceita adequada para uso em pesquisas e na prática clínica.<sup>17</sup>

A *Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS) decidiu criar em 2009 um grupo de trabalho em sarcopenia, o qual desenvolveria definições operacionais e critérios de diagnóstico para sarcopenia visando seu uso na prática clínica e em pesquisas. Então, formaram o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), juntamente com as seguintes organizações científicas europeias: *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), *International Academy of Nutrition and Aging* (IANA) e *International Association of Gerontology and Geriatrics—European Region* (IAGG-ER).<sup>17</sup>

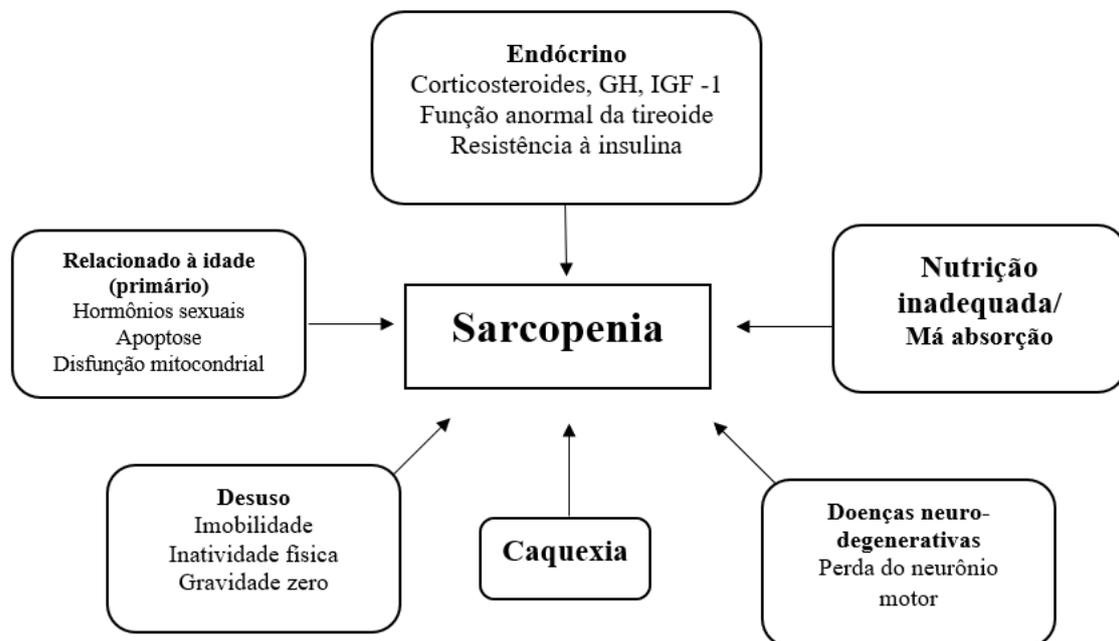
Em 2010 o EWGSOP definiu a sarcopenia como uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada da massa e força do músculo esquelético com risco de desfechos adversos, como incapacidade física, má qualidade de vida e morte. Seus parâmetros são a quantidade de músculo e sua função, essa definição é adequada no sentido de diferenciar a perda muscular de suas repercussões sistêmicas; ou seja, o momento em que o fisiológico torna-se patológico, as variáveis mensuráveis são massa, força e desempenho físico.<sup>17</sup>

Em 2018 o grupo se reuniu novamente (EWGSOP2) para determinar uma atualização da definição de sarcopenia baseada nas evidências científicas acumuladas desde então. Atualmente a sarcopenia é reconhecida como uma doença muscular, na qual a baixa força muscular é o determinante principal no diagnóstico, ultrapassando a baixa massa muscular.<sup>4</sup>

Quanto à sua etiologia, a sarcopenia pode ser considerada "primária" (ou relacionada à idade) quando nenhuma outra causa é evidente, exceto o próprio envelhecimento, e pode ser considerada "secundária" quando uma ou mais causas são evidentes, como sarcopenia relacionada à atividade (repouso na cama, estilo de vida sedentário, condicionamento ou condições de gravidade zero), relacionada à doença (associada a insuficiência de órgãos avançados, doença inflamatória ou doença endócrina) e ainda relacionada à nutrição (resultados de ingestão dietética inadequada de energia e/ou proteína, como com má absorção, distúrbios gastrointestinais ou uso de medicamentos que causam anorexia).<sup>4,18</sup>

A sarcopenia também pode ser classificada em aguda e crônica. A sarcopenia que durou menos de 6 meses é considerada uma condição aguda, enquanto a sarcopenia com duração  $\geq 6$  meses é considerada uma condição crônica. A sarcopenia aguda geralmente está relacionada a uma doença ou lesão aguda, enquanto a sarcopenia crônica provavelmente está associada a condições crônicas e progressivas e aumenta o risco de mortalidade.<sup>4</sup>

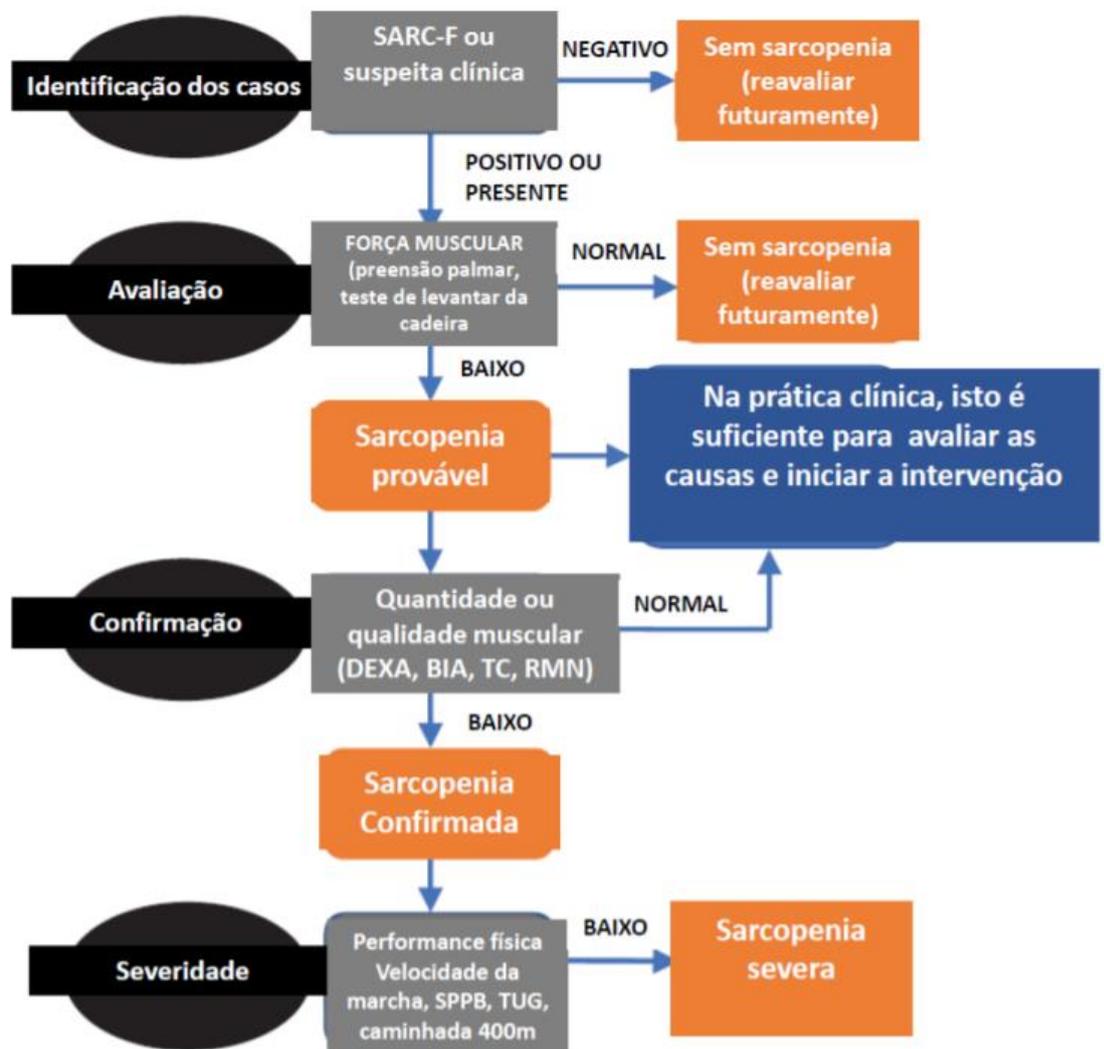
Existem vários mecanismos que podem estar envolvidos no aparecimento e na evolução da sarcopenia, como a redução da síntese proteica, o aumento da proteólise, a diminuição da integridade neuromuscular, o aumento do conteúdo de gordura intramuscular, a redução do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento relacionado à insulina (IGF-1), além da RI, diminuição dos hormônios sexuais, aumento da inatividade física e a ingestão nutricional inadequada (Figura 1).<sup>17,19</sup>



**Figura 1.** Mecanismos envolvidos no desenvolvimento de sarcopenia. Fonte: Cruz-Jentoft et al.<sup>17</sup>

### 2.2.1 Instrumentos de triagem e diagnóstico de sarcopenia

Para triagem e diagnóstico de sarcopenia, o EWGSOP2 recomenda o algoritmo: Identificar casos- Avaliar - Confirmar - Severidade (Find cases-Assess-Confirm-Severity / F-A-C-S) (Figura 2).<sup>4</sup>



**Figura 2.** Algoritmo EWGSOP2 para identificação, diagnóstico e caracterização da severidade de sarcopenia. Fonte: Cruz-Jentof et al.<sup>4</sup>

Para identificar indivíduos com risco de sarcopenia, o EWGSOP2 recomenda o uso do questionário SARC-F ou a suspeita clínica para encontrar sintomas associados à sarcopenia.<sup>4</sup> O SARC-F é composto de cinco itens relacionados às principais características ou consequências da sarcopenia. As respostas são baseadas na percepção do paciente sobre suas limitações em relação a força, capacidade para caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas.<sup>20</sup>

Para avaliar a evidência de sarcopenia, o EWGSOP2 recomenda o uso da FAM ou o Teste de levantar da cadeira com pontos de corte específicos para cada teste.<sup>4</sup> Devido à fácil utilização e baixo custo, a mensuração da FAM é considerada viável na identificação da sarcopenia ou outras condições que afetam as funções musculares.<sup>21</sup> Os baixos valores de FAM são um poderoso preditor de pior prognóstico, como maior tempo de internação hospitalar, aumento das limitações funcionais, baixa qualidade de vida relacionada à saúde e morte.<sup>22,23</sup>

O teste de sentar e levantar avalia a força dos membros inferiores e a potência muscular. O desempenho no teste é medido por meio do tempo gasto para sua execução. O teste mede a quantidade de tempo necessária para que um paciente sente e levante cinco vezes de uma cadeira sem usar os braços.<sup>24</sup>

Para confirmar a sarcopenia por detecção de baixa quantidade muscular, aconselha-se DXA e a BIA, na prática clínica e DXA, BIA, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) em pesquisa.<sup>4</sup> A quantidade de músculo pode ser relatada como massa muscular esquelética corporal total (MME), MMEA, ou como área de seção transversal muscular de grupos musculares específicos ou localizações corporais além de vários métodos de ajuste dos valores para a altura ou para o índice de massa corporal (IMC).<sup>25,26</sup>

A RM e a TC são os métodos mais acurados, além de ter a vantagem de determinar a qualidade muscular, a massa de gordura e a gordura infiltrada no músculo.<sup>27</sup> No entanto, essas ferramentas não são comumente usadas na atenção primária por causa dos altos custos do equipamento, falta de portabilidade e necessidade de pessoal treinado para usar o equipamento. Além disso, os pontos de corte para baixa massa muscular ainda não estão bem definidos para essas medidas.<sup>28</sup>

A DXA é o instrumento amplamente utilizado para determinar a quantidade de músculo (MME ou MMEA) de forma não invasiva, podendo fornecer uma estimativa de MMEA em poucos minutos.<sup>29,30</sup> Uma desvantagem é que o aparelho ainda não é portátil para uso na comunidade, além do que as medições também podem ser influenciadas pelo estado de hidratação do paciente.<sup>4</sup>

A BIA não mede a massa muscular diretamente, mas, obtém uma estimativa da massa muscular com base na condutividade elétrica de todo o corpo. O equipamento é acessível, amplamente disponível e portátil.<sup>31,32</sup> Como as estimativas de massa muscular diferem quando diferentes marcas de instrumentos de BIA e populações de referência são usadas, o uso de medidas cruas, tais como a resistência e a reatância são recomendadas. Da mesma forma, a massa muscular está relacionada com o peso, altura ou IMC e fórmulas estimativas de MME ou MMEA consideram esse ajuste para o tamanho corporal.<sup>31</sup>

São descritas diversas equações preditivas da MME ou MMEA. Janssen et al. desenvolveram uma equação da BIA que fornece estimativas válidas da massa esquelética total em adultos saudáveis, variando em idade e adiposidade.<sup>33</sup> Outra equação da BIA validada para prever a MMEA é a de Kyle et al., que utiliza altura<sup>2</sup>/resistência, peso, sexo, idade e reatância e foi desenvolvida por meio de regressões múltiplas.<sup>31</sup>

A bioimpedância também gera o valor do ângulo de fase (AF), que mostrou refletir a vitalidade e integridade celular e tem sido considerado um bom marcador para identificar pacientes com risco de sarcopenia. Valores baixos de AF foram correlacionados com redução da MME e FAM.<sup>34,35</sup>

A gravidade da sarcopenia pode ser avaliada por medidas de desempenho. O desempenho físico foi definido como uma função de corpo inteiro medida objetivamente relacionada à locomoção. Este é um conceito multidimensional que envolve não apenas os músculos, mas também a função nervosa central e periférica, incluindo o equilíbrio.

Velocidade de marcha, *Timed up and go* (TUG), teste de caminhada de 400 metros e o *Short Physical Performance Battery* (SPPB) podem ser usados.<sup>4</sup>

A velocidade de marcha é considerada um método rápido, seguro e altamente confiável, além de prever resultados adversos relacionados à sarcopenia como incapacidade, prejuízo cognitivo, necessidade de institucionalização, quedas e mortalidade, sendo o método mais indicado pelo EWGSOP2 para avaliação do desempenho físico. Um teste de velocidade de marcha comumente usado é o teste de velocidade de marcha usual de 4 metros. É parte do SPPB, mas também pode ser usada como um único parâmetro para a prática clínica e pesquisa.<sup>4,36</sup>

O TUG consiste em levantar-se de uma cadeira sem a ajuda dos braços e andar em ritmo confortável e seguro a uma distância de três metros, dar a volta, retornar e sentar novamente. Assim, serve como uma avaliação do equilíbrio dinâmico. A função de equilíbrio é observada e pontuada numa escala de cinco pontos.<sup>37</sup> O teste de caminhada de 400 metros avalia a capacidade de locomoção e resistência. Para este teste, os participantes são convidados a completar 20 voltas de 20 metros, cada volta o mais rápido possível, e podem fazer até duas paradas para descanso durante o teste. A desvantagem é a necessidade de um corredor de mais de 20 metros de comprimento para configurar o curso de teste.<sup>4</sup>

O SPPB avalia equilíbrio, marcha, força e resistência muscular, inclui testes de mobilidade funcional, força e potência funcional. É composto de alguns testes separados que também têm sido utilizados individualmente para investigação de sarcopenia, sendo o desempenho físico insuficiente em um dos testes preditivo para prejuízos funcionais.<sup>24</sup> É mais frequentemente utilizado em pesquisa do que em avaliação clínica, porque a bateria de testes leva pelo menos 10 minutos para ser administrada.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Biomarcadores no diagnóstico de sarcopenia

A patogênese da sarcopenia está ligada a uma alteração da homeostase entre o anabolismo protéico e o catabolismo no músculo esquelético, resultando na redução progressiva da massa muscular. Esta homeostase é promovida por vários fatores, tais como citocinas inflamatórias, cortisol e miostatina que promovem a degradação do tecido muscular, enquanto a ingestão adequada de proteínas, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF)-1, promovem a síntese de tecido muscular.<sup>38</sup>

O desenvolvimento e validação de um único biomarcador pode ser uma maneira fácil e econômica de diagnosticar e monitorar pessoas com sarcopenia. Potenciais biomarcadores poderiam incluir marcadores da junção neuromuscular, renovação das proteínas musculares, vias mediadas pelo comportamento, vias mediadas pela inflamação, fatores hormonais relacionados à redox ou outros fatores anabólicos. No entanto, devido à complexa fisiopatologia da sarcopenia, é improvável que haja um único biomarcador capaz de identificar a condição em uma população heterogênea de jovens e idosos.<sup>4</sup>

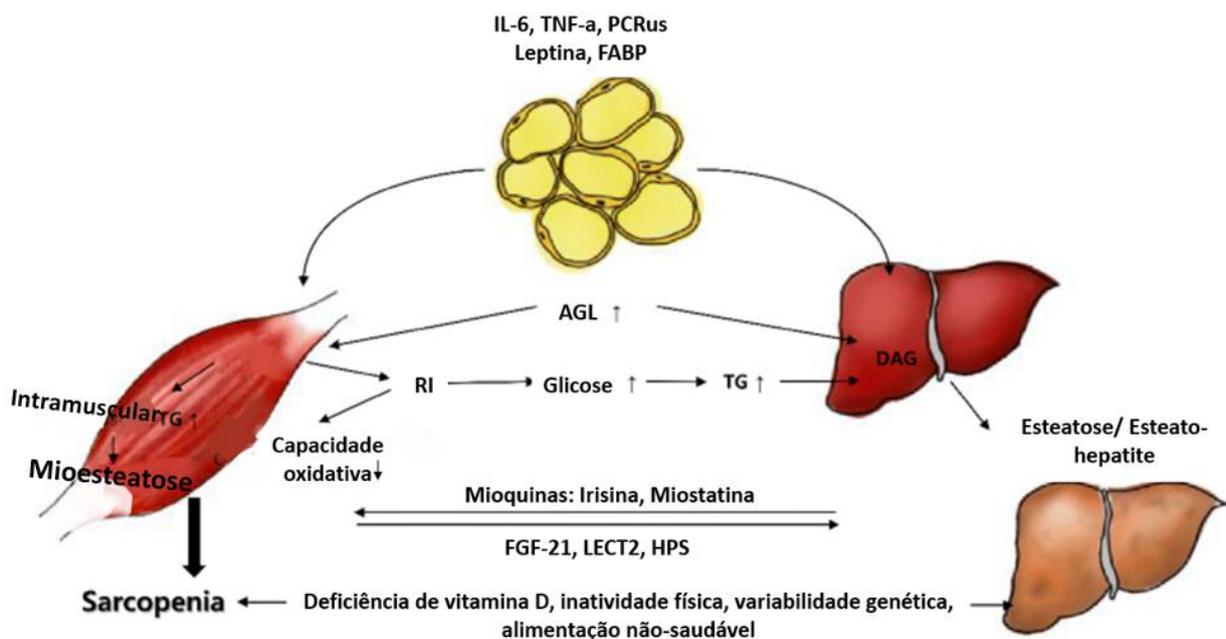
A miostatina, também conhecida como fator de crescimento e diferenciação 8 (*GDF8*), faz parte da super família fator de crescimento transformador-beta ( $TGF-\beta$ ) sendo uma proteína sintetizada e secretada principalmente pelo músculo esquelético, mas também expressa em menor grau no tecido adiposo e músculo cardíaco. Têm sido associada à sarcopenia devido sua capacidade em inibir o crescimento do músculo esquelético.<sup>39</sup>

A maioria dos estudos indica que uma maior concentração circulante de miostatina pode ser encontrada em pacientes com maior massa muscular, mas alguns estudos resultaram na descoberta de tal associação apenas em homens, e alguns não mostraram correlação com os parâmetros de massa muscular. Uma de suas principais fraquezas está na baixa

especificidade, pois diversos fatores afetam sua concentração sérica, como sexo, idade, atividade física, doenças cardiovasculares entre outros. Porém a miostatina pode se tornar uma parte importante de um painel de biomarcadores de perda muscular que pode compensar seus pontos fracos usando outras substâncias mais específicas.<sup>40</sup>

### 2.3 Sarcopenia em pacientes com DHGNA e EHNA

Embora haja alguns argumentos para uma ligação causal entre sarcopenia e DHGNA ainda faltam dados experimentais sólidos para esclarecer as vias pelas quais a baixa massa e/ou força muscular podem promover a progressão da DHGNA ou vice-versa, como a DHGNA pode induzir a sarcopenia.<sup>7</sup> Um crescente corpo de evidências indica que a sarcopenia pode desempenhar um papel na DHGNA, não apenas na patogênese, mas também gravidade e prognóstico. Os mecanismos subjacentes para a fisiopatologia da DHGNA são RI, obesidade, inflamação de baixo grau, deficiência de vitamina D, inatividade física, hepatocinas e mioquinas (figura 3).<sup>41</sup>



**Figura 3.** Fisiopatologia da sarcopenia e DHGNA. Fonte: Kim et al.<sup>41</sup>

A primeira observação de que uma redução na massa muscular poderia estar envolvida na DHGNA veio no *Korean Sarcopenic Obesity Study*, onde a baixa massa muscular avaliada por DXA resultou em um risco 5 vezes maior de DHGNA em comparação com aqueles com massa muscular preservada. No entanto, devido à natureza transversal do estudo, os autores não conseguiram identificar se a sarcopenia tem um papel causal no desenvolvimento da DHGNA em vez de uma associação.<sup>42</sup>

Estudos sugerem que a DHGNA poderia estar diretamente associada à baixa força muscular, ao invés de somente a baixa massa muscular. Pacientes com DHGNA demonstraram ter 3 a 5 vezes mais probabilidade de apresentar baixa força muscular nas medidas de FAM do que aqueles sem DHGNA, independente de características sociodemográficas, peso, SM, doenças concomitantes e estilo de vida.<sup>43,44</sup>

Apesar da heterogeneidade marcante na definição de sarcopenia usada em estudos com pacientes com DHGNA, parece haver um aumento gradual na prevalência de sarcopenia de acordo com a gravidade da doença, com uma prevalência de 8,7% em indivíduos com esteatose simples, 35% em EHNA comprovado por biópsia e 67% em fibrose avançada.<sup>7</sup> Em uma recente metanálise, indivíduos com sarcopenia apresentaram um risco significativamente aumentado de DHGNA (OR = 1,33, IC 95% 1,20-1,48). Além disso, o risco de fibrose significativa relacionada à DHGNA foi maior em pacientes com DHGNA com sarcopenia do que nos pacientes com DHGNA sem sarcopenia (OR = 1,56, IC 95% 1,34-1,78). Segundo os autores, a restauração da MME pode ajudar a prevenir o aparecimento de DHGNA ou sua progressão, tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com sarcopenia.<sup>45</sup>

RI e SM tem sido consistentemente associados com sarcopenia e DHGNA, uma vez que ambas as condições podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos.<sup>46,47</sup> No entanto,

estudos mostraram que a associação entre sarcopenia e DHGNA parece ser independente de RI.<sup>48,49</sup> Outros contribuintes importantes para a DHGNA e a sarcopenia incluem deficiências de vitamina D, testosterona e hormônio do crescimento. Em particular, a deficiência de vitamina D contribui para a RI, SM e vias inflamatórias; com o receptor expresso tanto nos hepatócitos quanto nos miócitos. Neste último, a sinalização da vitamina D desempenha um papel fundamental na regeneração, crescimento e inflamação.<sup>7</sup>

A inflamação também pode servir como uma importante ligação entre sarcopenia e EHNA, com perfis de citocinas pró-inflamatórias semelhantes (fator de necrose tumoral-alfa (TNF-  $\alpha$ ) e TGF- $\beta$ ; baixo teor de adiponectina) em ambas as condições. Essas citocinas podem não apenas promover a ativação de células estreladas e fibrose hepática progressiva, mas também podem promover o catabolismo de proteínas e perda de músculo.<sup>3</sup> Estudos em animais mostraram que a miostatina, que foi inicialmente descoberta como um regulador da MME, tem efeitos hepáticos significativos através da regulação do metabolismo do músculo esquelético. Bloqueando a miostatina não só aumentou a massa muscular, mas também protegeu os ratos de esteatose hepática e melhorou a RI.<sup>50</sup>

#### *2.4 Microbiota e probióticos*

A microbiota é um amplo ecossistema composto de bactérias, fungos e vírus, presente em diferentes concentrações em toda a extensão do trato digestivo. Estima-se que o número de bactérias encontradas em nosso corpo seja dez vezes maior que o número total de células do corpo humano. Entre todas as bactérias que colonizam o ser humano, cerca de 70% estão no intestino grosso.<sup>51,52</sup> Alguns fatores como a dieta, uso de antibióticos, disfunções metabólicas, estilo de vida, condições higiênicas, entre outros podem favorecer alterações no equilíbrio da microbiota intestinal e conseqüentemente contribuir para o desenvolvimento de doenças.<sup>53</sup>

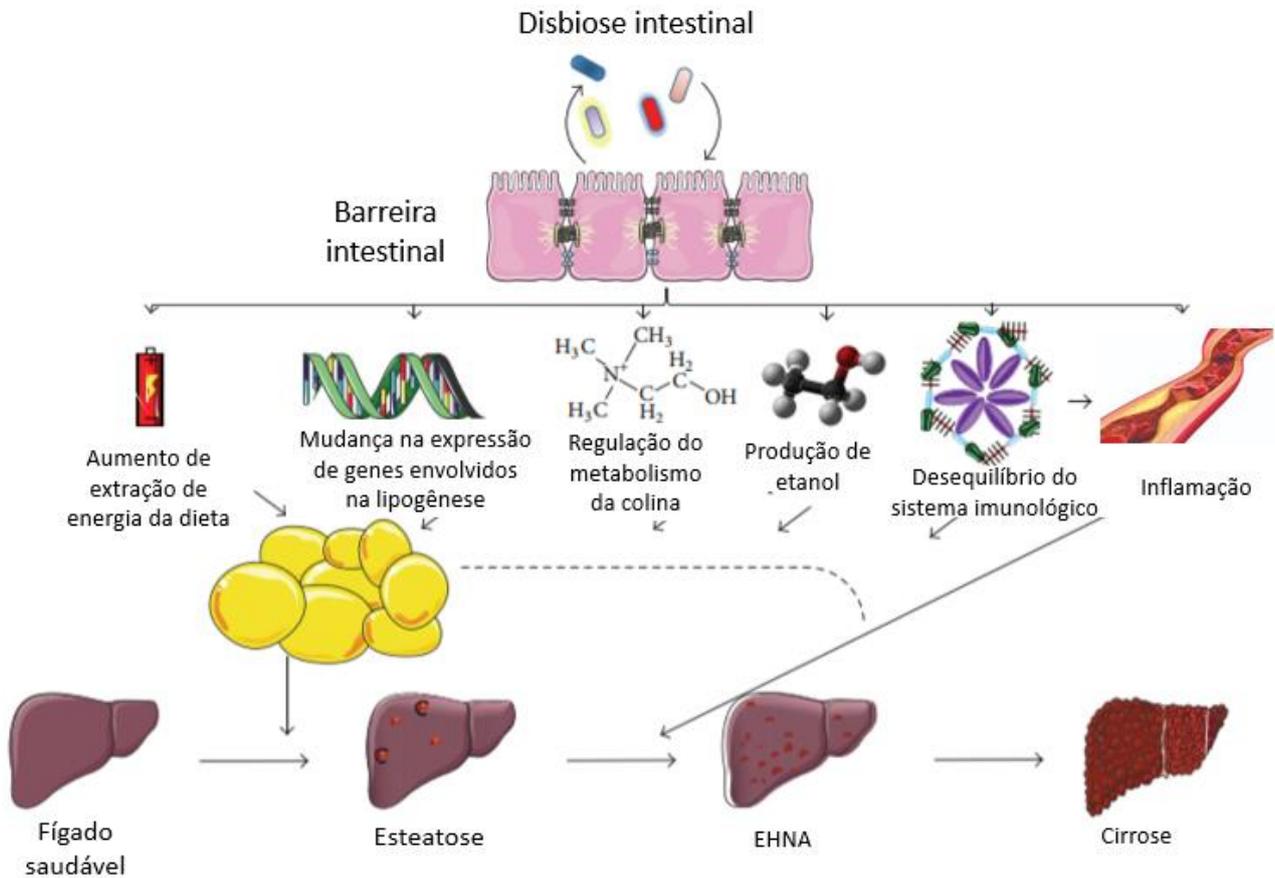
A disbiose ocorre quando há desequilíbrio entre as bactérias do intestino que promovem a saúde e aquelas que não trazem qualquer benefício ou são deletérias para o hospedeiro.<sup>54</sup> A manutenção da homeostase ou equilíbrio da microbiota intestinal é vital para o desempenho de funções fisiológicas e, por esta razão, tem se dado atenção especial ao potencial de probióticos como prováveis agentes preventivos e terapêuticos.<sup>55</sup> Probióticos são micro-organismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios para a saúde do hospedeiro, se destacam por sua ação na regulação da microbiota intestinal, imunomodulação e proteção da barreira intestinal.<sup>56</sup>

#### *2.4.1 Microbiota na DHGNA e EHNA*

Embora poucos estudos tenham avaliado a microbiota intestinal em pacientes com EHNA, observou-se que estes indivíduos têm uma microbiota intestinal distinta em comparação com os grupos controle, o que explica, pelo menos em parte, a gênese e progressão da doença por meio de múltiplos mecanismos. Foi demonstrado em modelos animais que a microbiota intestinal aumenta a gordura intra-hepática por meio de mecanismos associados ao aumento de extração de energia da dieta, mudança na lipogênese e  $\beta$ -oxidação (figura 4).<sup>57</sup>

Além disso, a inflamação hepatocelular pode ser secundária ao aumento da permeabilidade intestinal e translocação de componentes de células microbianas para a circulação. A microbiota intestinal também pode contribuir para a fibrogênese por meio da ativação das células estreladas hepáticas.<sup>57,58</sup> O aumento da permeabilidade intestinal e o super crescimento bacteriano do intestino delgado induzem a lesão hepática por aumentar a produção de lipopolissacarídeos (LPS) derivados das bactérias gram-negativas do intestino que ativam o NF- $\kappa$ B e a produção de TNF- $\alpha$  e sugerem que a microbiota intestinal aumenta

a exposição do fígado a endotoxinas desempenhando um papel importante na progressão da esteatose para EHNA.<sup>57</sup>



**Figura 4.** Possíveis vias envolvidas na patogênese da DHGNA, pela microbiota intestinal. Fonte: Lau et al.<sup>57</sup>

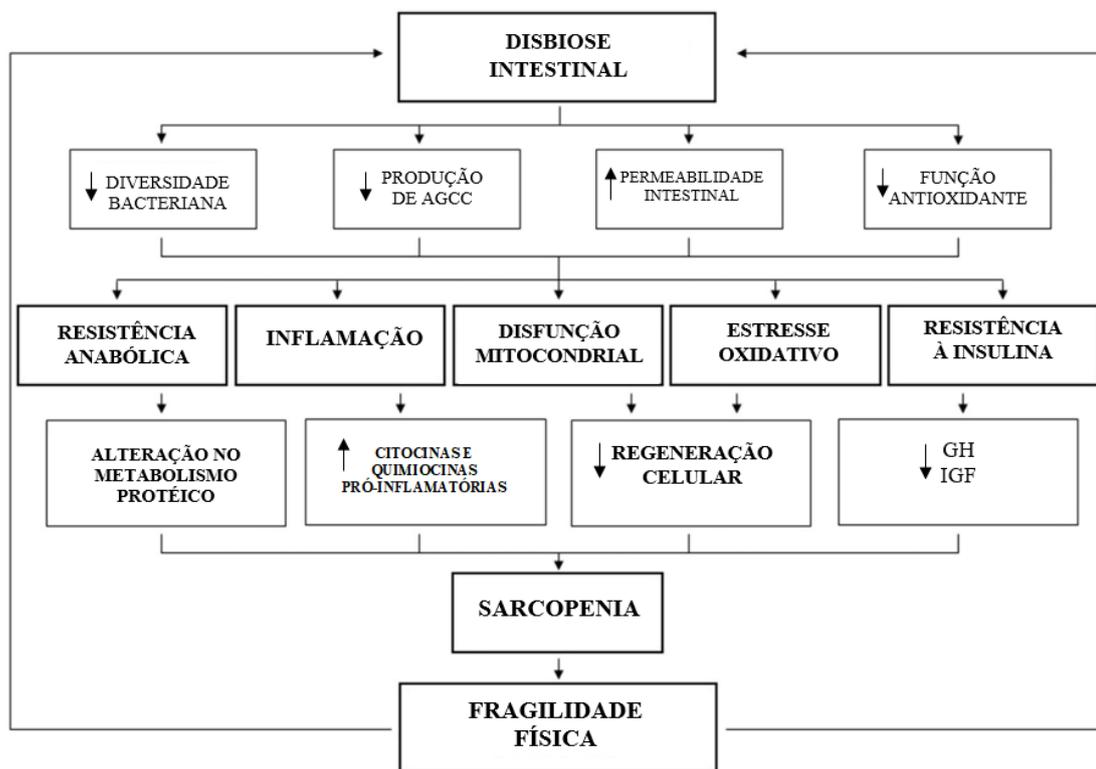
#### 2.4.2 Microbiota na sarcopenia

A disbiose da microbiota intestinal pode promover inflamação crônica e resistência anabólica. A resistência anabólica é responsável pela redução da síntese protéica muscular e consequente alteração da fisiologia muscular, abrindo caminho para o aparecimento da sarcopenia. A disbiose da microbiota intestinal pode reduzir a biodisponibilidade de proteínas dietéticas e de alguns aminoácidos específicos, como o triptofano, envolvidos na síntese de proteínas musculares. Também foi relatado que a microbiota intestinal pode ela mesma

sintetizar aminoácidos, o substrato crucial para o anabolismo protéico muscular e a disbiose intestinal prejudica a sua capacidade de sintetizar lisina, isoleucina, leucina e valina, aumentando suas funções proteolíticas.<sup>59,60</sup>

Foi demonstrado que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produtos do metabolismo da microbiota intestinal, atuam como nutrientes ou moduladores metabólicos no músculo esquelético. Os AGCC incluem ácidos orgânicos, como butirato propionato e acetato. O butirato é a fonte de energia mais importante para as células epiteliais intestinais e pode ajudar a prevenir perda de massa muscular e manutenção da massa muscular esquelética por meio de seu efeito anti-inflamatório e ativação das vias regulatórias, levando ao aumento de adenosina trifosfato (ATP) e supressão do catabolismo da proteína muscular e apoptose.

Os mecanismos que poderiam estar envolvidos no desenvolvimento da sarcopenia subjacentes à relação entre microbiota intestinal e músculo esquelético segundo Casati et al. são mostrados na figura 5.



**Figura 5.** Microbiota intestinal e mediação da sarcopenia: os mecanismos envolvidos.

Fonte: Casati et. al.<sup>59</sup>

#### 2.4.2.1 Microbiota e massa muscular

Poucos estudos avaliaram diretamente a possível associação entre a microbiota intestinal e massa muscular, ou os efeitos das manipulações da microbiota sobre a massa muscular, e todos eles foram realizados em modelos animais.<sup>8</sup> Bindels et al. sugerem uma relação entre perda muscular e alterações na microbiota intestinal. Os autores sugerem que a microbiota intestinal pode atuar na fisiologia muscular através da alteração de aminoácidos, influenciar metabólitos tais como ácidos biliares e modulando a produção de citocinas pró-inflamatórias, efeito correlacionado com a melhoria dos marcadores de atrofia do músculo esquelético.<sup>9</sup>

Siddhart et al. demonstraram que ratos com sarcopenia relacionada à idade exibem uma composição distinta da microbiota intestinal em comparação com ratos com massa muscular normal. A microbiota de ratos sarcopênicos também apresentou diferentes funcionalidades, com representação reduzida de genes envolvidos na digestão de carboidratos, proteínas, lipídios e biossíntese de vitaminas.<sup>61</sup> A administração de *Lactobacillus reuteri* em modelos de caquexia em camundongos resultou em aumento peso muscular e tamanho da fibra muscular, um efeito provavelmente mediado pela regulação positiva do fator de transcrição FoxN1, resultando na redução da inflamação sistêmica.<sup>62</sup>

#### 2.4.1.2 Microbiota e força muscular

Em um ensaio clínico randomizado para testar o efeito de um prebiótico contendo inulina e frutooligosacarídeos versus placebo em 60 residentes de asilos, o grupo de intervenção experimentou uma melhora significativa na força de preensão manual após 13 semanas.<sup>63</sup> Embora a composição da microbiota fecal não tenha sido avaliada neste estudo, a inulina e os frutooligosacarídeos têm efeitos benéficos conhecidos na composição da microbiota intestinal.<sup>8</sup>

Um estudo de Bjørkhaug et al. comparando a composição da microbiota fecal de um grupo de 24 indivíduos com consumo excessivo de álcool e 18 controles, mostrou que consumidores de álcool em excesso tinham menor força de preensão manual, maior abundância relativa de Proteobacteria, Sutterella, Clostridium e Holdemania e menor abundância relativa de Faecalibacterium. Essas alterações na composição da microbiota fecal também foram acompanhadas por níveis fecais reduzidos de AGCC indicando um microambiente pró-inflamatório e sugerindo que a microbiota pode ter influência na força muscular.<sup>12</sup>

### 2.4.1.3 Microbiota e performance física

Alguns estudos demonstram que a associação entre a microbiota e velocidade da marcha pode não depender apenas do eixo intestino-músculo, mas também das influências microbianas no cérebro.<sup>10,11,64</sup> A capacidade das bactérias intestinais de produzir neurotransmissores, incluindo ácido  $\gamma$ -amino butírico, norepinefrina e dopamina, e de modular a produção de serotonina do hospedeiro, parece relevante para a associação entre a composição da microbiota e a velocidade da marcha.<sup>65</sup> Em indivíduos idosos com doença de Parkinson a disbiose intestinal foi significativamente correlacionada com a velocidade de marcha e instabilidade postural.<sup>10</sup>

Em um ensaio comparativo não randomizado testando o treinamento muscular do tronco versus o treinamento aeróbio em 32 mulheres sedentárias com 65 anos ou mais, modificações específicas na composição da microbiota intestinal puderam ser detectadas após o treinamento, e a abundância de *Bacteroides* foi positivamente correlacionada com o aumento da velocidade de marcha no teste de caminhada de 6 minutos.<sup>64</sup> Em um ensaio clínico randomizado testando os efeitos de um probiótico multi-cepas vs. placebo em 36 pacientes com cirrose, Román et al. descobriram que as modificações benéficas induzidas na microbiota intestinal pela administração de probióticos estavam associadas à melhora na velocidade da marcha, mas não com mudanças na composição da microbiota fecal.<sup>11</sup>

### 3. JUSTIFICATIVA

A sarcopenia tem sido associada com EHNA e pode estar associada à piores desfechos clínicos relacionados ao fígado. Crescentes evidências apoiam a existência de uma relação entre a disbiose intestinal, inflamação crônica, resistência anabólica e consequente perda de massa, força e desempenho muscular. Porém, poucos estudos avaliaram diretamente os efeitos da manipulação da microbiota em parâmetros de sarcopenia, e a maioria deles utilizou modelos animais. Assim, tratar uma possível disbiose em pacientes com EHNA, modulando a microbiota intestinal por meio do uso de probióticos, poderia conferir uma diminuição na inflamação presente nesses pacientes, melhorar parâmetros de sarcopenia e consequentemente, representar uma opção terapêutica adjuvante.

#### **4. QUESTÃO DE PESQUISA**

O uso de probióticos por 24 semanas pode modificar os parâmetros de sarcopenia em pacientes com EHNA?

## **5. HIPÓTESE**

**Hipótese nula:** Suplementação com probióticos por 24 semanas não pode modificar parâmetros de sarcopenia em pacientes com EHNA.

**Hipótese alternativa:** Suplementação com probióticos por 24 semanas pode modificar parâmetros de sarcopenia em pacientes com EHNA

## **6. OBJETIVOS**

Objetivo geral:

Avaliar se a suplementação com probióticos por 24 semanas é capaz de modificar parâmetros de sarcopenia em pacientes com EHNA.

Objetivos específicos:

Avaliar os parâmetros de sarcopenia: massa muscular esquelética, força muscular, desempenho físico, através da BIA, DXA, FAM, teste senta e levanta e teste de velocidade da marcha, pré e pós intervenção com probióticos por 24 semanas em pacientes com EHNA.

Avaliar potenciais biomarcadores de sarcopenia: miostatina, testosterona e IGF-1 pré e pós intervenção com probióticos por 24 semanas em pacientes com EHNA.

Verificar a associação entre parâmetros de sarcopenia e fibrose hepática em pacientes com EHNA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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*. 2016;64(1):73–84.
2. 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*. 2018;67(1):328–57.
3. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. SARCOPENIA IN HIDING: the risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in NASH. *Hepatology*. 2017;66(6):2055–65.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
5. Montano-loza AJ, Duarte-rojo A, Meza-junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD ( MELD-Sarcopenia ) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015. 2015;6(7):e102-8.
6. Kalafateli M, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C, Kalafateli M, Konstantakis C. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7357–61.
7. El Sherif O, Dhaliwal A, Newsome PN, Armstrong MJ. Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: new challenges for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;0(0):1–9.
8. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(7):1633.
9. Bindels LB, Beck R, Schakman O, Martin JC, de Backer F, Sohet FM, et al.

- Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS One*. 2012;7(6):1–10.
10. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord*. 2019;34(3):396–405.
  11. Román E, Nieto JC, Gely C, Vidal S, Pozuelo M, Poca M, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. *Hepatol Commun*. 2019;3(5):632–45.
  12. Bjørkhaug ST, Aanes H, Neupane SP, Bramness JG, Malvik S, Henriksen C, et al. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption. *Gut Microbes*. 2019;10(6):663–75.
  13. Puchakayala BK, Verma S, Kanwar P, Hart J, Sanivarapu RR, Mohanty SR. Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(25):2610–8.
  14. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9.
  15. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231–3.
  16. Roubenoff R, Heymsfield S, Kehayias J., Cannon J., Rosemberg I. Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:192–6.
  17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
  18. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.
  19. Arthur ST, Cooley ID. The Effect of Physiological Stimuli on Sarcopenia: Impact of

- Notch and Wnt Signaling on Impaired Aged Skeletal Muscle Repair. *Int J Biol Sci.* 2012;8(5):731–60.
20. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F : a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;(July 2015):28–36.
  21. Lauretani F, Russo R, Bandinelli S, Bertali B, Cavazzini C, Iorio A Di. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenis. *J Appl Physiol.* 2003;95(5):1851–60.
  22. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice ( GRImP ): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;1–10.
  23. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-jaramillo P, Jr AA, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength : fi ndings from the Prospective Urban Rural Epidemiology ( PURE ) study. *Lancet.* 2015;6736(14):1–8.
  24. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Eleanor M, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health related events: results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):251–9.
  25. Cooper C, Fielding R, Visser M. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:201–10.
  26. Cawthon P, Peters K, MD Shardell MD et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:567–75.
  27. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2010;26:331–46.
  28. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16:170.
  29. Masanes F, Rojano I, Salva A et al. Cut-off points for muscle mass—not grip strength or gait speed—determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Heal Aging.* 2017;21:825–29.

30. Buckinx F, Landi F, Cesari M et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:269–78.
31. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass ( ASMM ). 2003;22:537–43.
32. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T et al. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. *Int J Env Res Public Heal*. 2017;14.
33. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89:465–71.
34. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition*. 2020;70.
35. Espirito Santo Silva D do, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, de Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:56–60.
36. Bruyère O, Beaudart C, Reginster J, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass , muscle strength and physical performance in clinical practice : An international survey. *Eur Geriatr Med*. 2016;7:243–46.
37. Podsiadlo D, Richardson S. The timed ‘Up & Go’: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:142–8.
38. de Sire A, Baricich A, Renò F, Cisari C, Fusco N, Invernizzi M. Myostatin as a potential biomarker to monitor sarcopenia in hip fracture patients undergoing a multidisciplinary rehabilitation and nutritional treatment: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(5):959–62.
39. Léger B, Derave W, Bock K De, Hespel P, Russell AP. Human Sarcopenia Reveals an Increase in SOCS-3 and Myostatin and a Reduced Efficiency of Akt Phosphorylation. *REJUVENATION Res*. 2008;11(1).

40. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients*. 2020;12(8):2401.
41. Kim JA, Choi KM. Sarcopenia and fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2019;13(6):674–87.
42. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship Between Sarcopenia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Diabetes Care*. 2013;59(5):1772–8.
43. Kim BJ, Ahn SH, Lee SH, Hong S, Hamrick MW, Isales CM, et al. Lower hand grip strength in older adults with non-alcoholic fatty liver disease: A nationwide population-based study. *Aging*. 2019;11(13):4547–60.
44. Lee K. Relationship between handgrip strength and nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(9):497–503.
45. Cai C, Song X, Chen Y, Chen X, Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(1):115–26.
46. Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans WJ, Fiore V, Dicioccio L, et al. DISCOVERING PATHWAYS OF SARCOPENIA IN OLDER ADULTS : A ROLE FOR INSULIN RESISTANCE ON MITOCHONDRIA DYSFUNCTION. 2011;15(10):890–5.
47. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: Epidemiology to management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14185–204.
48. Guichelaar M, Charlton M. Decreased Muscle Mass in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: New Evidence of a Link Between Growth Hormone and Fatty Liver Disease? *Hepatology*. 2014;59:1668–70.
49. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2016

50. Zhang C, Mcfarlane C, Lokireddy S, Bonala S. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011;54:1491–501.
51. Montalto M, D’Onofrio M, Gallo A, Cazzato A, Gasbarrini G. Intestinal microbiota and its functions. *Dig Liver Dis Suppl*. 2009;3:30–4.
52. Collins S, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):2003-14.
53. Kamada N, Seo S., Chen G., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Rev Immunol*. 2013;1(5):321–35.
54. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Asp Med*. 2013;34(1):39–58.
55. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):26–30.
56. Sanchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017;6(1).
57. Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut microbiota: Association with NAFLD and metabolic disturbances. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
58. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH . *EMBO Mol Med*. 2019;11(2):1–13.
59. Casati M, Ferri E, Azzolino D, Cesari M, Arosio B. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2019;124(June):110639.
60. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2017;35:36–45.
61. Siddhart J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, et al. Parkinson, S.J. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *Aging (Albany NY)*.

- 2017;9:1698–1720.
62. Varian BJ, Goureshetti S, Poutahidis T, Lakritz JR, Levkovich T, Kwok C, et al. Beneficial bacteria inhibit cachexia. *Oncotarget*. 2016;7(11):11803–16.
  63. Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruimboom L, Hoogland AJ, Navarro-Martínez R, Martínez-Martínez M, et al. Effect of a probiotic formulation on frailty syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Int J Mol Sci*. 2016;17:932.
  64. Morita E, Yokoyama H, Imai D, Takeda R, Ota A, Kawai E, et al. Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy. *Nutrients*. 2019;11:868.
  65. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–133.

## **7.ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

**Título:** Probiotic supplementation increases the phase angle in nonalcoholic steatohepatitis patients: The PROBILIVER Randomized Clinical Trial

**Em processo de submissão:** *The American Journal of Gastroenterology.*

## **8. PERSPECTIVAS/CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pretendemos em breve avaliar a associação entre a composição e a diversidade da microbiota intestinal dos pacientes do estudo com parâmetros de sarcopenia antes e após a suplementação com os probióticos.

Tendo em vista que a maioria dos pontos de cortes na literatura são voltados para a sarcopenia primária, pretendemos propor pontos de corte específicos para avaliar risco de sarcopenia em pacientes com DHGNA.

## ANEXOS

### Anexo 1. IPAQ - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10

minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia?**

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica

aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades

**por dia?**

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minuto

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título dos Projetos: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

AVALIAÇÃO DE OBESIDADE SARCOPÊNICA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOOLICA PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS

Você está sendo convidado a participar de duas pesquisas cujos objetivos são avaliar o efeito do uso de probióticos por 6 meses, em pacientes com Doença hepática não alcoólica na composição da microbiota intestinal e na evolução da doença e avaliar a presença de sarcopenia, em pacientes com Doença hepática gordurosa não alcoólica antes e após a intervenção com probióticos. Ambas as pesquisas estão sendo realizadas pelo Programa de Pós Graduação de Gastroenterologia e Hepatologia - UFRGS no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A microbiota intestinal se forma quando nascemos, ela é composta por uma enorme variedade de microrganismos presentes no nosso intestino e desempenham importante papel na saúde. Um desequilíbrio na composição da microbiota pode estar relacionado com doenças, problemas no fígado e excesso de peso. Os probióticos são bactérias benéficas (um dos tipos de microrganismos) que, quando consumidas em quantidade suficiente, podem contribuir para o equilíbrio da microbiota e desta forma ter benefício a saúde. Os probióticos podem ser adicionados ao preparo de alimentos, ou consumidos na forma de suplementos dietéticos ou medicamentos.

A obesidade sarcopênica é a perda da massa e funcionalidade dos músculos aliado ao aumento da gordura corporal, sendo um processo de múltiplas causas. Diversos fatores estão ligados a isto, podendo ser citados deficiências hormonais do envelhecimento, baixo consumo de proteínas e a baixa atividade física. A sarcopenia tem sido associada com a doença hepática gordurosa não alcóolica e pode estar associada a piores desfechos clínicos relacionados ao fígado. Nesta pesquisa também avaliaremos se existe obesidade sarcopênica e se ela se modifica após a suplementação com probióticos

Se você aceitar participar da pesquisa serão realizados os seguintes procedimentos:

Etapa 1: Será realizada uma entrevista em que você será avaliado(a) quanto à prática de atividade física, consumo de álcool e características cardiovasculares. Você receberá orientações para o preenchimento de um registro alimentar, que será realizado na sua casa,

onde você irá relatar todos os alimentos e bebidas consumidos durante 3 dias (2 dias da semana e 1 dia do final de semana). Além disso, você receberá um kit e instruções para realizar uma coleta de fezes um dia antes da sua próxima consulta. Para a coleta, você deverá evacuar diretamente sobre um protetor descartável fornecido no kit, e depois irá transferir as fezes para um pote também fornecido no kit. Após a coleta, a amostra deverá ser armazenada no isopor refrigerado até a próxima consulta. Após, no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA serão realizados testes funcionais. O primeiro é o teste de velocidade da marcha, que consiste em medir o tempo que a pessoa leva para fazer uma caminhada de 10 metros. Este teste é realizado em uma superfície plana e firme e o pesquisador lhe acompanhará durante o trajeto. Teste de força e potência dos membros inferiores, no qual você deverá sentar e levantar de uma cadeira 5 vezes. Teste de apoio unipodal, no qual de pé -você deverá elevar uma das pernas flexionando o joelho e equilibrar-se em apenas um dos pés, 3 vezes em cada perna. Essa primeira etapa terá duração de aproximadamente 1 hora. No final desta consulta, será agendada nova consulta, uma semana depois, no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA.

Etapa 2 (Centro de Pesquisa Clínica). Serão realizadas as seguintes avaliações:

a) Coleta de 25mL de sangue (corresponde a 3 colheres de sopa) para avaliação função hepática (fígado) e exames marcadores de inflamação (CK-18 e TLR-4) e marcadores de sarcopenia (hormônio do crescimento, testosterona e miostatina), que são hormônios e proteínas considerados importantes para o aparecimento dessa condição. Exames de interesse desta pesquisa como colesterol, triglicerídeos, glicose, insulina, hemograma, proteína C-reativa, albumina, creatinina, caso você autorize, serão consultados diretamente do seu prontuário.

b) Avaliação nutricional realizada por nutricionista, através da medida de peso, altura, força do aperto de mão que é feita em um aparelho onde você aperta com sua mão simulando um aperto de mão para avaliar sua força, circunferência da cintura, circunferência do braço, circunferência da panturrilha, e verificação de gordura no braço, verificação da gordura do tríceps (parte de trás do braço), das costas e do abdômen com auxílio de um aparelho, plicômetro, que funciona como uma pinça segurando por alguns segundos a parte de trás do braço. Para avaliação de gordura corporal, serão utilizados dois aparelhos, um de bioimpedância, semelhante a uma balança, no qual você ficará em pé e deverá segurar duas hastes (cabos) por aproximadamente um minuto; e outro, de Absortometria Radiológica de Dupla Energia (Dexa), que é um exame de imagem de baixa radiação, aplicado por um técnico habilitado, onde você irá deitar-se de barriga para cima uma maca para a captura de imagens com o aparelho que apenas irá passar sob seu corpo. O exame tem duração de aproximadamente cinco minutos.

c) Verificação da pressão arterial (PA);

d) Entrega do registro alimentar de três dias que foi realizado em casa;

e) Entrega da caixinha térmica contendo o pote com a amostra de fezes;

Caso alguns destes parâmetros estejam alterados, essas informações poderão ser encaminhadas ao seu médico assistente. Após esses procedimentos você será sorteado para um de dois grupos dessa pesquisa, não sendo possível escolher de qual grupo participar. Nem você nem os pesquisadores saberão de qual grupo você fará parte. Um grupo receberá sachês contendo probióticos e o outro, sachês com um pó com as mesmas características, porém sem probióticos, contendo uma substância chamada maltodextrina, à base de carboidrato. O conteúdo dos sachês é um pó sem sabor que deverá ser adicionado em um copo de água temperatura ambiente. Você deverá consumir dois sachês por dia todos os dias pela manhã, em jejum, durante 6 meses. Metade dos sachês serão fornecidos nesta consulta e a outra metade na próxima consulta. Os procedimentos realizados nesta etapa 2 terão duração de aproximadamente 1 hora e 15 minutos.

Etapa 3 (Centro de Pesquisa Clínica, três meses após a etapa 2): nessa consulta de acompanhamento você receberá outro diário para levar para casa para anotar todos os alimentos e bebidas consumidos durante 3 dias e outro kit para coleta de fezes que deverá ser realizada um dia antes da sua última consulta. Também serão realizados novamente os testes funcionais realizados na etapa 1. Nesse mesmo momento irá receber o restante dos sachês. Essa etapa terá uma duração aproximada de 30 minutos.

Etapa 4 (Centro de Pesquisa Clínica, três meses após a etapa 3): Nessa última etapa, você será submetido aos mesmos procedimentos, questionários e exames das etapas anteriores ( com exceção dos testes funcionais ), com a orientação de 12 horas de jejum para a coleta de sangue. Essa consulta terá duração de 1 hora e 15 minutos.

O tempo total de duração do estudo é de 6 meses e entraremos em contato durante o período para orientações, esclarecimentos de dúvidas e para agendar suas consultas.

Quanto aos possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da sua participação na pesquisa: poderá sentir algum desconforto na coleta de sangue pelo jejum e eventualmente pode aparecer um hematoma (machado roxo) pela picada da agulha. Você poderá sentir algum incômodo pelo tempo dispendido nos questionários ou nas consultas, assim, como é possível algum incômodo pela coleta de fezes ou algum mal estar durante os testes funcionais como dor, cansaço, fadiga, tontura, falta de ar ou queda. Os riscos serão minimizados com adequado treinamento da equipe de pesquisadores. Se você sentir algum desconforto ou sintoma durante a realização dos testes, a atividade será interrompida imediatamente. Em relação aos probióticos, eventualmente você poderá apresentar algum desconforto ou distensão abdominal, entretanto, não são conhecidos riscos ou efeitos negativos graves com o seu uso.

Os possíveis benefícios da pesquisa são o benefício do uso dos probióticos, se for sorteado para este grupo, com a melhora na microbiota podendo refletir na evolução de sua doença hepática. Como participante desta pesquisa, você terá conhecimento sobre seu peso, composição corporal, quantidade e funcionalidade dos músculos e ainda saber se seus hábitos alimentares são adequados para sua saúde.

Ao final do estudo, todos os participantes receberão orientação nutricional personalizada e se identificada a necessidade de acompanhamento nutricional seu médico assistente será comunicado.

O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você será chamado para reconseir com o uso do material.

Sua participação em ambas as pesquisas é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação nas pesquisas, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante as pesquisas serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra. Valesca Dall'Alba, ou com as pesquisadoras Amanda Souza Silva e Helena Abadie Moraes, ou ainda, pessoalmente na zona 15 do HCPA, quartas-feiras das 16-19h ou no Serviço de Gastroenterologia, segundo andar (3359-8307) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Com relação às amostras biológicas armazenadas

Autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Não autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

---

Local e Data

## APÊNDICE 2 - Ficha de avaliação

Identificação: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Grupo N: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

( ) Pré intervenção ( ) Pós intervenção

---

Diagnósticos clínicos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Uso de antibióticos nos últimos 6 meses? ( ) SIM ( ) NÃO

Uso de alimentos com probióticos/prebióticos/simbióticos ( ) SIM ( ) NÃO

Tabagismo: ( ) SIM ( ) NÃO Quantidade: \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_

Pressão arterial: \_\_\_\_\_

### Avaliação Antropométrica

Peso:	Altura:	IMC:	CC:
CP:	CB:	DCB:	DCT:
Suprailíaca:	Subescapular:		

### Composição corporal

DEXA	
BIA	

### Força do Aperto de Mão

	Dominante	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Classificação
E					
D					

### Teste de Sentar e Levantar Cinco Vezes (*Five Times Sit to Stand – FTSTS*)

Tempo	Classificação

### Velocidade da marcha

Medida 1	Medida 2	Medida 3	Classificação

### Exames bioquímicos:

AST:	ALT:	GGT:	Bilirrubina D.:	Bilirrubina Ind.
Bilirrubina Total:	Fosfatase alc.:	TLR4:	CK18:	Miostatina:
Triglicerídeos:	CT:	HDL:	LDL:	PCR:
Creatinina:	Insulina:	Glicose:	HOMA:	HbA1c:

HT:	HB:	Plaquetas:	Testosterona:	IGF:
Albumina:	TLR-4:	CK-18:		

**Fibroscan:**

Data	IQR	Kpa	CAP

**IPAQ:**

	Classificação

**Audit:**

	Classificação

### APÊNDICE 3. Registro alimentar

NOME: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Peso atual: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Quantas pessoas na residência? \_\_\_\_\_ Idades? \_\_\_\_\_

Quantas participam das seguintes refeições:

Almoço: \_\_\_\_\_ Jantar: \_\_\_\_\_ ( ) lanche ( ) refeição

Óleo: 1 garrafa de óleo (900 mL) é suficiente para quantos dias? \_\_\_\_\_

Usa azeite para temperar salada? ( ) não ( ) sim. Quanto? \_\_\_\_\_

O objetivo da realização deste registro alimentar é conhecer suas preferências e hábitos alimentares e sua rotina diária.

Por estes motivos, é muito importante que o inquérito alimentar seja preenchido o mais detalhadamente possível, incluindo **todos os alimentos sólidos e líquidos e quantidades ingeridas** nos próximos três dias não consecutivos.

- Os líquidos devem ser medidos com xícara ou copo, registrando se grande, médio ou pequeno, ou, se possível, medir com copo graduado (ml).
- Para os alimentos sólidos, utilizar colher de sopa, sobremesa ou chá, ou ainda, concha.
- As frutas devem ser informadas em unidades (pequena, média ou grande), e, da mesma maneira, as bolachas.
- As saladas devem informar os vegetais que a compõem.
- Descrever o tipo de preparação (assado, grelhado, frito, cozido, à vapor, etc.).

**Data do retorno:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ **Local:** \_\_\_\_\_

**EPA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_





