

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Graciela Konsgen Krolow

**Associação entre a apneia obstrutiva
do sono e a gravidade da doença
hepática gordurosa não alcoólica**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

2019

Graciela Konsgen Krolow

Associação entre a apneia obstrutiva do sono e a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Gabriela Perdomo Coral

Coorientador: Dr. Eduardo Garcia

Porto Alegre

2019

Catálogo na Publicação

Krolow, Graciela

Associação entre a apneia obstrutiva do sono e a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica / Graciela Krolow. -- 2019.

68 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2019.

Orientador(a): Gabriela Coral ; coorientador(a): Eduardo Garcia.

1. doença hepática gordurosa não alcoólica. 2. apneia obstrutiva do sono. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS:

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar, iluminar e me dar serenidade para seguir em frente com os meus sonhos e por me mostrar que, as intempéries da vida são, na verdade, motivos para eu crescer.

Aos meus pais, minha base, meus exemplos de integridade, de perseverança. Tenho muita alegria e satisfação em saber que vocês sempre me apoiam de forma incondicional mesmo com os nossos universos de trabalho tão distintos, claro, que às vezes, é quase incompreensível para vocês entenderem minha ausência...

A minha orientadora Dra Gabriela Perdomo Coral, por toda a atenção, paciência e ensinamentos prestados ao longo dessa trajetória.

Ao coorientador Dr Eduardo Garcia, por acreditar tanto nesse projeto, pelo entusiasmo a cada progresso, pela prestabilidade a cada questionamento e pela disponibilidade sempre que precisei.

A Dra Fabiola Schoor e a Dra Fernanda Branco Schild Araujo, vocês foram também essenciais para que pudéssemos dar andamento a essa pesquisa.

A minha colega do Hospital Independência, Ana Marina Moreira, pela compreensão nas minhas ausências, por todas as tardes em que foi ouvinte das minhas incertezas, medos, pode deixar que farei o mesmo quando chegar a tua vez.

Lista de Tabelas:

Referencial teórico:

Tabela 1. Definição e escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica de acordo com *NASH Clinical Research Network Scoring System*

Artigo:

Tabela 1. Características sociodemográficas e metabólicas da amostra

Tabela 2. Características laboratoriais da amostra e avaliação *NAFLD fibrosis score (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)*.

Tabela 3. Parâmetros da polissonografia da amostra

Tabela 4. Associação das características demográficas e bioquímicas com a apneia obstrutiva do sono

Tabela 5. Associação dos parâmetros da polissonografia de acordo com o grau de esteatose

Tabela 6. Associação dos parâmetros da polissonografia de acordo com a presença e o grau de fibrose

Tabela 7. Associação das variáveis histológicas da doença hepática gordurosa não alcoólica e a apneia obstrutiva do sono

Tabela 8. Análise multivariada para avaliar o risco da apneia obstrutiva do sono moderada/acentuada em relação aos desfechos

Lista de Figuras:

Figura 1. Alterações das vias do metabolismo lipídico induzido pela hipóxia crônica intermitente

Lista de Siglas e Abreviaturas:

ACS- apneia central do sono
ALT- alanino aminotransferase
ANOVA - análise de variância
AOS- apneia obstrutiva do sono
APRI- índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas
AST- aspartato aminotransferase
ATP III- *Adult Treatment Panel III*
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa
CK 18 - citoqueratina-18
CPAP- *Continuous Positive Airway Pressure*
DGAT- diacilglicerol aciltransferase
DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica
DM 2- diabetes mellitus 2
DP- desvio padrão
EHNA- esteatohepatite não alcoólica
FA – fosfatase alcalina
GGT- gamaglutamiltransferase
HAS- hipertensão arterial sistêmica
HIC- hipóxia crônica intermitente
HLD- lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR - *homeostasis model assessment*
IAH- índice apneia/hipopneia
IMC- índice de massa corpórea
IRS 1 e 2- substratos receptores de insulina
LDL- lipoproteína de baixa densidade
MRE- elastografia por ressonância magnética
NFS – *NAFLD fibrosis score*
NF- κ B - fator nuclear kappa B
PCR- proteína C reativa

PSQI- *Pittsburgh Sleep Quality Index*

SCD1- esteril-CoA dessaturase

SM- síndrome metabólica

SPSS- *Statistical Package for the Social Sciences*

SREBP 1c- proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

TNF α - fator de necrose tumoral alfa

TP - tempo de protrombina

SUMÁRIO:

1. REVISÃO TEÓRICA.....	9
1.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA	9
1.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	9
1.1.2 PATOGÊNESE.....	10
1.1.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	12
1.1.4 TRATAMENTO.....	17
1.2 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	19
1.2.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	19
1.2.2 DIAGNÓSTICO	22
1.2.3. TRATAMENTO	23
1.2.4 ASSOCIAÇÃO DA APNEIA OBTRUTIVA DO SONO E A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA	24
2. JUSTIFICATIVA	26
3. OBJETIVOS	27
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
5. ARTIGO CIENTÍFICO.....	40
6. CONCLUSÃO	62
7. ANEXOS.....	63

1. REVISÃO TEÓRICA:

1.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

1.1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, após exclusão de causas secundárias (hepatites virais, doença de Wilson e uso de drogas esteatogênicas ou provavelmente causadoras de esteatose) e de consumo de álcool (>30g/dia para homens e >20g/dia para mulheres) (1,2). Compreende desde a presença de esteatose isolada, bem como sua forma evolutiva, a esteato-hepatite (EHNA), podendo evoluir para a cirrose hepática e para o carcinoma hepatocelular. É uma das causas mais frequentes de doença hepática crônica (3,4,5).

A obesidade, a idade avançada, o diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), a hipertrigliceridemia e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foram identificados como os principais fatores de risco. A síndrome metabólica (SM), definida pela presença de pelo menos três dos cinco critérios: 1) obesidade central (circunferência da cintura superior a 88 cm em mulheres e 102 cm em homens), 2) HAS (pressão arterial sistólica maior ou igual 130mmHg e/ ou pressão arterial diastólica maior ou igual 85mmHg), 3) glicemia alterada (≥ 100 mg/dL) ou DM 2, 4) triglicérides maior ou igual a 150mg/dL ou 5) HDL menor que 40mg/dL em homens ou menor que 50mg/dL em mulheres, também é um dos principais fatores de risco associado à DHGNA (6). Alguns autores sugerem que o sexo masculino possa ser considerado fator de risco para DHGNA. Quanto à etnia, indivíduos hispânicos apresentam maior prevalência (1,2).

A prevalência mundial estimada é de 25%. O Leste Europeu (32%) e a América do Sul (31%) são as maiores prevalências mundiais (2).

O aumento da prevalência da DHGNA ocorre simultaneamente ao aumento dos principais fatores de risco associados, tais como o DM 2, a HAS, a obesidade e a dislipidemia. Nos pacientes com DHGNA, a prevalência estimada de DM 2 é de 22.51%, de HAS é de 39.34%, de obesidade é de 51.34% e de dislipidemia é de 69.16% (2). Conforme dados do Ministério da Saúde, atualmente, no Brasil, a prevalência estimada de pessoas diagnosticadas com DM 2 é de 8.9%, de HAS é de 25.6% e de obesidade de 18,9%, evidenciando a necessidade de avaliar esses pacientes com fatores de risco para DHGNA (7).

1.1.2 PATOGÊNESE

A patogênese da DHGNA é complexa e não totalmente elucidada. Em 1998, Day e James propuseram o conceito “*two-hit hypothesis*”, no qual o primeiro evento seria a resistência insulínica promovendo o acúmulo de triglicerídeos e de ácidos graxos livre no fígado (8). O segundo evento seria a combinação do estresse oxidativo, da peroxidação lipídica e da disfunção mitocondrial, com resultante inflamação e lesão hepatocelular progressiva, culminando em EHNA e fibrose (9,10).

A obesidade e a resistência insulínica estão associadas ao aumento do tecido adiposo e da atividade da lipase hormônio-sensível levando ao aumento da lipólise e da circulação de ácidos graxos livres. O aumento dos ácidos graxos livres induz a síntese de triglicerídeos e, portanto, o surgimento de esteatose hepática. Além disso, os altos níveis de insulina em pacientes obesos estão relacionados com a biossíntese de lipídios mediante a ativação da proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol (SREBP 1c). A SREBP 1c permanece sensível à insulina e resulta no aumento do RNA mensageiro para importantes enzimas lipogênicas tais como a esteril-Coa dessaturase (SCD1) e a diaciltriglicerol aciltransferase (DGAT) (11,12).

Desta forma, o acúmulo hepático de gordura aumenta a resistência insulínica, estimulando a gliconeogênese e ativando cinases como, proteína C na isoforma ϵ e janus 1, as quais interferem na fosforilação dos substratos receptores de insulina (IRS1 e 2) (13,14).

A resistência insulínica na DHGNA é predominantemente periférica, ocorrendo no músculo esquelético e no tecido adiposo. No músculo esquelético causa redução da absorção de glicose levando à hiperglicemia. No tecido adiposo, a resistência insulínica modifica a ação anti-lipolítica da insulina levando ao aumento ácidos graxos livres. Elevadas concentrações de insulina, glicose e ácidos graxos alteram a beta oxidação dos ácidos graxos por meio de *feedback* negativo, aumentando a absorção de ácidos graxos e triglicerídeos pelos hepatócitos (15,16).

Atualmente, a teoria aceita é o modelo de múltiplos “*hits*”, na qual vários insultos induzem à lesão hepatocitária, entre eles estão a resistência insulínica, a disfunção mitocondrial, a lipotoxicidade, o estresse oxidativo, os fatores nutricionais, epigenéticos e genéticos, a alteração da microbiota intestinal e a hipóxia crônica intermitente (HCI) (17,18,19).

Embora o desenvolvimento e a progressão da DHGNA estejam fortemente associados à SM e à resistência insulínica, há estudos avaliando indivíduos obesos e com DM 2 os quais não apresentam DHGNA, o que evidencia a existência de outros fatores que podem ser determinantes no desenvolvimento e na gravidade da DHGNA (20).

Vários modificadores genéticos da DHGNA foram identificados, mas apenas uma minoria foi adequadamente validada. A associação genética melhor caracterizada é com o gene PNPLA3 que foi inicialmente identificado a partir de estudos de associação pangênômica e confirmado em várias coortes e etnias como modificador de gravidade da DHNA. Outros genes envolvidos são: TM6SF2, NCAN, PPP1R3B (21,22).

A alimentação, a privação do sono e a microbiota intestinal também são fatores correlacionados com a DHGNA. Uma dieta a base de frutose, presente nos refrigerantes, por exemplo, promove lipogênese *de novo* e resposta

inflamatória do hepatócito. A privação do sono está associada com o aumento da interleucina 6 e do fator de necrose tumoral (*TNF- α*), citocinas envolvidas na patogênese da DHGNA, aumentando a lipólise e o acúmulo de ácidos graxos livres (23, 24, 25,26).

Estudos experimentais recentes sugerem que, em ratos geneticamente modificados, obesos e com SM, a microbiota intestinal é alterada; esses estudos associaram o microbioma anormal com a sinalização inflamatória hepática, promovendo a resistência insulínica, a esteatose hepática e a EHNA (27,28). Em humanos, espécies potencialmente patogênicas como, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides* tem sido reportadas como predominantes no microbioma de adultos com DHGNA. A análise metagenômica do microbioma intestinal encontrou associação de espécies de *Escherichia coli* e de *Bacteroides vulgatus* com a gravidade da doença hepática (29,30,31,32).

1.1.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A DHGNA é geralmente assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, como a fadiga ou o desconforto em hipocôndrio direito. Ao exame físico, pode apresentar acantose *nigricans*, manifestação relacionada à resistência insulínica, obesidade central e hepatomegalia. Com a progressão da doença, o paciente pode apresentar estigmas da hepatopatia crônica como ginecomastia, eritema palmar, rarefação dos pelos, telangiectasias e circulação colateral abdominal proeminente (33).

As enzimas hepáticas podem apresentar elevação leve a moderada, entretanto valores normais não excluem a DHGNA. A alanino aminotransferase (ALT), não é marcador seguro para a avaliação de gravidade e do risco de progressão da DHGNA, possuindo uma especificidade e uma sensibilidade estimada em 45% e 85%, respectivamente para o diagnóstico de EHNA (33). A elevação dos níveis de gamaglutamiltransferase (GGT) possui associação com

a resistência insulínica, entretanto não há estudos, até o momento, avaliando a associação direta entre GGT e o DM 2 na DHGNA (34).

A ultrassonografia é o método de imagem mais utilizado na avaliação da esteatose hepática, devido ao seu baixo custo, à disponibilidade e à segurança. Possui sensibilidade entre 60 a 94% dependendo do grau da esteatose, entretanto a sensibilidade é baixa quando o grau de esteatose é menor que 20-30% (35,36). Ademais, há uma considerável redução da sensibilidade e da especificidade na presença de obesidade (37,38).

A avaliação não invasiva da esteatose hepática também pode ser feita por tomografia computadorizada. Entretanto, existem outros fatores que podem alterar a atenuação do parênquima hepático, como o conteúdo de ferro, de cobre, de glicogênio ou mesmo o uso de amiodarona. Além disso, assim como a ultrassonografia, tem a desvantagem de não avaliar de forma adequada acúmulos leves de gordura no parênquima hepático, além de ser um exame de alto custo que utiliza radiação (39). Entre os exames de imagem, a ressonância magnética, utilizando a espectroscopia, possui a melhor acurácia, no entanto, possui utilização limitada devido ao seu alto custo e acesso restrito (39).

Para a avaliação não invasiva da EHNA, a citoqueratina-18 (CK-18) é um dos biomarcadores mais estudados. Na EHNA, o hepatócito, devido ao estresse oxidativo sofre balonização, com ruptura de seu citoesqueleto e formação dos corpúsculos de Mallory, essas células, ao sofrerem apoptose, liberam fragmentos proteicos na corrente sanguínea, dentre eles a CK18 (40). O estudo de Maher *et al.* (40), ao avaliar 90 pacientes, encontrou uma especificidade de 95%, porém com uma sensibilidade de 76% (o ponto de corte do nível de CK18 foi de 240 U/mL). No estudo de Cusi *et al.*(41), verificou-se, também, uma boa especificidade da CK18 para o diagnóstico da EHNA, mas a sensibilidade de 54% para o diagnóstico de EHNA e de 58% para a presença de fibrose (41). Esse biomarcador é, entretanto, pouco utilizado na prática clínica e necessita de mais estudos para definição do ponto de corte mais adequado (42).

Quanto à avaliação da fibrose hepática, podem ser empregados: métodos indiretos (os escores não invasivos), métodos de imagem e biópsia hepática. Dentre os escores não-invasivos, o *NAFLD fibrosis score* (NFS), é o mais utilizado e engloba seis variáveis (idade, IMC, hiperglicemia, contagem total de plaquetas, albumina e razão AST (aspartatoaminotransferase)/ALT). Um escore $< -1,455$ possui sensibilidade de 90% e especificidade de 60% para excluir fibrose avançada, enquanto um escore $> 0,676$ possui 67% de sensibilidade e 97% de especificidade para identificar a presença de fibrose avançada (43). O escore FIB-4 também tem sido utilizado como preditor de fibrose avançada na EHNA, esse escore inclui a avaliação da contagem total de plaquetas, idade, AST e ALT. O ponto de corte utilizado é o valor $> 3,25$. Além destes, o índice da relação AST sobre plaquetas (APRI) pode prever fibrose avançada na DHGNA. Há também, os testes patenteados que, por meio de modelos matemáticos, produzem escores preditivos de fibrose e utilizam marcadores indiretos em combinação com marcadores séricos de fibrose. Estes testes apresentam como desvantagem o custo e a indisponibilidade. São eles: Fibrometer®, FibroMax®, Hepascore® e o ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) (44).

Com relação aos métodos de imagem, a elastografia hepática transitória (*Fibroscan*®), a qual avalia a rigidez hepática através da velocidade de propagação de ondas eletromagnéticas no parênquima hepático, é um método de avaliação indireta do grau de fibrose. Segundo estudo de Tapper *et al.* (47), o ponto de corte para se considerar fibrose avançada é de 9,9 kilopascals (kPa), com sensibilidade de 95% e especificidade de 77%. Apresenta limitações nos pacientes obesos, o que não ocorre quando é realizado a elastografia por ressonância magnética (MRE). Ambos os métodos são válidos na diferenciação de graus avançados e leves de fibrose, entretanto, possuem menor acurácia na identificação de graus intermediários (45,46,47).

A biópsia hepática é o padrão áureo para o diagnóstico e para o estadiamento da DHGNA. Pode ser considerada em pacientes com SM, com níveis elevados de enzimas hepáticas (ALT/AST) por mais de três meses ou

naqueles com alto risco de EHNA ou fibrose avançada sugerida por escores como NFS ou FIB-4 ou por exames como a elastografia hepática transitória ou por ressonância magnética. Além disso, está indicada no caso de suspeita de outras doenças hepáticas coexistentes (1,48,49,50).

Na análise histopatológica, a esteatose hepática é classificada como: ausente: <5%, grau 1: 5% a 33%, grau 2: 33% a 66%, grau 3: > 66%. Para o diagnóstico de EHNA é necessário a presença de esteatose, de balonização hepatocitária e a inflamação lobular. Podem ser observadas outras características histológicas na EHNA, mas não são necessárias para o diagnóstico: inflamação portal, corpos de Mallory-Denk, corpos apoptóticos, vacuolização glicogênica nuclear, esteatose microvacuolar e megamitocôndrias. A fibrose é classificada em graus (0. sem fibrose, 1. fibrose perisinusoidal ou portal/peroportar, 2. fibrose perisinusoidal e portal/peroportar, 3. fibrose em ponte e 4. cirrose) (51)

Para avaliação semiquantitativa da atividade necroinflamatória da DHGNA utiliza-se o *NAFLD Activity Score (NAS)*, conforme ilustrado na Tabela 1. O escore NAS é calculado utilizando a soma de três parâmetros: esteatose (graus de 0 a 3), inflamação lobular (graus 0 a 3) e balonização graus (0 a 2). Os valores variam de 0 a 8, valores NAS ≥ 5 correlacionam-se com diagnóstico de EHNA (51).

Tabela 1- Definição e escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica de acordo com *NASH Clinical Research Network Scoring System*

	Definição	Escore
Esteatose		
Grau	<5%	0
	5% - 33%	1
	>33% - 66%	2
	>66%	3
Inflamação		
Inflamação lobular	Ausente	0
	< 2 focos por campo de 200x	1
	2-4 focos por campo de 200 x	2
	> 4 focos por campo de 200x	3
Lesão hepatocelular		
Balonização	Ausente	0
	Poucas células com balonização	1
	Muitas células/ balonização proeminente	2

Modificado de Kleiner *et al.*, *Hepatology* 2005 (51)

Em relação à evolução da DHGNA, Angulo *et al.* (52) demonstraram que a fibrose foi o único preditor de descompensação e morte relacionado à doença hepática.

O estudo de Wong *et al.* (53), avaliou 52 pacientes com DHGNA diagnosticada por biópsia hepática durante três anos, destes 23% progrediram de esteatose para EHNA. No estudo de McPherson *et al.* (54), dos 108 pacientes que foram submetidos à biópsia hepática para avaliação e acompanhamento da DHGNA, 24% evoluíram de esteatose para fibrose hepática. Na metanálise publicada por Singh *et al.* (55), a taxa de progressão de um estágio de fibrose foi de cerca de 7,1 anos para pacientes com EHNA e de 14,3 anos para pacientes com esteatose.

1.1.4 TRATAMENTO

O tratamento da DHGNA consiste no manejo adequado das causas associadas, DM 2, dislipidemia, obesidade, HAS, sendo primordial o controle dietético, a prática de exercícios físicos e a perda de peso (1). Conforme metanálise de Musso *et al.* (56), pacientes com perda ponderal de 5% obtiveram melhora do grau de esteatose e aqueles com perda $\geq 7\%$ do peso corporal melhoraram o escore NAS. Em estudo prospectivo realizado por Gomez-Vilar *et al.* (57), foi avaliado o efeito da mudança de estilo de vida em 293 pacientes durante 52 semanas, destes 261 foram submetidos a biópsia hepática, mostrando que, quando houve redução maior que 10% do peso corporal, houve melhora da inflamação e da fibrose.

Em relação ao tratamento farmacológico, a metformina demonstrou em vários estudos, melhora no nível das aminotransferases, porém não demonstra melhora histológica, motivo pelo qual não é indicada para o tratamento da EHNA, embora possa ser utilizada nesses pacientes para tratamento da resistência insulínica e da DM 2 (58,59,60,61). Por outro lado, a pioglitazona, medicação sensibilizadora da insulina, demonstrou redução da esteatose, da

inflamação, da balonização e do nível de aminotransferases, levando a redução do escore NAS em 73% da amostra (62). O ensaio clínico PIVENS comparou uma dose baixa de pioglitazona vs. vitamina E vs. placebo durante período de dois anos em pacientes com EHNA sem DM2. Nesse estudo, o desfecho primário era a redução do escore NAS ≥ 2 pontos, com melhora da balonização, da inflamação ou da esteatose sem haver piora do grau de fibrose hepática. A pioglitazona melhorou todas as características histológicas (exceto a fibrose) e alcançou a resolução da EHNA mais vezes que o placebo, já a vitamina E (800 UI/dia) melhorou a esteatose, a inflamação e a balonização e induziu a resolução da EHNA em 36% dos doentes contra 21% no braço placebo (63). Os efeitos colaterais da pioglitazona são: ganho ponderal, fraturas ósseas no sexo feminino e, raramente, insuficiência cardíaca congestiva (64).

A vitamina E, agente antioxidante, é associada com redução das aminotransferases, da esteatose, da inflamação e da balonização e resolução da esteatose em pacientes sem DM 2 com EHNA (65). Conforme metanálises publicadas por Sato *et al.* (66) e Xu *et al.* (67), a vitamina E está associada com a melhora do padrão da EHNA. Musso *et al.* (68), demonstra que os estudos que embasam o uso da vitamina E são heterogêneos, devido a associação com uso de outras medicações, doses e formulações distintas, além de não possuírem os mesmos critérios de inclusão. A vitamina E tem como efeitos adversos o aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, do câncer de próstata, e em um estudo, aumento da mortalidade global (69,70,71).

A liraglutida, análogo do peptídeo glucagon símile humano (GLP-1), está sendo avaliada como uma possibilidade terapêutica para DHGNA e EHNA (72,73). Em estudo de fase II, foi demonstrada resolução da EHNA e menor progressão da fibrose quando a liraglutida foi utilizada por 48 semanas (74). Os efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais como: hipoglicemia, náuseas, vômitos e diarreia (74,1).

A cirurgia bariátrica, quando realizada nos pacientes com EHNA, está associada à melhora da DHGNA. Lassailly *et al.*, (75) avaliaram prospectivamente 109 pacientes com EHNA no momento da cirurgia bariátrica e realizaram biópsias de acompanhamento 1 ano após; 85% dos pacientes obtiveram resolução da EHNA e 33% melhora da fibrose. Em recente metanálise de Lee *et al.* (76), a cirurgia bariátrica resolveu a esteatose em 66% dos casos, a inflamação em 50%, a balonização hepatocitária em 76% e a fibrose em 40 %.

A terapêutica farmacológica pode ser indicada não só para a EHNA progressiva (fibrose F2 ou mais), mas também para àqueles com EHNA e fibrose em estágio inicial e com risco aumentado de progressão da fibrose (idade >50 anos, DM 2, SM) (64).

1.2. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

1.2.1 DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença respiratória caracterizada por episódios recorrentes de apneia e de hipopneia, que podem ser acompanhados ou não, por colapso parcial ou completo das vias aéreas superiores durante o sono, resultando na cessação ou na redução do fluxo de ar. Ocorre como consequência do relaxamento dos músculos durante o sono, por um período maior ou igual a dez segundos, levando à hipoxemia, à ativação do sistema simpático e à ativação de processos inflamatórios (77,78).

AOS é uma condição comum que afeta 2% a 4% da população e 35-45% de indivíduos obesos. Entre os indivíduos obesos, a prevalência nos homens é de 42-48% e nas mulheres é de 8-38%. Essa diferença entre os sexos, ocorre provavelmente, devido ao perfil hormonal, à distribuição da gordura corporal e à diferença anatômica das vias aéreas superiores (77).

Os sintomas incluem ronco alto, despertares noturnos frequentes, sonolência diurna excessiva, comprometimento da memória e da capacidade de aprendizagem, fadiga, distúrbio do humor e cefaleia matinal (79,80,81,82).

Os diagnósticos diferenciais da AOS incluem a apneia central do sono (ACS) e a síndrome da hipoventilação. A ACS é definida pela cessação recorrente do fluxo de ar de origem central, por um período de pelo menos 10 segundos e redução simultânea dos esforços respiratórios que ocorrem de modo intermitente ou em padrão cíclico durante o sono. A ACS inclui ACS primária, ACS secundária ao padrão respiratório Cheyne-Stokes, ACS relacionada a patologias que acometem o tronco cerebral, relacionada à altitude e também secundária ao uso de medicações (como exemplo os opióides). A síndrome da hipoventilação é caracterizada pela $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$, hipoventilação diurna ($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$), obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e distúrbios respiratórios do sono. Em cerca de 90% dos casos é concomitante a AOS (83).

Apneia é definida pela redução do fluxo de ar $\geq 90\%$ em relação ao valor basal em um período de tempo ≥ 10 segundos. Hipopneia é a redução do fluxo de ar $\geq 50\%$, por um tempo ≥ 10 segundos, resultando em dessaturação de oxigênio de pelo menos 4%. A classificação da gravidade da AOS é feita de acordo com o índice de apneia / hipopneia (IAH) em cada hora de sono. O índice de dessaturação de oxigênio é definido pelo número de episódios com dessaturação de oxigênio $\geq 4\%$ em cada hora do tempo total de sono. Nos indivíduos normais, a pontuação IAH está abaixo de 5. Pacientes com apneia do sono e níveis de IAH entre 5-14, 15-29 e maior ou igual a 30 são categorizados como graus leve, moderado e grave respectivamente (84,85).

Evidências crescentes apontam que a AOS predispõe os indivíduos para o desenvolvimento de SM, DM 2 e doença cardiovascular (86). A interação fisiopatológica entre AOS e as doenças cardiovasculares é complexa e compreende fatores humorais, mecânicos, hemodinâmicos, neurais e o ritmo circadiano. O estresse oxidativo e a disfunção endotelial são os principais mecanismos (87,88,89).

Estudos sugerem que a HCl, decorrente da AOS, pode levar ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, estresse oxidativo, desregulação metabólica e resistência insulínica evidenciando a correlação de fatores entre AOS e DHGNA (90,91,92).

Savransky *et al.* (93) demonstrou que o HCl induz hiperglicemia e peroxidação lipídica hepática, além de aumentar a atividade do fator nuclear kappa B (NF- κ B), um regulador de resposta inflamatória. A hipóxia, por si só, pode regular a expressão de genes lipogênicos, reduzir genes envolvidos no metabolismo lipídico e promover, desta forma, acúmulo de triglicerídeos hepáticos, necroinflamação e fibrose e, portanto, também estar relacionada com a progressão da DHGNA (94).

Na avaliação clínica dos pacientes com sintomas sugestivos de AOS, diversas escalas e questionários são utilizados para fins de diagnóstico e triagem. O questionário de *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), validado para o português em 2009, fornece uma combinação de informação quantitativa e qualitativa do sono no último mês, envolve a aplicação de 19 questões auto-administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica. As 19 questões são agrupadas em 7 componentes com pesos distribuídos de 0 a 3. Estes componentes do PSQI são: qualidade subjetiva do sono, a latência do sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações destes componentes são somadas para produzirem escore global que varia de 0 a 21, sendo a pontuação acima de 10 sugestiva de qualidade ruim do sono (95).

Além da escala de Pittsburgh há outras escalas utilizadas como a de Epworth, também validada para o português em 2009, que avalia a sonolência diurna excessiva em situações diárias (96,97,98,99). Além destes, o questionário de Berlim, validado para o português por Vaz e colaboradores em 2011, é uma das ferramentas utilizadas no rastreamento dos pacientes com AOS (100). Entretanto, o estudo Ulasli *et al.*, com número significativo de pacientes (n=1450), demonstrou que a especificidade do questionário de

Berlim foi de apenas 44% e a sensibilidade de 73%, concluindo, desta forma, que este não é um bom preditor de AOS (101).

1.2.2 DIAGNÓSTICO

A polissonografia é o padrão áureo para diagnosticar a doença. Há quatro modalidades de monitorização do sono: Tipo I ou assistida em laboratório com mais de sete canais de monitorização, Tipo II ou não assistida com mais de 7 canais de monitorização, Tipo III com a monitorização entre 4 e 7 canais e a tipo IV com a monitorização com 1 ou 2 canais, sendo um deles a oximetria. O exame tipo I consiste na avaliação de no mínimo 7 canais de captação de variáveis fisiológicas incluindo eletroencefalograma, eletromiograma (mentoniano e tibial), eletrooculograma, fluxo aéreo, esforço respiratório, saturação do oxigênio, eletrocardiograma, posição corporal e ronco. É realizada em laboratório de sono, assistida por técnico de polissonografia com no mínimo de 6 horas de monitorização, sendo os dados interpretados por um médico habilitado. A monitorização portátil Tipo II contempla no mínimo 7 canais de captação incluindo, eletroencefalograma, eletromiograma mentoniano, eletrooculograma, fluxo aéreo, esforço respiratório, frequência cardíaca e saturação do oxigênio. Permite a identificação das diferentes fases do sono e os cálculos de IA/H/hora sono; como limitação, há a necessidade do deslocamento do técnico até a residência do paciente tanto para montagem, como para o recolhimento no dia seguinte. Estima-se que tenha sensibilidade de 70% e especificidade de 91%. A monitorização portátil Tipo III (cardiorrespiratória), capta entre 4 e 7 canais incluindo a saturação do oxigênio, fluxo aéreo, esforço respiratório e frequência cardíaca. Essa modalidade não avalia as fases do sono e não diferencia se os eventos ocorrem na vigília ou durante o sono. Além disso, analisa somente os eventos respiratórios, não permitindo diagnóstico de outros eventos, como o movimento de membros inferiores. Alguns equipamentos permitem a montagem pelo próprio paciente em casa sem a necessidade do deslocamento do técnico. A monitorização Tipo IV capta de 1 a 2 canais sendo um deles

obrigatoriamente a oximetria; não avalia as fases do sono e não diferencia os tipos de apneia, mas evidencia as dessaturações. A indicação das monitorizações tipo III e IV ainda estão restritas a pacientes com alta probabilidade de AOS investigados a partir de anamnese, questionários e exame físico. Se estes tipos de monitorizações não diagnosticarem AOS, fica indicado realização da monitorização tipo I ou II para se descartar um falso negativo (84).

A polissonografia do tipo *split-night* consiste, em uma mesma noite, de um registro inicial para o diagnóstico de AOS seguido de titulação da pressão positiva de via aérea. Esse exame é uma alternativa para casos graves de AOS e não se recomenda sua utilização de rotina. A grande limitação da polissonografia do tipo *split-night* é a possibilidade do ajuste incorreto do nível pressórico ideal, pois metade da noite pode ser insuficiente para titular adequadamente a pressão durante o sono REM e em posição supina. Além disso, considerando que o sono REM predomina na segunda metade da noite, os eventos respiratórios associados a ele podem não ser identificados adequadamente quando se faz o registro parcial (102).

1.2.3 TRATAMENTO

O tratamento da AOS é realizado principalmente com uso de CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), aparelho que gera e direciona um fluxo de ar contínuo por meio de um tubo flexível para uma máscara nasal ou nasobucal firmemente aderida à face do indivíduo. Quando a pressão positiva passa através das narinas ocorre a dilatação de todo o trajeto das vias aéreas superiores. Os benefícios do uso de CPAP estão relacionados à eliminação das apneias, ao aumento da saturação da oxi-hemoglobina e à diminuição dos despertares noturnos relacionados aos eventos respiratórios. Conseqüentemente, ocorre uma redução da sonolência diurna excessiva e melhora das funções neuropsíquicas, dos sintomas depressivos e da qualidade de vida (103).

Além disso, deve se atentar para mudança de medidas comportamentais como suspensão da ingestão de bebidas alcoólicas e do uso de certas drogas como benzodiazepínicos, barbitúricos e narcóticos, além da perda de peso (104).

1.2.3. ASSOCIAÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

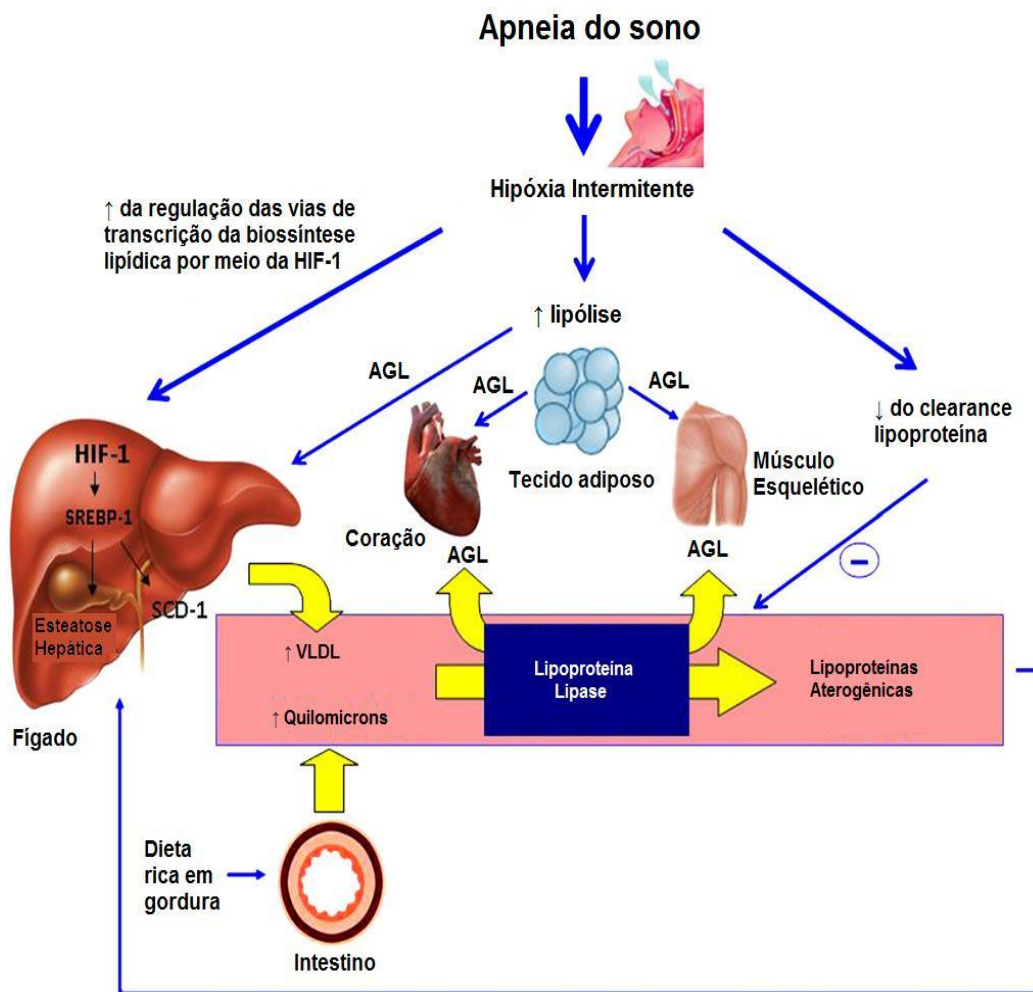
Conforme descrito anteriormente a AOS causa acúmulo de ácidos graxos no fígado e leva à inflamação, como resultado da hipóxia crônica recorrente, da resistência insulínica, do estresse oxidativo e do acúmulo de adipocinas (105,106).

A associação independente da AOS com a resistência insulínica é alvo de pesquisa em estudos experimentais e em humanos tornando evidente que a HCl, a redução da duração do sono, bem como a fragmentação do sono, como ocorre nos pacientes com AOS, acarreta alterações no metabolismo da glicose. A HCl gera um desequilíbrio entre os agentes oxidantes e antioxidantes o que pode levar a formação de espécies reativas de oxigênio, lipoperoxidação e dano hepático, conforme ilustrado na figura 1 (107).

Conforme estudo experimental de Savransky *et al.* (93), a HCl foi associada à esteatose e à inflamação, na ausência de obesidade, sugerindo que a AOS pode causar DHGNA. O primeiro caso de EHNA grave com inflamação intralobular e periportal, balonização hepatocitária e fibrose em um paciente com síndrome da hipoventilação do obeso foi publicado em 2002, desde então estudos examinam a relação entre AOS e os achados histopatológicos (108). No estudo de Tanne *et al.*, (87) avaliando inicialmente 163 pacientes, foi indicada biopsia hepática devido a elevação das aminotransferases em 18 pacientes, destes, 9 apresentaram AOS severa (AOS > 50/h), esteatose acentuada, inflamação e fibrose. Mishra *et al.* (108),

avaliaram 101 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, demonstrando que a AOS foi fator de risco para a progressão da DHGNA para EHNA. Polotsky *et al.* (89), avaliaram 90 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, todos realizaram polissonografia e 20 pacientes realizaram biopsia hepática, destes 81,1% apresentaram AOS, além disso a inflamação lobular, a balonização hepatocitária e a fibrose foram associadas com a dessaturação grave de oxihemoglobina.

Figura 1. Alterações das vias do metabolismo lipídico induzido pela hipóxia crônica intermitente



AGL (ácidos graxos livres) HIF-1 (fator indutor hipoxia), SREBP 1c (proteína 1c ligadora do elemento regulatório de estero), VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), SCD-1 (esteril-CoA dessaturase)

FONTE: Modificado de Drager LF *et al*, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010.

2. JUSTIFICATIVA

O crescente aumento da prevalência mundial da DHGNA evidencia a necessidade de ampliar o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos em sua patogênese. Além da DHGNA descrita como manifestação hepática da SM, atualmente a AOS vem sendo avaliada como fator associado à progressão da doença hepática.

Nossa hipótese é de que a AOS está relacionada a pior evolução da DGHNA. O conhecimento da associação entre essas duas doenças pode ampliar o espectro terapêutico da EHNA.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

- Documentar a associação entre a AOS e a gravidade da DHGNA;

3.2 Objetivos secundários:

- Avaliar a associação entre a AOS e o grau da esteatose hepática e da esteato-hepatite;
- Avaliar a associação entre os parâmetros da polissonografia com a gravidade e/ou presença da esteato-hepatite;

4. REFERÊNCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease - Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. Hepatology* 2018, 67 (1): 328-357.
2. Perumpai BJ, Khan AL, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017 23(47): 8263-8276.
3. Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, Acibucu F, Dogan OM, Yonem O and Yilmaz A. Association between nocturnal hypoxia and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2015; 15(11): e32655.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.*2002; 346(16): 1221-1231.
5. Milic S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis.* 2012; 30(2):158-162.
6. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
7. Vigitel Brasil 2016- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/marco/02/vigitel-brasil-2016>).
8. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.

9. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: A tale of “second hit”. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8): 1158-1165.
10. Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development *J.Gastroenterology* 2016; 7(2): 211-217.
11. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
12. Mirrakhimov, AE, Polotsky VY. *Front Neurol* 2012; 3:149.
13. Samuel, V.T., Liu, Z.X., Qu, X., Elder, B.D., Bilz, S., Befroy, D. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Biol.Chem* 2004; 279: 32345-32353.
14. Savage D.B, Petersen K.F, Shulman G.I. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol.Rev.* 2007; 87: 507-520.
15. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455.
16. Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(2): 211-217.
17. Buzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65(8): 1038-1048.
18. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sic* 2013; 14 (10): 20704-20728.
19. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 (1): 55-65.
20. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
21. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1209-1217.

22. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Pigué AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 75-81.
23. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 947-954.
24. Hsieh SD, Muto T, Murase T, Tsuji H, Arase Y. Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men. *Intern Med* 2011; 50: 2499-2502.
25. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427- 433.
26. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, Lee EH, Woo EJ, Kim NH, Shin H, Ryu S. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol* 2013; 59: 351-357.
27. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1340-1347.
28. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350.
29. Wong VW, Adams LA, de Lédighen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(8): 461- 478.
30. Kapil, S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, Ray P, Dhiman RK, Chawla Y. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Hepatol* 2016; 31: 213- 221.
31. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo - Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Cales P, Diehl AM .

The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-775.

32. Loomba, R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut microbiome- based metagenomic signature for non- invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.* 2017; 25: 1054-1062.
33. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review. *JAMA* 2015; 313(22): 2263-2273.
34. Sheng X, Che H, Ji Q, Yang F, Lv J, Wang Y, Xian H, Wang L. The Relationship Between Liver Enzymes and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Horm Metab Res.* 2018, 50 (5): 397-402.
35. Tovo C, Mattos AZ, Coral GP, Branco FS, Suwa E, Mattos AA. Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: focus on liver scintigraphy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(15): 4432- 4439.
36. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51: 1061-1067.
37. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-637.
38. De Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, de Freitas LA, Rios A, Alves E. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1415-1418.
39. Reeder SB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance. *J Magn Reson Imaging* 2012; 34(4):1-38.
40. Maher MM, Ibrahim WA, Saleh SA, Shash L, Abou Gabal H, Tarif M, et al. Cytokeratin 18 as a non invasive marker in diagnosis of NASH and its

usefulness in correlation with disease severity in Egyptian patients. *Egypt J Med Hum Genet.* 2015; 16(1): 41- 46.

41. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60(1):167-174.
42. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35(1): 32-41.
43. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, Seto S, Maeumera K, Akahoshi M. Fatty liver incidence and predictive variables. *Hypertens Res* 2010; 33: 638-643.
44. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016 61:1356-1364.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol.* 2010; 24(11): 661-670.
46. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, Bass NM. Association between diabetes, family history of diabetes and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012; 56(3): 943-951.
47. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 677- 684.
48. Nouredin M, Yates KP, Vaughn IA, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, McCullough A, Merriman R, Hameed B, Doo E, Kleiner DE, Behling C, Loomba R; NASH CRN. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* 2013; 58: 1644-1654.
49. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.

50. Perumpai B.J, Khan M.A, Yoo E. R, Cholankeril G, Kim.D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(47): 8263-8276.
51. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cumimings OW, Ferrel LD, Liu YA, Toberson MS, Unalp-Arida A, Yed M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6):1313-1331.
52. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafflidadottir S, Bendtsen. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149:389-397.
53. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 969-974.
54. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 1148-1155.
55. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* ; 2015; 13(4): 643-654.
56. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.
57. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149 (2): 367-378.

58. Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Gastroenterol* 2009; 2:157-163.
59. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K, Haaland T, Løberg EM, Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:853-860.
60. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumburu KT, Bhadada S, Bhansali A. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann. Hepatol* 2007; 6:222-226.
61. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1:57-64.
62. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307.
63. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685.
64. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, Tilg H, Roden M, Panel Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Schick F, Vettor R, Frühbeck G, Vliegen LM. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016; (64): 1388-1402.
65. Arun J. Sanyal, Chalasani N, Lavine JE, Tonascia J. Pioglitazone, Vitamin E or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675-1785.

66. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; 31(7-8): 923-930.
67. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:3924-3934.
68. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1):79-104.
69. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-857.
70. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c5702.
71. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306:1549-1556.
72. Eguchi Y¹, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients(LEAN-J). *Hepatol Res* 2015; 45: 269-278.
73. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2707- 2709.

74. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679-690
75. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379-388.
76. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, Anvari M, Hong D. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(6):1040-1060.
77. Chen X, Lin X, Chen LD, Lin QC, Chen, GP, Yu YH, Huang JC, Zhao JM. Obstructive slepp apnea is associated with fatty liver index, the index of nonalcoholic fatty liver diasease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; 28: 650-655.
78. Modena, D.A.O, Cazoo E, Candido, E. C, Baltieri, L, Silveira, L. J. B, Almeida, A. M, N, Gobato, E. C. Ostructive sleep apnea syndrome among obese individuals: A cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras* 2017; 63(10): 862-868.
79. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(1): 93-100.
80. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31(8): 1071-1078.
81. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22(5): 667-689.

82. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(7): 610-616.
83. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and Management of Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 218-225.
84. Kapur VK; Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(3): 479-504.
85. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32 (2): 150-157.
86. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387-1392.
87. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, Lebeau B, Poupon R, Serfaty L. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005; 41: 1290-1296.
88. Jouët P, Sabaté JM, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, Harnois F, Coffin B. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: a prospective study. *Obes. Surg* 2007; 17: 478-485.
89. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, Steele KE, Schweitzer MA, Clark JM, Torbenson MS, Schwartz AR. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am.J.Respir. Crit.Care Med* 2009; 179: 228-234.
90. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28 (2): 87-91.

91. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 12 (17): 2660-2667.
92. K. Christou, N. Markoulis, A. N. Moulas, C. Pastaka, and K. I. Gourgoulianis, Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003; 7 (3): 105-110.
93. Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, Toberson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology* 2007; 45 (4): 1007-1013.
94. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R, Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14 (5): 417- 431.
95. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011; 12(1): 70-75.
96. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Med* 199; 14: 540-545.
97. Boari L, Cavalcanti CM, Bannwart SRFD, et al. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70 (6): 752-756.
98. Johns MW. Daytime Sleepiness, Snoring and Obstructive Sleep Apnea: The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103(1):30- 6.
99. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns M. Validação da Escala de Sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(9): 877-883.
100. Vaz P, Drummond M, Mota PC, et al. Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17(2): 59-65.

101. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, Unlu M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014; 8(3): 292-6.
102. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28(4): 499-521.
103. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29(3): 375-380.
104. Bittencourt LR, editor. Diagnóstico e tratamento da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono - Guia Prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2008.
105. Piguet AC, Stroka D, Zimmermann A, Dufour JF. Hypoxia aggravates non-alcoholic steatohepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. *Clin Sci* 2010; 118(6): 401-410.
106. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013; 591:1179–1193.
107. Yu JH, Ahn AH, Yoo HJ, Seo JÁ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Shin C, Kim NH. Obstructive sleep apnea with excessive daytime sleepiness is associated with non-alcoholic fatty liver disease regardless of visceral fat. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 846-855.
108. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 1080-1086.

5. ARTIGO

Associação entre a apneia obstrutiva do sono e a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica

Elaborado de acordo com as normas da revista *European Respiratory Journal*

Graciela Konngen Krolow¹, Eduardo Garcia², Fabiola Schoor², Fernanda Schild
Branco de Araujo², Gabriela Perdomo Coral¹

1. Programa de Pós- Graduação em Hepatologia, Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Rio Grande do Sul, Brasil.

2. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Rio
Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência:

Graciela Konsgen Krolow, Avenida General Barreto Viana, 1065, apto 704.

Porto Alegre, Rio Grande do Sul. CEP 91330-630. gracielakk@hotmail.com

Introdução:

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é, atualmente, uma das causas mais frequentes de doença hepática crônica. A prevalência estimada da esteatose hepática no mundo é de cerca de 25% e nos pacientes obesos entre 57% a 74% ^(1,2,3). O aumento da prevalência da DHGNA é observado concomitante aos seus fatores de risco associados, tais como diabetes mellitus tipo II (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e dislipidemia ⁽⁴⁾.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença respiratória caracterizada por episódios recorrentes de apneia e hipopneia, sendo uma condição comum que afeta 2% a 4% da população e 35-45% dos indivíduos obesos ⁽⁵⁾.

Evidências sugerem que a hipóxia crônica intermitente (HCI), decorrente da AOS contribua com a patogênese e a gravidade da DHGNA, levando ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, estresse oxidativo, disfunção metabólica e resistência insulínica ^(6,7,8).

O objetivo do presente estudo é avaliar a correlação da AOS com a gravidade da DHGNA, em pacientes submetidos à biópsia hepática.

Pacientes e métodos:

O presente estudo tem delineamento prospectivo e a amostra foi obtida por conveniência. Os pacientes foram recrutados do ambulatório de nutrição em Hepatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), no período de abril de 2017 a abril de 2018.

Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com IMC igual ou acima de 25, que apresentassem pelo menos um dos critérios da síndrome metabólica (SM): 1) HAS (pressão arterial sistólica acima de 130mmHg /ou pressão diastólica acima de 85mmHg), 2) obesidade (IMC acima de 30kg/m² ou circunferência da cintura abdominal superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem); 3) glicemia alterada (\geq 100mg/dL) ou DM 2, 4) triglicerídeos igual ou superior a 150 ou 5) lipoproteína de baixa densidade (HDL) inferior a 40 em homens e 50 em mulheres) de acordo com ATP III (*Adult Treatment Panel III*) ⁽⁹⁾. Além disso, os pacientes deveriam ter escore *NAFLD fibrosis score* intermediário ou significativo, ter sido submetidos a biópsia hepática percutânea, exceto para aqueles com diagnóstico clínico, ecográfico ou endoscópico de cirrose e realização de polissonografia.

Foram excluídos os pacientes com: hepatite viral B ou C, hepatite auto-imune, doença de Wilson, hemocromatose, colangite biliar primária, cirrose biliar secundária ou colangite esclerosante primária, uso de drogas hepatotóxicas ou provavelmente causadoras de esteatose (corticoides, quimioterápicos, dentre outras) e consumo de álcool acima de 30g/dia para homens e 20g/dia para mulheres.

Dados clínicos e antropométricos de todos os pacientes foram coletados. O IMC foi calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado (kg/m²). Foram avaliadas as medicações de uso crônico e a presença de comorbidades como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou outras doenças cardíacas ou pulmonares. Além disso, foi avaliada a presença de tabagismo.

Foram realizados exames laboratoriais de cada paciente, dentre eles a dosagem de aminotransferases (alanino aminotransferase – ALT e aspartato aminotransferase – AST), a contagem total de plaquetas, o tempo de protrombina (TP), a albumina, as bilirubinas total e frações, o colesterol total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL), a lipoproteína de alta densidade (HDL), os triglicerídeos, a glicemia de jejum, a gamaglutamiltransferase (GGT), a proteína C reativa (PCR) a fosfatase alcalina (FA), a ferritina e a gasometria arterial. A resistência insulínica foi estimada pelo índice HOMA-IR (*homeostasis*

model assessment) através do cálculo: glicemia jejum (mmol/L) x insulina (1mU/L) / 22.5 ⁽¹³⁾.

A biópsia hepática foi guiada por ecografia e utilizada agulha Trucut 18G, os espécimes foram corados pelas técnicas HE (hematoxilina/eosina) e tricômico de Masson para avaliação da fibrose. A esteatose foi considerada presente quando maior que 5%. A presença de 5% a 33% foi considerada esteatose leve, entre 33% a 66% moderada e mais de 66% acentuada. Para diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) foi necessária presença de esteatose associada à balonização hepatocitária e à infiltração inflamatória. A fibrose foi classificada como estágio 1a (fibrose sinusoidal discreta), 1b (fibrose sinusoidal moderada), 1c (fibrose portal), 2 (fibrose perisinusoidal associada a periportal), 3 (fibrose septal) e 4 (cirrose) ⁽¹⁰⁾. Para análise estatística, o grau de fibrose foi classificado como leve (graus 1a, 1b ou 1c) ou moderado à acentuado (graus 2, 3 ou 4). Todas as biópsias foram analisadas por um único patologista especializado em patologia hepática e “cegado” em relação às informações clínicas.

Todos os pacientes foram avaliados anteriormente à realização da polissonografia com questionário da qualidade do sono de Pittsburgh (validado para o português do Brasil em 2008). O questionário avalia sete componentes do sono: qualidade subjetiva, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos e disfunção diária. Para cada componente o escore pode variar de 0 a 3, com escore máximo de 21 pontos, pontuações acima de 5 indicam má qualidade do sono ⁽¹¹⁾.

A polissonografia foi realizada com aparelho portátil de sono StarDust II (Respironics, MNc, Murrysville, PA) o qual apresenta os seguintes canais: fluxo de ar, detecção de movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca. Todos os exames de polissonografia foram realizados no laboratório do sono da ISCMPA e interpretados por um único médico.

A AOS foi categorizada em três grupos: leve quando o índice apneia/hipopneia (IAH) situava-se entre 5-14 eventos/hora, moderada entre 15-29 eventos/hora e grave quando superior a 30 eventos/hora. Foram avaliadas

ainda as saturações periféricas mínimas e médias, além do índice de dessaturação oxigênio, tempo saturação menor que 90% e o tempo de cama em minutos. Para fins de análise estatística, os pacientes foram agrupados em dois grupos: grupo 1 (sem apneia ou com apneia leve) e grupo 2 (com apneia moderada ou grave) ⁽¹²⁾.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado (TCLE), e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ISCMPA (n° 1971.946) em 20/03/2017.