

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**Prevalência de dispepsia funcional em pacientes  
com doença hepática gordurosa não-alcóolica**

**ÉRIKA CRISTINA LIMA**

**Belo Horizonte - MG**

**2015**

**ÉRIKA CRISTINA LIMA**

**Prevalência de dispepsia funcional em pacientes  
com doença hepática gordurosa não-alcóolica**

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

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Alves Couto

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Friche Passos

**FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE**

**2015**

L732p Lima, Érika Cristina.  
Prevalência de dispepsia funcional em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica [manuscrito]. / Érika Cristina Lima. - - Belo Horizonte: 2015.  
97f.

Orientador (a): Claudia Alves Couto.

Coorientador (a): Maria do Carmo Friche Passos.

Área de concentração: Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Dispepsia. 2. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 3. Sinais e Sintomas Digestórios. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Couto, Claudia Alves. II. Passos, Maria do Carmo Friche. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WI 145

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

### **Vice-Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

### **Pró-Reitora de Pesquisa**

Profa. Adelina Martha dos Reis

### **Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Humberto José Alves

### **Coordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Profa. Sandhi Maria Barreto

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. Unaí Tupinambás

### **Coordenador do Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenador do Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Prof. Paulo Caramelli

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Profa. Teresa Cristina A. Ferrari

Profa. Valéria Maria A. Passos

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Rosângela Teixeira

Prof. Marcus Vinícius M. de Andrade

**Dedico este trabalho ao Mestre dos mestres - meu sustentador, que me revestiu de forças para percorrer mais esta jornada. Á Ele, que é fonte inesgotável de inspiração, entrego meu anseio de ser útil para influenciar positivamente vidas por onde passar.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todas as pessoas, que de alguma forma, tornaram possível a realização desse trabalho:

À minha orientadora Profa. Cláudia Alves Couto por compartilhar sua bagagem pessoal e profissional, instruindo-me em cada etapa, sempre demonstrando competência, disposição e gentileza. Obrigada pela confiança depositada, pelo encorajamento constante e por fazer com que me sentisse tão cuidadosamente respeitada. Foi um grande prazer conviver com você durante todo este período!

À Profa. Maria do Carmo Friche Passos pelos ensinamentos na área de gastroenterologia, tão necessários à proposta do estudo. Obrigada pela disponibilidade para tirar as minhas dúvidas e pelas boas sugestões.

À amiga Sílvia Ferolla por todo o apoio oferecido desde os meus passos iniciais rumo a esta conquista. Sua dedicação e competência são um grande exemplo pra mim!

Aos colegas do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Quelson Coelho Letícia Souza, Jennifer Dutra e Kharine Pilar pela convivência harmoniosa, suporte nos atendimentos e encaminhamentos de pacientes a serem incluídos no trabalho. Agradeço em especial a nutricionista Geyza Armiliato pelo grande apoio na realização dos testes respiratórios e na análise estatística dos resultados.

Aos preciosos acadêmicos Ana Luiza Abucater, Ana Luiza Bicalho, Lucas Ismael, Matheus Lima, Raíssa Soares e Tábata Souza que contribuíram muito na coleta de dados e no apoio em várias etapas do estudo, com importância decisiva para conclusão deste processo.

Às recepcionistas do ambulatório do Instituto Alfa de Gastroenterologia, pelo acolhimento aos pacientes e pela disposição em resolver as nossas demandas.

Ao Dr. Vitor Arantes e equipe de propedêutica do IAG, pelo grande auxílio na realização das endoscopias.

Ao Osmar Trindade e toda equipe que atua na realização dos testes respiratórios, pela prontidão em auxiliar em todas as demandas.

Ao estatístico do CPG, Fernando Pereira, agradeço pela dedicação e a disponibilidade em me auxiliar nessa tarefa.

Ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, pelas muitas orientações. Destaco a prontidão em ajudar da colaboradora Andréia de Souza.

Ao bibliotecário Fabian Rodrigo dos Santos pela atenção dispensada em cada uma das muitas etapas envolvendo a busca ativa de artigos que subsidiassem os achados do trabalho. Seu trabalho foi decisivo para esta construção!

Ao Hospital Vera Cruz pelo incentivo para conclusão desta etapa. Um obrigada especial a equipe do setor de qualidade pela compreensão e suporte.

Ao Marcos Quiron pelo enorme apoio logístico na elaboração das tabelas dinâmicas. Seu trabalho foi de grande relevância, já que a partir dele, todos os demais resultados da dissertação foram construídos.

Aos pacientes, pelo voto de confiança em nosso trabalho e pela grande contribuição ao conhecimento científico.

Aos meus pais João Lima e Maria Pereira pelo legado de simplicidade e sabedoria. É bom saber que esta e as muitas outras conquistas que virão não serão capazes de desviar os meus olhos das minhas origens e daquele que me sustenta, mantendo sempre meus “pés no chão”. Obrigada por me ensinarem a temer a Deus e pelo amor incondicional de vocês!

Meus irmãos Eduardo, Édson e Éder, família tão amada que tenho enorme prazer em pertencer, também o meu muito obrigada.

À Dona Eunice, pelo afeto e cuidado. A senhora tem lugar cativo em meu coração!

Aos amigos do Ministério Together por compartilharem do sonho e pelo apoio demonstrado no decorrer deste tempo. Me orgulho pela grande oportunidade de fazer parte de uma equipe de pessoas que se preocupam mais em ser do que em ter!

Um agradecimento especial á nossa líder Martha Dantas, que foi usada por Deus para resgatar minha capacidade de sonhar alto. Ela presenciou bem de perto cada uma das muitas etapas desta construção, celebrando as conquistas e suportando os muitos momentos estressantes. Sem seu constante apoio, encorajamento e principalmente sua grande tolerância, este trabalho não seria possível!

**“Consagre a Deus tudo o que você faz, e os seus planos serão bem - sucedidos.”  
(Provérbios 16:3)**

## RESUMO

**Introdução:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença de fígado mais comum no mundo. A relação entre a esteatose hepática e a incidência de dispepsia funcional (DF) ainda não foi estudada. O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre DHGNA e DF. **Métodos:** Em um estudo observacional, transversal, foram incluídos 100 pacientes adultos com NAFLD (critério AGA) e 107 controles saudáveis (CS). Todos os participantes foram questionados para sintomas GI de acordo com critérios de Roma III. Em todos os pacientes com DHGNA, foram realizadas caracterização clínica e laboratorial, endoscopia digestiva alta e teste do hidrogênio espirado com glicose (H<sub>2</sub>). Pacientes com úlcera péptica ou duodenite erosivas foram excluídos. Síndrome metabólica (SM) foi definido utilizando NCEP (ATP III). **Resultados:** Grupos DHGNA e CS incluíram 96 e 105 pacientes, com idade média de 55,9 ± 12,7 anos. vs 55,2 ± 12,8 anos. (p: NS), 19% vs. 22% do sexo masculino (p: NS), respectivamente. A hipertensão esteve presente em 70,5% vs. 34,3 (p <0,001), diabetes 42,1% vs. 13,3% (p <0,001) e síndrome metabólica 74,7% vs. 12,4% (p <0,001). A frequência de sintomas gastrintestinais (SGI) sintomas foram: DF (28.1% vs.13.3%, p=0.009), Síndrome do Desconforto Pós Prandial (25% vs.11.4%, p=0.012), Plenitude Pós Prandial (19,8% vs.10.5%, p =0,064), Saciedade Precoce (9,4% vs.5.7%, p =0,324), Síndrome da Dor Epigástrica (1,0% vs.0.0%, p = 0,478), Dor ou Queimação Epigástrica (18,8% VS. 6,7%, p=0,010). DF (OR 1,143, IC 1,014-1,287), Obesidade central (OR 1,658, IC 1,481-1,856), Hipercolesterolemia (OR 1,242, IC 1,095-1,408), Colesterol HDL baixo (OR 1,238, IC 1,090-1,406) mantiveram-se significativos na análise multivariada. Supercrescimento bacteriano foi evidenciado em 11,2% dos pacientes DHGNA e não foi associado com sintomas gastrointestinais. **Conclusão:** O estudo caracteriza pela primeira vez a alta frequência de dispepsia funcional, de acordo com os critérios de Roma III, em pacientes com DHGNA. O maior conhecimento dos sintomas GI associados à esta doença será importante no manejo clínico desses pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the world. The relationship between NAFLD and the incidence of functional dyspepsia (FD) has not yet been studied. The purpose of the present study is to evaluate the association between NAFLD and FD. **Methods:** In an observational, cross-sectional study, 100 adult patients with NAFLD (AGA criteria) and 107 controls (HC) were included. All participants were questioned and scored for gastrointestinal (GI) symptoms according to Rome III criteria. NAFLD score, upper endoscopy and glucose hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test were performed in all NAFLD patients. Patients with peptic ulcer or erosive duodenitis were excluded. Metabolic syndrome (MS) was defined using NCEP (ATP III). **Results:** NAFLD and HC groups included 96 and 105 patients, mean age 55.9±12.7 yrs. vs. 55.2 ±12.8 yrs. (p: NS), 19% vs. 22% males (p: NS) respectively. Hypertension was present in 70,5% vs. 34.3 (p<0.001), Diabetes 42.1% vs. 13.3% (p<0.001) and MS 74.7% vs. 12.4% (p <0.001). The frequency of GI symptoms were: FD (28.1% vs.13.3%, p=0.009), Postprandial Distress Syndrome (25% vs.11.4%, p=0.012), Postprandial Fullness (19.8% vs.10.5%, p=0.064), Early Satiation (9.4% vs.5.7%, p=0.324), Epigastric Pain Syndrome (1.0% vs.0.0%, p=0.478) Epigastric Burning or Pain (18,8% VS. 6,7%, p=0,010). FD (OR 1.143, CI 1.014-1.287), Central obesity (OR 1.658, CI 1.481-1.856), Hypercholesterolemia (OR 1.242, CI 1.095-1.408), Low HDL cholesterol (OR 1.238, CI 1.090-1.406) remained significant on multivariate analysis. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) was detected in 16.48% of NAFLD patients and was not associated with GI symptoms. **Conclusion:** This study characterizes for the first time the high frequency of functional dyspepsia, according to Rome III, in patients with NAFLD. A greater knowledge of the GI symptoms associated with NAFLD will be important in the clinical management of these patients.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Sintomas e definições da dispepsia funcional .....	23
Quadro 2: Avaliação de dispepsia funcional, pelos critérios de ROMA III, em populações adultas .....	26
Quadro 3: Classificação de IMC .....	43

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Prevalências globais de dispepsia não investigada e de dispepsia funcional.....	24
Figura 2: Prováveis mecanismos relacionados a dispepsia funcional .....	28

## LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic, anthropometric, and clinical data of NAFLD patients and the controls .....	68
Table 2. Baseline laboratorial characteristics of the patients with nonalcoholic fatty liver disease .....	69
Table 3. Comparison of frequency and types of functional dyspepsia between NAFLD and control groups .....	70
Table 4. Results of endoscopies in patients with functional dyspepsia.....	71
Table 5. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the prevalence of functional dyspepsia and confounding factors.....	72
Table 6. Comparison between patients with and without functional dyspepsia according to age, gender and features of Metabolic Syndrome .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ALT – alanina aminotransferase
- AST – aspartato-aminotransferase
- CHC – carcinoma hepatocelular
- CC – circunferência da cintura
- DF – dispepsia funcional
- DHGNA – doença hepática gordurosa não-alcoólica
- DM2 – diabetes mellitus tipo 2
- EDA – endoscopia digestiva alta
- EHNA – esteatohepatite não-alcoólica
- ENA – esteatose não-alcoólica
- GI – gastrointestinal
- GGT – gama glutamiltranspeptidase
- HAS – hipertensão arterial sistêmica
- HDL – *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)
- HOMA-IR – homeostasis model assessment for insulin resistance
- H.pylori – Helicobacter pylori
- IMC – índice de massa corporal
- LDL – *low-density lipoprotein*
- NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*
- RI – resistência à insulina
- SM – síndrome metabólica
- SIBO - *small intestinal bacterial overgrowth*
- SGI – sintomas gastrointestinais
- TG – triglicérides
- TR– teste respiratório
- UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
- US – ultrassonografia
- VLDL – *very low density lipoprotein*

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	17
1.1. Introdução .....	17
1.2. Doença hepática gordurosa não-alcoólica .....	17
1.2.1. Conceito e história natural .....	17
1.2.2. Epidemiologia.....	18
1.2.3. Etiologia e fisiopatogênese .....	19
1.2.4. Diagnóstico e tratamento .....	20
1.3. Dispepsia funcional .....	22
1.3.1. Sintomas e definições .....	22
1.3.2. Epidemiologia.....	24
1.3.3. Fisiopatologia .....	28
1.3.4. Diagnóstico e tratamento .....	30
1.4. Referências Bibliográficas.....	31
2. OBJETIVOS .....	40
2.1. Objetivo Geral .....	40
2.2. Objetivos específicos.....	40
3. MÉTODOS .....	41
3.1. Delineamento do estudo .....	41
3.2. Pacientes .....	41
3.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	41
3.4. Coleta de dados.....	42
3.4.1. Avaliação clínico-laboratorial .....	42
3.4.2. Critérios diagnósticos .....	43
3.4.3. Avaliação sintomas gastrointestinais entre grupos.....	44

3.4.4. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) score .....	46
3.5. Análise estatística .....	47
3.6. Ajustes qualificação.....	47
4. ARTIGO .....	48
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	74

## **APÊNDICES**

1 – APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	75
2 – APÊNDICE B – Questionário para avaliação dos sintomas gastrointestinais .....	78
3 – APÊNDICE C – Critérios diagnósticos de Roma III para os distúrbios gastrointestinais funcionais.....	90
4 – APÊNDICE D – Classificação dos sintomas gastrointestinais funcionais.....	96

## **ANEXOS**

1 – ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG .....	98
2 – ANEXO 2 – Ata de defesa da dissertação.....	99
3 – ANEXO 3 – Folha de aprovação.....	100

## **1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

### **1.1. Introdução**

Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é considerada um problema de saúde pública em vários países do mundo. Trata-se de doença hepática crônica muito prevalente em nações ocidentais, acometendo adultos e crianças. Caracteriza-se pela detecção de esteatose hepática via ultrassonografia (US) ou por estudo histológico do fígado, além da exclusão de ingestão excessiva de álcool e de outras causas de doença hepática crônica. A obesidade, resistência à insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e demais componentes da síndrome metabólica (SM) são comorbidades usualmente relacionadas<sup>1; 2; 3</sup>.

Grande parte dos pacientes portadores de DHGNA apresenta sintomas múltiplos relacionados ao trato gastrointestinal, vagos e inespecíficos. Estudos demonstram ausência de sintomas específicos em 45-100% dos casos<sup>4; 5; 6</sup>. Os pacientes que relatam sintomas queixam-se de desconforto abdominal vago ou dor no quadrante superior direito do abdome<sup>7; 8</sup>.

A escassez de dados na literatura relativos à caracterização dos sintomas gastrointestinais em pacientes com DHGNA, associada a epidemia atual desta na população, traduzem a necessidade do presente estudo.

### **1.2. Doença hepática gordurosa não-alcoólica**

#### **1.2.1. Conceito e história natural**

DHGNA é definida por um espectro de lesões hepáticas em pacientes sem histórico de consumo expressivo de álcool, relativas inicialmente ao acúmulo de triglicerídeos (TG) no citoplasma dos hepatócitos, podendo exceder de 5 a 10% o peso total do fígado<sup>9; 10</sup>. As alterações da doença abrangem esteatose pura sem sinais inflamatórios, esteatohepatite, fibrose e cirrose. A esteatose não alcoólica (ENA) é definida histologicamente como acúmulo de gordura superior a 5% nos hepatócitos e raramente evolui para doenças hepáticas mais avançadas. A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) é a forma de maior importância clínica, e com maior potencial de evolução para cirrose. É constituída por dano hepatocelular associada

á atividade necro-inflamatória com ou sem fibrose e balonização, com potencial de progressão para cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular (CHC) <sup>10</sup>.

A primeira menção a EHNA ocorreu em 1980 <sup>11</sup>, onde se observou semelhança nas alterações histológicas encontradas com aquelas referentes à doença hepática alcoólica. Desde então varias classificações foram descritas com o objetivo de descrever e padronizar os critérios histopatológicos. Em 2005, foi desenvolvida classificação da EHNA, baseada nos achados histológicos, denominada “*NAFLD activity score*”, visando utilização em pesquisas clínicas e tem sido amplamente utilizada desde então. Foram atribuídos às alterações histológicas, os seguintes escores, na dependência da sua intensidade: esteatose – 0-3 pontos; inflamação lobular – 0-3 pontos; e balonização hepatocelular – 0-2 pontos. Para o diagnóstico de EHNA são necessários no mínimo 4 pontos, sendo que um dos pontos deve se referir à balonização <sup>12</sup>.

A morbi-mortalidade de causa hepática associada à DHGNA está diretamente relacionada à gravidade das lesões histopatológicas. ENA apresenta, em geral, curso benigno, e progride para fibrose ou cirrose em cerca de 1 a 4% dos casos. EHNA pode evoluir para fibrose em 25 a 50% dos casos, em período de quatro a seis anos; e sua evolução para cirrose ocorre em aproximadamente 20% dos casos. Estudos retrospectivos têm sendo considerado a EHNA a principal causa de cirrose criptogênica <sup>4;13</sup>.

### **1.2.2. Epidemiologia**

A especificidade da população e os critérios diagnósticos utilizados determinam a variabilidade na epidemiologia da doença. A prevalência da DHGNA em adultos de meia idade varia entre 2,8 e 46% em todo o mundo <sup>14</sup>. Em ampla revisão na qual foram incluídos 22 estudos relativos à sua prevalência na população norte-americana, empregando-se como métodos diagnósticos elevação das concentrações séricas das aminotransferases ou exames de imagem, observou-se a frequência de DHGNA entre 2,8 e 31%. Em outras partes do mundo, a prevalência da afecção na população geral não tem se diferenciado daquela encontrada nos Estados Unidos da América, sendo 9,3-29,5% na Ásia, 17,1% no México, 4,7-20% na Itália e 30% em Israel <sup>15</sup>.

Em síntese, a prevalência média de DHGNA na população geral encontra-se em torno de 20%, considerando a variedade dos métodos de avaliação. Já a prevalência da EHNA é menor, variando de 3 a 5% <sup>16</sup>.

Na população brasileira, Cotrim et al (2011) <sup>17</sup> avaliaram uma casuística de 1280 pacientes de várias regiões do país diagnosticados com DHGNA e detectaram que a maioria correspondia a indivíduos do sexo masculino, na sexta década de vida, obesos ou com sobrepeso e dislipidemia. Observaram ainda que 41,3% dos casos apresentavam SM. Considerando-se a biópsia hepática, foi observado esteatose isolada em 41,7% dos casos; esteatohepatite sem fibrose em 31,1%; e esteatohepatite com fibrose em 27% dos casos.

Estudos relataram que a prevalência da DHGNA pode ser maior em certos subgrupos do que na população geral. O risco de diabéticos apresentarem a doença, identificada à US, é cerca de 50%. Além disso, o risco é diretamente proporcional ao peso corporal. A prevalência demonstrada por biópsia hepática intraoperatória em obesos mórbidos chega a 93%; de EHNA a 44%; e de fibrose e cirrose de 2% a 10% dos casos <sup>18; 19</sup>.

### **1.2.3. Etiologia e fisiopatogênese**

A doença está associada primariamente a indivíduos portadores de: obesidade, DM2, HAS, hipertrigliceridemia, HDL baixo e é provavelmente causada pela RI. O aumento mundial da obesidade e da SM ocorre paralelamente ao aumento da DHGNA <sup>18; 20</sup>.

Quanto a etiopatogenia, foi proposto em 1998 <sup>21</sup> o modelo dos dois golpes, destacando a existência de duas etapas distintas e sequenciais na progressão de ENA para EHNA. O aumento da resistência periférica à insulina, golpe 1, é fator primordial tanto na indução da hiperinsulinemia - secundária à dificuldade de captação de glicose, como do aumento da atividade lipolítica no tecido periférico. Através da lipólise aumentada, o fígado passa a metabolizar maior quantidade de ácidos graxos, além daqueles que são procedentes da absorção entérica, a partir do processo de digestão. Em situação normal, os ácidos graxos que chegam ao fígado podem ser oxidados para formação dos corpos cetônicos, utilizados na produção de energia, ou esterificados para formação de triglicérides (TG) para o armazenamento de energia. Os TG combinam-se com o colesterol e fosfolipídios para formar as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), que constituem a principal forma de excreção hepatocitária de TG. Entretanto, a hiperinsulinemia reduz o processo de oxidação

mitocondrial e aumenta a esterificação. Além disso, inibe a produção de VLDL determinando bloqueio na excreção de TG; dessa forma, ocorre acúmulo de TG no citoplasma do hepatócito, desenvolvendo-se a esteatose hepática<sup>22; 23</sup>.

O acúmulo progressivo de gordura no fígado sensibiliza o mesmo para a inflamação induzida pelo segundo golpe, EHNA, que promove estresse oxidativo com consequente necroinflamação dos hepatócitos, balonização e fibrose<sup>22; 24</sup>.

O modelo de 2 golpes é considerado muito simplificado atualmente, sendo reconhecida a importância de múltiplos fatores na fisiopatogênese, enfatizando-se o papel das adipocinas e citocinas pro-inflamatórias. Além disso, sabe-se que outros fatores estão ligados à fisiopatogênese e progressão da doença, tais como: alteração da permeabilidade intestinal, endotoxinas, fatores genéticos e ambientais<sup>24</sup>.

#### **1.2.4. Diagnóstico e tratamento**

A DHGNA é considerada uma doença de evolução silenciosa e assintomática até a fase de doença hepática avançada. No entanto, grande parte dos pacientes portadores de DHGNA apresenta sintomas múltiplos relacionados ao trato gastrointestinal. A queixa de dor no hipocôndrio direito de fisiopatologia desconhecida, é relatada na literatura e frequente na prática clínica. Na ausência de sintomas específicos, muitos pacientes assintomáticos descobrem a doença incidentalmente por elevações das aminotransferases ou por ultrassonografia, durante exame de rotina ou na investigação de outras comorbidades associadas à DHGNA<sup>7</sup>.

Por definição, o diagnóstico clínico requer a presença de esteatose ou injúria celular. Faz-se necessária a exclusão de outras causas de doença hepática crônica, especialmente doença hepática alcoólica, hepatite C, doença de Wilson, dentre outras. A informação precisa sobre a ingestão excessiva de álcool é crucial e desafiadora, a contribuição de familiares pode facilitar a obtenção do dado<sup>3</sup>.

O método de imagem mais utilizado para o diagnóstico da DHGNA é a US abdominal. A sua sensibilidade para detectar esteatose hepática varia entre 60 e 94% e está diretamente relacionada à quantidade de gordura presente no fígado. A especificidade é 88-95%. Não permite diferenciação entre ENA e EHNA<sup>16; 25</sup>.

Biopsia hepática é considerada o padrão ouro para diagnóstico e diferenciação dos vários estádios da DHGNA, porém, não está indicada em todos os casos. Embora ainda não haja consenso, a maioria dos autores indicam a realização de biopsia na presença de fatores clínicos/metabólicos preditores de maior gravidade histológica – idade acima de 40-50 anos, presença de SM, elevação persistente das aminotransferases, relação AST/ALT >1, história familiar de EHNA ou cirrose criptogênica –, quando há necessidade de diagnóstico diferencial com outra hepatopatia e nos casos em que se deseja informação mais acurada sobre o prognóstico da doença <sup>26</sup>.

As enzimas hepáticas apresentam baixa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de DHGNA <sup>15</sup>. Métodos não-invasivos como o *NAFLD Fibrosis Score* e o *BARD*, baseados em variáveis clínicas e laboratoriais, tem sido usados na distinção entre fígado fibrótico do não-fibrótico e podem ser considerados para seleção de pacientes com indicação de biopsia hepática <sup>16; 25; 27</sup>.

Entre os principais objetivos do tratamento da DHGNA encontram-se: reduzir a resistência insulínica, o estresse oxidativo, a inflamação e a fibrose hepática, bem como controlar as condições associadas (obesidade, DM, dislipidemia, hipertensão e SM). Uma recomendação padronizada para esses pacientes é a mudança no estilo de vida. Consiste fundamentalmente na incorporação de dieta com restrição calórica e na realização de atividade física regular <sup>28</sup>. Existem poucos estudos randomizados que comprovam melhora histológica com essa forma de tratamento, entretanto, a mudança no estilo de vida promove melhoria dos fatores associados à DHGNA, como a DM, a obesidade, a HAS e a dislipidemia. Recomenda-se perda de peso de no mínimo 5% do peso inicial para redução da esteatose hepática e em torno de 10% para melhora da necroinflamação <sup>16</sup>.

Os sensibilizadores de insulina, antioxidantes e agentes hepatoprotetores estão incluídos na terapêutica farmacológica, porém, não são indicados para todos os casos de DHGNA. A pioglitazona pode ser utilizada para tratar aqueles pacientes com EHNA comprovada por biopsia hepática, entretanto, pouco se sabe a respeito da segurança e eficácia do uso dessa droga a longo prazo. Vitamina E ( $\alpha$  tocoferol) atua sob o estresse oxidativo, mecanismo chave para o dano hepatocelular e para a progressão da doença. Está indicada na dose de 800UI/dia em pacientes com cirrose. O aminoácido ômega-3 para o tratamento específico da DHGNA

ainda não está recomendado, entretanto, pode ser considerado no tratamento desses pacientes com hipertrigliceridemia <sup>16</sup>.

### 1.3. Dispepsia funcional

#### 1.3.1. Sintomas e definições

Para melhor caracterizar e definir os distúrbios funcionais do sistema digestório, foram criados, em 1988, os critérios de Roma I, posteriormente revisados em 1999 (Roma II) e 2005 (Roma III). Os sintomas são enquadrados nos critérios de Roma III, caso tenham se iniciado há 6 meses e estejam presentes há 3 meses <sup>29</sup>.

Para fins de organização, foi realizado o seguinte agrupamento: *desordens funcionais esofagianas* (pirose, dor torácica, disfagia e globus); *desordens funcionais gastroduodenais* (dispepsia, síndrome do desconforto pós prandial, síndrome da dor epigástrica, aerofagia, eructação excessiva e inespecífica, náusea crônica e idiopática, vômito e síndrome da ruminação em adultos); *desordens funcionais do intestino* (síndrome do intestino irritável, distensão abdominal, constipação, diarreia e outros sintomas intestinais inespecíficos); *desordens funcionais da vesícula biliar e esfíncter de Oddi* (distúrbios da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi biliar e pancreático); *desordens funcionais anorretais* (incontinência fecal e distúrbios funcionais da defecação) <sup>30; 31; 32; 33; 34</sup>.

Dispepsia é um problema universal que se encontra entre as queixas gastrointestinais mais comumente observadas na população geral. É definida como um distúrbio da digestão caracterizado por um conjunto de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior, como dor, queimação ou desconforto na região superior do abdômen, que pode estar associado à saciedade precoce, empachamento pós-prandial, náuseas, vômitos, timpanismo, sensação de distensão abdominal, cujo aparecimento ou piora pode ou não estar relacionado à alimentação ou ao estresse <sup>35; 36; 37; 38</sup>.

O aparecimento da dispepsia ou sintomas dispépticos pode estar associado a vários distúrbios do trato gastrointestinal superior, como, por exemplo, doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastrointestinal, gastrites, neoplasias do trato gastrointestinal superior, doença do trato biliar e dispepsia funcional <sup>35; 36; 37; 38</sup>.

O consenso de Roma III <sup>36</sup> recomenda que para o diagnóstico de dispepsia sejam considerados um ou mais dos sintomas: dor epigástrica ou queimação epigástrica, plenitude pós-prandial incômoda e saciedade precoce (quadro 1). O consenso propõe ainda diferentes tipos de dispepsia, entre elas: **dispepsia funcional**, em que os sintomas não estão relacionados a doenças de base orgânica e os achados de endoscopia são normais ou menores (gastrite); **dispepsia orgânica**, em que os sintomas dispépticos estão relacionados a uma doença orgânica, como a úlcera péptica; **dispepsia não investigada**, quando os sintomas dispépticos ainda não foram investigados e para a qual o consenso propõe apenas algumas regras gerais de abordagem.

**Quadro 1: Sintomas e definições da dispepsia funcional**

		Sintoma	Definição
<b>Dispepsia funcional</b>	<i>Síndrome do desconforto pós prandial</i>	<i>Plenitude pós prandial incômoda</i>	Sensação desagradável relacionada a persistência prolongada de comida no estômago.
		<i>Saciedade precoce</i>	Sensação de que o estômago está demasiadamente cheio logo depois de começar a comer, não proporcional ao tamanho da refeição que está sendo consumida, impedindo que a alimentação seja concluída. Desaparecimento da sensação de apetite durante a ingestão de alimentos.
	<i>Síndrome da dor epigástrica</i>	<i>Dor epigástrica</i>	Refere-se a uma sensação desagradável subjetiva associada a região entre o umbigo e a extremidade inferior do esterno, marcada pelas linhas hemiclaviculares.
		<i>Queimação epigástrica</i>	Refere-se a uma sensação desagradável subjetiva de calor.

Tack, J., et al., *Functional gastroduodenal disorders*, 2006 <sup>31</sup>.

Quando os sintomas predominantes do paciente são pirose retrosternal, azia ou regurgitação, é recomendado que o mesmo seja diagnosticado como portador da DRGE e abordado como tal. Para o diagnóstico desta doença não há um exame padrão ouro. Cerca de metade dos casos de DRGE apresentam esofagite não erosiva e, mesmo após endoscopia digestiva, poderiam ser confundidos com casos de dispepsia funcional <sup>39</sup>.

### 1.3.2. Epidemiologia

Estimativas sugerem que uma em cada duas pessoas irão procurar cuidados de saúde, em algum momento de sua vida, em decorrência de sintomas relativos á dispepsia <sup>40</sup>. A prevalência estimada de dispepsia funcional na população em geral, diagnosticada por critérios de Roma III, varia de 5,3 a 20,4% <sup>41</sup>.

A figura 1 <sup>42</sup> apresenta a prevalência da doença em diferentes populações ao redor do mundo, sofrendo impacto das diferentes definições utilizadas nos estudos. Avaliações de base populacional que determinam a prevalência de dispepsia consideraram os parâmetros a seguir como fatores de associação epidemiológica: idade, gênero, etnia, fatores genéticos, história pregressa, fumo, utilização de álcool, uso de antiinflamatórios não-esteróides, infecção por *H.pylori*, fatores dietéticos, sócio-econômicos e psicológicos <sup>41; 42; 43</sup>.

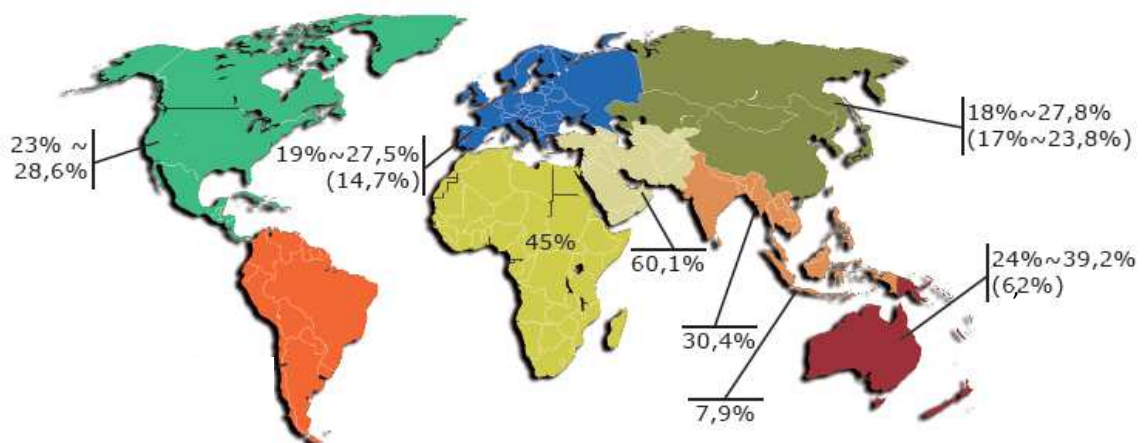


Figura 1. Prevalências globais de dispepsia não investigada e de dispepsia funcional ( ). Adaptado de: *World J Gastroenterol*, 2006. 12(17): p. 2661-6.

Um estudo de base populacional realizado na cidade de Pelotas no Rio Grande do Sul <sup>44</sup> identificou prevalência de 44% na população adulta maior de 20 anos. Dispepsia foi definida como dor epigástrica ou desconforto associado ou não com náuseas no ano anterior, de acordo com critérios Roma I e Roma II. A prevalência entre mulheres demonstrou-se 50% mais elevada.

Apenas dois estudos abordaram sintomas gastrointestinais em pacientes portadores de DHGNA <sup>45; 46</sup>. Não foram encontrados na literatura estudos que tenham avaliado SGI funcionais neste grupo de pacientes. Estudo sugere que a frequência de DRGE seja maior em

indivíduos com DHGNA do que em controles saudáveis (61,2% vs. 27,9%)<sup>46</sup>, o que poderia estar associado á maior prevalência de obesidade e síndrome metabólica no primeiro grupo.

O quadro 2 mostra estudos de prevalência de distúrbios funcionais pelos critérios de Roma III em populações de indivíduos adultos, incluindo um estudo brasileiro. Diante do exposto, estudos adicionais para se investigar a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com DHGNA são recomendáveis, visando melhor conhecimento e manejo clínico destes.

**Quadro 2: Avaliação de dispepsia funcional, pelos critérios de ROMA III, em populações adultas**

<b>AVALIAÇÃO DISPEPSIA FUNCIONAL EM DIVERSAS POPULAÇÕES DE ADULTOS</b>						
<i>Autor (ano)</i>	<i>Título</i>	<i>Características população estudo</i>	<i>N</i>	<i>Local</i>	<i>% Dispepsia</i>	<i>Fatores associados</i>
BOUCHOUCHA <sup>47</sup> , M et al (2015)	Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source	Pacientes obesos consultando em unidade gastrointestinal do Avicenne Hospital devido à obesidade ou a DFGI	596	França	Alta frequência de DF em obesos mórbidos  * ( % não disponível)	Não se aplica
PLUART <sup>48</sup> , DL et al (2015)	Functional gastrointestinal disorders in 35 447 adults and their association with body mass index	Adultos voluntários da população geral	35447	França	DF mulheres: 4,5% DF homens: 2,0%	Sexo, IMC
SEYEDMIRZAEI <sup>49</sup> , SM et al (2014)	Prevalence of Dyspepsia and its Associated Factors Among the Adult Population in Southeast of Iran in 2010	Amostra aleatória da população geral da cidade de Kerman	2210	Irã	DF: 16,1%	Obesidade central, ansiedade, depressão
FAINTUCH <sup>50</sup> , et al (2014)	Endoscopic findings in uninvestigated dyspepsia	Pacientes externos, clínica de rastreamento hospital terciário. 65% mulheres	306	Brasil	DF: 66%	Não se aplica
LEE <sup>51</sup> , YY et al (2013)	A Rome III survey of functional dyspepsia among the ethnic Malays in a primary care setting	Atenção primária população com prevalência baixa de H. pylori	160	Malásia	DF: 11,9%	Sexo
SANTONICOLA <sup>52</sup> , et al (2013)	Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders according to Rome III Criteria in Italian Morbidly Obese Patients	População com obesidade mórbida	100	Sul da Itália	DF/ compulsão alimentar: 18,2% DF/ sem compulsão alimentar: 9,0%	Compulsão alimentar

MIWA <sup>53</sup> , H. (2012)	Life style in persons with functional gastrointestinal disorders – large-scale internet survey of lifestyle in Japan	Rastreio pela internet de DF e síndrome do intestino irritável	15000	Japão	DF: 6,5%	Sedentarismo, sono, refeições irregulares, apetite, dieta sem carne, baixo consumo de vegetais, estresse
OLAFSDOTTIR <sup>54</sup> , LB et al (2012)	Natural history of functional gastrointestinal disorders: Comparison of two longitudinal population-based studies	População geral	2000	Islândia	DF: 4,8% e 6,1%	Não se aplica
CHANG <sup>55</sup> , FY et al (2012)	Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria	População geral	4275	Taiwan	DF: 5,3%	Ingestão de frutas e vegetais, depressão e ideação suicida
ABID <sup>56</sup> , S; SIDDIQUI, S; JAFRI, W et al (2011)	Discriminant Value of Rome III Questionnaire in Dyspeptic Patients	População selecionada no setor de endoscopia da universidade Aga Khan (exclusão prévia de causas orgânicas)	272	Paquistão	DF: 70%	Não se aplica

### 1.3.3. Fisiopatologia

Um grupo heterogêneo de mecanismos fisiopatológicos tem sido implicada na patogênese da dispepsia funcional (figura 2) <sup>57</sup>, entre eles: retardo no esvaziamento gástrico, hipomotilidade antral e alteração da motilidade intestinal, diminuição da acomodação gástrica, infecção por *H. Pylori*, sensibilidade visceral aumentada, sensibilidade anormal ao ácido duodenal, má digestão de hidratos de carbono, infiltração de células imunitárias incluindo os mastócitos e eosinófilos e fatores psicológicos <sup>58; 59</sup>. Apesar de anos de investigação, mantêm-se ainda muitas controversas sobre o papel desses fatores e tem sido difícil provar uma relação causal entre os mesmos e os sintomas da FD.

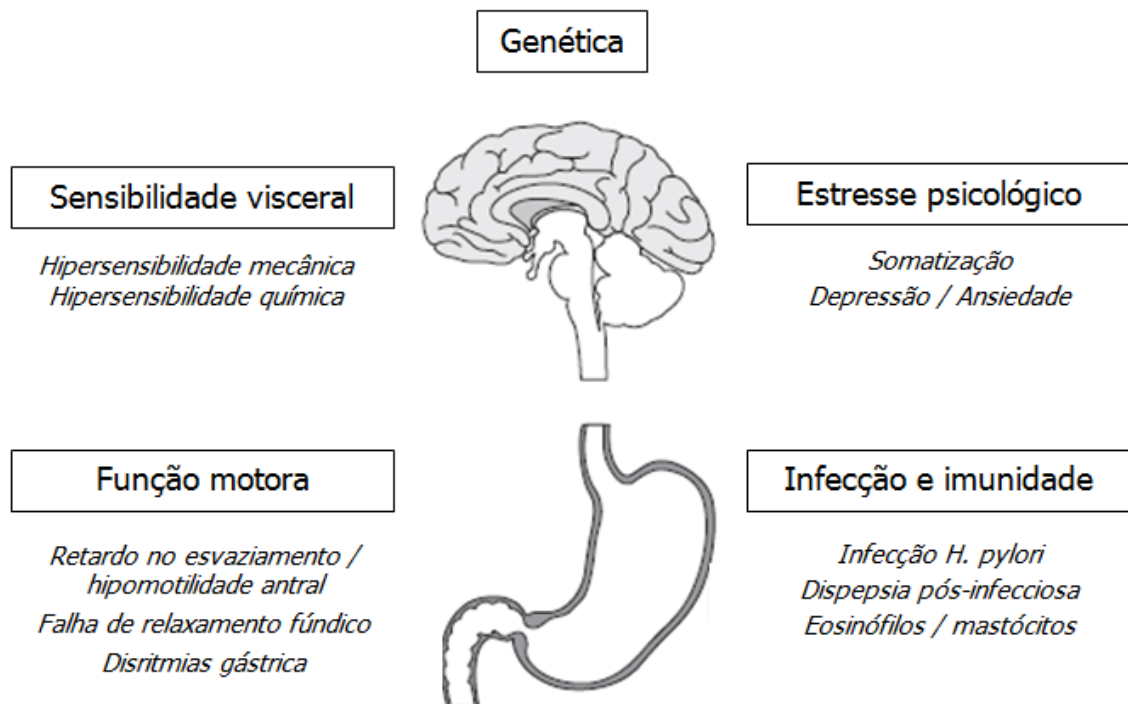


Figura 2. Prováveis mecanismos relacionados a dispepsia funcional. Adaptado de: *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. **24 Suppl 3**: p. S20-8.

Embora não exista total esclarecimento quanto aos mecanismos fisiopatológicos, diferenças relacionadas ao gênero foram observadas em várias investigações tanto relativas à prevalência dos sintomas como em função motora proximal e esvaziamento gástrico anormal na dispepsia funcional, demonstrando maior incidência da afecção em mulheres <sup>31; 36; 37; 38; 60; 61</sup>.

Abaixo encontram-se brevemente detalhadas as principais linhas de investigação quanto a possíveis causas da dispepsia funcional:

Genética - evidências recentes suportam a relevância da genética na dispepsia funcional. A associação mais robusta tem sido relatada com GNB3. Um estudo caso-controle <sup>62</sup>, demonstrou que existe uma relação significativa entre GNB3 (C825T) genótipo CC e dispepsia funcional (odds ratio 2,2, intervalo de confiança de 95% (CI) 1,4-3,3).

Sensibilidade visceral - a hipersensibilidade visceral é um fenômeno complexo com sensibilização dos nervos periféricos aferentes que ativam mecanismos centrais e/ou periféricos os quais, por sua vez, geram respostas exacerbadas a tais estímulos. Tal fenômeno tem sido, cada vez mais, associado às alterações funcionais, particularmente a dispepsia funcional <sup>63</sup>.

Função motora gástrica - anormalidades na função motora gástrica podem levar a retardo no esvaziamento deste órgão, o que pode explicar sintomas de dismotilidade. Esta alteração parece ser encontrada em cerca 30% a 80% dos pacientes estudados <sup>64; 65</sup>. Hipomotilidade antral foi achada em número similar de pacientes, embora com pouca correlação com a sintomatologia. Acomodação gástrica alterada foi caracterizada em cerca de 40% dos casos <sup>66</sup>.

Estresse psicológico – em pacientes com dispepsia funcional foram observados fatores psicológicos e de personalidade incluindo somatização, depressão, ansiedade, bem como alterações no comportamento de busca pela saúde e enfrentamento da doença <sup>57</sup>. Estes fatores psicossociais provavelmente influenciam a ocorrência de sintomas gastrointestinais superiores.

Infecção e imunidade – causas infecciosas tais como *H. pylori* poderiam participar promovendo gastrite crônica, causando disfunção da musculatura lisa do estômago e, deste modo, promovendo alterações da motilidade tornando o órgão mais sensível a estímulos álgicos e distensão gástrica. Até o momento não existe evidência conclusiva de que a erradicação desta bactéria melhora a sintomatologia de pacientes dispépticos funcionais <sup>38; 67</sup>, entretanto, estudos <sup>68</sup> sinalizam melhoria com o tratamento e o consenso brasileiro <sup>69</sup> o recomenda. Entre as causas pós-infecciosas que têm sido associadas a afecção encontram-se surto de gastroenterite bacteriana, especialmente secundária a uma infecção viral ou *Salmonella* <sup>70</sup>. Há evidência de aumento infiltração de eosinófilos, macrófagos, e intra-epitelial linfócitos em pacientes com dispepsia pós-infecciosa <sup>71</sup>.

Alteração da microbiota intestinal - alterações relativas a microbiota do trato gastrointestinal superior podem resultar no desenvolvimento de dispepsia, embora ainda não existam avaliações formais que sustentem esta perspectiva. Esta hipótese é suportada pela observação de que os sintomas dispépticos são mais prováveis de ocorrer após um episódio de gastroenterite<sup>70; 72; 73; 74</sup>. Outra hipótese que vem sendo discutida sugere que a melhora dos sintomas dispépticos em decorrência do tratamento eficaz de *H. pylori* não se relaciona apenas a erradicação da bactéria, mas deve-se também ao impacto sobre a microbiota intestinal<sup>75</sup>.

#### **1.3.4. Diagnóstico e tratamento**

O diagnóstico da dispepsia funcional é realizado clinicamente. Os critérios de Roma III<sup>31</sup> recomendam que a dispepsia funcional seja identificada como a presença de um ou mais sintomas crônicos (plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor ou queimação epigástrica), na ausência de qualquer orgânica, sistêmica, ou doença metabólica que é susceptível de explicar os sintomas. O padrão ouro atual para a exclusão de causas estruturais da dispepsia é a endoscopia digestiva alta<sup>57</sup>

O tratamento das enfermidades funcionais é controverso e algumas vezes desapontador. O objetivo principal é a melhora dos sintomas pelo maior tempo possível, com ganho de qualidade de vida pelos pacientes. De fato, em geral, o único parâmetro de avaliação do sucesso terapêutico é a melhora efetiva dos sintomas<sup>76</sup>.

Uma grande variedade de intervenções terapêuticas têm sido propostas para a dispepsia funcional, porém muitas com pouco sucesso. Entre as propostas estão incluídas modificações da dieta, aconselhamento psicológico, erradicação do *H. pylori*, utilização de agentes anti-secretores, pró cinéticos, antidepressivos, dentre outros<sup>57; 77</sup>. Faz-se necessário a busca contínua por uma melhor elucidação dos mecanismos de doença envolvidos na dispepsia funcional para, enfim, obter-se com segurança as possibilidades de tratamento mais adequadas.

#### 1.4. Referências bibliográficas

- <sup>1</sup> BHALA, N.; USHERWOOD, T.; GEORGE, J. Non-alcoholic fatty liver disease. **Bmj**, v. 339, p. b2474, 2009. ISSN 0959-535x.
  
- <sup>2</sup> DEY, P. K. et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. **Mymensingh Med J**, v. 22, n. 4, p. 649-54, Oct 2013. ISSN 1022-4742 (Print) 1022-4742.
  
- <sup>3</sup> KOPEC, K. L.; BURNS, D. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. **Nutr Clin Pract**, v. 26, n. 5, p. 565-76, Oct 2011. ISSN 0884-5336.
  
- <sup>4</sup> MCCULLOUGH, A. J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis**, v. 8, n. 3, p. 521-33, viii, Aug 2004. ISSN 1089-3261 (Print) 1089-3261.
  
- <sup>5</sup> FALCK-YTTER, Y. et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. **Semin Liver Dis**, v. 21, n. 1, p. 17-26, 2001. ISSN 0272-8087 (Print) 0272-8087 (Linking).
  
- <sup>6</sup> CLARK, J. M.; DIEHL, A. M. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.124, 2003. p.248-50. ISBN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking).
  
- <sup>7</sup> SHETH, S. G.; GORDON, F. D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 2, p. 137-45, Jan 15 1997. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.
  
- <sup>8</sup> BACON, B. R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**, v. 107, n. 4, p. 1103-9, Oct 1994. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
  
- <sup>9</sup> SANYAL, A. J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1705-25, Nov 2002. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
  
- <sup>10</sup> YILMAZ, Y.; YOUNOSSI, Z. M. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis**, v. 18, n. 1, p. 19-31, Feb 2014. ISSN 1557-8224 (Electronic) 1089-3261 (Linking).

- <sup>11</sup> LUDWIG, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**, v. 55, n. 7, p. 434-8, Jul 1980. ISSN 0025-6196 (Print)  
0025-6196.
- <sup>12</sup> KLEINER, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1313-21, Jun 2005. ISSN 0270-9139 (Print)  
0270-9139 (Linking).
- <sup>13</sup> PAGADALA, M. R.; MCCULLOUGH, A. J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Liver Dis**, v. 16, n. 3, p. 487-504, Aug 2012. ISSN 1089-3261.
- <sup>14</sup> WILLIAMS, C. D. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States: 2011 AGA Institute. Published by Elsevier Inc, v.140, 2011. p.124-31. ISBN 1528-0012 (Electronic)  
0016-5085 (Linking).
- <sup>15</sup> LAZO, M.; CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. **Semin Liver Dis**, v. 28, n. 4, p. 339-50, Nov 2008. ISSN 0272-8087 (Print)  
0272-8087 (Linking).
- <sup>16</sup> CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005-23, Jun 2012. ISSN 1527-3350 (Electronic)  
0270-9139 (Linking).
- <sup>17</sup> COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. In: (Ed.). **Ann Hepatol**. Mexico, v.10, 2011. p.33-7. ISBN 1665-2681 (Print)  
1665-2681 (Linking).
- <sup>18</sup> ABDELMALEK, M. F.; DIEHL, A. M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. In: (Ed.). **Med Clin North Am**. United States, v.91, 2007. p.1125-49, ix. ISBN 0025-7125 (Print)  
0025-7125 (Linking).

- <sup>19</sup> SRIVASTAVA, S.; YOUNOSSI, Z. M. Morbid obesity, nonalcoholic fatty liver disease, and weight loss surgery. **Hepatology**, v. 42, n. 2, p. 490-2, Aug 2005. ISSN 0270-9139 (Print)  
0270-9139 (Linking).
- <sup>20</sup> COREY, K. E.; KAPLAN, L. M. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. **Clin Liver Dis**, v. 18, n. 1, p. 1-18, Feb 2014. ISSN 1557-8224 (Electronic)  
1089-3261 (Linking).
- <sup>21</sup> DAY, C. P.; JAMES, O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.114, 1998. p.842-5. ISBN 0016-5085 (Print)  
0016-5085 (Linking).
- <sup>22</sup> EDMISON, J.; MCCULLOUGH, A. J. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. In: (Ed.). **Clin Liver Dis**. United States, v.11, 2007. p.75-104, ix. ISBN 1089-3261 (Print)  
1089-3261 (Linking).
- <sup>23</sup> SM, F. **Dissertação de mestrado: Padrão Dietético Habitual na Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica** UFMG 2010.
- <sup>24</sup> CORRADO, R. L.; TORRES, D. M.; HARRISON, S. A. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. **Med Clin North Am**, v. 98, n. 1, p. 55-72, Jan 2014. ISSN 1557-9859 (Electronic)  
0025-7125 (Linking).
- <sup>25</sup> GRANDISON, G. A.; ANGULO, P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? In: (Ed.). **Clin Liver Dis**. United States: 2012 Elsevier Inc, v.16, 2012. p.567-85. ISBN 1557-8224 (Electronic)  
1089-3261 (Linking).
- <sup>26</sup> ANGULO, P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. In: (Ed.). **Hepatology**. United States, v.30, 1999. p.1356-62. ISBN 0270-9139 (Print)  
0270-9139 (Linking).
- <sup>27</sup> HARRISON, S. A. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. **Gut**, v. 57, n. 10, p. 1441-7, Oct 2008. ISSN 0017-5749.

- <sup>28</sup> MAHADY, S. E.; GEORGE, J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence-based approach. In: (Ed.). **Clin Liver Dis**. United States: 2012 Elsevier Inc, v.16, 2012. p.631-45. ISBN 1557-8224 (Electronic) 1089-3261 (Linking).
- <sup>29</sup> Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 15, n. 3, p. 307-12, Sep 2006. ISSN 1841-8724 (Print) 1841-8724.
- <sup>30</sup> GALMICHE, J. P. et al. Functional esophageal disorders. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.130, 2006. p.1459-65. ISBN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking).
- <sup>31</sup> TACK, J. et al. Functional gastroduodenal disorders. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1466-79, Apr 2006. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>32</sup> LONGSTRETH, G. F. et al. Functional bowel disorders. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.130, 2006. p.1480-91. ISBN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking).
- <sup>33</sup> BEHAR, J. et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.130, 2006. p.1498-509. ISBN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking).
- <sup>34</sup> BHARUCHA, A. E. et al. Functional anorectal disorders. In: (Ed.). **Gastroenterology**. United States, v.130, 2006. p.1510-8. ISBN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking).
- <sup>35</sup> FORD, A. C.; MOAYYEDI, P. Current guidelines for dyspepsia management. **Dig Dis**, v. 26, n. 3, p. 225-30, 2008. ISSN 0257-2753.
- <sup>36</sup> DROSSMAN, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1377-90, Apr 2006. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>37</sup> SUZUKI, H.; NISHIZAWA, T.; HIBI, T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. **J Gastroenterol**, v. 41, n. 6, p. 513-23, Jun 2006. ISSN 0944-1174 (Print) 0944-1174.

- <sup>38</sup> TACK, J.; LEE, K. J. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. **J Clin Gastroenterol**, v. 39, n. 5 Suppl 3, p. S211-6, May-Jun 2005. ISSN 0192-0790 (Print) 0192-0790.
- <sup>39</sup> KEOHANE, J.; QUIGLEY, E. M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. **MedGenMed**, v. 9, n. 3, p. 31, 2007. ISSN 1531-0132.
- <sup>40</sup> KOLOSKI, N. A.; TALLEY, N. J.; BOYCE, P. M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 5, p. 1340-9, May 2001. ISSN 0002-9270 (Print) 0002-9270.
- <sup>41</sup> OSHIMA, T.; MIWA, H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. **J Neurogastroenterol Motil**, v. 21, n. 3, p. 320-9, Jul 30 2015. ISSN 2093-0879 (Print) 2093-0879.
- <sup>42</sup> MAHADEVA, S.; GOH, K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 17, p. 2661-6, May 7 2006. ISSN 1007-9327 (Print) 1007-9327.
- <sup>43</sup> MIN, B. H. et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. **Dig Dis Sci**, v. 59, n. 11, p. 2721-9, Nov 2014. ISSN 0163-2116.
- <sup>44</sup> DE OLIVEIRA, S. S. et al. [Prevalence of dyspepsia and associated sociodemographic factors]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 3, p. 420-7, Jun 2006. ISSN 0034-8910 (Print) 0034-8910.
- <sup>45</sup> MIELE, L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms. **Dig Liver Dis**, v. 44, n. 12, p. 1032-6, Dec 2012. ISSN 1590-8658.
- <sup>46</sup> CATANZARO, R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. **Dig Dis Sci**, v. 59, n. 8, p. 1939-45, Aug 2014. ISSN 0163-2116.

- <sup>47</sup> BOUCHOUCHA, M. et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. **Obes Surg**, v. 25, n. 11, p. 2143-52, Nov 2015. ISSN 0960-8923.
- <sup>48</sup> LE PLUART, D. et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 41, n. 8, p. 758-67, Apr 2015. ISSN 0269-2813.
- <sup>49</sup> SEYEDMIRZAEI, S. M. et al. Prevalence of dyspepsia and its associated factors among the adult population in southeast of iran in 2010. **Iran Red Crescent Med J**, v. 16, n. 11, p. e14757, Nov 2014. ISSN 2074-1804 (Print) 2074-1804.
- <sup>50</sup> FAINTUCH, J. J. et al. Endoscopic findings in uninvestigated dyspepsia. **BMC Gastroenterol**, v. 14, p. 19, 2014. ISSN 1471-230x.
- <sup>51</sup> LEE, Y. Y. et al. A Rome III survey of functional dyspepsia among the ethnic Malays in a primary care setting. **BMC Gastroenterol**, v. 13, p. 84, 2013. ISSN 1471-230x.
- <sup>52</sup> SANTONICOLA, A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria in Italian morbidly obese patients. **ScientificWorldJournal**, v. 2013, p. 532503, 2013. ISSN 1537-744x.
- <sup>53</sup> MIWA, H. Life style in persons with functional gastrointestinal disorders--large-scale internet survey of lifestyle in Japan. **Neurogastroenterol Motil**, v. 24, n. 5, p. 464-71, e217, May 2012. ISSN 1350-1925.
- <sup>54</sup> OLAFSDOTTIR, L. B. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. **Dig Liver Dis**, v. 44, n. 3, p. 211-7, Mar 2012. ISSN 1590-8658.
- <sup>55</sup> CHANG, F. Y. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 21, n. 4, p. 594-600, 2012. ISSN 0964-7058 (Print) 0964-7058.
- <sup>56</sup> ABID, S.; SIDDIQUI, S.; JAFRI, W. Discriminant value of Rome III questionnaire in dyspeptic patients. **Saudi J Gastroenterol**, v. 17, n. 2, p. 129-33, Mar-Apr 2011. ISSN 1319-3767.

- <sup>57</sup> TALLEY, N. J.; CHOUNG, R. S. Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of pathogenesis and therapy in 2009. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 24 Suppl 3, p. S20-8, Oct 2009. ISSN 0815-9319.
- <sup>58</sup> YARANDI, S. S.; CHRISTIE, J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2013, p. 351086, 2013. ISSN 1687-6121 (Print) 1687-6121.
- <sup>59</sup> FUJIWARA, Y.; ARAKAWA, T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. **J Neurogastroenterol Motil**, v. 20, n. 4, p. 447-57, Oct 30 2014. ISSN 2093-0879 (Print) 2093-0879.
- <sup>60</sup> FLIER, S. N.; ROSE, S. Is functional dyspepsia of particular concern in women? A review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and management. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 12 Suppl, p. S644-53, Dec 2006. ISSN 0002-9270 (Print) 0002-9270.
- <sup>61</sup> FISCHLER, B. et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. **Gastroenterology**, v. 124, n. 4, p. 903-10, Apr 2003. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>62</sup> HOLTSMANN, G. et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. **Gastroenterology**, v. 126, n. 4, p. 971-9, Apr 2004. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>63</sup> MERTZ, H. et al. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. **Gut**, v. 42, n. 6, p. 814-22, Jun 1998. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749.
- <sup>64</sup> QUARTERO, A. O. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. **Dig Dis Sci**, v. 43, n. 9, p. 2028-33, Sep 1998. ISSN 0163-2116 (Print) 0163-2116.
- <sup>65</sup> SCOLAPIO, J. S.; CAMILLERI, M. Nonulcer dyspepsia. **Gastroenterologist**, v. 4, n. 1, p. 13-23, Mar 1996. ISSN 1065-2477 (Print) 1065-2477.

- <sup>66</sup> TACK, J. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. **Gastroenterology**, v. 115, n. 6, p. 1346-52, Dec 1998. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>67</sup> SARNELLI, G. et al. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without Helicobacter pylori. **Dig Dis Sci**, v. 48, n. 12, p. 2229-36, Dec 2003. ISSN 0163-2116 (Print) 0163-2116.
- <sup>68</sup> CHEY, W. D.; WONG, B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. **Am J Gastroenterol**, v. 102, n. 8, p. 1808-25, Aug 2007. ISSN 0002-9270 (Print) 0002-9270.
- <sup>69</sup> COELHO, L. G. et al. 3rd Brazilian Consensus on Helicobacter pylori. **Arq Gastroenterol**, v. 50, n. 2, Apr 2013. ISSN 0004-2803.
- <sup>70</sup> MEARIN, F. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. **Gastroenterology**, v. 129, n. 1, p. 98-104, Jul 2005. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>71</sup> FUTAGAMI, S. et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. **Am J Gastroenterol**, v. 105, n. 8, p. 1835-42, Aug 2010. ISSN 0002-9270.
- <sup>72</sup> TACK, J. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. **Gastroenterology**, v. 122, n. 7, p. 1738-47, Jun 2002. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.
- <sup>73</sup> FORD, A. C. et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. **Gastroenterology**, v. 138, n. 5, p. 1727-36; quiz e12, May 2010. ISSN 0016-5085.
- <sup>74</sup> PIKE, B. L. et al. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 108, n. 10, p. 1558-63; quiz 1564, Oct 2013. ISSN 0002-9270.
- <sup>75</sup> MOAYYEDI, P. Helicobacter pylori eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on "Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia". **Arch Intern Med**, v. 171, n. 21, p. 1936-7, Nov 28 2011. ISSN 0003-9926.

<sup>76</sup> OUSTAMANOLAKIS, P.; TACK, J. Dyspepsia: organic versus functional. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 3, p. 175-90, Mar 2012. ISSN 0192-0790.

<sup>77</sup> VOIOSU, T. A. et al. Functional dyspepsia today. **Maedica (Buchar)**, v. 8, n. 1, p. 68-74, Mar 2013. ISSN 1841-9038 (Print)  
1841-9038.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Avaliar os sintomas gastrointestinais em pacientes com DHGNA, acompanhados em ambulatório especializado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas de Gerais.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Relatar a frequência de sintomas gastrointestinais crônicos, definidos por sintomas iniciados há no mínimo 6 meses e que estejam presentes nos últimos 3 meses.
- Comparar a prevalência de sintomas dos pacientes com DHGNA com um grupo controle de adultos não portadores da doença.
- Caracterizar os sintomas gastrointestinais funcionais em subgrupos, tendo como embasamento os critérios de Roma III, comparando-os em pacientes com DHGNA e grupo controle.
- Descrever as alterações evidenciadas na endoscopia digestiva alta e sua associação com os sintomas gastrointestinais em pacientes com DHGNA.
- Investigar a ocorrência de supercrescimento bacteriano e sua associação com os sintomas gastrointestinais em pacientes com DHGNA.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo observacional, de delineamento transversal, comparativo de grupos 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. Foi realizada inclusão prospectiva de pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo 1) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), após terem sido esclarecidos sobre a pesquisa.

#### **3.2. Pacientes**

Foram incluídos 100 pacientes com DHGNA assistidos entre agosto/2013 e dezembro/2014 que satisfizeram os critérios de inclusão deste estudo e 107 controles selecionados aleatoriamente dentre acompanhantes de pacientes que frequentavam os ambulatórios do Hospital das Clínicas e familiares de colaboradores do ambulatório de fígado, todos eles sem diagnóstico conhecido de doença hepática.

#### **3.3. Critérios de inclusão e exclusão**

##### **Critérios de inclusão**

1. Esteatose hepática confirmada por ultrassonografia abdominal e/ou por biópsia hepática.
2. Ausência de outras hepatopatias associadas, a saber:
  - hepatopatia alcoólica - ingestão diária > 20g de etanol para homens e > 10g de etanol para mulheres;
  - hepatopatia pelos vírus B ou C (caracterizada pela presença dos marcadores HBsAg e anti-HCV positivo);
  - cirrose biliar primária, hemocromatose hereditária, doença autoimune, doença de Wilson, dentre outras, diagnosticadas da forma usual.

3. Ausência de história de cirurgia de *by pass* gástrico ou *by pass* jejuno-ileal prévios.
4. Ausência de uso nos últimos seis meses de droga que sabidamente pode causar esteatose hepática.
5. Ausência de contato com petroquímicos.
6. Idade igual ou superior a 18 anos.
7. Concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Critérios de exclusão**

1. Desistência em participar do estudo.
2. Diagnóstico de cirrose hepática descompensada.

## **3.4. Coleta de dados**

### **3.4.1. Avaliação clínico-laboratorial**

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente. No grupo DHGNA, foi investigado o histórico de ingestão de bebidas alcoólicas e solicitados exames laboratoriais segundo a rotina do ambulatório de fígado: colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia, insulina de jejum e glicohemoglobina, AST, ALT, GGT, albumina, hemoglobina e plaquetas. Todos os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, com o paciente em jejum de no mínimo 12 horas. Os resultados foram comparados aos seus valores de referência e utilizados na descrição das características clínicas e da presença de SM nos pacientes estudados.

Para avaliação antropométrica, foram incluídas as medidas de peso (Kg), estatura (cm), circunferência da cintura (cm) e cálculo do IMC peso (Kg) / altura (m)<sup>2</sup>. A aferição do peso foi realizada em balança Filizzola®, mecânica, capacidade de 150kg, com divisões de 100g, com o indivíduo em posição ereta, com o mínimo de roupa possível ou com roupas leves. A estatura foi aferida por meio do estadiômetro da própria balança Filizzola®, com o indivíduo em posição ereta, de costas para a balança, olhando para frente. A medição da CC se deu por intermédio de técnica padronizada, utilizando-se fita antropométrica, de dois metros,

inelástica, tendo como parâmetro o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca [1]. Foram utilizados os pontos de corte de  $\geq 90$ cm (homens) e  $\geq 80$ cm (mulheres) para o diagnóstico de obesidade central, a partir da mensuração da CC.

De acordo com o IMC os pacientes foram classificados conforme critério da Organização Mundial de Saúde [2], descrito no Quadro 3.

**Quadro 3: Classificação de IMC**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 – 24,99	Eutrofia
$\geq 25,00$	Sobrepeso
$\geq 30,00$	Obesidade

IMC: índice de massa corporal

### 3.4.2. Critérios diagnósticos

DHGNA foi diagnosticada segundo os critérios da *American Gastroenterological Association* (AGA) [3]: esteatose hepática confirmada por US abdominal e/ou biópsia hepática; exclusão de outras causas de doença hepática conforme descrição anterior nos critérios de exclusão do estudo.

SM foi definida segundo os critérios adotados pela Federação Internacional de Diabetes, que segundo a Harmonização da Síndrome Metabólica, é a classificação mais adequada para a população da América do Sul.

- 
1. Nishida, C., G.T. Ko, and S. Kumanyika, *Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio*, in *Eur J Clin Nutr*. 2010: England. p. 2-5.
  2. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1995. **854**: p. 1-452.
  3. Loria, P., et al., *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*, in *Dig Liver Dis*. 2010, 2010 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd: Netherlands. p. 272-82.

Este critério [4] determina como SM a presença de obesidade central (circunferência da cintura (CC)  $\geq 90$ cm para homens e  $\geq 80$ cm para mulheres) adicionada de pelo menos mais dois dos seguintes fatores: triglicérides  $\geq 150$ mg/dl, HDL  $< 40$ mg/dl para homens ou  $< 50$ mg/dl para mulheres, glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dl, hipertensão arterial (pressão arterial  $\geq 130/85$ mmHg).

Em pacientes não-diabéticos do grupo DHGNA, a RI foi calculada por meio do índice HOMA [5], descrito na fórmula 1. Para fins de análise, o total de pacientes com resistência à insulina foi avaliado conjuntamente aos pacientes diabéticos sendo o grupo constituído acrescentando-se àqueles com índice HOMA  $\geq 3$  e indivíduos diabéticos – pacientes em uso regular de hipoglicemiante oral e/ou insulina e/ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl.

### Fórmula 1: Cálculo do HOMA

$$\frac{\text{Insulina sérica } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose de jejum (mmol/L)}}{22,5}$$

### 3.4.3. Avaliação sintomas gastrointestinais entre os grupos

A presença de sintomas gastrointestinais foi avaliada por meio da aplicação de um questionário adaptado a partir dos critérios propostos pelo consenso de Roma III (Apêndice B), considerando a validação do instrumento para a língua portuguesa existente para dispepsia funcional [6].

- 
4. Alberti, K.G., et al., *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*, in *Circulation*. 2009: United States. p. 1640-5.
  5. Haffner, S.M., H. Miettinen, and M.P. Stern, *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(7): p. 1087-92.
  6. Reisswitz, P.S., et al., *Portuguese validation of the Rome III diagnostic questionnaire for functional dyspepsia*. *Arq Gastroenterol*, 2010. **47**(4): p. 354-60.

Os diagnósticos referentes à sintomatologia levantada foram embasados nos critérios diagnósticos de Roma III para os distúrbios gastrointestinais funcionais [7] (Apêndice C). Foram elaboradas planilhas dinâmicas em excel, contendo cada um dos parâmetros exigidos pelo algoritmo de Roma para os respectivos sintomas, visando auxílio na construção do banco de dados no padrão exigido para análise estatística. Ao final os sintomas foram agrupados em uma planilha única (Apêndice D).

Foram avaliados os sinais de alerta preconizados pelos critérios de Roma, entre eles: melena, sangramento nas fezes, vômito com sangue, anemia, icterícia, febre, perda de peso não intencional, mudanças expressivas no padrão intestinal, história familiar de câncer de esôfago, estômago ou cólon, doença de Crohn e doença celíaca.

Todos os voluntários de pesquisa que relataram sintomas gastrointestinais altos foram submetidos à EDA. Os pacientes foram orientados a permanecerem em jejum absoluto de 12 horas e estarem acompanhados para a realização do exame. Este foi realizado por profissionais experientes do serviço de endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram coletadas amostras para biópsia de antro e corpo do estômago, durante a execução do procedimento. Após avaliação dos resultados, foram excluídos para o diagnóstico de dispepsia funcional, pacientes com úlcera péptica e/ou duodenite erosiva. Alguns casos de alterações gastro/duodenais secundárias a cirurgia também foram excluídos do estudo.

Optamos por considerar o grupo de pacientes com pirose ou antecedente de pirose em uso IBP (inibidor de bomba de prótons) como potenciais portadores de DRGE, sendo este grupo chamado DRGE pela impossibilidade de diagnóstico diferencial com pirose funcional.

Todos os pacientes do grupo NAFDL foram submetidos a exame parasitológico de fezes (EPF) e teste respiratório do hidrogênio expirado com glicose para pesquisa de supercrescimento bacteriano.

---

7. Apêndice B. Os critérios diagnósticos de Roma III para os distúrbios gastrointestinais funcionais. Arq. Gastroenterol. [serial on the Internet]. 2012 [cited 2015 Jan 17]; 49(Suppl 1): 64-68. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032012000500011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032012000500011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032012000500011>.

Para realização do teste do hidrogênio expirado, os pacientes foram orientados a ingerir alimentos não fermentativos no dia anterior ao exame e não usar antibiótico nos 14 dias que antecederam o teste. Para a quantificação do hidrogênio expirado, foi utilizando aparelho portátil (Gastrolyzer, Bendfont Scientific Lt, Inglaterra). No dia do exame os pacientes compareceram ao Laboratório de Teste Respiratório do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG após jejum de 12 horas. O exame iniciou-se com coleta de amostra basal, seguindo-se ingestão de 50g de glicose diluídas em 200ml de água filtrada. Durante os 60 minutos iniciais, amostras do ar expirado foram coletadas em intervalos de 15 minutos e a partir da hora seguinte a cada 30 minutos, completando-se um tempo total de duas horas para realização de todo o teste. A concentração do hidrogênio no ar expirado foi medida em partes por milhão (ppm). O teste foi considerado positivo, quando a concentração de hidrogênio expirado excedeu 15ppm do valor basal, nos primeiros 80 minutos de prova. Os exames foram realizados pelos pesquisadores e o resultado foi analisado pelo mesmo profissional, com 15 anos de experiência.

#### 3.4.4. *Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) score*

Foi calculado o *NAFLD score* para todos os pacientes com doença hepática. Trata-se de método não invasivo para determinação de fibrose hepática avançada em pacientes com DHGNA. São utilizadas para o cálculo variáveis bioquímicas e clínicas: idade, IMC, diabetes (classificado como glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dL ou tratamento com medicamento antidiabético), valores séricos de AST, ALT, plaquetas e albumina [8]. Valores superiores a 0,676 identificam presença de fibrose avançada (F2-F3) e valores inferiores a -1,455 identificam ausência de fibrose.

##### **Fórmula 1:** Cálculo de *NAFLD score*

$$\text{NAFLD fibrose score} = -1,675 + (0,037 \times \text{idade (em anos)}) + 0,094 \times (\text{IMC (kg/m}^2\text{)}) + (1,13 \times \text{diabetes (sim=1, não=0)}) + (0,99 \times \text{razão AST/ALT}) - (0,013 \times \text{plaquetas (} 10^9\text{/l)}) - (0,66 \times \text{albumina (g/dl)}).$$

IMC: índice de massa corporal; Kg: quilogramas; m<sup>2</sup>: metros quadrados; AST: aspartatoaminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

- 
8. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-54.

### 3.5. Análise estatística

Ao término do estudo os dados foram analisados empregando-se o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Primeiro foram apresentadas análises descritivas das variáveis do estudo. As variáveis contínuas (numéricas) foram apresentadas em termos de médias±desvio padrão e mediana (Intervalo interquartil). E as variáveis categóricas foram apresentadas em termos de frequências e porcentagens.

Para a análise univariada, as variáveis contínuas foram comparadas entre os dois grupos por meio do teste não-paramétricos Mann-Whitney. Para comparação das proporções foram empregados o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância na análise univariada foi de 0,20, de modo que todas as variáveis que apresentaram um p-valor <0,20 foram incluídas na análise multivariada.

Para a análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão de Poisson com matriz de covariância robusta (indicado para a situação em que o desfecho é não raro, ou seja, acima de 10%) para verificar a associação entre a presença de DHGNA e sintomas gastrointestinais e fatores de confusão. Os resultados foram apresentados com Razão de chances (RC) e intervalos de confiança de 95%. As variáveis foram sendo retiradas do modelo uma a uma até restar apenas variáveis com p-valor <0,05, que corresponde ao nível de significância na análise multivariada.

### 3.6. Ajustes qualificação

Esta dissertação foi submetida ao processo de qualificação, preconizado pelo programa de pós graduação da UFMG. Ao final desta etapa, a banca sugeriu adequação dos objetivos do trabalho. Desde então foram realizados ajustes nos objetivos propostos. Estes ficaram centralizados na avaliação de dispepsia funcional em pacientes com DHGNA. Os resultados da dissertação apresentados na qualificação foram ajustados ao novo objetivo definido.

#### 4. ARTIGO

### High Prevalence of Functional Dyspepsia According to Rome III Criteria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

**Running head:** Functional Dyspepsia in NAFLD

Érika C. Lima, MSc<sup>1</sup>; Maria do Carmo F. Passos, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Silvia M. Ferolla, PhD<sup>1,2,3</sup>, Raíssa S.N. Costa<sup>1</sup>, Geiza N. A. Armiliato, MSc<sup>1</sup>, Quelson C. Lisboa, MD<sup>1,2,3</sup>, Ana Luiza M. Bicalho<sup>1</sup>, Ana Luiza A. Silva<sup>1</sup>, Tabata L. M. Souza<sup>1</sup>, Lucas I. D. Pereira<sup>1</sup>, Vitor N. Arantes, MD, PhD<sup>3,4</sup>, Maria de Lourdes A. Ferrari, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Claudia A. Couto, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 30130-100, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 30130-100, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup>Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 30130-100, Minas Gerais, Brazil

<sup>4</sup>Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 30130-100, Minas Gerais, Brazil

#### Abstract

Gastrointestinal (GI) symptoms are a frequently complaint in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). A cross-sectional study included 100 NAFLD patients (group 1) and 107 subjects without liver disease (group 2). NAFLD was diagnosed according AGA criteria. All participants were scored for GI symptoms according to Rome III criteria. NAFLD score, upper endoscopy and glucose hydrogen breath test were performed in NAFLD patients. Mean age and gender were similar between groups 1 and 2: 55.9±12.7 vs. 55.2 ±12.8 yrs. and 19% vs. 22% were males, respectively. Frequency of metabolic features was higher in group 1 (hypertension 70.5% vs. 34.3%, diabetes 42.1% vs. 13.3%, obesity 96.9% vs. 45.7%, hypercholesterolemia 54.4% vs. 14.3%, metabolic syndrome 74.7% vs. 12.4%, for all, p<0.001. Also, group 1 showed more proton-pump inhibitors use 31.3% vs. 4.8% and prevalence of FD was 28.1% vs.13.3%, p=0.009. Symptoms frequencies were: postprandial distress syndrome (25% vs. 11.4%, p=0.012), postprandial fullness (19.8% vs. 10.5%,

p=0.064), early satiation (9.4% vs. 5.7%, p=0.324), epigastric pain syndrome (1.0% vs. 0.0%, p=0.478), epigastric burning/pain (18.8% vs. 6.7%, p=0.010) in groups 1 and 2 respectively. On multivariate analysis FD (OR 1.14, CI 1.01-1.29), central obesity (OR 1.66, CI 1.48-1.86), hypercholesterolemia (OR 1.24, CI 1.09-1.41), low HDL-c (OR 1.24, CI 1.09-1.41) remained significant. Small intestinal bacterial overgrowth was detected in 16.5% of NAFLD patients without association with dyspeptic functional symptoms. This study characterizes for the first time a high frequency of FD according to Rome III, in patients with NAFLD, independently of diabetes and central obesity.

### **Key words**

Functional GI Disorders; Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Dyspepsia, Obesity, Diabetes

**Correspondence:** Claudia A. Couto, MD, PhD, Centro de Pós-Graduação, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena 190, 30130-100 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Tel.: +55 31 3409 9746, Fax: +55 31 3409 9664. e-mail: clacouto@hotmail.com

### **CONFLICT OF INTEREST**

**Guarantor of the article:** Claudia A. Couto, MD, PhD

**Specific author contributions:** Érika C. Lima; Maria do Carmo F. Passos, Silvia M. Ferolla, Claudia A. Couto planning and conducting the study. Érika C. Lima, Silvia M. Ferolla, Geiza N. A. Armiliato, Quelson C. Lisboa, Ana Luiza M. Bicalho, Lucas I. D. Pereira, Raíssa S.N. Costa, Ana A. Silva, Tabata L. M. Souza, Vitor N. Arantes collected data. Érika C. Lima, Vitor N. Arantes, Maria de Lourdes A. Ferrari, Maria do Carmo F. Passos, Claudia A. Couto analyzed the data. Vitor N. Arantes, Maria de Lourdes A. Ferrari, Maria do Carmo F. Passos, Claudia A. Couto contributed with reagentes/materials/analysis tolls. Érika C. Lima; Maria do Carmo F. Passos, Silvia M. Ferolla, Claudia A. Couto drafting the manuscript. All authors approved the final draft submitted manuscript.

**Financial support:** This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), grant number APQ-01603-13.

**Potential competing interests:** None

## **INTRODUCTION**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently considered a public health problem in many countries, affecting both adults and children. The condition is characterized by the detection of hepatic steatosis (1, 2) by ultrasound (US) or histological study of the liver, in addition to the exclusion of other causes of liver disease in individuals without history of excessive alcohol consumption. Obesity, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM) and other components of the metabolic syndrome (MS) are usually related comorbidities (3-5). The global incidence of NAFLD is unknown since it depends on the population studied and on the methods used to diagnose this condition (e.g., liver biopsy, magnetic resonance spectroscopy or US). Despite these limitations, the prevalence of NAFLD and NASH in the general population in western countries is estimated to reach 20-30% and 1-3%, respectively (6-9).

NAFLD is considered a silent of disease with asymptomatic evolution until the advanced liver disease phase. Studies have considered the lack of specific symptoms in 45-100% of NAFLD patients (10-12). Diagnosis is made unintentionally in asymptomatic patients by elevations in aminotransferases or US during routine tests or investigation of other comorbidities related to NAFLD. However, NAFLD individuals can present multiple associated symptoms related to the gastrointestinal (GI) tract. Patients complaints of pain in the right upper quadrant are common, although the pathogenesis of this symptom is unknown (13).

Dyspepsia is a universal problem among the most commonly GI complaints observed in general population. It is defined as a digestion disorder characterized by a set of symptoms related to the upper GI tract such as pain, burning or discomfort in the upper abdomen, which may be associated with early satiety, postprandial nausea bloating, vomiting, bloating, feeling of abdominal distention (14-17).

The Rome III consensus defines functional dyspepsia (FD) as the presence of one or more of the following: epigastric pain or epigastric burning, bothersome postprandial fullness, early satiety and no evidence of structural disease (including at upper endoscopy) that explains the symptoms (16). While patients with these symptoms and a negative diagnostic evaluation likely have FD, according to the Rome III guidelines, the criteria should be met for the last three months with symptom onset at least six months before diagnosis.

Considering the current increasing burden of NAFLD and the lack of knowledge regarding the characterization of GI symptoms in this population we conducted this study to evaluate FD in NAFLD patients in comparison to healthy controls.

## **METHODS**

### **Study Population**

A cross-sectional study included 100 consecutive NAFLD patients (group 1) and 107 asymptomatic controls without known liver disease (group 2) in the Hepatology Clinic, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, between 2013/August and 2014/December. The local ethics committee approved the study (CAAE 26228014.7.0000.5149) and all patients signed an informed consent form.

Diagnosis of NAFLD was performed according to the American Gastroenterological Association criteria (18). The inclusion criteria comprised (a) steatosis on an US and/or liver biopsy (performed according to clinical judgment), (b) the exclusion of other causes of liver disease, (c) no history of prior gastric or jejunoileal bypass, no exposure to hepatotoxins, (d) no use of steatogenic medications within the past six months, (e) 18 ys or older. Inclusion criteria for controls were: adults, aged between 18 to 75 ys and no history of liver disease. The

control group was comprised of family members and escorts of patients. Exclusion criteria for both groups were: diagnosis of decompensated liver cirrhosis, oral contraceptives, oral corticosteroid treatment, and history of organic GI diseases.

### **Clinical and laboratorial investigation**

Demographic characteristics, anthropometric data, use of proton-pump inhibitors and prevalence of comorbidities were evaluated in all patients. Anthropometric data included: weight (kg), height (m), waist circumference (cm) – measured in a standing position midway between the lower limit of the rib cage and the iliac crest (19) –, and body mass index (BMI) – weight/height (kg/m<sup>2</sup>). For purposes of analysis, obesity was defined as BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> based on the World Health Organization criteria (20). MS was defined according to the criteria adopted by the International Diabetes Federation (21): central obesity (waist circumference  $\geq 90$  cm in men and  $\geq 80$  cm in women), added of two or more of the following conditions: hypertriglyceridemia ( $\geq 150$  mg/dl), low high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) level ( $< 40$  mg/dl in men and  $< 50$  mg/dl in females), hypertension (systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg and diastolic  $\geq 85$  mmHg) and fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl. All patients who had GI symptoms underwent upper GI endoscopy and stool testing. Glucose hydrogen breath test was performed to investigate small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) using a portable breath hydrogen monitor (Gastrolyzer; Bendfont Lt Scientific, England). All patients were instructed not to eat fermented food during the 24 hours before the test, and not to use antibiotics during the 14 days preceding the test. After an overnight fasting, one sample of hydrogen exhalations in breath was taken as basal breath hydrogen level. Subjects were asked to drink 50g of glucose dissolved in 200mL water within 5 minutes. Thereafter, breath hydrogen exhalation was determined every 15 minutes for the following 60 minutes; and every 30 minutes from the

subsequent hour for a total two-hour testing. A rise in breath hydrogen of 15 ppm within the first 80 minutes after glucose ingestion was considered an indication of SIBO.

Laboratory assessment included: total cholesterol and fractions, triglycerides, blood glucose, fasting insulin and glycohemoglobin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gammaglutamil transferase (GGT), albumin, hemoglobin and platelets. IR in non-diabetic patients was calculated using the homeostatic model assessment index (HOMA) – serum insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )  $\times$  fasting glucose (mmol/l) / 22.5 – and insulin resistance was defined by HOMA values  $\geq 3$  (22). DM diagnosis was considered for patients on regular oral hypoglycemic and/or insulin and/or fasting glucose  $\geq 126\text{mg/dl}$  evaluated at two different occasions.

NAFLD score was calculated for all patients with liver disease. It is a non-invasive method for determining advanced liver fibrosis in NAFLD patients. Scores above 0.676 were indicative of advanced liver fibrosis and scores under -1.455 indicated the absence of advanced liver fibrosis (23).

### **Rating functional dyspepsia between groups**

The presence of GI symptoms was assessed by applying a questionnaire adapted from the criteria proposed by the Rome III (24) consensus, considering the validation of the instrument into Portuguese for FD (25). The interpretation was also based on the Rome III definitions for functional disorders; the criteria for all diagnosed symptoms should be fulfilled for the last three months with symptom onset at least six months before diagnosis. Functional gastroduodenal disorders such as dyspepsia, were diagnosed when there was no evidence of

structural disease at upper endoscopy, abnormal behavior (self-induced vomiting), central nervous system abnormalities, or metabolic diseases that could explain the symptoms (26).

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed using the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Categorical variables were presented as frequency and percentage (%). Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) when data were normally distributed, whereas median and interquartile range (IQR) were used for skewed samples.

For univariate analysis, continuous variables were compared between groups using non-parametric Mann-Whitney. In order to compare proportions, the chi-square test or Fisher's exact test was employed, as appropriate. The significance level in the univariate analysis was 0.20, so that all variables with a p-value  $<0.20$  were included in the multivariate analysis. For the multivariate analysis we used the Poisson regression model with a robust covariance matrix (suitable for situations where the outcome is not rare, i.e., over 10%) to verify the association between the presence of NAFLD and GI symptoms and confounding factors. Results were presented as odds ratio (OR) and at 95% confidence intervals. The following variables were removed from the model one by one until only variables with p-value  $<0.05$  were left, corresponding to the level of significance in the multivariate analysis.

## **RESULTS**

### **Characteristics of the patients**

From 100 consecutive NAFLD patients and 107 controls, 96 NAFLD patients mean age  $55.9 \pm 12.7$ , and 105 controls mean age  $55.2 \pm 12.8$ , were enrolled. Demographic characteristics,

anthropometric data, and prevalence of comorbidities of NAFLD patients and controls are shown in Table 1.

Six patients were excluded on the basis of one or more exclusion criteria: four patients with known diagnosis of Crohn's Disease (2 NAFLD subjects and 2 controls) and two patients for gastroduodenal minor changes surgery (NAFLD group). Upper GI endoscopy revealed three peptic ulcers and/or erosive duodenitis in the NAFLD group and one peptic ulcer in controls. These cases were excluded for functional dyspepsia symptom analyses.

There was no difference among groups regarding gender distribution ( $p=0.579$ ) and mean age ( $p=0.638$ ). Patients in the NAFLD group presented significantly higher values of obesity, hypertension, DM, hypercholesterolemia, low HDL-c, MS, and use of proton-pump inhibitors when compared to control (Table 1).

Laboratorial parameters at enrollment of patients with NAFLD are depicted in Table 2.

Almost 22% of IR and 42.1% DM was verified in the NAFLD group (includes cases of diabetes mellitus and  $\text{HOMA} > 3$ ). SIBO was detected in 16.5% of NAFLD patients and was not associated with GI symptoms.

NAFLD score analyses demonstrated that from 96 patients, 41(42.7%) showed absence of significant fibrosis, 13(13.5%) showed presence of significant fibrosis and in 42 (43.8%) of the cases the stage of fibrosis could not be determined by the score.

### **Functional gastrointestinal symptoms**

Table 3 shows the frequency and type of FD in patients with NAFLD and controls. A higher frequency of FD ( $p=0.004$ ), postprandial distress syndrome ( $p=0.012$ ) and epigastric burning or pain ( $p=0.010$ ) was found in the NAFLD group.

All patients with FD underwent upper endoscopy for mapping organic disease associated with the symptom as shown in Table 4 (five patients in the control group failed the test).

Table 5 presents a multivariate logistic regression model predicting NAFLD. All variables with a  $p$ -value  $<0.20$  and features of MS were included in the analysis. NAFLD was associated with FD and some features of MS (Table 5).

For better characterization of patients with FD, Table 6 shows a comparison between patients with and without FD in both groups of patients with NAFLD and controls according to age, gender and MS features. Patients with NAFLD and FD presented DM and central obesity frequency not different from patients with NAFLD and no FD. As for the control group, metabolic features were no different from FD.

### **DISCUSSION**

In this study we verified a high prevalence of FD according to Rome III criteria and metabolic features in NAFLD patients compared to a control group. The frequency of FD in NAFLD patients was 28.1% but only 13.3% in the control group. Furthermore, the prevalence of FD in the control group was similar to that previously described in the general population, ranging from 5.3 to 20.4% (27). Interestingly enough, the higher prevalence of FD in NAFLD patients was independent of DM, obesity and MS diagnosis. In agreement with previous studies we

also find that NAFLD patients have a significant higher risk of having central obesity, hypertriglyceridemia and low HDL-c (4, 28, 29).

To our knowledge, it was the first study to evaluate FD according to Rome III in NAFLD patients. Two previous studies have shown higher prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in NAFLD patients (30, 31) but no study has evaluated functional GI symptoms. Our findings evidence that NAFLD patients have a higher risk of having FD. Furthermore, corroborating our findings, a recent study that included 195 patients with FD showed a high prevalence of associated NAFLD (67%) diagnosed by US in the studied population (32).

A heterogeneous group of pathophysiological mechanisms have been implicated in the pathogenesis of FD including: delayed gastric emptying, antral hypomotility and impaired intestinal motility and decreased gastric accommodation, *H. pylori* infection increased visceral sensitivity, abnormal sensitivity to carbohydrate acid duodenal maldigestion, infiltration of immune cells including mast cells and eosinophils and psychological factors. Despite years of intense research, many controversies about the role of these factors and their causal relationship in the presence of FD symptoms remain to be elucidated (33-35).

Although the pathogenesis of NAFLD is not fully clear it is well known that this condition is strongly associated with IR, obesity and dyslipidemia (36). In this regard, previous studies have reported higher frequencies of FD related to central obesity and DM. Patients with DM frequently report GI symptoms like postprandial fullness, heartburn, bloating, abdominal pain; early satiety, vomiting and nausea. The GI symptoms have been previously attributed to diabetic gastropathy as an expression of autonomic neuropathy, although more recent data

show that the phenomenon is likely to be multifactorial (37-39). Still, controversies in the association of DM with GI symptoms exist. Studies (40, 41) have shown no differences in the prevalence of GI symptoms in persons with or without DM, except for a lower prevalence of heartburn in individuals with type 1 DM. In contrast, others (42, 43) found results that corroborate the association suggesting that subjects with DM reported significantly more GI symptoms per individual than the control subjects without self-reported DM. Female gender was also associated with FD in diabetic patients as well as controls (43). However, the authors evaluated GI symptoms in general and did not use Rome III criteria for diagnosis of FD.

It is uncertain whether diabetic gastropathy can be predicted based on clinical, socio demographic, or biochemical variables. A recent study that included 80% type 1 DM outpatients showed that abdominal bloating/fullness but not any other upper GI symptom was associated with diabetic gastroparesis as shown in scintigraphy. Also, gastric emptying was slower in diabetic women than in diabetic men (44). As in others studies there were no significant relationship between the rate of gastric emptying and the score for autonomic nerve function (45, 46). Another recent study in unselected diabetic patients (57% type 1 DM) found upper GI symptoms experienced by the patients in the 2 weeks before a breath test did not predict gastric emptying (47).

We evaluated the association of FD and DM and we did not find any association in this study. Recently, alterations of the gut microbiota characteristics have been shown in animal and NAFLD humans, and it seems that SIBO contributes to the pathogenesis of this condition (48). The colonization of the upper GI tract by species characteristic of the colon was usually associated to structural abnormalities of the small intestine. However, recent studies have shown that SIBO may present as mild and unspecific symptoms in patients without structural

alteration of this organ, such as patients with FD (49, 50). In this study, all NAFLD patients underwent breath test for SIBO and no association between dyspeptic functional symptoms and SIBO was verified.

Obesity may cause dyspeptic symptoms through several hypothetic mechanisms, as follows; alterations in the function of GI neuropeptides such as leptin, peptide YY, cholecystokinin, and glucagon-like peptides that are involved in the regulation of satiety, eating behaviors, and GI motility (51); an excess of visceral adiposity may increase intra-abdominal pressure and in turn causes abnormal GI motility mechanically; secretion of various adipokines and proinflammatory cytokines by visceral adipose tissue, which leads to tissue inflammation (52, 53). Visceral adipose tissue is recognized as metabolically active, leading to elevated serum levels of pro-inflammatory adipokines including tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6, and adiponectin. These cytokines may play an important role in an altered immunologic status and genesis of FD (54, 55).

Obesity have been associated with a wide range of chronic GI complaints many of which overlap with functional gastrointestinal disorders (FGIDs) such as irritable bowel syndrome (IBS) or FD (56, 57). Obesity physiopathology may be useful to provide insights into the development of several FGIDs. However, epidemiologic data linking obesity and FGIDs are inconsistent (58). Although it is well established that obesity is associated with GERD, it remains unclear whether obesity is a risk factor for common FGIDs, including IBS and dyspepsia (56, 59, 60). Even though there have been several studies measuring the association between obesity and various chronic bowel complaints this subject is controversial as in some cases the relationship between obesity and specific syndromes appears to be strong, whereas in other cases this link is not consistent (56, 59, 61, 62).

A recent large-scale study showed association between high BMI and increased risk for FD in females (63). In addition, a Brazilian study demonstrated a 50% higher prevalence of FD in women comparing to men (64). In the current study, we found a positive association between female gender and FD, corroborating previous studies. Interestingly, one study identified a positive correlation between visceral adiposity and FD (65). The authors showed that visceral adiposity, but not subcutaneous adiposity, was significantly related with FD. Regarding GI symptoms, only epigastric pain was associated with visceral adiposity (65). The results were different from ours, as in our study patients with FD did not present more central obesity. However, it's worthy to mention that more than 90% of NAFLD patients were obese.

Limitations to the present study have been pointed out, as follows: difficulties of understanding by patients and subjectivity during questionnaire application process; clinical difficulties in performing assertive diagnosis concerning functional disturbances and lack of assessment of educational socioeconomic level of volunteers participating in the survey. On the other hand, the Rome III questionnaire has been validated in our country. Also, a specific team was trained in the individual and standardized application of questionnaires before medical appointment. This force is relevant compared to other observational studies that applied on-line questionnaires, by telephone or handed the instrument to patients to return the questionnaires later (63, 67). We consider that despite the previous mentioned limitations, the current data provides the first useful information that may help reveal the relation between NAFLD and functional GI disorders.

In conclusion, the present study provides new evidence of the association between functional dyspepsia and NAFLD. Prevalence of FD was higher in patients with NAFLD. This association seems to be independent of metabolic factors. However, the very high prevalence

of metabolic factors in NAFLD limits our conclusion. SIBO was not frequent in our population and was not related to functional dyspeptic symptoms. Further studies are required to validate these observations and to establish optimal strategies for the management of dyspeptic symptoms in patients with NAFLD.

## References

1. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
2. Yilmaz Y, Younossi ZM. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2014;18:19-31.
3. Bhala N, Usherwood T, George J. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2009;339:b2474.
4. Dey PK, Sutradhar SR, Barman TK, *et al.* Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. *Mymensingh Med J* 2013;22:649-54.
5. Kopec KL, Burns D. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutr Clin Pract* 2011;26:565-76.
6. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
7. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, *et al.* Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-5.
8. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, *et al.* The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
9. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, *et al.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
10. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521-33.
11. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, *et al.* Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
12. Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003;124:248-50.
13. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
14. Ford AC, Moayyedi P. Current guidelines for dyspepsia management. *Dig Dis* 2008;26:225-30.
15. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
16. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006;41:513-23.

17. Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S211-6.
18. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, *et al.* 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; 42:272-82.
19. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:2-5.
20. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
21. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* 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;120:1640-5.
22. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
24. Guidelines- Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:307-12.
25. Reisswitz PS, Mazzoleni LE, Sander GB, *et al.* Portuguese validation of the Rome III diagnostic questionnaire for functional dyspepsia. *Arq Gastroenterol* 2010;47:354-60.
26. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, *et al.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
27. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:320-9.
28. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007;91:1125-49, ix.
29. Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis* 2014;18:1-18.

30. Miele L, Cammarota G, Vero V, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Dig Liver Dis* 2012;44:1032-6.
31. Catanzaro R, Calabrese F, Occhipinti S, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2014;59:1939-45.
32. Froutan Y, Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, *et al.* Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: prevalence and associated factors. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11283-8.
33. Talley NJ, Choung RS. Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of pathogenesis and therapy in 2009. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:S20-8.
34. Yarandi SS, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:351086.
35. Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:447-57.
36. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
37. Camilleri M. Advances in diabetic gastroparesis. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2(2):47-56.
38. Koch KL. Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *Dig Dis Sci* 1999;44:1061-75.
39. Quigley EM. The pathophysiology of diabetic gastroenteropathy: more vague than vagal. *Gastroenterology* 1997;113:1790-4.
40. Maleki D, Locke GR, 3rd, Camilleri M, *et al.* Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000;160:2808-16.
41. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, *et al.* Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:427-32.
42. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, *et al.* Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96.
43. Wilm S, Helmert U. The prevalence of fullness, heartburn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany. *Z Gastroenterol* 2006;44:373-7.

44. Jones KL, Russo A, Stevens JE, *et al.* Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264-9.
45. Annese V, Bassotti G, Caruso N, *et al.* Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:171-7.
46. Cotroneo P, Grattagliano A, Rapaccini GL, *et al.* Gastric emptying rate and hormonal response in type II diabetics. *Diabetes Res* 1991;17:99-104.
47. Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, *et al.* Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3116-22.
48. Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, *et al.* The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014;6:5583-99.
49. Teo M, Chung S, Chitti L, *et al.* Small bowel bacterial overgrowth is a common cause of chronic diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:904-9.
50. Costa MB, Azeredo Jr IL, Marciano RD, *et al.* Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol* 2012;49:279-83.
51. Crowell MD, Decker GA, Levy R, *et al.* Gut-brain neuropeptides in the regulation of ingestive behaviors and obesity. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2848-56; quiz 914.
52. Ramalho R, Guimaraes C. The role of adipose tissue and macrophages in chronic inflammation associated with obesity: clinical implications. *Acta Med Port* 2008;21:489-96.
53. Revelo XS, Luck H, Winer S, *et al.* Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocr Pathol* 2014;25:93-101.
54. Watanabe S, Hojo M, Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2007;42:267-74.
55. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006;116:33-5.
56. van Oijen MG, Josemanders DF, Laheij RJ, *et al.* Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth J Med* 2006;64:45-9.
57. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, *et al.* Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
58. Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2008;4:572-8.

59. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, *et al.* Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005;54:1377-83.
60. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, *et al.* Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1728-31.
61. Delgado-Aros S, Locke GR, 3rd, Camilleri M, *et al.* Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1801-6.
62. Talley NJ, Quan C, Jones MP, *et al.* Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:413-9.
63. Le Pluart D, Sabate JM, Bouchoucha M, *et al.* Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:758-67.
64. de Oliveira SS, da Silva dos Santos I, da Silva JF, *et al.* Prevalence of dyspepsia and associated sociodemographic factors. *Rev Saude Publica* 2006;40:420-7.
65. Jung JG, Yang JN, Lee CG, *et al.* Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:567-74.
67. Miwa H. Life style in persons with functional gastrointestinal disorders-large-scale internet survey of lifestyle in Japan. 2012;24:464-71.

**Study highlights:****WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE:**

- Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide.
- Individuals with NAFLD can present multiple associated symptoms related to the gastrointestinal tract.
- Dyspepsia is a universal problem among the most commonly GI complaints observed in general population.
- High frequency of functional dyspepsia has been reported in obese but the magnitude of functional dyspepsia in patients with NAFLD disease is not known.

**WHAT IS NEW HERE:**

- This study characterizes for the first time the frequency of FD according to Rome III, in patients with NAFLD.
- Individuals with NAFLD have a higher frequency of functional dyspepsia comparing to control subjects without known liver disease.
- The higher frequency of functional dyspepsia in NAFLD patients was not related to the presence of diabetes or central obesity.
- In NAFLD patients small intestinal bacterial overgrowth was not associated with dyspeptic functional symptoms.

## Tables

**Table 1.** Demographic, anthropometric, and clinical data of NAFLD patients and the controls

Variable	Groups		p value
	NAFLD (n=96)	Controls (n=105)	
Gender			0.579 <sup>1</sup>
Male	18 (18.8%)	23 (21.9%)	
Female	78 (81.3%)	82 (78.1%)	
Age (years)	59 (49.5-64)	58 (48.5-64)	0.638 <sup>3</sup>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	32 (28-36)	26 (23-29)	<0.001 <sup>3</sup>
Obesity (BMI≥30)	62/94 (66%)	22/104 (21.2%)	<0.001 <sup>2</sup>
Central obesity	93/96 (96.9%)	48/105 (45.7%)	<0.001 <sup>1</sup>
Hypertension	67/95 (70.5%)	36/105 (34.3%)	<0.001 <sup>1</sup>
Diabetes	40/95 (42.1%)	14/105 (13.3%)	<0.001 <sup>1</sup>
Hypertriglyceridemia	49/90 (54.4%)	13/91 (14.3%)	<0.001 <sup>1</sup>
Low HDL cholesterol	43/88 (48.9%)	11/91 (12.1%)	<0.001 <sup>1</sup>
Metabolic syndrome	71/95 (74.7%)	13/105 (12.4%)	<0.001 <sup>1</sup>
Proton-pump inhibitors	30/96 (31.3%)	5/105 (4.8%)	<0.001 <sup>1</sup>

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Categorical values are number (n) and percentage (%). Continuous variables are median and interquartile range (IQR) or mean ± standard deviation (SD); BMI body mass index, HDL high density lipoproteins; <sup>1</sup>chi-square test; <sup>2</sup>Fisher's exact test; <sup>3</sup>mann-whitney U test.

**Table 2.** Baseline laboratorial characteristics of the patients with nonalcoholic fatty liver disease

Variable	NAFLD group (96)	
	Mean $\pm$ standard deviation (SD)	Median and interquartile range (IQR)
<i>Hepatic biochemistry</i>		
AST (x ref. value)	0.9 $\pm$ 0.6	0.7 (0.5;1.2)
ALT (x ref. value)	0.8 $\pm$ 0.6	0.6 (0.4;1.0)
GGT (x ref. value)	2.9 $\pm$ 6.0	1.3 (0.6;2.9)
Albumin (g/dL)	5.1 $\pm$ 8.4	4.3 (4.1;4.5)
Platelets (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	238 $\pm$ 74	243 (181;291)
Hemoglobin	14 $\pm$ 1.3	14.2 (13.3;14.8)
<i>Metabolic variables</i>		
Glucose (mg/dL)	118.4 $\pm$ 46.3	101.5 (92;125.3)
Glycohemoglobin	8.4 $\pm$ 11.5	6.1 (5.6;7.4)
Insulin	22 $\pm$ 29.7	14.5 (10;23.2)
Cholesterol (mg/dL)	197.6 $\pm$ 41.6	197 (169;222)
LDL-c (mg/dL)	114 $\pm$ 35	109.4 (93;132.3)
HDL-c (mg/dL)	48.4 $\pm$ 14.5	47 (39.2;54)
VLDL-c (mg/dL)	35 $\pm$ 20	31 (22;41)
Triglycerides (mg/dL)	176 $\pm$ 105	154 (110;205)

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gammaglutamil transferase, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, VLDL: very low density lipoprotein. Continuous variables are mean  $\pm$  standard deviation (SD) / median and interquartile range (IQR).

**Table 3.** Comparison of frequency and types of functional dyspepsia between NAFLD and control groups

Variable	Groups		p value
	NAFLD (n=96)	Controls (n=105)	
<b>Functional dyspepsia</b>	27 (28.1%)	14 (13.3%)	0.009 <sup>1</sup>
Postprandial distress syndrome	24 (25%)	12 (11.4%)	0.012 <sup>1</sup>
Postprandial fullness	19 (19.8%)	11 (10.5%)	0.064 <sup>1</sup>
Early satiation	9 (9.4%)	6 (5.7%)	0.324 <sup>1</sup>
Epigastric pain syndrome	1 (1.0%)	0 (0%)	0.478 <sup>2</sup>
Epigastric burning or pain	18 (18.8%)	7 (6.7%)	0.010 <sup>1</sup>

Categorical values are number (n) and percentage (%).<sup>1</sup>chi-square test; <sup>2</sup>Fisher's exact test.

**Table 4.** Results of endoscopies in patients with functional dyspepsia

Variable	Groups		p value
	NAFLD (n=27)	Controls (n=9)	
Peptic ulcers	0 (0%)	0 (0%)	1.000 <sup>2</sup>
Erosive duodenitis	0 (0%)	0 (0%)	1.000 <sup>2</sup>
Erosive esophagitis	5 (18.5%)	0 (0%)	0.302 <sup>2</sup>
Gastritis	7 (25.9%)	4 (44.4%)	0.409 <sup>2</sup>
Pangastritis	14 (51.9%)	1 (11.1%)	0.051 <sup>2</sup>
Esophageal varices	2 (7.4%)	0 (0%)	1.000 <sup>2</sup>
Hiatal hernia	2 (7.4%)	1 (11.1%)	1.000 <sup>2</sup>
H. pylori infection**	6/18 (33.3%)	1/9 (11.1%)	0.363 <sup>2</sup>

Categorical values are number (n) and percentage (%).<sup>1</sup>chi-square test; <sup>2</sup>Fisher's exact test.

\*\* H. pylori was not evaluated in 9 patients.

**Table 5.** Association between nonalcoholic fatty liver disease and the prevalence of functional dyspepsia and confounding factors

<b>Variable</b>	<b>Unadjusted OR (95 % CI)</b>	<b>p value</b>
Functional dyspepsia	1.143 (1.014 – 1.287)	0.028
Central obesity	1.658 (1.481 – 1.856)	<0.001
Hypertriglyceridemia	1.242 (1.095 – 1.408)	0.001
Low HDL cholesterol	1.238 (1.090 – 1.406)	0.001

Poisson regression model. OR=odds ratio. CI= confidence interval  
 Confounding factors: MS and use of proton-pump inhibitors

**Table 6.** Comparison between patients with and without functional dyspepsia according to age, gender and features of Metabolic Syndrome

Variable	GROUPS								
	NAFLD (96)			Controls (105)			Total patients (201)		
	Functional	No-Functional	p value	Functional	No-functional	p value	Functional	No-functional	p value
	Dyspepsia	Dyspepsia		Dyspepsia	Dyspepsia		Dyspepsia	Dyspepsia	
(n=27)	(n=69)	(n=14)	(n=91)	(n=41)	(n=160)				
Gender			0,018 <sup>1</sup>			0,295 <sup>2</sup>			0.006 <sup>1</sup>
Male	1 (3.7%)	17 (24.6%)		1 (7.1%)	22 (24.2%)		2 (4.9%)	39 (24.4%)	
Female	26 (96.3%)	52 (75.4%)		13 (92.9%)	69 (75.8%)		39 (95.1%)	121 (75.6%)	
Age (years)	56 (39-61)	60 (53-65)	0.018 <sup>3</sup>	60 (45.5-65)	58 (50-64)	0.512 <sup>3</sup>	57 (41-64)	59 (51.5-64)	0.180 <sup>3</sup>
Central obesity	26 (96.3%)	67 (97.1%)	1.000 <sup>1</sup>	7 (50.0%)	41 (45.1%)	0.730 <sup>2</sup>	33/41 (80.5%)	108/160 (67.5%)	0.105 <sup>1</sup>
Hypertension	21 (77.8%)	46/68 (67.6%)	0.329 <sup>1</sup>	5 (35.7%)	31 (34.1%)	1.000 <sup>2</sup>	26/41 (63.4%)	77/159 (48.4%)	0.087 <sup>1</sup>
Diabetes	12 (44.4%)	28/68 (41.2%)	0.771 <sup>1</sup>	1 (7.1%)	13 (14.3%)	0.687 <sup>2</sup>	13/41 (31.7%)	41/159 (25.8%)	0.446 <sup>1</sup>
Hypertriglyceridemia	18/26 (69.2%)	31/64 (48.4%)	0.073 <sup>1</sup>	0/12 (0.0%)	13/79 (16.5%)	0.203 <sup>2</sup>	18/38 (47.4%)	44/143 (30.8%)	0.055 <sup>1</sup>
Low HDL cholesterol	17/25 (68.0%)	26/63 (41.3%)	0.024 <sup>1</sup>	0/12 (0.0%)	11/79 (13.9%)	0.348 <sup>2</sup>	17/37 (45.9%)	37/142 (26.1%)	0.019 <sup>1</sup>
Metabolic Syndrome	23 (85.2%)	48/68 (70.6%)	0.140 <sup>1</sup>	1 (7.1%)	12 (13.2%)	1.000 <sup>2</sup>	24/41 (58.5%)	60/159 (37.7%)	0.016 <sup>1</sup>

Categorical values are number (n) and percentage (%). Continuous variable is median and interquartile range (IQR); <sup>1</sup>chi-square test; <sup>2</sup> mann-whitney U test; <sup>3</sup>mann-whitney U test

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo avaliou-se a prevalência de dispepsia funcional em pacientes com diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica, comparando os resultados com um grupo controle. Até onde se tem conhecimento, este foi o primeiro estudo a investigar a prevalência de DF, pelos critérios de Roma III, em uma amostra da população brasileira com DHGNA.

A prevalência aumentada de DF entre os pacientes com DHGNA em comparação aos controles e a permanência desta variável, quando submetida ao modelo de regressão de Poisson, junto a fatores de risco sabidamente associados à doença, corroboram com a observação de queixas gastrointestinais durante a prática clínica e demonstram a relevância de estudos sobre o tema para subsidiar o manejo adequado dos pacientes.

Infelizmente, o delineamento deste estudo não nos permite identificar e explicar com clareza os mecanismos fisiopatológicos que justificaram a associação encontrada. Uma possibilidade de estudo, como perspectivas futuras, seria a continuidade da linha de pesquisa aprofundando no estudo do eixo estômago-intestino-fígado.

O estudo inicial incluiu a avaliação de todos os sintomas funcionais, preconizados pelos critérios de ROMA III: distúrbios funcionais esofágicos, gastroduodenais, intestinais, vesícula biliar e esfíncter de oddi, além dos distúrbios funcionais anorretais. Na qualificação, considerou-se melhor abordar apenas dispepsia funcional para a dissertação de mestrado. No entanto, os demais resultados também serão objeto de publicação científica.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo: *Avaliação de sintomas gastrointestinais em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica.*

Investigadores: Enfermeira Érika Cristina Lima e Profa. Cláudia Alves Couto

Prezado (a) paciente,

Sr (a) \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, que tem como objetivo investigar a frequência de sintomas em pacientes portadores da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA).

Nossos pacientes têm relatado muitos sintomas do aparelho gastrointestinal como por exemplo: dor no abdome. Precisamos conhecer melhor estes sintomas e a sua relação com a doença hepática gordurosa não-alcoólica com objetivo de auxiliar no diagnóstico mais rápido da doença e conduzir melhor o tratamento dos pacientes. Por este motivo, elaboramos uma questionário de sintomas a ser respondido por você, após o seu atendimento de rotina no ambulatório.

Na doença hepática gordurosa não-alcoólica tem sido descrita a ocorrência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado, que significa a proliferação de um número excessivo de bactérias e está associada a ocorrência de sintomas gastrointestinais. Por este motivo, você precisará realizar o teste respiratório do hidrogênio expirado. A seguir, você obterá maiores informações a este respeito:

### **Teste respiratório do hidrogênio expirado para avaliação de supercrescimento bacteriano**

#### **Para que serve este exame?**

Esse exame avalia se tem grande crescimento de bactérias no seu intestino.

**Como é feito este exame?**

No dia anterior ao teste você não poderá ingerir alimentos que produzem muitos gases como feijão, folhas cruas, repolho, brócolis, couve-flor, soja, e outros. Ficarão em jejum na noite anterior por 08 horas. Pela manhã, no hospital, você deverá ingerir 20 gramas de glicose xarope (líquido com açúcar). Durante um período de 2 horas, a cada 15 minutos você vai soprar e um equipamento coletará amostras do ar expirado.

**Esse exame é doloroso ou apresenta algum risco a minha saúde?**

Não, o exame não provoca dor. Em apenas alguns casos a ingestão de líquido com glicose ou pode provocar gases, desconforto ou cólica e diarreia.

**Caso eu aceite participar do estudo, como será feito meu acompanhamento e como devo proceder?**

Se você concordar em participar deste estudo, você precisará responder ao questionário de sintomas, após o seu atendimento de rotina no ambulatório e realizar o teste de hidrogênio expirado que será agendado e realizado no instituto alfa do hospital das clínicas.

Sua participação nesse estudo é voluntária, ou seja, você participa dessa pesquisa se for da sua vontade. Se você assinar este termo, significa que você concorda com a utilização destes dados para esta pesquisa. Você pode recusar a participar do estudo sem que isto cause prejuízo no seu acompanhamento.

**Caso eu não deseje mais continuar no estudo, haverá algum prejuízo no meu tratamento?**

Você pode mudar de opinião a qualquer momento e isso de modo algum afetará o seu tratamento no ambulatório. Se resolver deixar o estudo, você precisa avisar a nutricionista da pesquisa ou alguém da equipe do ambulatório.

**O que acontecerá com os dados de meus exames?**

Os resultados do estudo serão colocados no computador para facilitar a análise e podem ser divulgados em revistas médicas. Seu nome não será divulgado em momento algum. As únicas pessoas que terão acesso aos seus dados serão os profissionais que compõem a equipe multiprofissional deste ambulatório.

Você não terá nenhum custo por participar desse estudo. Todos os exames serão pagos por meio de patrocínio. Não haverá qualquer tipo de pagamento ou recompensa individual para a participação neste estudo.

Para qualquer esclarecimento, por favor, entre em contato com a enfermeira Érika Cristina Lima ou com a Dra. Cláudia Alves Couto, no Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, todas as terças – feiras de 08:00 h às 11:00 h. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG para informações sobre o projeto.

Endereço do Ambulatório de Fígado: Ambulatório Jenny Faria. Alameda Álvaro Celso, 117, 5º andar. Bairro Santa Efigênia, BH – MG.

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): Av. Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar sala 2005 – BH – MG

Tel: 3409 4592 email: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

Eu, \_\_\_\_\_, após ser esclarecido sobre o projeto de pesquisa, concordo em participar do estudo acima.

---

Enf<sup>a</sup>. Érika Cristina Lima COREN-MG 211053

---

Dra Cláudia Alves Couto CRM 28121

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

APÊNDICE B - Questionário para avaliação dos sintomas gastrointestinais

**QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS FUNCIONAIS  
DO APARELHO GASTROINTESTINAL**

*(ROME III Diagnostic Questionnaire for the Adult Functional GI Disorders)*

---

*DADOS DE IDENTIFICAÇÃO*

Nome:  
Registro:  
Data de nascimento:  
Idade:  
Sexo:  
Endereço:  
Telefone:

*ANAMNESE*

Data do atendimento:

*INFORMAÇÕES ADICIONAIS*

1ª consulta: (sim) / (não)  
Foi orientado quanto a dieta?  
Perdeu peso nos últimos 6 meses?  
Utiliza medicamento para NASH?  
*Descrever medicamentos e dosagens*

---



---



---

*DESORDENS FUNCIONAIS ESOFAGIANAS*

1. Você tem a sensação de que existe um caroço/nódulo preso em sua garganta? Com qual frequência?

- ( ) Nunca
- ( ) Menos que 1 vez ao mês
- ( ) 1 dia por mês
- ( ) 2 ou 3 dias por mês
- ( ) 1 dia por semana
- ( ) Mais que um dia por semana
- ( ) Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)? ( ) Sim ( ) Não

Permanece presente nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

2. Quando você está comendo ou bebendo, sente dor para engolir?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

3. Você tem dor ou desconforto no meio do peito (*pacientes que não tenham sintomas cardíacos relatados*)? Com qual frequência?

- Nunca → **pule para questão 5**
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

4. Quando você sente dor ou desconforto no meio do peito, sente também queimação?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

5. Você sente azia? Com qual frequência?

- Nunca
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

6. Você sente alimentos ou bebidas ficarem presos ou descendo lentamente através de seu peito, depois de engolidos? Com qual frequência?

- ( ) Nunca
- ( ) Menos que 1 vez ao mês
- ( ) 1 dia por mês
- ( ) 2 ou 3 dias por mês
- ( ) 1 dia por semana
- ( ) Mais que um dia por semana
- ( ) Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)? ( ) Sim ( ) Não

Permanece presente nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

7. Você se sente desconfortavelmente cheio (saciado) depois de uma refeição de tamanho habitual? Com qual frequência?

- ( ) Nunca
- ( ) Menos que 1 vez ao mês
- ( ) 1 dia por mês
- ( ) 2 ou 3 dias por mês
- ( ) 1 dia por semana
- ( ) Mais que um dia por semana
- ( ) Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)? ( ) Sim ( ) Não

Permanece presente nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

8. Você já se sentiu incapaz de terminar uma refeição de tamanho habitual? Com qual frequência?

- ( ) Nunca
- ( ) Menos que 1 vez ao mês
- ( ) 1 dia por mês
- ( ) 2 ou 3 dias por mês
- ( ) 1 dia por semana
- ( ) Mais que um dia por semana
- ( ) Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)? ( ) Sim ( ) Não

Permanece presente nos últimos 3 meses? ( ) Sim ( ) Não

9. Você tem a sensação de dor ou queimação em seu abdome? Mostre o local da dor.  
(quando o paciente mostrar a dor, **verificar as questões 10 e 19**)
10. Você tem a sensação de dor ou queimação em seu abdome, acima do umbigo, mas não em seu peito? Com qual frequência?
- Nunca → **pule para questão 15**
  - Menos que 1 vez ao mês
  - 1 dia por mês
  - 2 ou 3 dias por mês
  - 1 dia por semana
  - Mais que um dia por semana
  - Todo dia
- Quando começou (início há 6 meses)?       Sim       Não
- Permanece presente nos últimos 3 meses?       Sim       Não
11. Normalmente quão intensa é a dor ou queimação em seu abdome, acima do umbigo?
- Muito suave
  - Suave
  - Moderada
  - Forte
  - Muito forte
12. Essa dor ou queimação é aliviada com o uso de antiácidos?
- Nunca / raramente
  - Algumas vezes
  - Com frequência
  - A maior parte do tempo
  - Sempre
13. Essa dor ou queimação normalmente melhora ou passa após a evacuação ou eliminação de gases?
- Nunca / raramente
  - Algumas vezes
  - Com frequência
  - A maior parte do tempo
  - Sempre
14. Quando a dor ou queimação começa, você geralmente apresenta fezes mais macias ou endurecidas?
- Nunca / raramente
  - Algumas vezes

- Com frequencia
- A maior parte do tempo
- Sempre

**15.** Você tem incômodo por náuseas? Com qual frequência?

- Nunca
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**16.** Você faz vômito com frequência?

- Nunca
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**17.** Você sente a comida retornando até a sua boca? Com qual frequência?

- Nunca
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**18.** Você tem incômodo por arrotos? Com qual frequência?

- Nunca
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês

- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**19.** Você sente dor ou desconforto em qualquer lugar em seu abdome?  
Com qual frequência?

- Nunca → **pule para questão 23**
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**20. Mulheres:** Esta dor ou desconforto ocorre somente durante o seu período menstrual?

- Não
- Sim
- Não se aplica (menopausa ou outros motivos)

**21.** Esta dor ou desconforto limita ou restringe suas atividades diárias?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

**22.** Com qual frequência esta dor ou desconforto melhora ou cessa após as evacuações?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

**23.** Você tem menos que 3 evacuações por semana? Com qual frequência?

- Nunca / raramente

- Algumas vezes
- Com frequencia
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**24.** Você apresenta fezes endurecidas ou fragmentadas? Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequencia
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**25.** Você faz força para evacuar? Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequencia
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**26.** Você tem uma sensação de esvaziamento incompleto após as evacuações?  
Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequencia
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**27.** Você sente que as fezes não passam ou estão bloqueadas ao evacuar?  
Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**28.** Você precisa pressionar seu ânus ou remover fezes a fim de completar as evacuações?  
Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**29.** Você tem dificuldade de relaxar ou deixar as fezes saírem durante uma evacuação?  
Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**30.** Você já apresentou 4 evacuações ou mais por dia? Com qual frequência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**31.** Você apresenta fezes moles ou aquosas durante as evacuações?

Com qual frequência?

Nunca / raramente

Algumas vezes

Com frequência

A maior parte do tempo

Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**32.** Você já precisou procurar um banheiro com urgência para evacuar?

Com qual frequência?

Nunca / raramente

Algumas vezes

Com frequência

A maior parte do tempo

Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**33.** Você percebe muco em suas fezes? Com qual frequência?

Nunca / raramente

Algumas vezes

Com frequência

A maior parte do tempo

Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**34.** Você sente inchaço ou distensão abdominal? Com qual frequência?

Nunca / raramente

Algumas vezes

Com frequência

- A maior parte do tempo
- Sempre

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

### *DESORDENS FUNCIONAIS DA VESÍCULA BILIAR E/OU PÂNCREAS*

**35.** Você sente dor constante no meio ou na área superior direita do seu abdome?  
Com qual frequência?

- Nunca → **pule para questão 39**
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**36.** A dor dura 30 minutos ou mais?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

**37.** A dor aumenta de intensidade até ficar muito forte e contínua?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

**38.** A dor impede que você faça suas atividades cotidianas ou faz com que você procure um médico ou um serviço de emergência?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência

- A maior parte do tempo
- Sempre

**39.** Você já fez cirurgia para retirada da vesícula?

- Sim
- Não → **pule para questão 41**

**40.** Quantas vezes você sentiu esta dor desde a retirada de sua vesícula?

- Nunca / raramente
- Algumas vezes
- Com frequência
- A maior parte do tempo
- Sempre

#### *DESORDENS FUNCIONAIS ANORRETAIS*

**41.** Acidentalmente você já apresentou vazamento de fezes líquidas ou sólidas?  
Com qual frequência?

- Nunca → **pule para questão 43**
- Menos que 1 vez ao mês
- 1 dia por mês
- 2 ou 3 dias por mês
- 1 dia por semana
- Mais que um dia por semana
- Todo dia

Quando começou (início há 6 meses)?  Sim  Não

Permanece presente nos últimos 3 meses?  Sim  Não

**42.** Quando ocorreu o vazamento de fezes, qual era o seu aspecto/composição?

- Fezes muco líquidas
- Somente fezes
- As duas opções anteriores

**43.** Paciente apresenta sinais de alerta?

- Sim
- Não

\* **SINAIS DE ALERTA:**

*Melena (fezes escurecidas)*

*Sangramento nas fezes*

*Vômito com sangue*

*Anemia*

*Icterícia*

*Febre*

*Perda de peso não intencional*

*Mudanças expressivas no padrão intestinal*

*História familiar de câncer de esôfago, estômago ou cólon*

*História familiar de doença de Crohn*

*História familiar de doença celíaca (intolerância ao glúten)*

APÊNDICE C - Critérios diagnósticos de Roma III para os distúrbios gastrointestinais funcionais

**A. Desordens funcionais esofagianas**

**A1. Pirose (questão 5>3)**

**Descartar:**

- 1) evidências que refluxo gastroesofágico de ácido é a causa do sintoma;
- 2) desordem esofageana de motilidade com base histopatológica

**A2. Dor Torácica funcional de provável origem esofageana (questão 3>2) e (questão 4=0)**

**Descartar:**

- 1) desordem esofageana de motilidade com base histopatológica

**A3. Disfagia funcional (questão 6>1) e (questão 5<4)**

**Descartar:**

- 1) desordem esofageana de motilidade com base histopatológica

**A4. Globus (questão 1>2), (questão 6<3), (questão 2=0) e (questão 5<3)**

**Descartar:**

- 1) desordem esofageana de motilidade com base histopatológica

**B. Desordens funcionais gastroduodenais**

**B1. Dispepsia funcional - \* um ou mais dos sintomas abaixo**

- a) Plenitude pós prandial incômoda (questão 7>4)
- b) Saciedade precoce (questão 8>4)
- c) Dor epigástrica (questão 10>3)
- d) Queimação epigástrica (questão 10>3)

**Descartar:**

- 1) evidências de doença estrutural que pode explicar os sintomas

**B1a. Síndrome do desconforto pós-prandial**  
 - Plenitude pós prandial incômoda (questão 7>4)

**B1a. Síndrome do desconforto pós-prandial**  
 - Saciedade precoce (questão 8>4)

**B1b. Síndrome de dor epigástrica (questão 10>3), (questão 11>2), (questão 3<3), (questão 5<3), (questão 13=0)**  
 e (questões 35, 39 e 40=0)

**B2 Distúrbios da eructação**

**B2a. Aerofagia (questão 18>4)**

**Observação:**

*Deglutição de ar que é objetivamente observada ou mensurada*

**B2b. Eructação excessiva e inespecífica (questão 18>4)**

**Observação:**

*Ausência de evidência objetiva que a deglutição excessiva de ar seja a causa do sintoma*

**B3 Desordens da náusea e do vômito**

**B3a. Náusea crônica e idiopática (questão 15>4) e (questão 16>4)**

**Descartar:**

1) anormalidades na endoscopia digestiva alta ou doenças metabólicas que expliquem a náusea

**B3b. Vômito funcional (questão 16>3)**

**Observação:**

1) Ausência de critérios para desordem alimentar, ruminação ou doença psiquiátrica maior

2) Ausência de vômito auto induzido ou uso crônico de canabinóides e ausência de anormalidades do SNC ou doenças metabólicas que expliquem o vômito recorrente

**B3c. Síndrome do vômito cíclico (perguntas não incluídas no questionário - sintoma pouco incidente e não avaliado)**

**B4 Síndrome da ruminação em adultos (questão 17>3)**

**Observação:**

1) Avaliar se paciente retém alimento na boca antes de cuspi-lo ou degluti-lo, frequentemente

2) Regurgitação não é precedida por esforço de vômito

### **C. Desordens funcionais intestinais**

**C1. Síndrome do intestino irritável (questão 19>2) e (questão22>0)**

**Para mulheres: (questão 20=0 ou 2)**

**Observação:**

- 1) Avaliar início dor associado a mudança na frequência de evacuações
- 2) Avaliar início dor associado á mudança no formato (aparência) das fezes

**C2. Distensão abdominal funcional (questão 34>2)**

**Descartar:**

- 1) Critérios para dispepsia funcional
- 2) Critérios para SIR
- 3) Critérios para outras desordens funcionais do TGI

**C3. Constipação funcional - \* dois ou mais dos sintomas abaixo**

- a) Esforço para evacuar (questão 25>1)
- b) Fezes grumosas ou duras (questão 24>1)
- c) Sensação de evacuação incompleta (questão 26>0)
- d) Sensação de obstrução/bloqueio anorretal (questão 27>0)
- e) Manobras manuais para facilitar passagem das fezes (questão 28>0)
- f) Menos de 3 evacuações por semana (questão 23>1)

**Descartar:**

- 1) Critérios para SIR

**C4. Diarréia funcional (questão 31=4) e (questão 19=0)**

**C5. Desordem inespecífica funcional do intestino**

- 1) (questão 19>0) e (questão 19<3)
- 2) (questão 34>0) e (questão 34<3)
- 3) (questão 25>0) e (questão 25<2)
- 4) (questão 24>0) e (questão 24<2)
- 5) (questão 26>0) e (questão 26<2)
- 6) (questão 28>0) e (questão 28<2)
- 7) (questão 23>0) e (questão 23<2)
- 8) (questão 30>0) e (questão 30<2)
- 9) (questão 29>0) e (questão 29<2)
- 10) (questão 32>0) e (questão 32<2)

**D. Síndrome de dor abdominal funcional**

- 1) Dor abdominal contínua (questão 19=6)
- 2) Ausência ou relacionamento somente ocasional de dor com eventos fisiológicos - exemplo: alimentação, defecação ou menstruação (questão 22<2), (questão 14<2) e (questão 20=0 ou 2)
- 3) Perda no funcionamento diário (questão 21>0)

**Descartar:**

- 1) Dor da Síndrome Epigástrica
- 2) SIR
- 3) Dor anorretal

### **E. Distúrbios funcionais da vesícula biliar e do esfíncter de oddi**

*(questão 35>0), (questão 36>1), (questão 37>1), (questão 38>1), (questão 22=0) e (questão 12=0)*

**Descartar:**

**1) Outras doenças estruturais que possam explicar os sintomas**

**E1. Desordem funcional da vesícula biliar**

**1) Critérios linha anterior**

**2) Não remoção da vesícula biliar (questão 39=0)**

**Observação:**

**1) Enzimas do fígado, bilirrubina conjugada e amilase/lipase normais**

**E2 Distúrbio funcional do esfíncter de oddi biliar**

**1) Critérios linha 1**

**2) Remoção da vesícula biliar e manutenção da dor (questão 39=1) e (questão 40>0)**

**Observação:**

**1) Amilase/lipase normais**

**E3 Distúrbio funcional do esfíncter de oddi pancreático**

**1) Critérios linha 1**

**Observação:**

**1) Amilase/lipase normais**

### **F. Desordens funcionais Anorretais**

**F1 Incontinência fecal funcional (questão 41>1)**

**Descartar:**

**1) Pequenas anormalidades esfínterianas e ou de inervação**

**2) Causas psicológicas**

**F2 Dor Anorretal Funcional**

**F2a Proctalgia crônica****F2a1 Síndrome do elevador do ânus****F2a2 Dor Anorretal Funcional Inespecífica****F2b Proctalgia fugaz****(perguntas não incluídas no questionário - sintoma pouco incidente e não avaliado)****F3. Distúrbios funcionais da defecação****a) Esforço para evacuar (questão 25>1)****b) Sensação de evacuação incompleta (questão 26>1)****c) Sensação de obstrução/bloqueio anorretal (questão 27>1)****d) Manobras manuais para facilitar passagem das fezes (questão 28>1)****e) Dificuldade em relaxar para permitir a evacuação (questão 29>1)****Observação:****1) Atender critérios para constipação funcional****2) Realização de testes (ex: teste expulsão do balão, manometria, eletromiografia)****F3a. Defecação dissinérgica****F3b. Propulsão defecatória inadequada****(ausência de perguntas específicas, avaliação clínica conforme critérios)**

## 4 – APÊNDICE D – Classificação dos sintomas gastrointestinais funcionais

<b>RELAÇÃO SINTOMAS - PARÂMETROS ALGORÍTIMO ROMA III</b>
<b><i>Desordens funcionais esofagianas</i></b>
Pirose
Dor Torácica funcional de provável origem esofageana
Disfagia funcional
Globus
DRGE (pirose + regurgitação)

<b><i>Desordens funcionais gastroduodenais</i></b>
Dispepsia funcional
Plenitude pós prandial incômoda
Saciedade precoce
Dor ou queimação epigástrica
Síndrome do desconforto pós prandial
Síndrome da dor epigástrica
Aerofagia
Erucação excessiva e inespecífica
Náusea crônica e idiopática
Vômito funcional
Síndrome da ruminação em adultos

<b><i>Desordens funcionais intestinais</i></b>
Síndrome do intestino irritável
Distensão abdominal funcional
Constipação funcional
Esforço para evacuar
Fezes grumosas ou duras
Sensação evacuação incompleta
Sensação obstrução/bloqueio anal
Manobras manuais para facilitar a passagem das fezes
Menos de 3 evacuações por semana
Diarréia funcional
Desordem inespecífica funcional do intestino

<b><i>Distúrbios funcionais da vesícula biliar e do esfíncter de oddi</i></b>
Distúrbios funcionais da vesícula biliar e do esfíncter de oddi
Desordem funcional da vesícula biliar
Distúrbio funcional do esfíncter de oddi biliar
Distúrbio funcional do esfíncter de oddi pancreático

<b><i>Desordens funcionais anorretais</i></b>
Incontinência fecal funcional
Distúrbios funcionais da defecação
Esforço para evacuar
Sensação evacuação incompleta
Sensação obstrução/bloqueio anal
Manobras manuais para facilitar a passagem das fezes
Dificuldade para relaxar para permitir a evacuação

**ANEXOS****ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE - 26228014.7.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Cláudia Alves Couto  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina- UFMG**

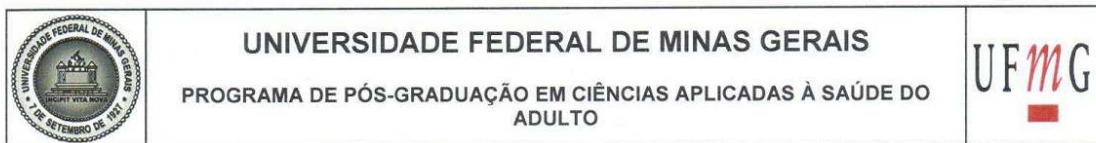
**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de março de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO 2 – Ata de defesa da dissertação



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ERIKA CRISTINA LIMA

Realizou-se, no dia 03 de novembro de 2015, às 14:00 horas, Sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **PREVALÊNCIA DE DISPEPSIA FUNCIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA**, apresentada por **ERIKA CRISTINA LIMA**, número de registro 2013708330, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof<sup>ª</sup>. Cláudia Alves Couto - Orientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Maria do Carmo Friche Passos - Coorientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Luciana Diniz Silva (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 03 de novembro de 2015.



Prof<sup>ª</sup>. Cláudia Alves Couto ( Doutora )



Prof<sup>ª</sup>. Maria do Carmo Friche Passos ( Doutora )





Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari ( Doutora )



Prof<sup>ª</sup>. Luciana Diniz Silva ( Doutora )

## ANEXO 3 – Folha de aprovação

	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b> PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO	
---	--	---

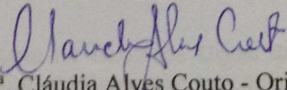
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

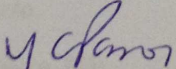
**PREVALÊNCIA DE DISPEPSIA FUNCIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA**

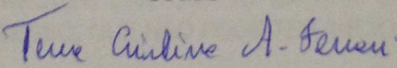
**ERIKA CRISTINA LIMA**

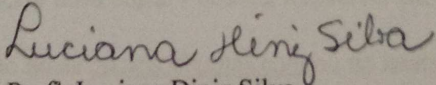
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS AO APARELHO DIGESTIVO.

Aprovada em 03 de novembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof.<sup>a</sup>. Cláudia Alves Couto - Orientadora  
UFMG

  
Prof.<sup>a</sup>. Maria do Carmo Friche Passos - Coorientadora  
UFMG

  
Prof.<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
UFMG

  
Prof.<sup>a</sup>. Luciana Diniz Silva  
UFMG

Belo Horizonte, 03 de novembro de 2015.