

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Luciana Carneiro Pena

**ESTUDO DO CONDICIONAMENTO FÍSICO NA DOENÇA HEPÁTICA  
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA**

Belo Horizonte – MG  
2022

Luciana Carneiro Pena

**ESTUDO DO CONDICIONAMENTO FÍSICO NA DOENÇA HEPÁTICA  
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Cristina de  
Abreu Ferrari

Coorientadoras: Profa. Dra. Cláudia Alves  
Couto

Profa. Dra. Eliane Viana  
Mancuzo

BELO HORIZONTE  
2022

P397e Pena, Luciana Carneiro.  
Estudo do condicionamento físico na Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica [manuscrito]. / Luciana Carneiro Pena. - - Belo Horizonte: 2022. 67f.: il.  
Orientador (a): Teresa Cristina de Abreu Ferrari.  
Coorientador (a): Cláudia Alves Couto; Eliane Viana Mancuzo.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 2. Teste de Esforço. 3. Teste de Caminhada. 4. Aptidão Cardiorrespiratória. 5. Condicionamento Físico Humano. 6. Dissertação Acadêmica. I. Ferrari, Teresa Cristina de Abreu. II. Couto, Cláudia Alves. III. Mancuzo, Eliane Viana. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WI 710



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**ESTUDO DO CONDICIONAMENTO FÍSICO NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA**

**LUCIANA CARNEIRO PENA**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia três de junho de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelas seguintes professoras doutoras:

**Teresa Cristina de Abreu Ferrari** - Orientadora  
UFMG

**Claudia Alves Couto** - Coorientadora  
UFMG

**Eliane Viana Mancuzo** - Coorientadora  
UFMG

**Clara Rodrigues Alves de Oliveira**  
UFMG

**Miguir Terezinha Viecelli Donoso**  
UFMG

Belo Horizonte, 03 de junho de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior**, em 03/06/2022, às 21:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Alves Couto, Professora do Magistério Superior**, em 06/06/2022, às 09:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 09/06/2022, às 06:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Miguir Terezinha Viecelli Donoso, Professora do Magistério Superior**, em 13/06/2022, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clara Rodrigues Alves de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 15/06/2022, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1501417** e o código CRC **6EDFC981**.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora doutora Teresa Cristina de Abreu Ferrari, pela presença amiga e orientação na busca do saber, tendo como companheiras de jornada a perseverança, a humildade na busca pelo saber, a disciplina e prudência.

À Profa. Dra. Claudia Couto pelos ensinamentos na área de hepatologia, orientação que me estimularam a vencer os obstáculos da prática.

À Profa. Dra. Eliane Mancuzo que orientou toda a prática e estudos no laboratório de Pneumologia.

Às Profas. Dras. Salete Maria de Fátima Silqueira Muller e Silvia Marinho Ferolla Costa pelas contribuições durante a qualificação.

A todos os pacientes por consentirem a participação na pesquisa, possibilitando a concretização deste estudo.

À EBSEH, todos os setores e funcionários mencionados no estudo pelo suporte recebido.

Ao estatístico Fernando, do CPG, agradeço a disponibilidade, ensinamentos e contribuição nesta jornada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, pela excelência ao nos preparar e tornar viável nossa formação acadêmica.

Ao órgão de fomento – CAPES – pelo apoio durante a realização desse trabalho.

## Resumo

Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) está relacionada à presença de doença cardiovascular, pois há uma combinação de fatores de risco comuns às duas condições, como hábitos e estilo de vida, dieta e fatores socioeconômicos, que podem resultar em sedentarismo, obesidade e síndrome metabólica (SM). A aptidão cardiorrespiratória é um importante indicador de saúde cardiovascular. Para mensurar a capacidade aeróbica máxima de um indivíduo utilizam-se testes que permitam conhecer o volume/consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), como o teste ergométrico (TE) e o teste da caminhada de seis minutos (TC6M). Sendo assim, os objetivos deste estudo foram avaliar o condicionamento físico (CF) de pacientes com DHGNA empregando-se o TE e o TC6M, e comparar o CF a parâmetros clínicos, e os resultados do TE àqueles do TC6M. Estudo observacional, transversal e analítico, com inclusão consecutiva e prospectiva de 32 pacientes com DHGNA confirmada por biópsia hepática, com indicação de realização de TE para prática de atividade física, que tenham concluído o referido teste. Os pacientes foram submetidos ao TE e TC6M e posteriormente determinado o CF. Os dados clínicos foram comparados ao CF, segundo o TE e os dados dos dois testes também foram comparados. No TE, 20 (62,5%) pacientes tinham aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca e em 12 (37,5%), a aptidão cardiorrespiratória era regular ou boa. No TC6M, 13 (40,6%) indivíduos tiveram aptidão cardiorrespiratória fraca, em 12 (37,5%) esta foi classificada como muito fraca e em sete (21,9%), como regular. NAFLD activity score (NAS)  $\geq 5$  foi observado em 37,5% da amostra, NAS  $< 5$  em 62,5%. Segundo o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), 12 (37,5%) pacientes eram sedentários, 11 (34,4%) insuficientemente ativos e nove (28,1%) eram ativos. Pacientes obesos foram mais frequentes no grupo com aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca, NAS  $\geq 5$  e sedentarismo associaram-se independentemente a aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca pelo TE. Embora os valores médios do VO<sub>2</sub>max determinados pelo TE e pelo TC6M tenham sido semelhantes, não foi observada correlação dos valores de VO<sub>2</sub> determinados pelo TE e TC6M, assim como não houve correlação entre distância percorrida no TC6M e os valores de METs, determinados pelo TE. Não houve reprodutibilidade da aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE e TC6M. Houve elevada proporção de pacientes com DHGNA apresentaram aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca. Obesidade, sedentarismo e lesão hepática grave (NAS  $\geq 5$ ) associaram-se a aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca, segundo TE. Não foi observada correlação e reprodutibilidade entre os parâmetros determinados pelo TE com aqueles determinados pelo TC6M.

**Palavras chaves:** Doença hepática gordurosa não-alcoólica. Teste ergométrico. Teste de caminhada de 6 minutos. Condicionamento físico. Aptidão cardiorrespiratória.

## Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is related to the presence of cardiovascular disease, as there is a combination of risk factors common to both conditions, such as habits and lifestyle, diet and socioeconomic factors, which can result in a sedentary lifestyle, obesity and metabolic syndrome (MS). Cardiorespiratory fitness is an important indicator of cardiovascular health. To measure the maximum aerobic capacity of an individual, tests are used that allow knowing the volume/maximum consumption of oxygen ( $VO_{2max}$ ), such as the treadmill test (ET) and the six-minute walk test (6MWT). Therefore, the objectives of this study were to evaluate the physical conditioning (FC) of patients with NAFLD using the ET and the 6MWT, and to compare the FC to clinical parameters, and the results of the ET to those of the 6MWT. Observational, cross-sectional and analytical study, with consecutive and prospective inclusion of 32 patients with NAFLD confirmed by liver biopsy, with indication for ET to practice physical activity, who have completed the aforementioned test. Patients underwent ET and 6MWT and the FC was subsequently determined. Clinical data were compared to FC, according to TE and data from the two tests were also compared. In the ET, 20 (62.5%) patients had very weak or poor cardiorespiratory fitness and in 12 (37.5%) the cardiorespiratory fitness was fair or good. In the 6MWT, 13 (40.6%) individuals had poor cardiorespiratory fitness, in 12 (37.5%) this was classified as very poor and in seven (21.9%) as regular. NAFLD activity score (NAS)  $\geq 5$  was observed in 37.5% of the sample, NAS  $< 5$  in 62.5%. According to the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), 12 (37.5%) patients were sedentary, 11 (34.4%) were insufficiently active and nine (28.1%) were active. Obese patients were more frequent in the group with very poor or poor physical fitness, NAS  $\geq 5$  and sedentary lifestyle were independently associated with very poor or poor cardiorespiratory fitness by ET. Although the mean  $VO_{2max}$  values determined by the ET and the 6MWT were similar, no correlation was observed between the  $VO_2$  values determined by the ET and the 6MWT as well as there was no correlation between the distance walked on the 6MWT and the MET values, determined by the ET. There was no reproducibility of the cardiorespiratory fitness determined by the ET and the 6MWT. A high proportion of patients with NAFLD had poor or very poor cardiorespiratory fitness. Obesity, sedentary lifestyle and severe liver damage (NAS  $\geq 5$ ) were associated with very poor or poor cardiorespiratory fitness, according to TE. No correlation or reproducibility was observed between the parameters determined by the ET and those determined by the 6MWT.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease. Exercise stress test. 6-minute walk test. Physical conditioning. Cardiorespiratory fitness.

## SUMÁRIO

<b>1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	09
1.1. Introdução.....	09
1.2. Antecedentes científicos.....	11
1.2.1 Doença hepática gordurosa não-alcoólica.....	11
1.2.1.1 Etiopatogenia da DHGNA.....	12
1.2.1.2 Relação entre SM e DHGNA.....	14
1.2.1.3 Epidemiologia.....	17
1.2.1.4 Diagnóstico e tratamento.....	18
1.2.1.5 Consenso sobre Doença Hepática Gordurosa Associada ao Metabolismo.....	19
1.2.2 Doenças crônicas não-transmissíveis.....	20
1.2.2.1 Plano de ações estratégicas para controle das. DCNT.....	21
1.2.3 DHGNA e risco cardiovascular.....	24
1.2.4 DCNT e obesidade.....	25
1.2.5 Condicionamento físico e DHGNA.....	28
1.2.6 Quantificação do condicionamento físico.....	30
1.2.6.1 Teste Ergométrico.....	31
1.2.6.1.1 Interpretação do teste e protocolo.....	32
1.2.6.2 Teste de caminhada de 6 minutos.....	33
1.2.6.2.1 Interpretação do teste e protocolo.....	35
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	37
2.1 Objetivo geral.....	37
2.2 Objetivos específicos.....	37
<b>3. MÉTODO</b> .....	38
3.1. Pacientes e definições.....	38
3.2. Investigação clínica e laboratorial.....	39
3.3. Avaliação do condicionamento físico.....	40
3.4. Análise estatística.....	43
<b>4. RESULTADOS</b> .....	43
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	51
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	55
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1. Introdução

Um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade são as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que, segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>1-4</sup> (OMS) são a principal causa de morte prematura (30 a 69 anos)<sup>2</sup> em todo o mundo.

As DCNT foram responsáveis por 63% de um total de 36 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2010<sup>2</sup> e, atualmente, constituem sete das 10 principais causas de morte, correspondendo a 74% das mortes em todo o mundo em 2019, de acordo com as Estimativas Globais de Saúde da OMS.<sup>4</sup> Das principais causas de mortes por DCNT, destaca-se a doença cardíaca isquêmica, acidente cérebro vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão, traquéia e brônquios, diabetes mellitus (DM).<sup>4</sup>

No Brasil, das 10 principais causas de morte, oito estão no grupo das DCNT, com destaque para doença cardíaca isquêmica, acidente cérebro vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias de traquéia, brônquios e pulmões, DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>4,5</sup>

Este mesmo documento,<sup>4</sup> refere-se à atenção primária à saúde, com ênfase na promoção da saúde e prevenção de doenças, como a maneira mais inclusiva, eficaz e eficiente de reduzir a morte prematura por DCNTs e promoção da saúde mental e do bem-estar. Estas ações deverão salvar 10 milhões de vidas até 2025; e, deverão evitar 17 milhões de acidentes vasculares cerebrais e infartos agudos do miocárdio (IAMs) até 2030, reduzindo simultaneamente o impacto econômico por incapacidade.<sup>5</sup>

Trabalhos publicados no Brasil,<sup>5,6</sup> referem que as DCNT representam 75% da mortalidade total no país<sup>6</sup>, com destaque para as doenças cardiovasculares (29,7%), seguidas por câncer (16,8%), DM (5,1%) e doenças do aparelho respiratório (5,9%)<sup>5</sup>. As doenças cardiovasculares e suas complicações têm impacto elevado na perda de produtividade no trabalho e na redução da renda familiar,<sup>5,7</sup>

Segundo Malta *et al.*,<sup>5,6</sup> os fatores de risco para as DCNT são classificados como modificáveis ou não modificáveis. Ainda de acordo com estes autores, um grupo pequeno e importante dos primeiros responde pela maior parte da morbimortalidade dos pacientes. Entre eles destacam-se consumo alimentar inadequado (balanço energético positivo - BEP), sedentarismo (observado em quase 50% da população brasileira), tabagismo e consumo elevado de álcool.

O sedentarismo e consumo alimentar inadequados estão diretamente relacionados com sobrepeso e obesidade.<sup>2,3,5</sup> Em 10 anos, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), a prevalência de obesidade passou de 11,8% em 2006, para 18,9% em 2016, atingindo quase um em cada cinco brasileiros. O excesso de peso, observado em 42,6% em 2006, aumentou para 53,8% em 2016. Já é presente em mais da metade dos adultos que residem em capitais do país.<sup>6,8</sup>

Com o aumento da prevalência da obesidade, a doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) se tornou muito prevalente em todo o mundo, sendo, na atualidade, a doença hepática crônica mais comum nos países ocidentais.<sup>8,9</sup> Nos Estados Unidos, de acordo com Cotter e Rinella,<sup>10</sup> a DHGNA e seu subtipo, a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), acometem 30% e 5% da população, respectivamente.

Ainda, segundo estes autores, considerando a contínua epidemia de obesidade que começa na infância, o aumento da frequência do DM além de outros fatores, projeta-se significativo aumento da prevalência de DHGNA, impactando diretamente na saúde pública e custos com a saúde, incluindo aumento na necessidade de transplante de fígado, mortalidade geral bem como morbidade e mortalidade relacionadas especificamente à DHGNA.<sup>10</sup>

A DHGNA se caracteriza por acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, na ausência de ingestão significativa de álcool ou outra causa de esteatose hepática. A DHGNA pode evoluir para cirrose hepática com todas as suas complicações, mas a principal causa de morte nos pacientes com DHGNA está relacionada às doenças cardiovasculares.<sup>1,10</sup>

Tanto a OMS<sup>2,3</sup> quanto a *Associação Americana de Gastroenterologia (AAG)*<sup>9</sup> concordam que ainda não existe tratamento medicamentoso eficaz para a DHGNA. Sendo assim, mudança do estilo de vida com consequente perda de peso e prática de atividade física (AF) constituem os principais recursos terapêuticos disponíveis para a DHGNA.

Neste contexto, o MS,<sup>9</sup> em 2018, por meio do seu plano de ação de combate às DCNT, estimula a prática de AF regular e sistemática como uma das principais ações que visam melhorar o condicionamento físico (CF), a qualidade de vida (QV) da população e a redução dos principais fatores de risco de morbimortalidade cardiovascular.

Capacidade física, de acordo com Targher, Day e Bonora<sup>11</sup> é capacidade de resistir às tarefas diárias e ocasionais, e a aptidão cardiorrespiratória é um importante preditor de saúde cardiovascular. O teste ergométrico (TE) e o teste da caminhada de seis minutos (TC6M) são instrumentos utilizados para avaliação do CF e condição cardiovascular.<sup>12</sup>

Em pesquisa na base de dados em busca de artigos científicos sobre CF e DHGNA, à época, foi encontrado, na literatura inglesa, espanhola, um estudo que reuniu palavras chaves como CF, TC6M e DHGNA revelando uma carência de estudos nesta área. Neste estudo, os autores buscaram determinar a eficácia clínica do suporte psicológico intenso à AF na DHGNA, em comparação com o tratamento cognitivo-comportamental.<sup>12</sup>

Sabendo-se que a DHGNA está associada a maus hábitos alimentares, sedentarismo, obesidade e síndrome metabólica (SM), e diante da escassez de estudos específicos sobre CF na DHGNA, o presente estudo poderá contribuir para a caracterização do CF dos pacientes com DHGNA e proporcionar melhor compreensão das relações deste com parâmetros clínicos, antropométricos, metabólicos, composição corporal e gravidade da DHGNA, podendo vir a contribuir para o desenvolvimento de ações efetivas de promoção de saúde e prevenção de agravos, com o objetivo de prevenir mortes prematuras por doenças cardiovasculares e reduzir os impactos econômicos para famílias, comunidade e a sociedade em geral.

## 1.2. Antecedentes Científicos

### 1.2.1. Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DHGNA é uma condição clínico-patológica caracterizada pelo acúmulo de lipídeos macrovesicular em  $\geq 5\%$  nos hepatócitos, na ausência de ingestão significativa de álcool ou outra causa de doença hepática, como uso de medicamentos esteatogênicos, hepatite B ou C, ou distúrbios hereditários.<sup>13-18</sup>

O consumo excessivo de açúcares promove alteração no processo fisiológico de conversão de carboidratos em ácidos graxos aumentando a liberação para o sangue de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Essa cadeia de processos favorece o desenvolvimento de resistência à insulina (RI), acúmulo corporal de lipídeos, lipotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação.<sup>19</sup> RI é um mecanismo patogênico central na DHGNA, estando intimamente ligado ao seu desenvolvimento e progressão.<sup>20</sup>

A DHGNA compreende um espectro histológico que varia de acúmulo de gordura nos hepatócitos sem inflamação ou fibrose concomitante (esteatose hepática não alcoólica [ESNA])<sup>20</sup> e a esteatose hepática com componente necroinflamatório [esteatohepatite] que pode ou não estar associado a fibrose (EHNA)<sup>14,16,20</sup> pode evoluir para cirrose hepática e, até mesmo, para o carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>13,20,21</sup>

EHNA é comum em pacientes com obesidade, RI e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e todos esses fatores parecem aumentar o risco de CHC.<sup>21,22</sup> Ainda é incerto se o diabetes é o fator específico da obesidade que aumenta o risco de CHC ou se este resultaria de ação conjunta dos diversos fatores associados à obesidade.<sup>23</sup> O que de fato se sabe é que EHNA é tem sido considerada fator de risco para CHC, mesmo em pessoas sem cirrose.<sup>24-26</sup>

#### **1.2.1.1. Etiopatogenia da DHGNA**

A patogênese da DHGNA não está totalmente elucidada. Segundo a teoria mais amplamente aceita, RI seria o mecanismo-chave que leva à esteatose hepática e talvez também à EHNA. Tem sido sugerido ainda, que um "segundo golpe", representado por lesão oxidativa adicional, seria necessário para ocorrer o componente necroinflamatório da EHNA. Ferro hepático, hormônios intestinais, deficiências antioxidantes e bactérias intestinais foram todos implicados na patogênese da DHGNA.<sup>13</sup>

No metabolismo da gordura hepática, os ácidos graxos (AG) livres originam-se do tecido adiposo, hidrólise dos quilomícrons e da lipogênese de novo.<sup>13</sup> Conforme o estado nutricional/hormonal, estes lipídeos podem ser  $\beta$ -oxidados ou reesterificados a triglicerídeos nas mitocôndrias. Os triglicerídeos hepáticos podem ser secretados como VLDL e/ou acumular-se no citoplasma dos hepatócitos.<sup>13</sup> A associação com a RI está relacionada à condição inicial para o acúmulo de AG no hepatócito, uma vez que esta favorece a lipogênese e inibe a lipólise, inclusive no fígado, aumentando excessivamente o aporte de AG.<sup>19,27</sup>

Alguns autores sugerem que a função mitocondrial está prejudicada na DHGNA, devido a alterações estruturais.<sup>27,28</sup> Distúrbios na oxidação mitocondrial de AG levam à formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) por meio da cadeia respiratória.<sup>29</sup> O estresse oxidativo se estabelece quando as defesas intracelulares antioxidantes são insuficientes para remover os EROS em excesso.<sup>29,30,31</sup> Este ciclo gera a ativação de outras vias de oxidação lipídicas (via microsomal e peroxissomal), contribuindo para que haja mais EROS, corroborando o fenômeno de estresse oxidativo hepático.<sup>31,32</sup>

Alguns AG quando se ligam a certos fatores de expressão gênica (conhecidos como receptores ativados por proliferadores de peroxissomas do tipo alfa [PPAR- $\alpha$ ]), estimulam o aumento da oxidação mitocondrial e a expressão de variados citocromos P450, em especial os Cyp2E1 e Cyp4A, os quais se encontram elevados na EHNA, em modelos animais.<sup>32</sup>

Durante a peroxidação lipídica, são formadas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha* ou fator de necrose tumoral do tipo alfa), produzido tanto nos adipócitos como nas células de Kupffer. Estes eventos metabólicos resultam na síntese do TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta* ou fator de transformação do crescimento do tipo beta), fator que estimula as células estreladas hepáticas (*hepatic stellate cells* [HSCs] a produzir colágeno e, com isto, causar fibrose hepática.<sup>33,34</sup>

Desta forma, em resumo, a primeira hipótese para explicar a patogênese da DHGNA é a “teoria dos dois golpes”.<sup>28</sup> Para Day<sup>35</sup> e Marchesini *et al.*<sup>36</sup> o “primeiro golpe” é caracterizado pelo acúmulo de lipídeos no fígado devido à RI e, o “segundo golpe”, é representado pela peroxidação lipídica com consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias e disfunção mitocondrial determinando a progressão da doença.<sup>28, 35-37</sup>

Além dos “hits” envolvidos na patogênese da DHGNA, alguns hormônios integram este processo. No estudo denominado *Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, publicado em 2016, os pesquisadores descreveram a ação de hormônios como a leptina, glucagon, grelina, irisina, hormônio de crescimento, adiponectina, dentre outros.<sup>38</sup>

A adiponectina é um hormônio produzido, prioritariamente, pelos adipócitos. Os adipócitos maiores e mais resistentes à insulina, são os menos produtivos. É considerado um hormônio "protetor", envolvido na regulação do metabolismo de glicose e lipídios, bem como na inflamação, inibindo a produção de TNF pelos macrófagos. As concentrações séricas deste hormônio estão inversamente relacionadas à RI, obesidade e DGHNA.<sup>38</sup>

A leptina, hormônio também secretado, principalmente, pelo tecido adiposo, tem papel crítico na regulação do peso corporal e da massa gorda. A leptina provoca perda de peso, aumento do gasto energético e oxidação de AG, reduzindo o apetite e a síntese de triacilglicerol, neutralizando a ação lipogênica da insulina.<sup>38</sup>

Outro hormônio elencado é o glucagon, produzido e secretado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas.<sup>38</sup> O glucagon regula também o metabolismo dos AG por meio da estimulação da lipólise periférica e da inibição da malonil-CoA, otimizando a oxidação dos AG.<sup>39</sup> A secreção de glucagon está aumentada, não só no diabetes, mas também em vários estados de RI, incluindo DHGNA. O papel do glucagon é oposto ao da insulina, estimulando a liberação de glicose por meio da ativação da glicogenólise hepática e estimulando a gliconeogênese pela inibição da glicólise.<sup>40</sup>

Outro hormônio relacionado à DHGNA é o GH (*growth hormone*, ou hormônio do crescimento). Tem sido sugerido que deficiência de GH possa estar associada a maior incidência da DHGNA progressão para EHNA e cirrose hepática.<sup>33,38,40</sup>

Atualmente, é sabido, que estes mecanismos não são suficientes para explicar toda a patogênese da DHGNA; dessa forma, a hipótese de “múltiplos golpes” paralelos tem chamado a atenção dos pesquisadores.<sup>28,35-37</sup> De acordo com essa concepção, inúmeros processos associados tais como sinais derivados do tecido adiposo, disfunção da barreira intestinal, fatores genéticos, estresse do retículo endoplasmático e sinais relacionados, podem agir de forma conjunta determinando a progressão da ESNA para EHNA.<sup>41</sup> Nesse contexto, estudos de associação de genoma (*genome-wide association studies* [GWAS]) tem cooperado para a compreensão da contribuição genética para a patogênese da DHGNA e seu prognóstico.<sup>42-44</sup>

Em 2011, pesquisadores descobriram que uma proteína denominada aHSD17B13SNP (hidroxisteróide 17- # x03B2; desidrogenase 13) e suas variantes estavam relacionadas a doenças hepáticas crônicas.<sup>43</sup> Abul-Huns *et al.*,<sup>44</sup> encontraram associação de uma variante em HSD17B13 SNP que se relacionava com níveis reduzidos de e aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Esta variante foi associada, também, a risco reduzido DHGNA em 17% a 30% e cirrose não alcoólica 26% a 49%, dos casos.

Posteriormente a estes estudos, em 2019, as associações foram confirmadas em dois outros estudos.<sup>45-46</sup> Ademais, os mesmos pesquisadores descobriram que, algumas variantes, como rs72613567, estavam associadas com risco reduzido de doença hepática crônica, incluindo EHNA. Enquanto que outras, como rs738409 e rs58542926 estão associadas à maior gravidade da DHGNA relacionando-as à EHNA e fibrose hepática. Estes resultados fornecem nova visão sobre os mecanismos genéticos e as vias que influenciam as hepáticas crônicas.

Apesar de todas as incertezas em relação à patogenia da DHGNA, esta tem sido considerada a “manifestação hepática da SM.”<sup>10-11,14,28, 47-49</sup>

#### 1.2.1.2. Relação entre SM e DHGNA

Segundo o *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP),<sup>50</sup> as causas básicas da SM são sobrepeso/obesidade, sedentarismo e fatores genéticos. Esta está intimamente associada a um distúrbio metabólico denominado RI, em que a responsividade dos tecidos à ação normal da insulina está prejudicada.

A ATP III<sup>50</sup> destacou o papel da SM como fator de risco múltiplo para doença arterial coronariana (DAC). Essa importância foi posteriormente confirmada por várias organizações internacionais.<sup>51,52</sup> A presença dessa síndrome essencialmente dobra o risco de DAC e é um alvo importante para intervenção no estilo de vida.<sup>51-53</sup>

Vários critérios diagnósticos foram propostos por diferentes organizações na última década. Mais recentemente, citam-se aqueles da Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation (IDF)<sup>51</sup> e da Associação Americana do Coração (*American Heart Association - AHA*) e Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (*National Heart, Lung e Blood Institute – NHLBI*)<sup>53</sup>. A principal diferença entre eles diz respeito à medida da obesidade central, sendo esta um componente obrigatório na definição da *IDF*. Para o *AHA / NHLBI* são considerados valores específicos de acordo com aspectos étnicos, no caso da medida da circunferência abdominal (CA). Nesse item, podem ser usados pontos de corte nacionais ou regionais para a CA; porém, para as demais organizações há um único conjunto de pontos de corte usados para a classificação dos componentes.

A SM é composta por um complexo de fatores de risco inter-relacionados para doenças cardiovasculares e DM.<sup>19,36,39,50-52</sup> Esses fatores incluem disglícemia, pressão arterial (PA) elevada, níveis elevados de triglicérides, níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e obesidade, particularmente adiposidade central.

Na área de saúde pública, mais atenção deve ser dada à modificação do estilo de vida do público em geral de todas as nações para reduzir a obesidade e aumentar a AF. Em nível clínico, os pacientes individuais com SM precisam ser identificados para que seus múltiplos fatores de risco, incluindo aqueles relacionados a estilo de vida, possam ser reduzidos.<sup>51,52,53</sup>

A SM representa a combinação de pelo menos três componentes dos apresentados no Quadro 1, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>51</sup> e definidos com base no NCEP-ATP III<sup>50</sup>.

**Quadro 1. Componentes da síndrome metabólica segundo NCEP-ATP III<sup>50</sup>**

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio da CA	
Homem >102 cm	>102 cm
Mulher >88 cm	>88 cm
Triglicerídeos	>150 mg/Dl
HDL colesterol	
Homem	<50 mg/dL
Mulher	<40 mg/Dl
Hipertensão arterial	≥130 mmHg ou ≥85 mmHg
Glicemia jejum	>110 mg/Dl

CA: cintura abdominal. Fonte: National Cholesterol Education Program (NCEP);<sup>50</sup> I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.<sup>51</sup>

Os valores de referência de CA variam de acordo com a etnia. Para a população brasileira o limiar de CA recomendado para obesidade abdominal é considerado  $\geq 80$  cm para mulheres e para homens  $\geq 90$  cm.<sup>52</sup>

Pacientes com associação de RI e DHGNA têm um risco aumentado de progressão de esteatose à EHNA, bem como aumento na mortalidade por todas as causas e relacionada ao fígado.<sup>51-52</sup> Outro estudo demonstrou que a associação de hemoglobina glicada (HbA1c) e índice de massa corporal (IMC) elevados na presença de DHGNA confere risco aumentado de doenças cardiovasculares e, na presença de fibrose, maior necessidade de transplante hepático.<sup>53</sup>

### 1.2.1.3. Epidemiologia

A prevalência de DHGNA aumenta mundialmente. Estima-se que aproximadamente 25,4% da população mundial esteja acometida por essa entidade. Entretanto, este percentual pode se elevar exponencialmente em indivíduos com disfunções metabólicas pré-existentes.<sup>54-55</sup> Segundo Dai *et al.*,<sup>56</sup> em indivíduos diabéticos, esta prevalência eleva-se para 45-85% e entre obesos para cerca de 80-95%. Nesse contexto, estudos destacam a importância de tratar a DHGNA como problema de saúde pública.<sup>13,51-58</sup>

A taxa de mortalidade entre pacientes com EHNA é mais alta do que aquela da população geral ou dos pacientes com DHGNA, sem o componente inflamatório. Nestes pacientes, a doença hepática progride para cirrose em aproximadamente 20% dos casos<sup>59</sup> e em 12,8% progride para CHC.<sup>45,60</sup>

Análise recente de vários estudos envolvendo mais de 8,5 milhões de pessoas em 22 países mostrou que mais de 80% dos pacientes com EHNA estão acima do peso ou são obesos, 72% tem dislipidemia, e 44% tem diagnóstico de DM2. Este estudo evidenciou que a maior prevalência de DHGNA é na América do Sul (30,4%), seguida pelo Oriente Médio, sendo as menores taxas registradas na África.<sup>55</sup> Em outras partes do mundo, a prevalência da DHGNA, a população geral não tem se mostrado muito diferente, sendo 9,3-29,5% na Ásia, 17,1% no México, 4,7-20% na Itália e 30% em Israel.<sup>61</sup>

Em coorte prospectiva,<sup>62</sup> que incluiu 11.371 adultos norte-americanos, entre 20-74 anos de idade, participantes do estudo NHANES III (*Third National and Nutritional Examination Survey III*),<sup>63</sup> observou-se prevalência de DHGNA, com e sem aumento dos níveis das enzimas hepáticas, de 3,1 e 16,4%, respectivamente.

No Brasil, em estudo publicado em 2011, envolvendo 1.280 pacientes com DHGNA, demonstrou-se que a maioria dos indivíduos estavam na faixa etária de 60 anos e eram do sexo masculino. Dois terços (66,8%) dos pacientes eram obesos, 44,7% apresentavam sobrepeso e 22,7% tinham DM. ESNA estava presente em 42% dos casos e EHNA em 58%; sendo que destes, 27% apresentaram fibrose, enquanto que 15,4% apresentaram cirrose hepática e 0,7%, carcinoma hepatocelular.<sup>64</sup>

Entretanto, a maioria desses estudos foi realizada pelo menos uma década, portanto, eles podem subestimar a prevalência atual de DHGNA.<sup>55,61,62,64</sup> Além disto, os métodos diagnósticos eram diferentes. Com a utilização de procedimentos não invasivos mais específicos e sensíveis, capazes de detectar esteatose ou fibrose em estágios iniciais, revela números preocupantes de prevalência.

Em recente estudo, no México, 57% de 505 adultos jovens tinham pelo menos um fator de risco para EHNA; 171 desses pacientes em risco foram avaliados quanto à presença de fibrose hepática. Em 106 pacientes submetidos à elastografia transitória, rigidez hepática anormal foi encontrada em 54%, enquanto em 65 pacientes obesos submetidos à biópsia hepática, 90,8% apresentavam EHNA e fibrose.<sup>65</sup>

#### 1.2.1.4. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico é baseado na demonstração da presença de esteatose hepática em mais de 5% dos hepatócitos na ausência de outras doenças hepáticas, principalmente excluindo a ingestão significativa de álcool (homens >30 g/dia, mulheres >20 g/dia).<sup>13,15</sup> Complementarmente, os seguintes critérios devem estar presentes como a demonstração de esteatose hepática por métodos de imagem ou biópsia; exclusão de consumo significativo de álcool e de outras causas de esteatose; e ausência de outra doença hepática crônica.<sup>13</sup>

Vários métodos de imagem – ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), e espectroscopia por RM – podem detectar esteatose.

A ultrassonografia hepática é a técnica mais recomendada como primeira abordagem devido à sua ampla disponibilidade, baixo custo e segurança.<sup>66</sup> Entretanto, a sensibilidade pode variar entre 53% e 100% e sua especificidade de 77% a 98%, com maior precisão ao avaliar apenas pacientes com esteatose hepática moderada a grave (grau histológico 30%–33%).<sup>67</sup> A TC tem uma taxa de detecção de esteatose semelhante à da ultrassonografia.<sup>66</sup>

Atualmente, têm sido analisados vários testes não invasivos para a avaliação da fibrose hepática na DHGNA, como biomarcadores proteômicos e lipômicos, pontuações baseadas em parâmetros clínicos e laboratoriais, bem como testes baseados nas características físicas ou de imagem do fígado.

Muitas vezes, diagnóstico presuntivo de DHGNA pode ser feito com base nos dados clínicos, bioquímicos e de imagem. No entanto, em determinadas situações o diagnóstico continua incerto após a propedêutica não-invasiva para fazer a distinção entre ESNA e EHNA. Sendo assim, a biópsia hepática ainda é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA.<sup>13,27</sup>

Em geral, a BH é recomendada nas seguintes situações: pacientes com suspeita de EHNA e no diagnóstico diferencial com outras doenças crônicas do fígado; DHGNA com risco elevado de ter EHNA e/ou fibrose avançada sugerida pelos achados clínicos, dados laboratoriais, escores indicativos de fibrose alterados e/ou elastografia hepática; e idade superior a 45 anos associada a obesidade e diabetes. Fibrose hepática é caracterizada pela deposição de tecido conjuntivo no fígado, devido lesão crônica, especialmente se esta tiver componente inflamatório. A classificação mais usada de fibrose no fígado consiste no estadiamento de F0 a F4 pontos, cujos valores <F2 caracterizam ausência de fibrose ou presença de fibrose mínima e ≥F2, presença de fibrose moderada a grave (avançada).<sup>13</sup>

A BH continua sendo o padrão ouro para caracterizar as alterações histológicas hepáticas em pacientes com DHGNA. Entretanto, esta propedêutica possui alto custo, requer experiência para interpretação e traz alguma morbidade e risco muito raro de mortalidade. Portanto, deve ser realizada naqueles que mais se beneficiariam com o diagnóstico, a orientação terapêutica e as informações prognósticas.<sup>13</sup>

As indicações mais frequentes para a realização de BH em pacientes com DHGNA são para confirmar ou excluir o diagnóstico de EHNA e estadiar a gravidade da doença, como critérios de inclusão de pacientes em ensaios clínicos ou para realizar um diagnóstico diferencial quando houver suspeita de outra doença hepática. BH precoce com intervenções guiadas pela histologia hepática específica leva a uma diminuição na mortalidade, bem como uma diminuição na progressão para EHNA com cirrose.<sup>68</sup>

Baseada nos achados histológicos da DHGNA, em 2005, foi desenvolvido escore denominado “*NAFLD activity score*” (NAS), com larga utilização em pesquisas clínicas. Os seguintes valores foram atribuídos às alterações histológicas para se graduar a atividade da doença: esteatose – 0-3 pontos; inflamação lobular – 0-3 pontos; e balonização hepatocelular – 0-2 pontos. No estudo original, no qual o escore NAS foi derivado, valores 0-2 excluía o diagnóstico de EHNA; escores 3-4 foram considerados intermediários, podendo ou não estar associados a EHNA; e escores 5-8 correspondiam a casos de EHNA. Para o diagnóstico de EHNA além do valor do escore era necessário haver balonização.<sup>69</sup>

Até o presente não existe tratamento medicamentoso específico para DHGNA. Este se baseia em modificações do estilo de vida, que incluem mudança de hábito alimentar e prática regular de atividades físicas.<sup>11,13,21,27,50,55,57,64</sup>

#### **1.2.1.5. Consenso sobre doença hepática gordurosa associada ao metabolismo**

Em 2020, um painel de especialistas internacionais elaborou um consenso para mudança de nome de DHGNA para doença hepática gordurosa associada ao metabolismo ou “MAFLD”. Os autores defendem a mudança e afirmam que, a nova nomenclatura, é abrangente e independente de outras doenças hepáticas, como aquelas relacionadas ao álcool, hepatites B e C.<sup>70</sup>

Neste consenso, os autores sugerem critérios para caracterização da DHGNA como evidências histológicas, (como biópsia), além de um dos seguintes três critérios, a saber:

sobrepeso/obesidade, presença de DM2 ou evidência de desregulação metabólica (presença de pelo menos duas anormalidades de risco metabólico).<sup>70</sup>

De fato, informações mais recentes sugerem que não há limites seguros para a caracterização de doença hepática alcoólica, nem um limite de consumo baseado em dados que não aumentam, em longo prazo, o risco de doença hepática.<sup>13,71</sup> Além disso, os limites diagnósticos variados para ingestão de álcool em relatórios publicados confundem a linha divisória entre fígado gorduroso não-alcoólico e fígado gorduroso alcoólico.<sup>72</sup> A doença hepática associada ao álcool progride mais rapidamente no contexto de disfunção metabólica e obesidade, como também em aqueles com hepatite C ou B.<sup>73-74</sup>

Segundo os autores, os critérios para diagnóstico de MAFLD identificam pacientes com fibrose hepática mais avançada, doença cardiovascular incidente, doença renal crônica e aqueles que se beneficiariam de uma avaliação dos riscos genéticos para fígado gorduroso, melhor do que os antigos critérios.<sup>70</sup>

O grupo de especialistas também sugere que, além das razões científicas convincentes, há também a intenção da mudança na perspectiva entre DHGNA e MAFLD, pois “deve-se reconhecer que o termo “alcoólatra” no nome, traz consigo construções sociais estigmatizantes e normas sociais.”<sup>70</sup>

### **1.2.2 Doenças crônico-degenerativas não-transmissíveis**

A principal causa de morte nos pacientes com DHGNA avançada está relacionada às doenças cardiovasculares, como a DAC que está associada aos fatores de risco da DHGNA e faz parte do grupo das DCNT.<sup>50,76</sup>

As DCNT incluem doenças do aparelho cardiocirculatório, doenças respiratórias crônicas, diabetes e neoplasias. Estas constituem a maior causa de morbimortalidade global causando incapacidade laboral, perda da qualidade de vida e morte prematura.<sup>2,5-77-78</sup> Estes números são significativos em países com baixa e média rendas que carregam 86% da carga das mortes prematuras, devido à maior exposição aos fatores de risco ou ao acesso restrito às informações e aos serviços de saúde, resultando em perdas econômicas importantes e milhões de pessoas presas na pobreza.<sup>2</sup>

No relatório da OMS<sup>4</sup>, em nível mundial, a maior causa de morte no mundo continua sendo a doença isquêmica do coração, responsável por 16% do total, aumentando em mais de 2 milhões em 2010 para 8,9 milhões de mortes em 2019. O acidente vascular cerebral e a doença pulmonar

obstrutiva crônica são a 2ª e a 3ª principais causas de morte, responsáveis por aproximadamente 11% e 6% do total mundial, respectivamente. Mortes por DM aumentaram 70% globalmente entre 2000 e 2019, com um aumento de 80% nas mortes entre homens.<sup>4</sup>

No Brasil, as DCNT representaram em 2011, 68,3% do total de mortes,<sup>5</sup> em 2013, este número aumentou para 73% e para 78,5% em 2015.<sup>5</sup> Deste grupo, as doenças cardiovasculares são responsáveis pela maioria das mortes no Brasil por DCNT, correspondendo a 17,9 milhões de pessoas por ano, seguidas por cânceres (9 milhões), doenças respiratórias (3,9 milhões) e DM (1,6 milhão)<sup>79</sup>.

Ao se considerar a carga total de morbidade (internações hospitalares, amputações de membros e perda de mobilidade, bem como perda de outras funções neurológicas), o período total decorrente de viver com a doença, as DCNT representaram, em 2017, cerca de 85% do total de anos vividos com incapacidade. O coeficiente de mortalidade prematura por DCNT mede o risco de morte por quatro grupos de DCNT que respondem por 57% do total das mortes prematuras ocorridas em 2017.<sup>80</sup> Tais situações impactam diretamente na qualidade de vida desses cidadãos, de suas famílias e na economia dos países com maior prevalência de DCNT.

Segundo Schmidt et al.<sup>77</sup> há de se controlar inclusive questões relacionadas aos determinantes sociais. As desigualdades sociais, acesso restrito ou nenhum acesso às informações de saúde, baixa escolaridade, desigualdade no acesso aos serviços e bens, de modo geral, determinam maior prevalência das doenças crônicas e agravos decorrentes da evolução destas doenças, pois estão expostos a produtos nocivos, como tabaco e álcool ou práticas alimentares inadequadas, além de acesso limitado aos serviços de saúde.<sup>5-6,81,83</sup>

Em ambientes com poucos recursos, os custos de assistência para as DCNT absorvem rapidamente os recursos das famílias e forçam milhões de pessoas à pobreza, anualmente, e sufocam o desenvolvimento,<sup>78</sup> resultando em um déficit de US\$4,18 bilhões na economia brasileira entre 2006 e 2015.<sup>8</sup>

### **1.2.2.1 Plano de ações estratégicas para controle das DCNT**

A MS<sup>8</sup>, em 2011, em associação com outras parcerias, desenvolveu o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT no Brasil, 2011-2022, com o objetivo promover o desenvolvimento e a implantação de políticas públicas efetivas, integradas, sustentáveis e baseadas em evidências, incluindo o fortalecimento dos serviços de saúde.

As estratégias e ações propostas são vigilância em saúde, prevenção e controle de doenças e agravos e dos seus fatores de risco, e promoção da qualidade de vida<sup>9</sup>, possibilitando que o PNS obtivesse mais amplo diagnóstico de saúde da população brasileira e atendimento eficiente aos portadores de doenças crônicas.<sup>83</sup>

Para tal, o MS<sup>9</sup> dividiu as ações em três eixos estratégicos:

I- Vigilância, Informação, Avaliação e Monitoramento, cujos objetivos são fomentar e apoiar o desenvolvimento e o fortalecimento da vigilância integrada das DCNT e de seus fatores de proteção e de risco modificáveis, os quais são comuns à maioria destas (alimentação saudável, atividade física, tabagismo e consumo de álcool), por meio do aprimoramento de instrumentos de monitorização, com ênfase nos inquéritos nacionais e locais.

II- Promoção de Saúde cujos objetivos são incentivar iniciativas que estimulem a adoção de comportamento e estilos de vida saudáveis nos três níveis de governo; contribuir na abordagem para enfrentamento dos determinantes sociais; e proporcionar à sociedade, alternativas que contribuam para a valorização do comportamento saudável ao longo da vida.

III- Cuidado Integral de DCNT cujo objetivo é fortalecer a capacidade de resposta SUS visando ampliar intervenções de forma diversificada capazes de abordagem integral da saúde, com vistas à prevenção e ao controle das DCNT.

As metas nacionais propostas foram<sup>8</sup>:

- reduzir a taxa de mortalidade prematura (<70 anos) por DCNT em 2% ao ano;
- reduzir a prevalência de obesidade em crianças;
- reduzir a prevalência de obesidade em adolescentes;
- deter o crescimento da obesidade em adultos;
- reduzir a prevalência de consumo nocivo de álcool;
- aumentar a prevalência de AF no lazer;
- aumentar o consumo de frutas e hortaliças;
- reduzir o consumo médio de sal;
- reduzir a prevalência do tabagismo;
- implantar o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia nos serviços que realizam esse tipo de exame;
- implantar o Programa de Gestão da Qualidade de Citopatologia nos laboratórios que realizam esse tipo de exame;
- ampliar e/ou manter a cobertura de exame citopatológico do câncer do colo do útero em mulheres de 25 a 64 anos, em todas as regiões do país;

- ampliar a cobertura de mamografia em mulheres de 50 a 69 anos;
- garantir tratamento de mulheres com diagnóstico de lesões precursoras de câncer do colo do útero.

Malta et al.<sup>83</sup> descreveram a ampliação do acesso à atenção básica e demais serviços de saúde, aos medicamentos e apoio diagnóstico, e aumento dos investimentos na capacitação de recursos humanos, e no desenvolvimento de políticas públicas do PNS.

Com o objetivo de conhecer o alcance das metas do plano de enfrentamento das DCNT no Brasil, 2011-2020, em 2017 foram avaliadas as ações implementadas a fim de reorientar estratégias desenvolvidas, fornecer informações para as transformações sanitárias e avaliar impactos das ações implantadas sobre a condição de vida das populações e sobre organização dos serviços.<sup>83</sup>

Malta et al.<sup>84</sup> demonstraram que houve redução da taxa de mortalidade prematura por todas as DCNT com queda de 2,5%, entre 2003 e 2013 confirmando o observado em outros países e demonstrando que é possível a redução das taxas, pois estas doenças são passíveis de ações intervencionistas de promoção de saúde e assistência. Na Europa, em 2019, segundo a OMS, houve redução de 15% no número de mortes por doenças do aparelho cardiovascular.<sup>4</sup>

Houve piora de alguns indicadores e de fatores de risco, a partir de 2015. Neste período, no Brasil, uma crise econômica gerou redução do Produto Interno Bruto (PIB) e conseqüentemente diminuição de verba para enfrentamento das DCNT. A perda econômica das famílias em decorrência do desemprego levou ao aumento da pobreza.<sup>4-5</sup>

O período que compreendeu aos anos entre 2011 a 2018 foi dividido em dois ciclos: o primeiro de 2011 a 2014<sup>6,81-83</sup> e o segundo, de 2015-2018<sup>9,84</sup>. Em relação ao tabagismo, no primeiro período houve decréscimo de 23,4% e de 10,6% no segundo período. Já a obesidade apresentou crescimento nos dois períodos com aumento total de 31,1%. Em relação à quantificação de atividade física realizada no tempo livre, esta aumentou, no primeiro ciclo, 17,3% e se manteve estável no segundo ciclo com ligeiro aumento de 1,3%; a prevalência de DM aumentou nos dois períodos com aumento acumulado de 13,2%. Quanto à realização de mamografia registrou-se elevação no primeiro período, mantendo-se estável no segundo.<sup>5</sup>

O crescimento da prevalência de DM foi resultado do aumento da população idosa e do avanço da prevalência da obesidade<sup>6</sup>. Sabe-se que o DM está intimamente associado à piora da

morbimortalidade por doenças cardiovasculares e, no longo prazo, os seus efeitos sistêmicos comprometem artérias, coração e rins.<sup>84,85</sup>

A orientação feita pela OMS para 2025<sup>86</sup>, é que os países consigam reduzir em 20% a taxa de morte prematura; e, para 2030, a redução de mortes prematuras por DCNT por meio de prevenção e tratamento deve ser de 30%.<sup>4-5</sup>

### **1.2.3 DHGNA e risco cardiovascular**

Doenças cardiovasculares e DHGNA estão associadas, pois há uma combinação de fatores de risco comuns às duas condições, como hábitos e estilo de vida, dieta, fatores socioeconômicos, dentre outros. Estudos evidenciaram a relação bidirecional entre a DHGNA e a SM.<sup>87-89</sup>

Segundo autores, a causa mais comum de morte dos pacientes com DHGNA é doença cardiovascular<sup>5-7,9,11,13,27,33,70,78,86-92</sup> independentemente de outras comorbidades, enquanto que mortes por problemas hepáticos são a 12ª causa.<sup>12</sup> O risco cardiovascular é quase do dobro em relação à população que não tem DHGNA.<sup>89</sup>

Um estudo de Targher et al.,<sup>90</sup> demonstrou associação forte de DAC, doença cerebrovascular e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) com DM2 e DHGNA, em aproximadamente 3000 pacientes, comparados àqueles sem esses diagnósticos. No mesmo ano, em outro estudo, encontraram associação entre aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais e DHGNA diagnosticada por ultrassonografia em de 2.103 pacientes acompanhados por seis anos, com DM2.<sup>91</sup>

Em um estudo longitudinal, Treeprasertsuk et al.,<sup>92</sup> avaliaram o risco cardiovascular pelo escore de Framingham e a ocorrência de DAC, em período de 10 anos, em população de 309 pacientes com DHGNA bem caracterizada, e 41 pacientes foram a óbito. A principal causa de morte foi o CHC (42%) e a segunda, DAC (24%). Estes autores concluíram que os pacientes com DHGNA apresentavam alto risco para DAC; e também demonstraram que o escore de risco de Framingham ajuda a identificar aqueles pacientes para os quais se espera obter maior benefício da intervenção precoce para prevenir eventos coronarianos em período de 10 anos.<sup>92</sup>

Autores concordam que a mortalidade global na DHGNA varia entre 10 e 12% em período de 10 a 15 anos após o diagnóstico e, como mencionado, a maior causa de morte nos pacientes

com DHGNA avançada está relacionada às doenças cardiovasculares, principalmente à DAC.<sup>11,13,64,90-91</sup>

Até o presente não existe tratamento medicamentoso específico para DHGNA e o seu controle baseia-se em modificações do estilo de vida, que incluem mudança de hábito alimentar e prática regular de AF.<sup>11,13,21,27,47,50,57,64</sup>

Em pacientes obesos ou com sobrepeso, a perda ponderal orientada por dieta saudável e exercício físico (EF), adaptados às condições clínicas se fazem necessários. A recomendação para pacientes com DHGNA é reduzir a dieta carboidratos, particularmente, frutose.<sup>93</sup> Uma perda ponderal de 5% do peso corporal reduz o conteúdo intra-hepático de lipídios, melhorando a esteatose, porém para melhora da esteatoepatite e fibrose é necessária perda acima de 10%.<sup>48,94</sup> Até mesmo, a perda de peso modesta (5%) também pode produzir benefícios importantes sobre os componentes do escore de atividade NAFLD.<sup>94</sup>

#### **1.2.4. DCNT e obesidade**

Muitas das DCNT estão associadas a diversos fatores de risco, como excesso de peso/obesidade, inatividade física, alimentação inadequada, consumo elevado de bebidas alcoólicas e tabagismo.<sup>2,6</sup> No mundo, em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos foram avaliados como portadores de excesso de peso, dos quais 600 milhões eram obesos, correspondendo a 13% da população adulta mundial.<sup>95</sup>

Segundo o MS<sup>95-96</sup> a prevalência da obesidade aumentou de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016, enquanto que o excesso de peso aumentou de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016. Mais da metade dos adultos que residem em capitais do país enquadram-se neste perfil.

O MS<sup>79</sup>, em 2018, divulgou por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, atualizações sobre percentual de indivíduos com sobrepeso e obesidade no Brasil, por meio do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), a frequência de sobrepeso foi de 55,7% na população brasileira, sendo ligeiramente maior em homens (57,8%) do que entre mulheres (53,9%). Na comparação quanto à escolaridade, mulheres que tiveram 0-8 anos de estudo estiveram mais frequentemente acima do peso (63,9%), quando comparado com aquelas com mais de 12 anos de estudo (44,4%), corroborando os dados anteriores do MS e da ABESO.<sup>99</sup> Em relação à obesidade, o seu percentual foi menor (19,8%), sendo ligeiramente maior entre as mulheres (20,7%) do que entre os homens (18,7%). Em ambos os sexos, a frequência de obesidade diminuiu com o aumento

do nível de escolaridade, de forma notável para mulheres: de 0-8 anos de escolaridade o percentual foi de 27,8%, enquanto que, com mais de 12 anos a taxa foi de 14,4%.<sup>79</sup>

A OMS<sup>1</sup> (2000) afirmou que:

*“...a obesidade é um dos mais graves fatores de risco associados a problemas de saúde que temos para enfrentar”.*

Segundo a ABESO<sup>97</sup> (2016):

*“...em 2025 a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, isto é, com um índice de massa corporal (IMC) acima de 30”.*<sup>97</sup>

O tecido adiposo é considerado um órgão que faz parte do aparelho endócrino e metabólico, podendo alterar a fisiologia de outros tecidos quando há liberação de peptídeos conhecidos como adipocitocinas. Estas exercem inúmeras funções no controle fisiológico do organismo.<sup>98-</sup>

100

Segundo Guimarães et al.,<sup>99</sup> em revisão importante sobre o tecido adiposo, as adipocitocinas são proteínas bioativas secretadas pelo tecido adiposo com a função de influenciar uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão e a coagulação sanguínea.

As adipocitocinas conhecidas são leptina (importante regulador do balanço energético), adiponectina (atua no metabolismo, importante fator anti-aterogênico), resistina (presente em processos inflamatórios do tecido adiposo), fator de necrose tumoral (TNF, citocina pró-inflamatória relacionada a aumento da obesidade) e interleucina-6 (IL-6, ação direta sobre a sensibilidade à insulina exercendo ação direta neste hormônio causando resistência no tecido hepático).<sup>1,99-100</sup>

Para se atuar de forma eficiente na redução da obesidade e sobrepeso faz-se necessário agir sobre os diversos fatores de risco e estimular mudanças de estilo de vida. Hubert et al., mostraram que a obesidade é fator de risco independente dos demais para a ocorrência de DAC e morte súbita, especialmente em homens abaixo de 50 anos.<sup>101</sup>

Consumo alimentar inadequado (ou balanço energético positivo - BEP) e sedentarismo (observado em mais de 50% da população brasileira)<sup>96</sup> estão diretamente relacionados com

sobrepeso e obesidade. O primeiro é definido pelo IMC  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  e  $< 30 \text{ Kg/m}^2$  e o segundo, quando o IMC é  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ .<sup>1,52,97</sup>

Outro fator de risco que tem níveis preocupantes relaciona-se ao sedentarismo. O MS<sup>79</sup> classifica como inatividade física:

*“indivíduos que referem não ter praticado qualquer atividade física no tempo livre nos últimos três meses e que não realizam esforços físicos relevantes no trabalho, não se deslocam para o trabalho ou para a escola a pé ou de bicicleta (perfazendo um mínimo de 10 minutos por trajeto ou 20 minutos por dia) e que não participam da limpeza pesada de suas casas”.*

Para orientar ações em nível mundial visando redução da inatividade física e comportamento sedentário, a OMS apresentou um plano de ação global (2018-2030) intitulado *More Active People For a Healthier World*.<sup>103</sup> Segundo a organização, o “custo global da inatividade física é estimado em 54 bilhões de dólares por ano em assistência direta à saúde, em 2013, com um adicional de 14 bilhões de dólares atribuíveis à perda de produtividade”.

Conforme demonstrada na pesquisa Vigitel, 2019,<sup>79</sup> a condição de prática insuficiente de AF, foi atribuída a indivíduos cuja soma de minutos despendidos em atividades físicas no tempo livre, no deslocamento para o trabalho/escola e na atividade ocupacional não alcança o equivalente a pelo menos 150 minutos semanais de atividades de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos semanais de atividades de intensidade vigorosa.<sup>103</sup>

Atualmente, a OMS atualizou estes valores de referência. Para adultos, recomenda-se a atividade física aeróbica de intensidade moderada por mais de 300 minutos por semana ou 150 minutos de atividade física aeróbica vigorosa. Para idosos, recomenda-se 150 a 300 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada por semana ou 75 a 150 minutos de atividade física aeróbica vigorosa.<sup>104</sup>

Ryu et al.<sup>105</sup> identificam o comportamento sedentário como um fator de risco independente para DHGNA. Deve-se então ter como alvo a introdução de intervenções no estilo de vida, visando atividade física para redução de comportamento sedentário e agravamento dos fatores de risco associados à doenças cardiovasculares.<sup>106-108</sup>

Uma AF moderada representa entre 45% e 59% do volume máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), segundo o *Department of Human and Health Services*.<sup>109</sup> O equivalente metabólico (Metabolic Equivalent of Task ou METs) é classificado como: <3 METs atividade leve; 3 a 6

METs atividade moderada; >6 METs atividade vigorosa.<sup>110</sup> Este é uma medida para avaliar o custo energético da atividade ou EF.<sup>110</sup> Um MET equivale 1Kcal/Kg/h e representa um VO<sub>2</sub>max de 3,5 ml/Kg/min, suficiente para um indivíduo se manter em repouso.<sup>111</sup> Isto significa dizer que o MET exprime quantas vezes o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma AF. O VO<sub>2</sub>max representa o máximo consumo de oxigênio e representa o nível de aptidão física de uma pessoa.<sup>110-113</sup>

### 1.2.5. Condicionamento físico e DHGNA

AF regular é prática importante na busca por saúde e qualidade de vida. Movimentar-se traz enormes benefícios para todos, independentemente da idade, sexo, raça, etnia ou nível de CF atual. Os benefícios estão bem descritos na literatura científica e se associam a risco menor de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM,<sup>3,4,5,6,8,105-107</sup> benefícios para a saúde mental<sup>5</sup>, atrasando o início da demência,<sup>109</sup> manutenções do peso saudável e do bem-estar geral.<sup>105</sup>

Em reconhecimento a essa associação benéfica entre estilo de vida ativo na redução das principais DCNT, os estados membros da OMS,<sup>107</sup> em 2018, acordaram uma redução relativa de 10% na prevalência de inatividade física até 2025, e de 15% até 2030<sup>3</sup>, como uma das nove metas globais para melhorar a prevenção e o tratamento de algumas DCNT.

Segundo o *Physical Activity Guidelines for Americans*,<sup>109</sup> os níveis de atividade são:

- Inativo: não está executando nenhuma intensidade moderada ou vigorosa de AF, além do movimento básico das atividades da vida diária;
- Insuficientemente ativo: faz alguma AF de intensidade moderada ou vigorosa, mas menos de 150 minutos por semana. Esse nível é menor do que o intervalo desejado para se atender às diretrizes-chave para adultos.
- Ativo: faz o equivalente a 150-300 minutos de AF de intensidade moderada por semana. Esse nível atende ao intervalo de metas das diretrizes-chave para adultos.
- Altamente ativo: faz o equivalente a mais de 300 minutos de AF de intensidade moderada por semana. Esse nível excede o intervalo da meta de diretrizes para adultos.

Para os adultos, a AF pode ser parte de recreação e lazer (brincadeiras, jogos, esportes ou exercícios planejados), transporte (caminhada e ciclismo), tarefas domésticas ou de trabalho, no contexto de ambientes ocupacionais, educacionais, domésticos e comunitários diários. Todos os adultos devem realizar também atividades de fortalecimento muscular em intensidade

moderada ou maior que envolvam todos os principais grupos musculares em dois ou mais dias por semana, pois fornecem benefícios adicionais à saúde.<sup>103, 104, 109</sup>

Entretanto, em caso de inatividade física, faz-se necessário o encorajamento para que o paciente acumule sessões de pelo menos 10 minutos de duração de atividades de moderada a intensa como subir escadas, caminhar até locais como padaria, lojas, pular corda, dentre outras atividades evitando assim, longos períodos sentado ou deitado.<sup>109, 111-114</sup> Para o *Department of Health and Human Services*,<sup>109</sup> estes incrementos ao longo do dia, podem ser uma alternativa para os tradicionais exercícios porque demandam menos tempo e constituem estratégias mais atrativas do que execução de exercícios regulares.

Estudos demonstraram que sessões de até 10 minutos de duração associam-se com redução da obesidade<sup>115</sup>, PA<sup>115-117</sup>, níveis de colesterol de lipoproteína de baixa intensidade (LDL), triglicérides<sup>116-117</sup> além de controle dos níveis de glicose no sangue, e aumento dos níveis de HDL.<sup>111, 115</sup> Em outro estudo,<sup>117</sup> os resultados demonstraram que para pessoas que permanecem por muito tempo sentadas, ao longo do dia, níveis de AF de intensidade moderada (60-75 minutos por dia) são necessários para reduzir o risco de morte.

Outra meta-análise,<sup>117</sup> corroborou com este achado:

*“Níveis mais elevados de atividade física total, em qualquer intensidade, e menos tempo sedentário, estão associados a risco substancialmente reduzido de mortalidade prematura, com evidência de um padrão não linear de dose-resposta em adultos de meia-idade e idosos.”*

Apesar da recomendação do Colégio Americano de Medicina Esportiva<sup>111</sup> que associa sessões de 10 minutos de atividade moderada a vigorosa a melhores padrões de saúde, o *Department of Health and Human Services*,<sup>109</sup> recomenda novas pesquisas para investigar se limites inferiores a 10 minutos podem ser suficientes para se alcançar o acúmulo de exercícios com intensidade moderada a vigorosa preconizada.

Os dados que relatam os efeitos do exercício em pessoas com DHGNA são limitados. Até o momento, apenas alguns estudos demonstraram os efeitos do exercício na DHGNA.

Fealy, Haus, Solomon et al.<sup>120</sup> demonstraram que a prática de exercícios físicos produziu redução nos marcadores de apoptose. Na década seguinte, o estudo de Ueno et al.,<sup>121</sup> único estudo com histologia hepática, mostrou pouco efeito nas características das biopsias hepáticas em um pequeno número de pacientes.

Dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que a redução de peso não é um pré-requisito para a redução da gordura hepática ou dos biomarcadores, pois houve melhora destes, mesmo com a manutenção do peso basal. As intervenções envolveram atividade aeróbica de intensidade moderada. Quatro semanas de ciclismo estacionário três vezes por semana resultou em redução de 21% no triacilglicerol intra-hepático. Três meses de exercícios aeróbicos, incluindo caminhada / corrida rápida ou exercícios aeróbicos rítmicos, resultaram em redução de 47% e 48% na ALT e AST, respectivamente.<sup>120,121</sup>

Houghton et al.,<sup>122</sup> demonstraram efeitos promissores do EF sobre os lipídios do fígado, mas, não sobre marcadores circulantes de inflamação ou fibrose e redução não significativa no marcador de apoptose circulatória.

## **1.2.6. Quantificação do condicionamento físico**

### **1.2.6.1 Teste ergométrico**

Caspersen et al.,<sup>123</sup> definiram que todo movimento corporal que resulta em gasto energético é denominado AF. Segundo estes autores, há diferença para o EF, pois este é:

*“Planejado, estruturado e repetitivo, tendo como objetivos finais ou intermediários a manutenção e a melhoria da saúde, do condicionamento físico, da estética corporal ou performance em competições”.*

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, (SBCTE),<sup>124</sup> o EF faz parte do cotidiano dos seres humanos desde os primórdios da sua existência. A aplicação do esforço físico como método diagnóstico de doenças cardiovasculares data do início do século passado e, apesar do desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas, ainda ocupa espaço destacado na medicina moderna.

O TE é um procedimento não invasivo utilizado para detecção de doenças cardiovasculares, seu prognóstico, avaliação da resposta terapêutica, tolerância ao esforço, sintomas como arritmias ao exercício, além de avaliar a capacidade individual para exercícios dinâmicos.<sup>124</sup> Segundo a SBC, Sociedade Brasileira de Exercício e Medicina do Esporte (SBEME),<sup>125</sup> e a III Diretrizes da SBCTE, publicada em 2010,<sup>124</sup> o objetivo principal do TE, realizado no início da prática física, e para a sua manutenção, é a

*“prevenção do desenvolvimento de doenças do aparelho cardiovascular (DCV) e a detecção precoce de doenças causadoras de morte súbita (MS) cardíaca”.*

A *American Heart Association* (AHA)<sup>126</sup> e a atualização da SBC/SBEME<sup>125</sup> endossam a recomendação do TE para todos os atletas profissionais, bem como para direcionamento de prescrição correta de exercícios em esportistas não profissionais, mas que realizam atividades em moderada a alta intensidade.

Na avaliação do praticante, fazem-se necessários exames complementares para avaliação mais completa da sua saúde. Para a SBC, os exames laboratoriais devem ser solicitados quando do resultado do TE para avaliação dos aspectos cardiocirculatórios, destacando: hemograma, glicemia de jejum, ureia, creatinina, sódio e potássio, perfil lipídico, ácido úrico, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutamicopirúvica (TGP), gamaglutamil transpeptidase (gamaGT), bilirrubinas, tempo de protrombina/relação internacional normatizada, urinálise.<sup>124-126</sup>

O TE é individual e programado. O paciente é submetido a esforço físico com a finalidade de avaliar as respostas clínicas, hemodinâmicas, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica e ventilatórias ao exercício (em alguns casos).<sup>128</sup> É indicado na avaliação inicial de um indivíduo, praticante de AF ou esporte, amador ou profissional, em qualquer faixa etária, como estratégia para se prescrever exercício, identificar precocemente doença cardiovascular, analisar prognóstico em pacientes assintomáticos ou sintomáticos.<sup>124-125, 128-130</sup>

Segundo a SBC,<sup>125</sup> indivíduos jovens sem fatores de risco e assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular podem ser liberados para a prática de exercícios físicos, sem a necessidade do TE. Entretanto, a partir dos 35 anos de idade, a DAC é causa de morte nestes pacientes e a indicação do TE, visa a identificação de isquemia miocárdica precocemente.<sup>126</sup> Também naqueles assintomáticos e mesmo nos com DAC conhecida, a indicação do TE é reconhecida devida à necessidade de prescrição adequada de EF.<sup>124,125</sup>

A aptidão cardiorrespiratória ou capacidade aeróbia é um importante indicador de saúde cardiovascular. Sabe-se, que baixos índices cardiorrespiratórios e/ou capacidade funcional expressam mal prognóstico se estiverem abaixo do ideal para faixa etária e sexo.<sup>124</sup> É sabido que a capacidade de exercício é inversamente proporcional ao risco de morte. Para cada MET alcançado estima-se redução de 13% no risco de morte por doenças cardiovasculares.<sup>125</sup>

As contraindicações, segundo Meneghelo et al.,<sup>124</sup> podem ser absolutas ou relativas. Nas primeiras estão incluídos o infarto agudo do miocárdio (IAM) recente, pericardite, endocardite e miocardites agudas, dissecação de aorta, tromboembolia pulmonar recente, distúrbios

metabólicos graves (descompensação renal e cetoacidose diabética), anemia grave e doença vascular periférica.

As contraindicações relativas são representadas pela insuficiência cardíaca descompensada, HAS grave, isto é pressão arterial sistólica (PAS) >200 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) > 110 mmHg, estenoses valvares moderadas e graves, insuficiência valvar grave, doença vascular periférica, taqui e bradiarritmias arritmias ventriculares complexas, marca-passo com frequência fixa, lesão de tronco da artéria coronária esquerda, quadro infeccioso atual, anemia, pós-operatório recente de cirurgia cardíaca, incapacidade motora para realizar EF.<sup>124</sup>

Alguns critérios são descritos para interrupção do TE de acordo com critérios médicos ponderando-se benefícios e riscos para o paciente. O término do exercício deverá acontecer quando a elevação da PAD alcançar 120 mmHg nos normotensos e 140 mmHg nos hipertensos; queda persistente da PAS superior a 10 mmHg com incremento de carga; elevação acentuada da PAS (260 mmHg); manifestação clínica de desconforto torácico associadas a alterações eletrocardiográficas de isquemia; ocorrência de tontura, palidez, cianose, dispneia desproporcional ao esforço proposto, infradesnivelamento do segmento ST, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, dentre outras.<sup>124-126</sup>

#### **1.2.6.1.1. Interpretação do teste e protocolo**

Segundo a SBC<sup>124</sup> e a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE),<sup>125</sup> o objetivo principal do TE é a prevenção do desenvolvimento de doenças do aparelho cardiovascular e a detecção precoce de doenças causadoras de morte súbita cardíaca.

O protocolo deve ser individualizado, onde a velocidade e a inclinação da esteira possam ser direcionadas de acordo com a capacidade do indivíduo testado, tendo como objetivo avaliar o esforço com o tempo ideal médio de 10 minutos, podendo variar entre oito e 12 minutos. Assim, diferentes protocolos podem ser aplicados como os escalonados de cargas crescentes ou protocolo de rampa. Nos escalonados de cargas crescentes, os incrementos, de menor ou maior intensidade ocorrem a cada um ou mais minutos e nos de rampa os incrementos são pequenos, mas aplicados a intervalos curtos de tempo, variando de segundos até um máximo de um minuto.<sup>124</sup>

### 1.2.6.2 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) consiste em realizar atividade em nível submáximo (isto é, 85% da frequência cardíaca máxima [FCmax] de um indivíduo), a fim de se avaliar a aptidão cardiorrespiratória e capacidade funcional de pacientes que não toleram os testes de esforço máximo como o TE.<sup>131-136</sup>

Cooper<sup>131</sup> idealizou teste fundamentado em corrida de 12 minutos, a fim de avaliar a capacidade física de indivíduos saudáveis utilizando-o na avaliação de soldados das Forças Armadas Americanas. Estes eram estimulados a correr por 12 minutos para que fosse determinada a aptidão cardiorrespiratória.

O teste, segundo Cooper, é adaptável a grandes grupos, requer equipamento mínimo e parece ser um melhor indicador de aptidão cardiovascular.<sup>130</sup> Devido à alta correlação com o consumo máximo de oxigênio (correlação teste campo/teste laboratório de 0,897) pode-se supor que o teste de desempenho em campo de 12 minutos é uma medida objetiva da aptidão física que reflete o estado cardiovascular de um indivíduo. Pela facilidade de realização, é usado como alternativa para avaliação de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares, e para obter valores submáximos de exercício.<sup>110,133</sup>

Inicialmente, McGavin *et al.*<sup>133</sup> adaptaram o teste de Cooper, passando de corrida para uma caminhada de 12 minutos, avaliando pacientes com bronquite crônica. Posteriormente, Butland *et al.*<sup>134</sup> conseguiram reduzir o tempo para seis minutos mantendo a mesma relação para avaliação de testes submáximos em pacientes com doença.

De acordo com a *American Thoracic Society (ATS)*,<sup>135</sup> o TC6M é de fácil realização, não necessitando do profissional médico presente desde que haja profissional adequadamente treinado. Poucos equipamentos são necessários, é de baixo custo e mais bem tolerado pelos pacientes.

Na prática, alguns pacientes não executam adequadamente teste em cicloergômetros e/ou esteiras por não estarem adaptados aos exercícios e/ou intensidades propostas pelo protocolo de cada um deles. Entretanto, a caminhada faz parte das atividades diárias da população e é bem tolerada durante o teste, de forma que quanto mais ativo for o paciente, melhor será sua performance no teste.<sup>131-135</sup>

Cahalin et al.<sup>136</sup> afirmaram que a medida da capacidade funcional de pacientes cardiopatas por meio do teste de esforço submáximo, permite avaliar tanto as condições físicas do paciente quanto o  $VO_2$ max durante a sua realização.

A distância do TC6M (DTC6M) percorrida pelo paciente é mensurada e validada por meio de fórmulas que indicam a qualidade de vida em suas atividades de vida diária. O teste é considerado seguro e o próprio paciente define os seus limites durante a avaliação.<sup>135</sup>

A ATS<sup>135</sup>, na tentativa de reduzir a influência sobre os testes pelos diversos protocolos, desenvolveu um guia com orientações práticas para o TC6M, com o objetivo de controlar variáveis, obtendo assim resultados fidedignos. Esse instrumento revisa as indicações, detalha os fatores que influenciam os resultados, apresenta um breve protocolo passo a passo, descreve as medidas de segurança, descreve o preparo e os procedimentos adequados do paciente e oferece diretrizes para a interpretação clínica dos resultados. Influenciadores externos, tais como motivação e encorajamento, também podem incrementar o resultado do teste em até 30%.

Algumas equações têm sido propostas para prever a distância percorrida no teste. A utilização de equações inadequadas para uma determinada população pode estar relacionada à variação de resultados observados em diferentes estudos.<sup>131, 132, 135,137-143</sup>

É sabido que sexo, idade, peso e estatura podem influenciar os resultados.<sup>131,141</sup> Enright e Sherrill<sup>138</sup> sugerem que pessoas saudáveis devam caminhar entre 400 e 700m. Esses autores sugeriram equações diferentes para a população masculina e feminina em seus estudos.<sup>142-143</sup> Soares et al.<sup>142</sup> avaliaram a aplicabilidade das fórmulas destes autores na população brasileira. Em relação à população masculina saudável, a fórmula proposta por Enright e Sherrill,<sup>137</sup> evidenciou boa correlação em relação distância percorrida e valor previsto. Entretanto, o mesmo não foi observado na população saudável feminina, pois não se encontrou correlação significativa.

Iwana *et al.*<sup>138</sup> analisaram quatro equações desenvolvidas em populações estrangeiras. Observaram que estas não foram adequadas para os brasileiros. As equações foram desenvolvidas por Troosters et al.,<sup>143</sup> Chetta *et al.*,<sup>144</sup> Gibbons *et al.*,<sup>145</sup> e Camarri *et al.*<sup>146</sup> e superestimaram a DTC6M obtida em indivíduos brasileiros. A causa, segundo os pesquisadores, aparenta ser multifatorial, como a padronização utilizada para o teste, diferenças étnico-populacionais e clínicas.<sup>143-150</sup>

Recentemente, Iwama et al.<sup>138</sup> estudaram a população brasileira e desenvolveram uma equação específica para esta população. No estudo, o perfil populacional e étnico dos participantes foi bastante amplo, característico da diversidade brasileira. Isto sugere, segundos autores, que é possível que a DTC6M também apresente valores distintos nas diversas regiões do Brasil.

No mesmo estudo, os autores demonstraram que, mesmo especificando a metodologia e controlando variáveis como idade, doença, massa muscular dentre outros, não é possível explicar 30% da variação observada nos resultados. Os autores descreveram que idade, estatura, peso e diferença absoluta da frequência cardíaca (FC) antes e após o TC6M foram selecionados como variáveis determinantes, que juntas explicam 36,6% da variabilidade total do TC6M. Vale ressaltar que a diferença entre a DTC6M avaliada e a estimada pela equação desenvolvida, não foi estatisticamente significativa.

#### **1.2.6.2.1 Interpretação do teste e protocolo**

A interpretação do exame envolve várias análises do teste, como presença de sintomas, níveis pressóricos, comportamento da FC, capacidade física, distúrbios do ritmo cardíaco e alterações apresentadas ao eletrocardiograma registradas durante o esforço.<sup>132-135</sup>

Em 2002, foi publicado pela ATS, um guia para realização do TC6M. Neste protocolo, as orientações a serem seguidas são: corredor plano e liso de pelo menos 30 metros, a fim de evitar que o paciente faça curvas, livre de tráfego de pessoas, o que poderia conferir atrasos durante a caminhada ou mesmo vir a impossibilitar a realização do teste.<sup>135</sup>

As indicações do teste são principalmente avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com doença cardíaca e pulmonar moderadas, avaliação da capacidade funcional e identificação da FC de treinamento. As contraindicações dividem-se em absolutas e relativas. Na primeira categoria, incluem-se angina instável e/ou infarto do miocárdio no mês anterior. Descritas como a pertencentes à segunda categoria, estão FC de repouso maior do que 120 bpm, PAS acima de 180 mmHg e PAD maior do que 100 mmHg.<sup>135</sup>

Algumas situações podem acontecer durante o teste e requerem interrupção imediata, como, por exemplo, dor precordial, dispneia intolerável, cãibra nas pernas, vertigem, diaforese e palidez cutânea ou pele acinzentada.<sup>135</sup> Avalia-se também a saturação periférica de oxigênio.<sup>137</sup> O número de voltas deverá ser anotado bem como a distância calculada.<sup>135,137</sup>

A escala de Borg,<sup>151</sup> permite avaliar o nível de esforço respiratório do paciente, e é usada antes e após o teste. É um instrumento rápido, de fácil aplicabilidade pelo profissional e simples

compreensão tanto pelo profissional quanto pelo paciente. Possui uma escala vertical, quantificada de 0 a 10, onde 0 é nenhum esforço e 10 é o esforço respiratório é máximo, sendo utilizada para avaliação da dispneia em indivíduos, principalmente em relação à realização de exercícios físicos.<sup>151</sup> Os pacientes são orientados a escolher um número da quantificação que reflete o seu grau de dispneia. No caso do TC6M este questionamento é utilizado no início e ao final do mesmo.

A saturação periférica de oxigênio é um importante parâmetro para avaliar a função respiratória. A quantidade indireta de oxigênio que as hemácias podem carregar e/ou estão carregando são informados por saturímetros. O valor de referência considerado normal é entre 95% e 100%. A leitura do aparelho pode sofrer interferência se o paciente estiver usando unhas com esmaltes e/ou postiças, estiver com mãos frias, ou se tiver perfusão deficiente.<sup>135,141,142</sup>

A FC é um importante indicador do trabalho cardíaco durante o repouso ou esforço físico. Em adultos, em repouso, esta pode variar entre 80 e 100 bpm. Uma FC em repouso maior do que 120 bpm contraindica a realização do TC6M.<sup>135</sup>

Cahalin et al.<sup>136</sup> desenvolveram a fórmula  $VO_{2max} = 0,03 \times \text{distância (m)} + 3,98$ . O resultado desta equação relaciona-se com a distância caminhada durante o teste e obtém-se, assim, o consumo de oxigênio durante o esforço e a capacidade funcional do indivíduo.

Soares e Pereira<sup>150</sup> utilizaram modelo de equação para ambos os sexos, assim estabelecida:  $DTC6M = 511 + (\text{altura}^2 \times \text{estatura}^2 \times 0,0066) - (\text{idade}^2 \times 0,030) - (\text{IMC}^2 \times 0,068)$ . A estatura foi determinada em centímetros, a idade em anos e o IMC em  $\text{Kg/m}^2$ . Os autores explicam que, quando comparada a outras equações, o modelo que contemplava estatura, idade e IMC conseguiam explicar 55% das variações observadas quando analisadas em modelo quadrático.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

- Avaliar a aptidão cardiorrespiratória de pacientes com DHGNA por meio do TE e compará-la aos resultados encontrados ao TC6M, a parâmetros clínicos, metabólicos, antropométricos e à gravidade da DHGNA.

### 2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os parâmetros antropométricos, o perfil metabólico e a aptidão cardiorrespiratória de pacientes com diagnóstico de DHGNA;
- Investigar associação entre aptidão cardiorrespiratória e parâmetros clínicos, antropométricos e metabólicos;
- Mensurar o consumo de oxigênio de pacientes com DHGNA submetidos ao TE e ao TC6M, e compará-lo entre os dois testes;
- Comparar a distância percorrida no TC6M com os valores de MET obtidos no TE;
- Comparar a reprodutibilidade da aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE e TC6M.

### 3. MÉTODO

Trata-se de estudo de delineamento transversal, com inclusão prospectiva de pacientes, desenvolvido no Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa não-Alcoólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG sob o protocolo CAAE – 90064918.0.0000.5149 (Anexo 1) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice1) após terem sido informados sobre a pesquisa.

#### 3.1 Pacientes e definições

Foram incluídos consecutivamente, no período de 2019 a 2021, 32 pacientes com DHGNA confirmada por biópsia hepática, com indicação de realização de TE para a prática de EF e que tenham concluído o referido exame. Durante o ano de 2020, não foram incluídos pacientes em virtude da pandemia de covid-19.

Constituíram-se critérios de inclusão: pacientes com DHGNA confirmada por biópsia hepática; idade  $\geq 18$  anos; IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; uso de álcool  $< 30$ g/dia para homens e  $< 20$ g/dia para mulheres; ausência de restrição à execução do TE e do TC6M, intervalo de tempo entre os testes de, no máximo, seis meses e intervalo entre biópsia hepática e data de inclusão no estudo de, no máximo, seis meses.

Constituíram-se critérios de exclusão: diagnóstico de ou outra hepatopatia diferente da DHGNA, gravidez, uso de dispositivo cardíaco (marca-passo, cardiodesfibrilador e resincronizador) e não concordância em participar do estudo. Além dos anteriores, foram critérios de exclusão para realização do TC6M: presença de doença cardíaca e/ou respiratória; insuficiência renal e/ou insuficiência hepática avançadas; DM descompensado; HAS não controlada (PAS  $> 200$  mmHg e/ou PAD  $> 120$  mmHg); presença ao TE de resposta isquêmica e/ou hemodinâmica anormais, sinais e sintomas (palidez cutânea, tontura, sudorese, alteração na ausculta cardíaca sugestiva de disfunção cardíaca, dispneia desproporcional), arritmia ventricular complexa, taquicardia supraventricular sustentada e não-sustentada e fibrilação atrial.

DHGNA foi diagnosticada segundo os seguintes critérios: alterações sugestivas à biópsia hepática; exclusão de outras causas de doença hepática (hepatopatia alcoólica – caracterizada pela ingestão de álcool  $> 30$ g/dia para homens e  $> 20$ g/dia para mulheres, por período igual ou

superior a um ano; hepatites B e C crônicas, hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina e hemocromatose hereditária – caracterizadas pelos marcadores específicos); ausência de história prévia de cirurgia de *by pass* gástrico ou *by pass* jejuno-ileal; e ausência de uso nos últimos seis meses de drogas que sabidamente podem causar esteatose hepática.<sup>154</sup>

SM foi definida segundo os critérios adotados pela Harmonização da SM proposto por IDF, AHA e NHLBI.<sup>52</sup> De acordo com esse critério, SM pode ser diagnosticada pela presença de obesidade central associada a um mínimo de dois dos seguintes fatores: triglicerídeos  $\geq 150$ mg/dL, HDL  $< 40$ mg/dL para homens ou  $< 50$ mg/dL para mulheres, glicemia de jejum  $\geq 100$ mg/dL, e HAS (PA  $\geq 130/85$  mmHg). Para o diagnóstico de obesidade central a partir da mensuração da CA, foram utilizados os pontos de corte de  $\geq 90$ cm para homens e  $\geq 80$ cm em mulheres. Tais valores são os mais utilizados, no momento, para a população da América do Sul.<sup>52</sup>

### 3.2 Investigação clínica e laboratorial

Biópsia hepática foi realizada segundo indicação médica e fundamentou-se, em geral, nas seguintes recomendações: diagnóstico diferencial com outras hepatopatias quando este se fazia necessário; avaliação de prognóstico na presença de esteatose hepática moderada ou grave à ultrassonografia e de critérios considerados preditores de maior gravidade da DHGNA – obesidade e/ou DM2 e/ou SM<sup>146</sup> presença de aumento persistente das aminotransferases séricas a despeito da adesão ao tratamento não-medicamentoso e/ou relação AST/ALT  $> 1$ , na ausência de plaquetopenia ou qualquer distúrbio de coagulação que contra-indicasse a biópsia.

Para a análise histológica, utilizou-se o protocolo empregado de rotina no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, que se fundamenta no score proposto por Kleiner et al.<sup>69</sup> denominado *NAFLD Activity Score* (NAS). Segundo essa classificação, pontuação 0-2 exclui o diagnóstico de EHNA; escores 3-4 são considerados EHNA provável; e escores 5-8 correspondem a EHNA. Neste estudo, os pacientes foram agrupados, segundo o NAS, em: NAS  $\leq 4$  e NAS  $\geq 5$ . Essas duas categorias foram empregadas para se caracterizar gravidade da lesão hepática no presente estudo.

Para avaliação antropométrica, todos os pacientes foram submetidos à aferição e registro do peso corporal, estatura, cálculo do IMC e medição da CA. O peso foi medido em balança analítica (Fillizola, Brasil) disponível no ambulatório, com o paciente em pé no centro da

plataforma da balança, com o peso corporal igualmente distribuído em ambos os pés, estes juntos e descalços, os braços estendidos ao longo do corpo e trajando roupas leves. A estatura foi mensurada com estadiômetro do mesmo equipamento, com o paciente ereto, com a cabeça no plano horizontal de Frankfort. Baixou-se a borda móvel até o ponto mais alto da cabeça, com pressão suficiente para comprimir os cabelos. Para CA utilizou-se a classificação e diretrizes da Harmonização da SM.<sup>52</sup> Foi mensurada no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca. A medição foi realizada com fita métrica flexível, inelástica, posicionada em plano horizontal.

O IMC foi classificado de acordo com o critério da OMS em: peso normal ( $18,6 \leq \text{IMC} < 24,9 \text{ Kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} < 29,9 \text{ Kg/m}^2$ ), obesidade grau I ( $30 \leq \text{IMC} < 34,9 \text{ Kg/m}^2$ ), obesidade grau 2 ( $35 \leq \text{IMC} < 39,9 \text{ Kg/m}^2$ ) e obesidade grau 3 ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) pela OMS. Para efeito de análise considerou-se os seguintes grupos: não-obesos ( $\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$ ) e obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ).<sup>1</sup>

Em relação à classificação da HAS utilizou-se a 8ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>155</sup>

Os exames laboratoriais analisados compreenderam glicemia de jejum, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL, e VLDL e exames utilizados para avaliação da função e lesão hepáticas.

### **3.3 Avaliação do condicionamento físico**

Para medir o nível de CF dos pacientes com DHGNA utilizou-se os resultados do TE, dos últimos seis meses, realizado no Setor de Ergometria do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, em pacientes que tiveram indicação médica para tal com a finalidade de prescrição de atividade física. Os TEs foram realizados pelos médicos do referido serviço. O protocolo empregado se fundamenta no protocolo de Rampa, descrito nas III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico e o exercício foi feito em esteira.<sup>125</sup>

Para avaliação do  $\text{VO}_2\text{max}$ , utilizou-se para caracterização de aptidão cardiorrespiratória a classificação proposta pela AHA<sup>127</sup> na qual se considera: aptidão “muito fraca” (valor do  $\text{VO}_2\text{max} < 50\%$  da média), “fraca” ( $\text{VO}_2\text{max} 50-80\%$ ), “regular” ( $\text{VO}_2\text{max} 80-95\%$ ), “boa” ( $\text{VO}_2\text{max} 95-105\%$ ) e “excelente” ( $\text{VO}_2\text{max} > 105\%$ ).

O TC6M foi realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da UFMG. Antes e depois da execução, foram

aferidos FC, frequência respiratória (FR), PA, saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), e percepção de esforço medida pela escala de Borg modificada.<sup>152,153</sup> Esta varia de zero a 10 onde zero representa nenhum esforço e é representada em tom de verde e 10, o esforço máximo em tom de vermelho (Quadro 2).

**Quadro 2 – Escala de Borg Modificada usada no Brasil<sup>153</sup>**

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intenso
8	
9	Muito, muito intenso
10	Máxima

Para a realização do TC6M foram utilizados: um corredor de 27,6 metros, estetoscópio (Littman Cardiológico III, 3MTM, EUA), esfigmomanômetro adulto com braçadeira mecânica de 22-28cm (Missouri, Brasil), oxímetro (OXIMAX N-600x Quick Guide, EUA), (calibrados periodicamente, de acordo com protocolos da instituição) balança manual com estadiômetro (Filizzola, Brasil), trena manual com fita de aço (Sanny, American Medical do Brasil Ltda), uma cadeira e a escala de Borg modificada impressa.<sup>152,153</sup> Todos dados antropométricos foram colhidos antes do teste.

Os pacientes foram submetidos a duas avaliações, no mesmo dia, com intervalo de 30 minutos entre elas. Os parâmetros foram mensurados antes de cada teste, ao final e após um minuto de descanso. Para cálculo do VO<sub>2</sub>max a partir TC6M empregou-se a fórmula proposta por Cahalin et al. –  $VO_2 \text{ max} = 0,03 \times \text{distância (m)} + 3,98$ .<sup>137</sup>

Recomenda-se que, pelo menos, dois testes sejam realizados, pois o primeiro teste não tem boa reprodutibilidade podendo ser observado aumento da velocidade da caminhada de até 17% no

segundo teste, bem como melhora do nível de distância caminhada e da coordenação. O paciente caminha mais confortavelmente com passo mais largo e com menos ansiedade.<sup>136</sup> Em cada teste, foram anotadas distância percorrida, percepção de dispneia por meio da escala de Borg, PA, FR, FC e SPO2. A cada 27.6 metros foram registradas a SpO2 e FC por meio do oxímetro digital, o qual permaneceu com o paciente durante toda a aplicação do teste.<sup>136</sup> A partir do cálculo da distância caminhada por meio da equação de Soares *et al.*<sup>151</sup> obteve-se os níveis de caminhada que são os seguintes:

- Nível 1 < 300m;
- Nível 2, entre 300 e 375m;
- Nível 3, entre 376 e 450m;
- Nível 4 > 450m.

Utilizou-se para classificação funcional, o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)<sup>156</sup> (Apêndice 2), que foi originalmente desenvolvido com finalidade de estimar o nível de prática habitual de AF de populações de diferentes países e proposto pelo Grupo Internacional para Consenso em Medidas da Atividade Física com a chancela da OMS, com representantes de 25 países, inclusive o Brasil. Possui duas versões: uma longa e uma curta. De acordo com estes autores, ambas as versões, quando comparadas, possuem reprodutibilidade semelhantes e a maioria dos coeficientes de correlação variaram de moderados a elevados.<sup>156,157</sup> Neste estudo, optou-se pela versão curta, devido à agilidade no emprego do mesmo, corroborando com o que foi encontrado no estudo de Matsudo *et al.*,<sup>158,159</sup> em que a forma curta e foi melhor aceita pelos participantes.

De acordo com esse questionário, a capacidade funcional é caracterizada e conceituada da seguinte forma:

\*Sedentário: não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;

\*Insuficientemente Ativo A: realiza 10 minutos contínuos de atividade física, seguindo pelo menos um dos critérios citados: frequência - 5 dias/semana ou duração - 150 minutos/semana;

\*Insuficientemente Ativo B: não atinge nenhum dos critérios da recomendação citada nos indivíduos insuficientemente ativos A;

\*Ativo: cumpre as seguintes recomendações: a) atividade física vigorosa –  $\geq 3$  dias/semana e  $\geq 20$  minutos/sessão; b) moderada ou caminhada –  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  minutos/sessão; c) qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 150$  min/semana;

\*Muito Ativo: cumpre as seguintes recomendações: a) vigorosa –  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  min/sessão; b) vigorosa –  $\geq 3$  dias/semana e  $\geq 20$  min/sessão + moderada e ou caminhada  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  min/sessão.

Empregou-se o TE como padrão de referência, pois até o momento, não há forma sistematizada oficial para a execução do TC6M no Brasil e uma avaliação fidedigna dos resultados revela-se dificultada pela ausência de protocolos pré-estabelecidos.<sup>33,138,142,143,150,151</sup> Desta forma, diante da impossibilidade de realizar a ergoespirometria ou outro teste direto, justifica-se o TE como padrão de referência para se avaliar o CF dos pacientes com DHGNA.

Foi investigada associação entre aptidão cardiorrespiratória, obtida pelo TE, e parâmetros clínicos, antropométricos e metabólicos. Os resultados da aptidão cardiorrespiratória ao TC6M foram comparados com aqueles obtidos no TE. Parâmetros obtidos no TE foram comparados àqueles obtidos no DTC6M.

### 3.4 Análise Estatística

As variáveis nominais foram expressas como números absolutos e percentagens; as variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), dependendo de sua distribuição. Para comparação das frequências foi usado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando pertinente. O teste t de student foi utilizado para comparar médias e o teste Mann Whitney, para comparação de medianas. As variáveis cujo valor  $p < 0,25$  à análise univariada foram incluídas em modelo multivariado de regressão de Poisson. O desfecho foi aptidão cardiorrespiratória dicotomizada em muito fraca/fraca versus regular/boa/excelente. Para se comparar parâmetros do TE com parâmetros do TC6M, empregou-se o teste de Blend Altman, a estatística Kappa e o teste de correlação de Pearson. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Empregou-se para a análise estatística, o software IBM SPSS Statistics for Windows, versão 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

## 4. Resultados

Segundo os resultados do TE, 20 (62,5%) dos 32 pacientes incluídos no estudo tinham aptidão cardiorrespiratória muito fraca (10 pacientes) ou fraca (10 pacientes) e em 12 (37,5%) indivíduos a aptidão cardiorrespiratória era regular (oito pacientes) ou boa (quatro pacientes), não tendo sido observados indivíduos com aptidão cardiorrespiratória excelente.

No TC6M, 13 (40,6%) pacientes tiveram aptidão cardiorrespiratória fraca, seguida por 12 (37,5%) classificada como muito fraca e sete (21,9%) classificada como regular. Não foram observadas aptidão cardiorrespiratória classificadas como boa ou excelente.

Os resultados da análise comparativa das características clínicas e demográficas dos pacientes, estratificadas de acordo com a aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes estratificadas de acordo com a aptidão cardiorrespiratória pelo teste ergométrico.

Variáveis	Total (n=32)	Aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca (n=20)	Aptidão cardiorrespiratória regular/boa (n=12)	p valor
Idade (anos)	61 [56/66]	63 [58/66]	58 [55/61]	0,195 <sup>b</sup>
Sexo				0,516 <sup>c</sup>
Feminino	30 (93,8)	18 (90,0)	12 (100)	
Masculino	2 (6,2)	2 (10,0)	0 (0,0)	
IMC				0,018 <sup>c</sup>
IMC <30	10 (31,3)	3 (15,0)	7 (58,3)	
IMC ≥30	22(68,7)	17 (85,0)	5 (41,7)	
Peso	83,2 ± 16,5	90,9 ± 14,651	70,3 ± 10,3140	<0,001 <sup>d</sup>
Diabetes mellitus	27 (84,4)	16 (80,0)	11 (91,7)	0,626 <sup>c</sup>
HAS	27 (84,4)	16 (80,0)	11 (91,7)	0,626 <sup>c</sup>
Dislipidemia	26 (81,3)	16 (80,0)	10 (83,3)	1,000 <sup>c</sup>
Col total (mg/dL)	191,0 [162,3/208,5]	191,0 [156,0/208,0]	192,5 [174,0/209,0]	0,366 <sup>b</sup>
LDL (mg/dL)	112,5 ± 43,9	111,3 ± 50,7	114,3 ± 31,5	0,578 <sup>d</sup>
HDL (mg/dL)	44,5 [40,0/53,8]	43,0 [37,5/53,0]	49,0 [41,0/58,0]	0,107 <sup>b</sup>
VLDL (mg/dL)	38,7 ± 16,3	38,9 ± 15,7	38,4 ± 18,3	0,954 <sup>d</sup>
Triglicérides (mg/dL)	150,0 [117,5/193,3]	163,0 [105,0/186,5]	144,0 [127,0/199,5]	0,863 <sup>b</sup>
SM	23 (81,9)	16 (80,0)	7 (58,3)	0,240 <sup>c</sup>
CA (cm)	89,2 [81,9/96,0]	92,6 [85,2/98,5]	82,0 [77,5/87,2]	0,013 <sup>b</sup>
NAS <sup>a</sup>				0,022 <sup>c</sup>
NAS<5	20 (62,5)	9 (45,0)	11 (91,7)	
NAS ≥5	12 (37,5)	11 (55,0)	1 (8,3)	
Fibrose				0,676 <sup>c</sup>
F ≤2	24 (75,0)	14 (43,8)	10 (31,2)	
F>2	8 (25,0)	6 (18,8)	2 (6,2)	
Inflamação				0,012 <sup>c</sup>
I	23 (71,9)	11 (55)	12 (100)	
II	9 (28,1)	9 (45)	0 (0,0)	

CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Col: colesterol; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: uma lipoproteína de muito baixa densidade; SM: síndrome metabólica; NAS: “NAFLD activity score”; F: fibrose; I de inflamação.

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão, mediana [intervalo interquartil] e número absoluto (porcentagem).

<sup>a</sup>Gravidade da lesão hepática definida segundo o escore *NAFLD activity score* (NAS).<sup>26</sup>

<sup>b</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>c</sup>Teste Exato de Fisher; <sup>d</sup>Teste t de student; <sup>e</sup>Teste qui-quadrado de Pearson.

Em relação à gravidade da lesão hepática, os casos com NAS  $\geq 5$  corresponderam a 12 (37,5%) pacientes da amostra e os casos com NAS  $< 5$  totalizaram 20 (62,5%). A análise comparativa do NAS com aptidão cardiorrespiratória obtida ao TE evidenciou que cerca de 92% dos indivíduos com NAS  $\geq 5$  apresentaram aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca. Encontrase ilustrada na Figura 1 a distribuição dos casos segundo a gravidade da lesão hepática, estratificada de acordo com a aptidão cardiorrespiratória pelo TE.

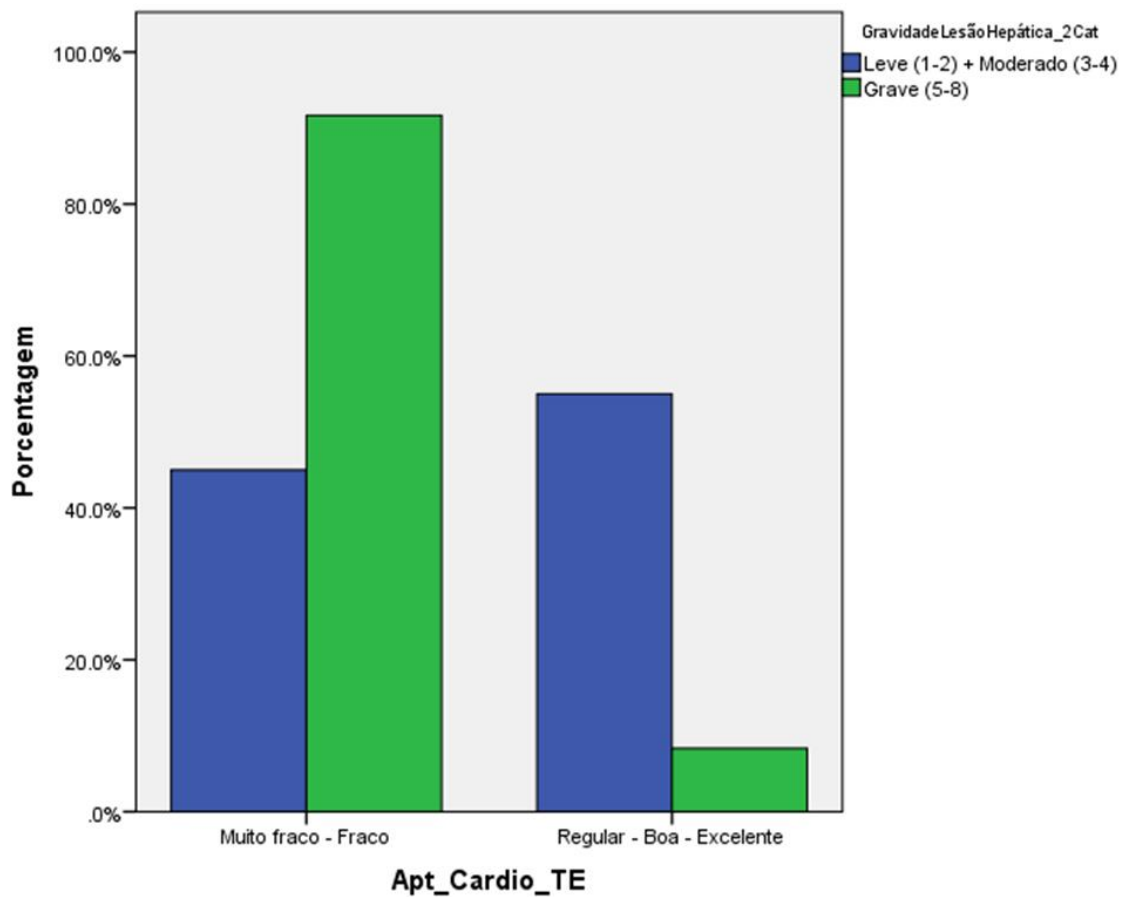


Figura 1: Estratificação da gravidade da lesão hepática (NAS) e aptidão cardiorrespiratória avaliada ao teste ergométrico.

As características relacionadas ao condicionamento físico dos pacientes, estratificadas de acordo com a aptidão cardiorrespiratória pelo TE estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 2:** Características relacionadas ao condicionamento físico dos pacientes estratificadas de acordo com a aptidão cardiorrespiratória pelo teste ergométrico

Variáveis	Total (n = 32)	Aptidão CR (TE) muito fraca/fraca (n=20)	Aptidão CR (TE) regular/boa (n=12)	p valor
SatO <sub>2</sub> máxima ao TC6M (%)	95,5 [95,3/97,0]	96,0 [95,0/97,0]	97,0 [96,0/97,5]	0,091 <sup>a</sup>
SatO <sub>2</sub> mínima ao TC6M (%)	92,0 [94,0/95,0]	93,4 ± 1,8	93,6 ± 1,7	0,716 <sup>b</sup>
VO <sub>2</sub> max ao TC6M (LO <sub>2</sub> /min)	18,1 [18,8/19,7]	18,6 [18,1/19,8]	19,0 [18,245/19,4]	1,000 <sup>a</sup>
Classificação Funcional (IPAQ)				0,028 <sup>c</sup>
Sedentário	12 (37,5)	11 (55,0)	1 (8,3)	
Insuficientemente ativo	11 (34,4)	5 (25,0)	6 (50,0)	
Ativo	9 (28,1)	4 (20,0)	5 (41,7)	
Aptidão CR (TC6M)				0,151 <sup>c</sup>
Muito fraca/fraca	25 (78,1)	14 (43,8)	11 (34,4)	
Regular	7(21,9)	6 (18,8)	1 (3,1)	

TC6M: teste da caminhada de 6 minutos; CR: cardiorrespiratória; TE: teste ergométrico; SatO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física.<sup>31</sup>

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão, mediana [intervalo interquartil] e números absolutos (porcentagem).

<sup>a</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>b</sup>Teste t de student; <sup>c</sup>Teste Exato de Fisher.

Quanto à comparação da classificação funcional baseada no questionário IPAQ<sup>31</sup>, e aptidão cardiorrespiratória ao TE, 92% dos pacientes sedentários apresentaram aptidão cardiorrespiratória muito fraca ou fraca.

A Figura 2 ilustra a estratificação da classificação funcional segundo o IPAQ<sup>31</sup> e aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE.

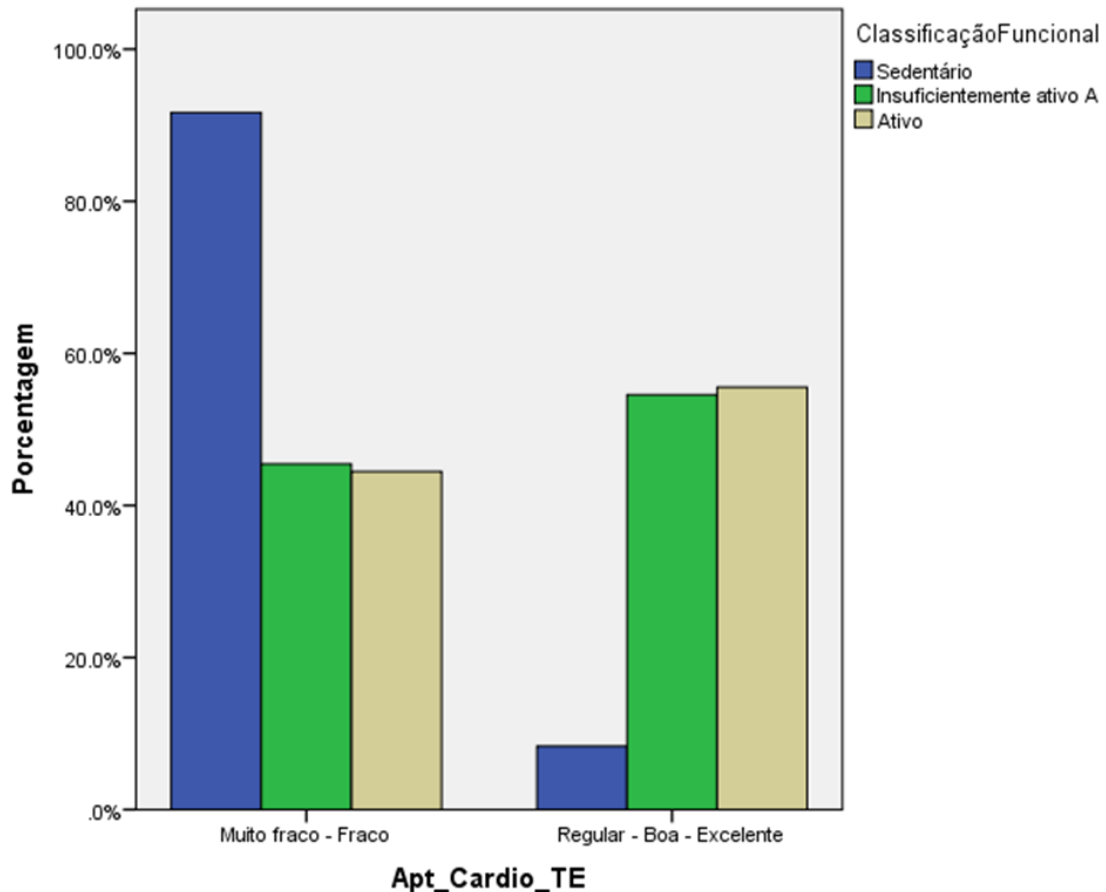


Figura 2: Estratificação da classificação funcional segundo o IPAQ e aptidão cardiorrespiratória determinada pelo teste ergométrico.

À análise multivariada, apenas a gravidade da lesão hepática e a classificação funcional segundo o questionário IPAQ<sup>31</sup> permaneceram independentemente associadas à aptidão cardiorrespiratória pelo TE (Tabela 3). Indivíduos com acometimento hepático grave (NAS  $\geq 5$ ) tiveram chance 1,44 vezes maior de ter aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca pelo TE e indivíduos sedentários tiveram chance 1,44 vezes maior de ter aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca pelo TE.

**Tabela 3:** Variáveis associadas à aptidão cardiorrespiratória pelo teste ergométrico

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Idade (anos)	0,995 (0,972-1,018)	0,666	-	-
Circunferência abdominal (cm)	0,989 (0,980-0,998)	0,015	-	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,604 (1,149-2,240)	0,005	-	-
Inflamação	1,137 (0,823-1,450)	0,072	-	-
Gravidade da lesão hepática	1,449 (1,039-2,023)	0,029	1,443(1,099-1,894)	0,008
Classificação funcional (IPAQ)	0,624 (0,435-0,894)	0,010	0,693 (0,508-0,944)	0,020

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; NAS: *NAFLD Activity Score*; IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física.

Embora os valores médios do VO<sub>2</sub>max determinado pelo TE e pelo TC6M tenham sido semelhantes (18,2 L/min e 18,6 L/min, respectivamente; p=0,360), não foi observada correlação entre esses parâmetros (r = 0,01; IC 95% = -0,34-0,36; p = 0,962) (Figura 3).

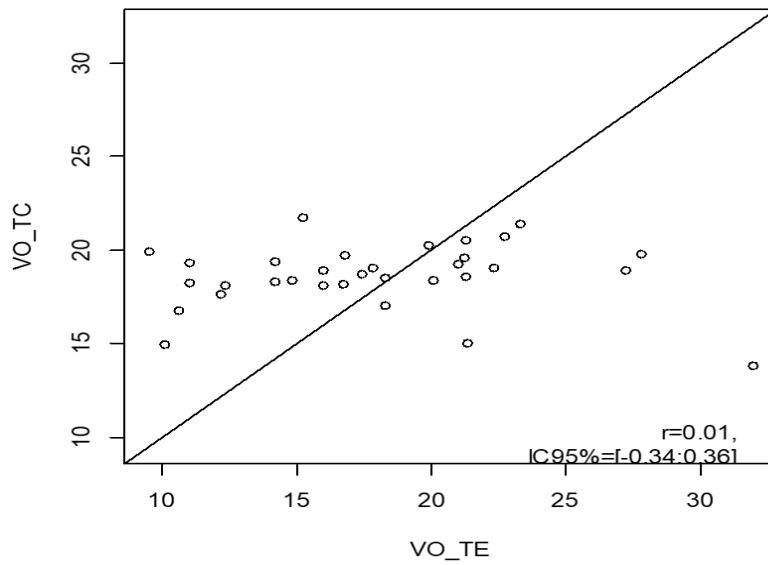


Figura 3: Correlação entre o VO<sub>2</sub>max determinado ao teste ergométrico versus VO<sub>2</sub> determinado pelo TC6M.

A análise de correlação entre os valores de MET obtidos pelo TE e a distância percorrida no TC6M evidenciou correlação fraca ( $r = 0,328$ ) não significativa ( $p = 0,066$ ) (Figura 4).

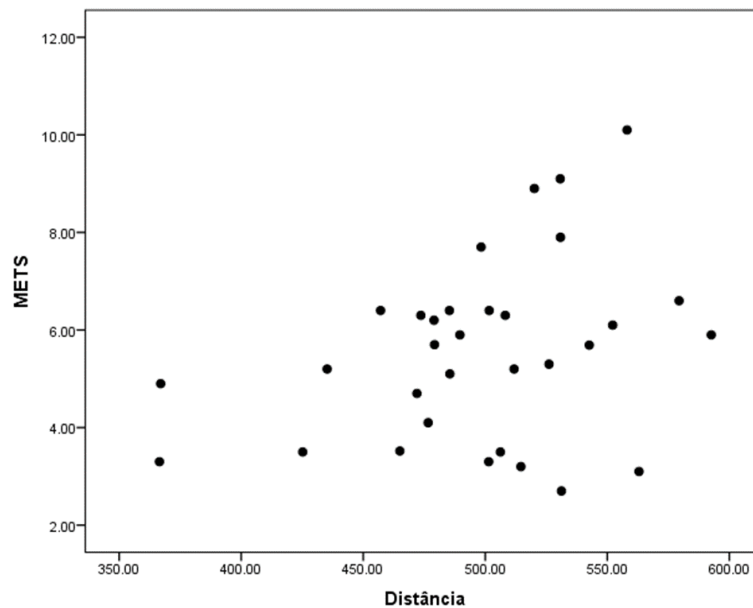


Figura 4: Correlação entre os valores de MET, obtidos pelo teste ergométrico e distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos.

O estudo da concordância entre a aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE e aquela definida a partir do TC6M, empregando-se todas as categorias das classificações, evidenciou discordância, conforme evidenciado pela estatística Kappa ( $k = -0,25$ ;  $p = 0,820$ ). O mesmo ocorreu quando ambas as classificações foram dicotomizadas nas categorias muito fraco/fraco *versus* regular/boa ( $k = -0,236$ ;  $p = 0,151$ ).

A falta de concordância entre a aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE e aquela definida a partir do TC6M também é evidenciada pela análise de Band Altman. Abaixo da média, os valores de VO<sub>2</sub>max segundo o TC6M apresentam-se maiores do que os valores determinados a partir do TE. Entretanto, acima da média ocorre inversão, com os valores do VO<sub>2</sub>max determinado por esse último tornando-se superiores (Figura 5).

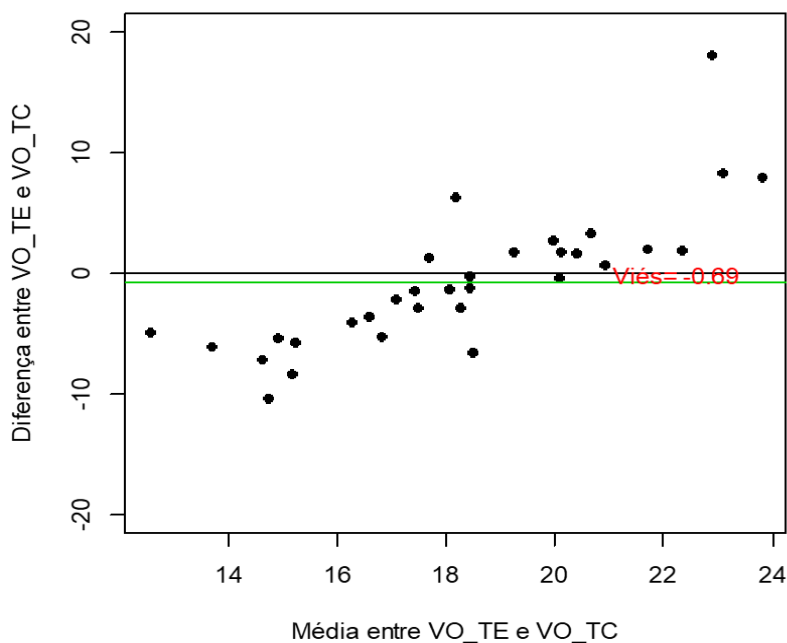


Figura 5: Análise de Bland Altman evidenciando falta de reprodutibilidade do VO<sub>2</sub>max determinado ao teste ergométrico (TE) e teste da caminhada de seis minutos (TC6M).

## 5. Discussão

Neste estudo, observou-se que obesidade, definida por  $IMC \geq 30$ , associou-se com aptidão física muito fraca/fraca, determinada pelo TE. Da mesma forma, o peso corporal e a CA foram significativamente superiores no grupo com aptidão física muito fraca/fraca, quando comparados aos valores observados nos pacientes com com aptidão regular/boa.

Encontrou-se, ainda, proporção mais elevada de indivíduos sedentários no grupo de pacientes com aptidão física muito fraca/fraca, determinada pelo TE; por outro lado, dentre os indivíduos com aptidão física regular/boa, registrou-se apenas um paciente sedentário, sendo os demais insuficientemente ativos ou ativos.

Um importante achado do presente estudo está relacionado à associação independente de lesão hepática mais grave, representada pela EHNA ( $NAS \geq 5$ ), e de sedentarismo, determinado pelo questionário IPAQ, com aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca, segundo TE. Indivíduos com acometimento hepático grave ( $NAS \geq 5$ ) tiveram chance 1,4 vezes maior de ter aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca. Da mesma forma, indivíduos sedentários tiveram chance 1,4 vezes maior de ter aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca, pelo TE.

O desenvolvimento da DHGNA está intimamente relacionado a fatores referentes a estilo de vida não saudável, destacando-se ingestão excessiva de calorias e prática reduzida de atividade e exercício físicos.<sup>35</sup> Assim, a associação entre obesidade e aptidão cardiorrespiratória ruim já era até certo ponto esperada visto que indivíduos obesos são frequentemente sedentários e apresentam desempenho físico ruim ao tentarem se exercitar.<sup>36-39</sup> Nesse contexto, em estudo de coorte, Younossi et al.<sup>14</sup>, demonstraram que pacientes com DHGNA e DM apresentaram baixo nível de atividade física.

Embora neste estudo, lesão hepática mais grave (EHNA) tenha se associado de forma independente com aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca, segundo TE, não houve associação entre fibrose avançada e aptidão cardiorrespiratória. Sendo assim, aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca talvez possa vir a ser um possível marcador de EHNA, mas não de fibrose hepática. Estudos adicionais são necessários para se confirmar esses achados e investigar possível contribuição da intensidade muito fraca/fraca da aptidão cardiorrespiratória no reconhecimento da EHNA. A inflamação associada à EHNA com liberação de diversas citocinas talvez possa contribuir para a aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca observada nesses pacientes.

A associação independente de lesão hepática mais grave com aptidão cardiorrespiratória muito fraca/fraca encontrada nesta investigação é corroborada por estudos que demonstram melhora da esteatose hepática e da histologia do fígado em pacientes com ESNA e EHNA que passaram a se exercitar.<sup>159-163</sup>

Diversos ensaios clínicos demonstraram que modificação do estilo de vida em pacientes com DHGNA reduz o peso corporal e o conteúdo hepático de triglicérides, e melhora o NAS.<sup>164,165</sup>

Um ensaio clínico que incluiu 261 pacientes com EHNA comprovada por biópsia e que foram submetidos a repetição da biópsia após 12 meses de dieta hipocalórica (750 kcal menos do que a necessidade diária) em associação com 200 minutos/semana de exercício de baixa intensidade (caminhada), forneceu informações importantes sobre o impacto da perda de peso e caminhada na histologia hepática. A probabilidade de resolução da EHNA e a regressão da fibrose foi proporcional ao grau de perda de peso, sendo maior naqueles que perderam mais peso.<sup>166</sup> A correlação entre a perda de peso induzida pela mudança do estilo de vida e a melhoria da DHGNA foi corroborada por ensaio clínico randomizado, de 12 meses de duração, envolvendo dieta com baixo teor de gordura e baixo índice glicêmico em associação com 90-150 minutos/semana de exercício de intensidade moderada.<sup>167</sup>

Em estudo recente de acompanhamento longitudinal avaliou-se o impacto da atividade física no curso natural da DHGNA em 5.860 adultos.<sup>168</sup> Após ajustes, indivíduos sem DHGNA (com base na ultrassonografia) que já estavam ativos ou tornaram-se fisicamente ativos eram menos propensos a desenvolver NAFLD em comparação com aqueles que permaneceram inativos independentemente do IMC. Dentre aqueles com DHGNA na linha de base que permaneceram ativos ou tornando-se fisicamente ativos, houve melhora da DHGNA (ou seja, houve desaparecimento da esteatose hepática na ultrassonografia). No entanto, a significância foi perdida quando foi feito ajuste para mudanças no IMC, reforçando a importância da perda de peso juntamente com atividade física nas pessoas com NAFLD estabelecida.

Em revisão sistemática recente<sup>169</sup> foram identificados 24 estudos referentes à prática de exercícios na DHGNA. Observou-se que exercício físico produziu redução relativa de 20-30% na esteatose hepática, independentemente da perda de peso. Os dados sugerem que diferentes tipos de exercícios (treinamento aeróbico, de resistência/força ou de alta intensidade) têm efeito semelhante na gordura do fígado.<sup>169-173</sup>

O TC6M é um teste reprodutível, de fácil realização e de baixo custo, que pode fornecer informações valiosas que normalmente são obtidas somente com o TE, o qual requer treinamento especializado e não é universalmente disponível.<sup>174,175</sup> Com o objetivo de investigar a possível concordância entre esses dois testes na avaliação da aptidão cardiorrespiratória na DHGNA, é que foi realizada, no presente estudo, a comparação de parâmetros relacionados ao desempenho físico determinados a partir desses dois testes. Os resultados evidenciaram falta de correlação do VO<sub>2</sub>max determinado pelo TE em comparação àqueles valores definidos a partir do TC6M. Da mesma forma, foi observada correlação fraca e não significativa, quando se comparou os valores de MET obtidos ao TE com a distância

percorrida no TC6M. Observou-se também discordância entre aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE quando comparada àquela caracterizada pelo TC6M.

Resultados diferentes foram observados por Rocha et al.,<sup>175</sup> cujo estudo contou com a participação de 21 pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Foram encontradas correlações positivas entre distância percorrida no TC6M e distância percorrida no TE ( $r=0,76$ ;  $p=0,0001$ ), e entre o VO<sub>2</sub>max ( $r=0,68$ ;  $p=0,001$ ) definido a partir dos dois testes. Entretanto, os autores ressaltam a necessidade de avaliar amostra mais numerosa para determinar o verdadeiro valor desses achados. Estes achados foram encontrados em outros estudos nos quais foram incluídos também pacientes com IC.<sup>176-177</sup>

Em relação à comparação entre TC6M e TE, em pacientes com DHGNA, não foram encontrados estudos publicados. De forma geral, na literatura analisada, a comparação entre VO<sub>2</sub>max obtido de forma direta e indireta revela subestimativa do referido índice aos métodos indiretos (teste de corrida, TC6M, ErgoPC, testes do banco e de Cooper).<sup>178-181</sup> Autores reportam que o VO<sub>2</sub>max pode ser 10% a 20% superior, quando definido por método direto, em relação aos valores calculados a partir de testes indiretos. Tais resultados foram também encontrados em outros estudos.<sup>182-184</sup> Por outro lado, Rondon et al.<sup>184</sup> e Santos et al.<sup>185</sup> encontraram valores superestimados pelo protocolo ErgoPC (método indireto), quando comparados àqueles obtidos pelo método direto. Há também estudos que mostram ausência de diferença entre medida do VO<sub>2</sub>max determinado por teste direto e indireto, como demonstrado em atletas saudáveis, quando se comparou ergoespirometria com o teste de campo de 3.200m.<sup>186</sup>

Em estudo, realizado em população jovem formada por 15 mulheres e 15 homens, no qual se analisou a correlação dos valores de VO<sub>2</sub>max obtidos em sete testes indiretos com aqueles obtidos em um teste direto, observou-se boa correlação do VO<sub>2</sub>max para todos os testes no grupo formado por mulheres. Por outro lado, as correlações foram fracas para a maioria dos testes no grupo dos homens.<sup>187</sup> Esse achado reforça a necessidade de estudos adicionais para se determinar o desempenho de testes indiretos na determinação do VO<sub>2</sub>max em relação aos testes diretos.

Tem sido sugerido que estes resultados controversos entre os estudos podem estar relacionados tanto com a falta de afinidade do participante com o equipamento, como, por exemplo, a esteira ergométrica, quanto pela ansiedade, medo de cair e de se machucar que promovem aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, com consequente aumento do trabalho cardiorrespiratório<sup>60</sup> interferindo na distância percorrida pelo paciente. Outras hipóteses

relacionam-se ao fato de que em todos os métodos indiretos utiliza-se fórmulas matemáticas com valores de variáveis indiretamente relacionadas com o VO<sub>2</sub>máx, tais como distância máxima percorrida e tempo fixo, frequência cardíaca de repouso, frequência cardíaca máxima, nível de treinamento, idade, gênero, dentre outras. Estas variáveis por estarem expostas a muitos fatores externos acabam se tornando variáveis frágeis, comprometendo os valores finais da estimativa.<sup>188</sup> Além disto, as fórmulas matemáticas podem também apresentar erros. Os possíveis erros, tanto nas variáveis de predição quanto nas fórmulas matemáticas, podem levar o valor de VO<sub>2</sub>máx a ser sub ou superestimado pelos métodos indiretos.<sup>178,179</sup> É ainda mencionado que testes diferentes provocam respostas ventilatórias e metabólicas diferentes, mesmo se tratando do mesmo exercício.<sup>183,184</sup>

## 6. Conclusão

Nos últimos anos tem sido sugeridas as abordagens graduais e individualizadas do TE.<sup>188-191</sup> Incrementos de trabalho grandes e desiguais demonstraram estimativas menos precisas em relação à capacidade de suportar o exercício, particularmente para pacientes com problemas cardíacos e doenças pulmonares crônicas.<sup>178,182,186</sup> Os testes com incrementos de trabalho menores produzem percepção mais precisa da relação entre a demanda total de oxigênio corporal e oferta em altos níveis de exercício. No entanto, esses testes resultam em valores ligeiramente reduzidos de VO<sub>2</sub>max em comparação com testes usando incrementos padrão.<sup>178</sup>

O estudo realizado apresentou como principal limitação o tamanho amostral pequeno. Durante o seu desenvolvimento instalou-se a pandemia de SARS CoV-2 e os pacientes selecionados pertencem ao grupo de risco para desenvolvimento de formas graves da doença. Sendo assim, não foi possível incluir mais pacientes. Outra limitação foi o uso de teste indireto (TE) para aferir a aptidão cardiorrespiratória e servir como teste de comparação para o TC6M.

Em síntese, esse estudo evidenciou que pacientes com DHGNA obesos, com doença hepática mais grave (EHNA) e sedentários possuem pior aptidão cardiorrespiratória. Observou-se também falta de correlação dos valores de VO<sub>2</sub>max obtidos pelo TE em relação àqueles definidos a partir do TC6M. Da mesma, ocorreu correlação fraca e não significativa quando se correlacionou os valores de METs obtidos ao TE com a distância percorrida ao TC6M. Finalmente, houve discordância entre aptidão cardiorrespiratória determinada pelo TE quando comparada àquela caracterizada pelo TC6M, bem como entre a DTC6M e a tolerância ao esforço medido em METs.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation [Internet]. Geneva: OMS; 2000. [acesso 2019 Ago 25]. Disponível em: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).
2. Organização Mundial de Saúde. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable disease 2013-2020 [Internet]. Geneva: OMS; 2013 [acesso 2017 Nov 7]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>
3. Organização Mundial de Saúde. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world: at-a-glance. [Internet]. Geneva: OMS; 2018 [acesso 2019 Mar 14]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1138597/retrieve>.
4. Organização Mundial de Saúde. Reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. [Internet]. Geneva: OMS; 2019 [acesso 2021 jan 10]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
5. Malta DC, Silva Júnior JB. O plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol Serv Saúde* 2013; 22(1): 151-64.
6. Malta DC, Silva JB da. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. *Epidemiol Serv Saúde*; 2014; 23(3): 160.
7. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2007; 370(9603):1929-38.
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [acesso 2019 ago 30]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_acoes\\_enfrent\\_dcnt\\_2011.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf)
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde.* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. [acesso 2019 set 15]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2017\\_vigilancia\\_fatores\\_riscos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf)
10. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7):1851-64.
11. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363(14):1341-50.
12. Montesi L; Caselli C; Centis E, Nuccitelli C, Moscatiello S, Suppini A, et al. Physical activity support or weight loss counseling for nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 10128-36.

13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi k, Rinela 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.
14. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 2-10.
15. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53(2):372–84.
16. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126(2):137-45.
17. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-31.
18. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):171-78.
19. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019;70(2):711-24.
20. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Selected Practical Issues in Their Evaluation and Management. *Hepatology* 2009; 49(1):306-17.
21. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-19.
22. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo, M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 756-61.
23. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24(1):3-20.
24. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128(10):2436-43.
25. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51(5):1820-32.
26. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010; 59(10):1303-17.
27. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Monotemático: Atha Comunicação e Editora. [acesso 2019 set 20]; Disponível em: [https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista\\_monotematico\\_hepato.pdf](https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf) > 2012)
28. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Metabol* 2010; 65(8):1038-48.
29. Ribeiro SMR, De Queiroz JH, Pelúzio MCG, Costa NMB, Matta LP, Queiroz MELR. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. *Biosc J* 2005; 21(3):133-49.
30. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(5): 993–99.
31. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282(2):193-99.
32. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, Asghar MS, Asghar A, Boresman B, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(3):544-50.
33. Lima WP, Vieira ALR. Doença hepática gordurosa não alcoólica, hormônios e exercício físico: uma abordagem fisiológica. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2017; 16(5):304-18.

34. Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis *Neth J Med* 2004; 62(7):217-24.
35. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16(5):663-78.
36. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianese E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107(5):450-55.
37. Kojima H, Sakurai S, Uemura M, et al: Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(1 Suppl):S61-6.
38. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12):2082.
39. Wewer ANJ, Kuhre RE, Pedersen J, KnopFK, Holst JJ. Thebiology of glucagon nad the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med* 2016; 10(11):1141-51.
40. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of non alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39):11053-76.
41. Dai X, Wang B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 287348.
42. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11):645-55.
43. Chambers J, Zhang W, Sehmi J, Li X, Wass MN, Van der Hasrt P, et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet* 2011; 43(11):1131-38.
44. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liverdisease. *N Engl J Med* 2018; 378(12):1096-106.
45. Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, Fujita K, Valles K, Karki S, et al. 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Is a Hepatic Retinol Dehydrogenase Associated With Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69(4):1504-19.
46. Pirola CJ, Garaycochea M, Flichman D, Arese M, San Martino J, Gazzi C, et al. Splice variant rs72613567 prevents worst histologic outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 2019; 60(1):176-85.
47. 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.
48. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5):936-44.
49. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015; 7(11):1450-59.
50. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):343-421.
51. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(1Suppl):3-28.
52. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart

- Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640-45.
53. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-52.
  54. Sayiner M, Koeing A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 205-14.
  55. 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.
  56. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (39): e8179.
  57. Younossi ZM, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20.
  58. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 69(3):11.
  59. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Craeford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020; 323(12): 1175-83.
  60. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 2008;21(14):4103–10.
  61. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 339-50.
  62. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:d6891.
  63. Burt VL, Harris T. The third National Health and Nutrition Examination Survey: contributing data on aging and health. *Geront* 1994; 34(4): 486-90.
  64. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil, clinical and histological profile. *Ann Hepatol* 2011;10(1):33-7.
  65. Sepulveda-Villegas M, Roman S, Rivera-Iñiguez I, Ojeda-Granados C, Gonzalez-Aldaco K, Torres-Reyes LA, et al. High prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and abnormal liver stiffness in a young and obese Mexican population. *PLoS One* 2019; 4(1):e0208926.
  66. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benitez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) Practice Guidance for the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol* 2020;19(6):674-90.
  67. Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018;22(1):93-108.

68. Gaidos JKJ, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28(5):650-58.
69. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2005; 41(6):1313-21.
70. Eslam M, Newsome PN, Shiv KSN, Quentin MA, Targher G, Romero-Gomez R, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73(1):202-09.
71. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392(10152):1015-35. Erratum in: *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1116. Erratum in: *Lancet* 2019; 393(10190):e44.
72. Zheng KI, Fan JG, Shi JP, Shi JG, Wong VWS, Eslam M, et al. From NAFLD to MAFLD: a "redefining" moment for fatty liver disease. *Chin Med J* 2020; 133(19):2271-73.
73. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis. *B J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:667-76.
74. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67(4):862-73.
75. Eslam M, George J. MAFLD: Now is the time to capitalize on the momentum. *J Hepatol* 2021; 74(5): 1261-62
76. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. [Internet]. Geneva: OMS; 2021 [acesso 2021 mar 10]. Disponível em: <https://ncdalliance.org/resources/political-declaration-of-the-third-high-level-meeting-of-the-general-assembly-on-the-prevention-and-control-of-non-communicable-diseases>.
77. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377(9781):1949-61.
78. Carvalho MD, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Jr JB, Reis AAC. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2015; 18(Suppl 2): 3-16.
79. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis*. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. [acesso 2019 dez 02]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
80. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Plano Nacional de Saúde 2020-2023*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
81. Malta DC, Moura L de, Prado RR do, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2014; 23(4):599-608. [acesso 2020 out 20]. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_nacional\\_saude\\_2020\\_2023.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_2020_2023.pdf)

82. Malta DC, Andrade SC, Claro RM, Bernal RTI, Monteiro CA. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(1Suppl): 267-76.
83. Malta DC, Silva MMA, Moura L, Morais Neto OL. A implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2003-2015: alcances e desafios. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20(4):661-675.
84. Malta DC, Silva AGD, Teixeira RA, Machado IE, Coelho MRS, Hartz Z. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2011 [acesso 2020 nov 04]; 20(4): 425-438. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742011000400002&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400002&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400002>.
85. Barreto SM, Passos, VMA, Almeida, SKF, Assis TD. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22 (4):239-45.
86. Organização Mundial da Saúde. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. [Internet]. Geneva: OMS; 2018. [acesso 2019 Out 5]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272721/WHO-NMH-PND-18.5-por.pdf>.
87. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
88. Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018;22(1):133-40.
89. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, Esliger DW, Griew P, Cooper A. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA* 2012; 307(7):704-12.
90. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1212-18.
91. Targher G, Bertolini L, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Rodella S. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 2119-21.
92. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32(6):945-50.
93. Choi RY, Ham JR, Lee HI, Cho HW, Choi MS, Park SK, et al. Scopoletin Supplementation Ameliorates Steatosis and Inflammation in Diabetic Mice. *Phytother Res* 2021; 85:1795- 1804.
94. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67(4):829-46.
95. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 2.446, de 11 de novembro de 2014. Redefine a Política Nacional de Promoção da Saúde [Internet]. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília: 2014; 13(Seção 1:68). [acesso 2020 fev 03]. Disponível em: [bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446\\_11\\_11\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446_11_11_2014.html)
96. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. [acesso 2017 set 10]. Disponível em [http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel\\_2016\\_jun17.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf)

97. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP.
98. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(1Supl.3):1-40.
99. Duque DE, Sardinha FLC de, Mizurini DM de, Carmo MGT do. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr [Internet]*. 2007; 20(5). [acesso 2020 Jun 14]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732007000500010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732007000500010&lng=en&nrm=iso)
100. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCGS da, Teixeira RJ de. DHGNA, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2008; 21(2):94-100.
101. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-77.
102. Organização Mundial da Saúde. Global status report on noncommunicable diseases, 2014. [Internet]. Geneva: OMS; 2014 [acesso 2019 mar 10]. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
103. Organização Mundial da Saúde. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. [Internet]. Geneva: OMS; 2017 [acesso 2019 ago 5]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272722>.
104. Organização Mundial de Saúde. Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour: at a glance. [Internet]. Genebra: OMS; 2020. [acesso 2021 jan 20]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-por.pdf?sequence=102&isAllowed=y>
105. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63(5):1229-37.
106. Coelho, CF de, Burini RC. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Rev Nutr Campinas* 2009; 22(6): 937-46.
107. Guthold R, Stevens GA, Riley RM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet* 2018; 6(10):1077-86.
108. Warren AS, Zheng W, Sonderman J, Shu XO, Matthews CE, Yu D, et al. Combined Impact of Health Behaviors on Mortality in Low-Income Americans. *Am J Prev Med* 2016;51(3):344-355.
109. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Oiercy K, Tennant B. and 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1227-41.
110. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):402-7.
111. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273(5):402-07.
112. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

113. Herdy AH, Caixeta A. Classificação Nacional da Aptidão Cardiorrespiratória pelo Consumo Máximo de Oxigênio. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(5):389-95.
114. Matthews CE, George SM, Moore SC, Bowles HR, Blair A, Park Y, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and causespecific mortality in U.S. adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95(2):437-45.
115. Matthews CE, Moore SC, Sampson J, Blair A, Xiau Q, Keadle SK, et al. Mortality benefits for replacing sitting time with different physical activities. *Med Sci Sports Exer* 2015;47(9):1833-40.
116. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, Esliger DW, Griw P, Cooper A, et al. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA* 2012; 307(18):704-12.
117. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jeferris B, Fagerland MW, et al. Dose-Response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:l4570.
118. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* 1985; 113(1):1-6.
119. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27:103-07.
120. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50(4):1105-12.
121. Baba CS, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt):191-98.
122. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):96-102.
123. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100(2):126-30.
124. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5 supl.1): 1-26.
125. Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD da, Ritt LEF, Santos DFP dos, et al. The Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Society of Exercise and Sports Medicine Updated Guidelines for Sports and Exercise Cardiology - 2019. [Internet]. *Arq Bras Cardiol* [acesso 2020 mai 16]. 112(3): 326-68. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2019000300326&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000300326&lng=en). <https://doi.org/10.5935/abc.20190048>.
126. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in

- Competitive Athletes: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015;132(22):e267-72.
127. Beltz NM, Gibson AL, Janot JM, Kravitz L, Mermier CM, Dalleck LC. Graded exercise testing protocols for the determination of VO<sub>2</sub>max: historical perspectives, progress, and future considerations. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* 2016; 2016:3968393.
  128. Jemni M, Prince MS, Baker JS. Assessing cardiorespiratory fitness of soccer players: is test specificity the issue: a review. *Sports Med Open* 2018; 4(1):28-41.
  129. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise stress testing: indications and common questions. *Am Fam Physician* 2017;96(5):293-99.
  130. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. *JAMA* 1968; 203(3):201-14.
  131. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A. et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123(2):387-98.
  132. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care* 2003;48(8):783-85.
  133. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1(6013):822-30.
  134. Butland RJ, Pang J, Cross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-six, and 12-minute walking test in respiratory disease. *Br Med J* 1982; 284(6329):1607-08.
  135. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-17.
  136. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Deck GW, Disalvo TG. The Six-Minute Walk Test Predicts Peak Oxygen Uptake and Survival in Patients With Advanced Heart Failure. *Clinical Investigations. CHEST* 1996; 110(2):325-32.
  137. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5):1384-87.
  138. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VS. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(11):1080-85.
  139. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(2):87-93.
  140. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med* 2006; 100(4): 658-65.
  141. Britto RR, Sousa LAP. Teste de caminhada de seis minutos: uma normatização brasileira. *Fisioter Mov* 2006;19(4):49-54.
  142. Soares CPS, Jamami M, Lorenzo VAP Di, Ronchi CF, Arca EA, Pessoa BV. Avaliação da aplicabilidade da equação de referência para estimativa de performance no Teste de Caminhada de 6 minutos. *Rev Soc Cardiol* 2005; 14(2): supl. A.
  143. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14(2): 270-274.
  144. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med* 2006; 100(9): 1573-78.
  145. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(2): 87-93.
  146. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med* 2006; 100(4): 658-65.

147. Miller GJ, Saunders MJ, Gilson RJ, Ashcroft MT. Lung function of healthy boys and girls in Jamaica in relation to ethnic composition, test exercise performance, and habitual physical activity. *Thorax* 1977; 32(4): 486-96.
148. Whitrow MJ, Harding S. Ethnic differences in adolescent lung function: anthropometric, socioeconomic, and psychosocial factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1262-67.
149. Tavares EL, Anjos LA. Perfil antropométrico da população idosa brasileira: resultados da pesquisa nacional sobre saúde e nutrição. *Cad Saúde Pública* 1999; 15(4):759-68.
150. Soares MR, Pereira CAC. Teste de Caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos no Brasil. *J Bras Pneumo* 2011; 37(5):576-83.
151. Borg E, Kaijser L. A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. *Scand J Med Sci Sport* 2006;16(1):57-69.
152. Camargo LACR, Pereira CAC. Dispneia em DPOC: Além da escala modified Medical Research Council. *J Bras Pneumol* 2010;36(5):571-578.
153. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. The NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato (AISF). Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42(4):272-82.
154. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116(3):516-658.
155. Marshall A, Bauman A. The international physical activity questionnaire: summary report of the reliability & validity studies. Document of IPAQ Executive Committee. *Med Sci Sport Exer* 2001; 35(8):1381-95.
156. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
157. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Ativ Fis Saúde* 2001;6(2):5-18.
158. Matsudo SM, Matsudo VKR, Barretos NTL. Atividade física e envelhecimento: aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Med Esporte* 2001; 7(1):2-13.
159. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml F, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009;58(9):1281-88. 40
160. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):96-102. 41
161. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):460-68.
162. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27:103-107.
163. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50(4):1105-12.

164. Baba CS, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 1):191-98.
165. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
166. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2013;6:249-259.
167. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378. e365.
168. Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59:536-542.
169. Gerage AM, Ritti-Dias RM, Balagopal PB, Conceição RDO, Umpierre D, Santos RD, et al. Physical activity levels and hepatic steatosis: A longitudinal follow-up study in adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:741-746.
170. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66:142-152.
171. Thomas C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-266.
172. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157-166.
173. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci* 2015;129:1097-1105.
174. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism* 2017;68:119-132.
175. Rocha MR, Espírito Santo EP do, Gouveia EP, Bittencourt MI, Dowsley R, Meurelles LR de, et al. Correlação entre o Teste de Caminhada de 6 Minutos e as Variáveis do Teste Ergométrico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: estudo piloto revista da SOCERJ. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2013; 16(2):482-86.
176. Peeters P, Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M147-51.
177. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J* 1997;134:203-206.
178. Kravchychyn ACP, Alves JCC, Kravchychyn TP, Nogueira CA, Machado FA. Comparação entre os métodos direto e indireto de determinação VO<sub>2</sub>max de praticantes de corrida. *Rev Bras Med Esporte* 2015; 21(1):17-21.
179. Guimarães AF, Guimarães VE. Estudo comparativo entre o teste de caminhada de 6 minutos realizado em corredor e o realizado em esteira ergométrica em pacientes portadores de DPOC. [master's thesis]. Recife: Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal de Pernambuco; 2005. 74 p.

180. Oliveira RPS. Comparação do VO<sub>2</sub>max no teste de corrida em esteira e em campo de 1600m. [master's thesis]. Brasília: Programa de Pós-graduação em Fisiologia do Exercício Aplicado ao Treinamento Esportivo, Instituto CEUB de Pesquisa e Desenvolvimento – ICPD; 2018. 40p.
181. Froelicher YF, Brammell H, Davis G, Noguera I, Steward A, Lancaster ME. A comparison of the reproducibility and physiologic response to three maximal treadmill exercise protocols. *Chest* 1974;65:512-17.
182. Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carloni S. Ventilatory and metabolic adaptations. *J Appl Physiol* 2000; 88:1715-20.
183. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest* 2004;126(3):766-73.
184. Rondon MU, Forjaz CL, Nunes N, Amaral SL, Barretto AC, Negrão CE. Comparação entre a prescrição de intensidade de treinamento físico baseado na avaliação ergométrica convencional e na ergoespirométrica. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(3):159-66.
185. Santos MAA. Análise da prescrição e da aplicabilidade do consumo de oxigênio de reserva durante o exercício aeróbio contínuo nas intensidades de 50% a 80% do consumo máximo de oxigênio [tese]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES; 2007.
186. Lima AMJ, Silva DVG, SOUZA AOS. Correlação entre as medidas direta e indireta do VO<sub>2</sub>max em atletas de futsal. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(3):164-66.
187. Grant JA, Joseph AN, Campagna PD. The Prediction of  $\dot{V}O_{2max}$ : A Comparison of 7 Indirect Tests of Aerobic Power. *J Cond Res* 1999; 13(4): 346–52.
188. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55(5):1558-64.
189. Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise stress testing. An overview of current guidelines. *Sports Med* 1999; 27(5):285-312.
190. Webster MWI, Sharpe DN. Exercise testing in angina pectoris: the importance of protocol design in clinical trials. *Am Heart J* 1989; 117:505-08.
191. Myers J, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Walsh D, Froelicher VF. Individualized ramp treadmill. Observations on a new protocol. *Chest* 1992;101(5 Suppl):236S-241S.