



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**COMPORTAMENTOS DE MOVIMENTO EM ADULTOS
BRASILEIROS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA**

DANILO DE PAULA SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, maio de 2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

COMPORTAMENTOS DE MOVIMENTO EM ADULTOS

BRASILEIROS E SUA

ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA

Danilo de Paula Santos

Orientadora: Prof.Dra. Maria Inês Schmidt

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

CIP - Catalogação na Publicação

de Paula Santos, Danilo
COMPORTAMENTOS DE MOVIMENTO EM ADULTOS BRASILEIROS
E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA /
Danilo de Paula Santos. -- 2023.
217 f.
Orientadora: Maria Inês Schmidt.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2023.

1. Atividade física. 2. Comportamento sedentário.
3. Sono. 4. Epidemiologia. 5. Fígado Gorduroso. I.
Schmidt, Maria Inês, orient. II. Título.

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

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Renata Moraes Bielemann, Programa de Pós-Graduação em
Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil

Doutor Natan Feter, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Professor Doutor Bruce Bartholow Duncan, Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Edna e Cláudio. Por cada oportunidade gerada ao longo da minha formação, e pelo incentivo incessante à curiosidade. Pelos exemplos de integridade e compromisso, pela compreensão acima de qualquer limite e pelo amor incondicional. Amo vocês

Ao meu irmão, Gustavo. Sua leveza e excelência ao desenvolver sua vida me inspiram. Obrigado por todas as conversas, pelo compartilhamento de angústias, pelas ricas discussões e pelo amor que entrega em cada atividade e interação. Estarei sempre contigo.

Aos meus avós, Luísa, Isaltina, Jesulino e João. Por serem exemplo de dedicação à família independente das condições adversas. Por cada pequeno gesto de cuidado e pelas histórias e causos de épocas passadas. Sei do orgulho de cada um de vocês ao ver minhas conquistas, ainda que alguns as observem de outro plano. Cada passo da minha caminhada é dedicado a vocês.

Aos meus amigos, cujo apoio foi essencial na caminhada da pós-graduação. Vocês que me ouviram inúmeras vezes nos momentos de dúvida e insegurança, e que, apesar disso, não me deixaram titubear nos momentos mais críticos.

À professora Maria Inês Schmidt, meu maior exemplo profissional. Obrigado por cada minuto dedicado à minha orientação, por cada comentário e cada conversa. Principalmente, obrigado por acreditar em mim e me apoiar no longo e rochoso processo de desenvolvimento científico. A epidemiologia definitivamente é um campo melhor com a sua participação.

Aos colegas do ELSA-Brasil e a cada participante voluntário deste excepcional estudo brasileiro, a prova de que é possível realizar pesquisa de ponta no país a despeito de ventos contrários, meu muito obrigado.

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIACÕES.....	9
RESUMO.....	12
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1. <i>COMPORTAMENTOS DE MOVIMENTO.....</i>	<i>22</i>
2.1.1. Atividade física.....	22
2.1.2. Comportamento sedentário	35
2.1.3. Sono	36
2.2. <i>DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA.....</i>	<i>38</i>
2.2.1. Definição	38
2.2.2. Epidemiologia.....	44
2.2.3. Fisiopatologia	45
2.2.4. Associação comportamentos de movimento e DHG.....	46
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	53
3.1. <i>JUSTIFICATIVA.....</i>	<i>53</i>
3.2. <i>Diagrama ilustrativo para a associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa.....</i>	<i>54</i>
3.1. <i>OBJETIVO GERAL.....</i>	<i>56</i>
3.2. <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	<i>56</i>

3.3.	<i>HIPÓTESES</i>	57
4.	MÉTODOS	58
4.1.	<i>DESENHO DE ESTUDO E AMOSTRA</i>	58
4.2.	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</i>	59
4.3.	<i>AFERIÇÃO DAS EXPOSIÇÕES</i>	60
4.3.1.	Comportamentos de movimento.....	60
4.3.2.	Acelerometria	60
4.4.	<i>AFERIÇÃO DOS DESFECHOS</i>	67
4.4.1.	Inatividade física.....	67
4.4.2.	Doença hepática gordurosa.....	67
4.5.	<i>AFERIÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS</i>	68
4.5.1.	Sociodemográficas.....	68
4.5.2.	Hábitos de vida	68
4.5.3.	Antropometria.....	70
4.5.4.	História médica progressa e comorbidades	70
4.5.5.	Laboratoriais	71
4.6.	<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	72
4.6.1.	Limitações dos modelos lineares para o estudo de comportamentos de movimento 72	
4.6.2.	Análise de dados composicionais e modelos de substituição isotemporal	75
4.6.3.	Artigo 1.....	77
4.6.4.	Artigo 2.....	79
4.7.	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	88

ARTIGO 1.....	89
ARTIGO 2.....	95
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
6.1. <i>Conclusões e implicações</i>	<i>127</i>
6.2. <i>Recomendações.....</i>	<i>130</i>
6.3. <i>Considerações finais.....</i>	<i>131</i>
ANEXOS.....	133

SIGLAS E ABREVIACOES

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AF	Atividade física
AFMV	Atividade física moderada a vigorosa
ALT	Alanina transaminase
APS	Atenção primária  saúde
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	<i>Adult treatment panel</i>
AUC	Area sob a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Carcinoma
DAC	Doença arterial coronariana
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DATASUS	Departamento de informática do Sistema nico de Saúde do Brasil
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DEH	Doença esteatótica hepática
DHG	Doença hepática gordurosa
DM	Diabetes mellitus
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
Es	Especificidade
FLI	<i>Fatty Liver Index</i>
G2h	Glicemia de 2 horas após teste de tolerância  glicose de 75 gramas
GJ	Glicemia de jejum
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
HAS	Hipertensão arterial sistmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis assessment model - insulin resistance</i>

HSI	<i>Hepatic steatosis Index</i>
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IIQ	Intervalo interequatis
ILR	<i>Isometric Log-ratio</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
JCDCG	<i>Joint Committee for Developing Chinese Guidelines</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MAFLD	<i>Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>
MASLD	<i>Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i>
MET	<i>Metabolic equivalents of task</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
NAFLD-LFS	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease liver fat score</i>
NASH	<i>Non-alcoholic steatohepatitis</i>
NCD-RisC	<i>Noncommunicable Chronic Diseases Risk Factor Collaboration</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NF	Não fornecido
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PNAD	Pesquisa Nacional Por Amostra de Domicílios
PNS	Pesquisa Nacional em Saúde
Rcq	Razão cintura/quadril
<i>RISKESDAS</i>	<i>Indonesian Riset Kesehatan Dasar National Health Surveillance</i>
ROC	Receiver operator characteristic
RP	Razão de prevalências
RR	Risco relativo
SD	Desvio padrão
Se	Sensibilidade
Sigla	Nome
SM	Síndrome metabólica

USD	Dólares internacionais
VGITEL	Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
YLL	<i>Years of life lost</i>
γ -GT	Gama glutamil transferase

RESUMO

Objetivos Qual a distribuição dos comportamentos de movimento e da inatividade física em adultos e idosos brasileiros? Esta distribuição está associada à prevalência de doença hepática gordurosa? Esta tese descreve, em adultos e idosos no estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 1- a distribuição do tempo nos comportamentos de movimento nas 24 horas e níveis de atividade física geral conforme idade e sexo; a prevalência de inatividade física avaliada objetivamente além de sua associação com fatores sociodemográficos; 2- avalia a relação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa individualmente e em conjunto; investiga se estas associações sofrem modificação de efeito conforme idade, sexo, e duração do sono em adultos e idosos no estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

Métodos Foram utilizados dados da onda 3 do ELSA-Brasil (2017-2019), uma coorte ocupacional que avalia periodicamente funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa em seis capitais brasileiras. Os participantes utilizaram um acelerômetro Actigraph wGT3X-BT na cintura por 7 dias e preencheram um diário de sono. Foram analisados dados de participantes elegíveis que obtiveram dados válidos de acelerometria, com informações completas de variáveis de ajuste e para adjudicação dos desfechos. A partir da acelerometria e dados do diário de sono, descreveu-se o volume médio de aceleração e a duração média dos comportamentos de movimento (atividade física moderada e vigorosa - AFMV, atividade física leve - AFL, comportamento sedentário - CS e sono) conforme idade e sexo. Estimou-se também a prevalência de inatividade física (<150 minutos semanais de AFMV) conforme idade, sexo e fatores sociodemográficos (escolaridade, renda, raça/cor e status de aposentadoria) e foram calculadas razões de prevalência (RP) com modelos de Poisson. Para o estudo da associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa foram identificados casos

prevalentes de esteatose hepática com o *Fatty Liver Index*, com valores ≥ 60 . Os participantes foram avaliados para presença de diabetes do tipo 2, sobrepeso e disfunções metabólicas, e classificados conforme presença de Doença esteatótica hepática associada a disfunção metabólica (em inglês, MASLD). Foram utilizados modelos de Poisson robustos restritos para estimar razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança de 95% (IC95%), além de *splines* cúbicos restritos para avaliação forma funcional da relação entre comportamentos de movimento e presença de DHG. Para avaliação de possíveis efeitos de substituições entre comportamentos foi utilizada transformação composicional e predição isotemporal. Os resultados foram estratificados por adesão às recomendações de sono (<7 horas e mais ≥ 7 horas por dia) e foi avaliada interação com idade e sexo.

Resultados 9578 participantes apresentaram dados de acelerometria válidos, exclusões foram realizadas conforme ausência de covariáveis. No estudo 1 a amostra foi de 9279 participantes. A atividade geral foi mais alta em homens (11.82 mili-g, IC 95% 11.7; 11.93) do que em mulheres (10.69 mg, IC 95% 10.6; 10.77) e reduziu com a idade – mulheres (-0.12mg/ano, IC 95% -0.13; -0.11) e homens (-0.16 mg/ano, IC 95% -0.17; -0.14). A distribuição do tempo nos comportamentos de movimento variou com o sexo e idade. No geral 14.4% (IC 95% 13.7; 15.1) dos participantes eram inativos, com prevalência mais alta entre mulheres (16.4%, IC 95% 15.4; 17.4 X 12.2%, IC 95% 11; 13). A prevalência foi mais elevada entre os mais velhos, sem diferenças entre os sexos a partir de idade ≥ 80 anos. A aposentadoria associou-se a prevalência aumentada de inatividade – mulheres (RP 1.64 IC95% 1.38; 1.96) homens (RP 1.55 IC95% 1.21; 1.97). No estudo 2 foram analisados dados de 8569 participantes, dos quais 3764 (43.9%) tinham DEH. Maior atividade física geral se associou a menor prevalência de DEH, independentemente da duração do sono, de idade e do sexo (aumento de 1mg/dia: <7 horas/dia de sono 0,96 [IC95% 0,95 a 0,98], ≥ 7 horas/dia de sono RP 0,96 [IC95% 0,95 a 0,97]). Houve redução linear na prevalência de DEH conforme aumento nos níveis de AFMV (aumento de 30

minutos/dia <7h/dia de sono RP 0,85 [IC95% 0,79; 0,92], \geq 7h/dia de sono RP 0,83 [IC95% 0,78; 0,87], e realocação de qualquer quantidade de tempo para AFMV foi inversamente associada a DEH.

Conclusão Mulheres, idosos e aposentados apresentaram perfil menos ativo e com maior risco de eventos adversos à saúde. A atividade física geral e a AFMV associaram-se com menor prevalência de DEH, sendo a segunda independente do comportamento substituído, idade, sexo e da duração do sono.

Palavras-chave atividade física, comportamento sedentário, sono, doença esteatótica hepática

ABSTRACT

Objectives How are movement behaviors and physical inactivity distributed in Middle aged and older adults from Brazil? Is this distribution associated with fatty liver disease? In middle aged and older adults of the Longitudinal Adults Health Study, (Estudo longitudinal de saúde do adulto: ELSA-Brasil), this thesis describes the distribution of movement behaviors in the 24 hours and overall activity levels according to age and sex; describes the prevalence of objectively measured physical inactivity and its association with sociodemographic characteristics; assesses the relationship between movement behaviors and fatty liver disease individually and jointly; assesses if these associations are modified by age, sex and sleep duration.

Methods We used data of the third wave of ELSA-Brasil (2017-2019), an occupational cohort study that periodically evaluates public servants of educational and research institutions in six Brazilian capitals. The participants used an Actigraph wGT3X-BT on their waist for 7 days and filled a sleep diary. We excluded participants that did not participate in accelerometry or did not have valid data, and those that did not have information on adjustment or outcome adjudication variables. Based on accelerometry and the sleep diary data, overall activity and average duration of movement behaviors (moderate and vigorous physical activity – MVPA, light physical activity - LPA, sedentary behavior – SB and sleep) by age and sex. We estimated physical inactivity (<150 weekly minutes of MVPA) according to age, sex and sociodemographic factors (degree of schooling, income, race/color and retirement status) and prevalence ratios (PR) were calculated using Poisson models. For the study on the association of movement behaviors with steatotic liver disease (SLD) we identified prevalent cases as a Fatty liver index ≥ 60 . Poisson models and restricted cubic splines were used to estimate prevalence ratios (PR) and their 95% confidence intervals (95%CI), and the functional form of the relationship between movement behaviors and SLD. Isotemporal predictions with

compositional models was used to evaluate the possible effects of substituting behaviors. Results were stratified by adhering to the sleep recommendations (< 7 hours and \geq 7 hours of sleep per day), and age and sex interactions were tested.

Results: 9578 participants had valid accelerometry data, additional exclusions were made due to absence of covariates. In the first study, the sample was 9279 participants. Overall activity was higher among men (11.82 mili-g, CI 95% 11.7; 11.93) than in women (10.69 mg, CI 95% 10.6; 10.77), and declined with age – women (-0.12mg/year, CI 95% -0.13; -0.11) and men (-0.16 mg/year, CI 95% -0.17; -0.14). the composition of movement behaviors varied with sex and age. Overall, 14.4%(CI 95% 13.7; 15.1) of the participants were inactive, with women showing a higher prevalence of inactivity (PR 16.4%, CI 95% 15.4; 17.4 X men PR 12.2%, CI 95% 11; 13). Prevalence of inactivity was higher in the older, but no differences between sexes was observed the \geq 80 years group. Retirement was associated with higher prevalence of inactivity – women (PR 1.64 95%CI 1.38; 1.96) men (PR 1.55 IC95% 1.21; 1.97). In the second study we analyzed data on 8569 participants, with 3764 (43.9%) cases of SLD. Overall activity was inversely associated with prevalence of SLD regardless of sleep duration, age and sex (1mg/day increase: <7 hrs/day sleep PR 0.96 [95%CI 0.95; 0.98] & \geq 7 hrs/day sleep PR 0.96 [95%CI 0.95; 0.97]). Prevalence of SLD decreased linearly with higher levels of MVPA (30hr/day increase <7 hrs/day sleep PR 0.85 [95%CI 0.79; 0.92] & \geq 7 hrs/day sleep PR 0.83 [95%CI 0.78; 0.87]). Reallocating any amount time from other behaviors to MVPA associated with lower prevalence of SLD.

Conclusion: Women, older and retired individuals presented a less favorable movement behavior profile regarding health benefits. Overall activity and MVPA were associated with lower prevalence of SLD, the second with an association independent of the substituted behavior, age, sex and sleep duration.

Keywords physical activity ,sedentary behavior, sleep, steatotic liver disease

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Comportamentos de movimento em adultos brasileiros e sua associação com doença hepática gordurosa”, a ser submetida ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em maio de 2023, aprovação.

O trabalho consiste nas seções a seguir:

1. Introdução,
2. Revisão da Literatura
3. Objetivos
4. Métodos
5. Artigos
6. Conclusões e considerações finais

Artigo 1 – *“Accelerometry measured movement behaviors in middle-aged and older adults: cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study.”*

Artigo 2 – *“Daily movement behaviors and prevalent steatotic liver disease in middle-aged and older adults: the ELSA-Brasil study.”*

1. INTRODUÇÃO

A carga global de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) – incluindo câncer, obesidade hipertensão, diabetes mellitus e doença cardiovascular - tem aumentado significativamente nas últimas décadas. (World Health Organization, 2013) Tal aumento culmina em expressivo custo humano e financeiro à sociedade, e representa uma ameaça à sustentabilidade dos sistemas de saúde, especialmente em países de baixa e média renda onde até 80% desta carga está concentrada. (Vos et al., 2020)

Diante desse cenário, diversas ações foram elencadas para combate ao aumento das DCNTs no mundo por meio de abordagem aos principais fatores de risco a esse grupo de condições. (Murray et al., 2020; Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development | Department of Economic and Social Affairs, n.d.; World Health Organization, 2013) Dentre os fatores de risco que as referidas ações almejam controlar, a inatividade física se destaca por ser altamente prevalente na população,(Guthold et al., 2018) sendo ainda mais prevalente nas populações que mais poderiam se beneficiar de prática de níveis recomendados de atividade física. (World Health Organization, 2022) Diante da importância da atividade física na prevenção e controle de diversas DCNTs, é essencial o conhecimento de seus padrões populacionais e fatores sociodemográficos a ela associados. Apesar de estimativas alarmantes estarem disponíveis na população brasileira, com até 50% dos adultos considerados inativos, (Cruz et al., 2018; Mielke et al., 2021) as informações disponíveis derivam de medidas autorrelatadas de atividade física, que estão sujeitas a diversas limitações. Ainda, poucas informações sobre o nível de atividade física medida objetivamente em adultos e idosos estão disponíveis no país.

Apesar de a atividade física ocupar posição de destaque entre os comportamentos de movimento associados a DCNTs,(Lee et al., 2012) tempo usado em outros comportamentos de movimento - como comportamento sedentário e sono - também já se mostraram associados a

diversos desfechos adversos em saúde. (Bull et al., 2020) Informações sobre os padrões de comportamentos de movimento medidos objetivamente são ainda escassas na população brasileira adulta e idosa.

Entre as DCNTs, a doença hepática gordurosa tem ganhado destaque na literatura em decorrência de sua crescente prevalência e associação com importantes desfechos de saúde, que vão da fibrose hepática, ao carcinoma hepatocelular, incluindo diabetes mellitus, doença cardiovascular e mortalidade. (Paik et al., 2020) Sua fisiopatologia decorrente de aumento na resistência insulínica, semelhante à da síndrome metabólica, faz plausível a ideia de que a distribuição saudável dos comportamentos de movimento poderia estar associada a menores taxas de doença hepática gordurosa, como já observado para aquela condição. Estudos recentes têm mostrado menor prevalência de doença hepática gordurosa conforme nível crescente de atividade física (Byambasukh et al., 2019) e maior prevalência conforme tempo de comportamento sedentário, (Kim et al., 2020) mas a associação com o sono parece ter caráter variável. (Yang et al., 2022) Poucos estudos, no entanto, investigaram a influência da composição conjunta dos comportamentos de movimento na doença hepática gordurosa. Tendo em vista a interdependência entre os comportamentos de movimento compondo as 24 horas do dia e o fato de que o aumento de tempo em um deles incorre necessariamente na redução de ao menos um dos outros componentes, faz-se necessária a investigação apropriada da relação entre a composição dos comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa. Ainda não há clareza a respeito de possíveis modificações de efeito nas associações decorrentes de fatores como sexo, idade e duração do sono, e os estudos realizados até o momento são concentrados geograficamente na Europa e na Ásia.

Assim sendo, esta tese usa dados de um estudo brasileiro multicêntrico de grande porte para: estimar a prevalência de inatividade física medida objetivamente em adultos e idosos brasileiros e fatores sociodemográficos associados; descrever a distribuição, nas 24 horas, de

tempo dedicado a atividade física, comportamento sedentário e sono conforme sexo e idade em brasileiros adultos e idosos; avaliar como os comportamentos de movimento se associam individualmente e em conjunto à doença hepática gordurosa. A investigação mais aprofundada dos comportamentos de movimento no Brasil e a avaliação do seu potencial na prevenção de doença hepática gordurosa pretende auxiliar no desenvolvimento de estratégias de combate à crescente carga das DCNTs no país.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1.COMPORTAMENTOS DE MOVIMENTO

2.1.1. Atividade física

2.1.1.1. Definição

O estudo da atividade física (AF), de seus determinantes e de sua epidemiologia exige padronização de definições importantes como: atividade física, exercício físico e aptidão física ou “*fitness*”.

A AF é um comportamento complexo, definido classicamente como “qualquer movimento corporal que produza gasto energético além do gasto energético basal do indivíduo em decorrência da ativação da musculatura esquelética”. (Caspersen et al., 1985) O gasto energético decorrente da AF varia em função de diversas características do indivíduo e do tipo de atividade realizada (composição corporal, capacidade cardiorrespiratória, natureza das atividades). (Kramer and Sylvester, 2011; Pimental and Pandolf, 1979; Steudel-Numbers and Tilkens, 2004; Taylor and Heglund, 1982)

O termo ‘exercício físico’ é, muitas vezes, erroneamente utilizado em substituição ao termo atividade física. (Taylor, 1983) O exercício físico é uma subcategoria da prática de AF que tem como características específicas a sua estruturação sistemática e o objetivo de desenvolver ou manter ao menos uma das diferentes áreas de aptidão física do indivíduo (força, resistência muscular, resistência cardiorrespiratória, flexibilidade e composição corporal). Juntos, os domínios de aptidão compõem o chamado condicionamento físico ou fitness. (Caspersen et al., 1985; Corbin et al., 2000)

Condicionamento físico ou fitness é um termo genérico que se refere ao conjunto de capacidades e habilidades físicas de um determinado indivíduo, podendo ser medido por testes padronizados. (Pate, 1983; Thompson, 1975) Um indivíduo pode ser considerado como bem

condicionado quando suas capacidades e habilidades físicas o permitem realizar atividades de vida diária, aproveitar períodos de lazer e manejar emergências que exijam determinada capacidade física sem entrar em um estado excessivo de fadiga. (Clarke, 1967)

Apesar de não necessariamente se tratar de exercício físico, a AF também é fator independente para aumento da aptidão física do indivíduo. (Beunen, 1994; Blair and Church, 2004) A área de aptidão física que será exigida e, conseqüentemente, desenvolvida pela AF depende de sua duração, intensidade e natureza, sendo estes os domínios básicos da mensuração da AF. (Caspersen et al., 1985) A AF pode desenvolver um ou mais campos do condicionamento físico, em especial quando realizada na forma de exercício.

Diversos modelos de classificação da AF já foram propostos com base em vários constructos. (Caspersen et al., 1985) Alguns exemplos são a classificação pelo tipo de atividade (aeróbica, fortalecimento muscular), contexto (localidade ou situação em que a atividade é desenvolvida) e estruturação (incidental, organizada, total).

Não há consenso sobre a melhor maneira de classificar a AF quanto ao contexto. A classificação contextual mais difundida e empregada nos estudos de vigilância da AF divide este comportamento em 4 domínios: ocupacional, tarefas domésticas, lazer e deslocamento. (Corbin et al., 2000) A distribuição da AF diária do indivíduo entre estes domínios tem mostrado efeitos variados na saúde. A AF ocupacional, por exemplo, é diretamente associada com risco aumentado de doença e mortalidade cardiovascular. (Holtermann et al., 2018, 2010, 2009) Já os domínios de lazer e de transporte, por outro lado, se mostraram associados a diversos benefícios à saúde, sendo alguns deles a menor incidência de diabetes, (Smith et al., 2016), redução de sintomas depressivos e ansiosos, (Schuch et al., 2018) redução de doença cardiovascular (Ramakrishnan et al., 2021) e menor mortalidade por todas as causas. (Arem et al., 2015; Mok et al., 2019)

2.1.1.2. Epidemiologia da atividade física

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda para adultos a prática mínima de 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa (AFMV) ou 75 minutos de atividade física vigorosa por semana divididos em ao menos 5 dias da semana, além de pelo menos 2 dias de exercícios de fortalecimento muscular. (Bull et al., 2020) Para crianças entre 5 e 17 anos a recomendação é a prática de ao menos 60 minutos diários da AFMV. (Chaput et al., 2020) Em resposta às recomendações internacionais, os estudos que descrevem epidemiologia da AF tendem a descrever a prevalência de pessoas que atingem ou não níveis recomendados de AF e investigar os fatores associados à adesão a estas recomendações. O Guia de Atividade Física para a população brasileira, documento publicado pelo Ministério da saúde em 2021, fornece recomendações específicas à realidade brasileira conforme faixa de idade e condições específicas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) As recomendações para adultos são a prática de pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa por semana, além de 2 sessões de atividades de fortalecimento muscular, como musculação ou exercícios com peso do corpo. Para idosos há recomendação adicional de praticar, além de uma sessão a mais de exercícios de fortalecimento muscular – totalizando 3 sessões por semana- , e exercícios de equilíbrio com a mesma frequência.

Apesar de as recomendações internacionais de atividade física se basearem baseadas majoritariamente em benefícios à saúde identificados a partir de estudos com medidas autorrelatadas, estudos que usam dispositivos para medição de comportamentos têm aplicado os mesmos critérios de 150 minutos de AFM ou 75 minutos de AFV.(Troiano et al., 2020) Devido ao crescimento do emprego de dispositivos para medição de atividade física e às já extensamente documentadas diferenças metodológicas entre questionários e acelerômetros, se estabeleceu uma discussão sobre a adequação do deste procedimento. (Bull et al., 2020) Acelerômetros podem registrar movimentação durante as 24 horas do dia, mas a quantificação

baseada puramente em dispositivos não é capaz de identificar o contexto da atividade física. Por outro lado, questionários normalmente registram atividade física dividida em domínios, não sendo capazes de contabilizar toda a movimentação diária, e normalmente apresentam exigência de duração mínima das sessões de atividade para contabilização da atividade. (Troiano et al., 2012) Tais diferenças metodológicas se tornam particularmente importantes quando avaliada a sua influência nas estimativas de atividade física diária. A exigência de tempo mínimo de sessões para contabilização de atividade, por exemplo, gera redução do tempo total de atividade estimado, levando à superestimação da prevalência de inatividade. (Ayabe et al., 2013) Outro ponto de discussão é o fato de que, ao contabilizar toda atividade em 24 horas, estudos que usem dispositivos tenderiam a subestimar a prevalência de inatividade comparados aos questionários. (Troiano et al., 2020)

Na última atualização da Diretriz de atividade física e comportamento sedentário da OMS, (Bull et al., 2020) tanto a faixa recomendada de tempo em AFMV quanto o critério para acúmulo foram atualizados. A OMS retirou a exigência de duração mínima de 10 minutos para as sessões, que existia na diretriz prévia. Este passo foi baseado em revisão sistemática que investigou o efeito de *bouts* - blocos de tempo mínimo em determinada intensidade para contabilização da atividade – na associação entre AFMV medida por dispositivos e inúmeros desfechos em saúde, como controle glicêmico, controle do peso, síndrome metabólica e mortalidade. (Jakicic et al., 2019) O estudo mostrou que, para a maior parte das condições estudadas, benefícios foram observados tanto com atividade em *bouts* quanto atividade total, ficando evidenciada a não necessidade de duração mínima de sessões para benefícios à saúde. Quanto à faixa de atividade recomendada, a nova diretriz divide as recomendações conforme níveis prévios de atividade do indivíduo. Àqueles que ainda não atingem os 150 minutos de AFM ou 75 minutos de AFM, a recomendação antiga fica mantida, mas pessoas que já atingem estes níveis poderiam obter benefícios adicionais aumentando o volume para 300

minutos de AFM ou 150 minutos de AFV semanal.(Bull et al., 2020, p. 20) A nova recomendação está sob escrutínio da comunidade científica, e se baseou em metanálise de dados individuais que investigou efeito dose-resposta na associação entre AFMV medida por dispositivos e mortalidade por todas as causas em adultos. (Ekelund et al., 2019). O estudo harmonizou dados individuais de participantes de 39 coortes, encontrando redução acentuada de mortalidade na faixa entre 0 e 20 minutos diários (0-140 minutos semanais) de AFMV total, sem benefício adicional a partir de 25 minutos diários (175 minutos semanais) de atividade. A partir dos resultados decidiu-se por manter o nível mínimo de AFMV nas diretrizes e incluir um segundo nível de recomendações, de 300 minutos, reconhecendo que essa seria a faixa de atividade que traria mais benefícios à saúde, sem aumento significativo dos riscos de lesões. A principal diferença entre as associações encontradas com uso de questionários e acelerômetros não parece estar na duração dos comportamentos, mas na magnitude do efeito. Por exemplo, na associação entre AFMV e mortalidade, a magnitude de associação é duas vezes maior quando empregados acelerômetros em comparação ao emprego de questionários.(Ekelund et al., 2019; Lear et al., 2017) Assim, desde 2020 a mensagem que vigora é a de que “qualquer atividade conta”, sendo a prática de qualquer nível de atividade melhor do que a inatividade completa.

A prevalência global de inatividade física em adultos em 2016, padronizada por idade, com base em dados autorrelatados foi estimada em 27%. A prevalência de inatividade foi mais alta em mulheres (31,7%, IC95% 28,6 a 39,0) do que em homens (23,4%, IC95% 21,1 a 30,7). (Guthold et al., 2018) A análise abrangeu 358 estudos de 168 países, com uma amostra de mais de 1.5 milhão de pessoas, cobrindo 96% da população mundial. No mesmo estudo, a prevalência de inatividade física estimada para adultos brasileiros foi de 47,0% (IC95% 38,9 a 55,3). Mulheres da América Latina apresentaram a maior prevalência de inatividade entre todas as populações estudadas, sendo o Brasil o País da América Latina em que as mulheres foram mais inativas, com 53,3% (IC95% 44,6 a 64,8) não aderindo às recomendações da OMS.

Quando observada a evolução temporal, o nível de inatividade física no mundo não variou entre os anos de 2001 e 2016. No entanto, foi possível observar diferenças na tendência conforme a faixa de renda. Enquanto países de baixa renda apresentaram manutenção de altos níveis de inatividade, aqueles de renda média apresentaram uma diminuição na prevalência da inatividade física e os de alta renda apresentaram aumento significativo de sua prevalência. O Brasil, por exemplo, apresentou aumento de mais de 15% na prevalência de inatividade física no período entre 2001 e 2016.

Um estudo prévio estimou prevalência global de inatividade física para o ano de 2012 também com a partir de medidas autorrelatadas derivadas de inquéritos populacionais de 122 países. (Hallal et al., 2012) Inatividade física foi definida como realizar menos do que 30 minutos de AF moderada 5 dias na semana, ou 20 minutos de AF vigorosa em 3 dias na semana ou 600 equivalentes metabólicos (METs). A prevalência mundial ponderada pela população, foi de 31,1% (IC95% 30,9 a 31,2), sendo mais baixa entre homens (27,9%) do que entre as mulheres (33,9%). Houve variação considerável na prevalência de inatividade conforme a região geográfica e diferenças sub-regionais foram encontradas de acordo com o país. A América foi o continente com a maior prevalência de inatividade, com prevalência de 43% (IC95% 43,0 a 43,6). O Brasil esteve novamente entre os países da América com maiores níveis de inatividade física, apresentando prevalência geral de 49,2% (IC95% 20,2 a 78,0), apenas atrás da República Dominicana, que teve 60,0% (IC95% 26,0 a 83,6) da população não atingindo níveis recomendados de AF.

No Brasil, alguns esforços na última década objetivaram caracterizar as práticas de AF da população. Dentre estes estão a inclusão de perguntas sobre atividade física na avaliação Pesquisa Nacional em Saúde (PNS) em duas ocorrências, na Pesquisa Nacional Por Amostra de Domicílios (PNAD), e na Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), em sua avaliação anual.

Os dados populacionais mais recentes são provenientes da A PNS de 2019 permitindo descrição da prevalência de pessoas fisicamente inativas conforme as recomendações da OMS nos anos de 2013 e 2019. (Mielke et al., 2021) Em 2019, 69,9% (IC95% 69,33 a 70,6) da população adulta brasileira era fisicamente inativa quando considerado apenas o domínio de lazer. Foi observada diferença entre sexos, com o sexo feminino apresentando prevalência ajustada de atividade física 25% menor do que o sexo masculino (razão de prevalências = RP 0,75, IC95% 0,76 a 0,85). Pessoas com 60 anos ou mais apresentaram prevalência ajustada de atividade física 39% mais baixa do que as pertencentes à faixa entre 18 e 24 anos (RP 0,61, IC95% 0,57 a 0,66). Ainda, foi observado gradiente de resposta conforme faixas de idade avançavam. Quanto a fatores socioeconômicos, indivíduos com ensino superior completo apresentaram prevalência ajustada 185% mais alta do que indivíduos sem instrução (RP 2,85 IC95% 2,69 a 3,02) e não foi observada variação conforme raça/cor após ajuste para sexo, idade, escolaridade e região. Estudo prévio usando dados da PNS de 2013 estimou os níveis autorrelatados de AF em três domínios (ocupacional, lazer e deslocamento), sendo excluída a AF doméstica. (Mielke et al., 2015) Foi descrita então a prevalência de prática de menos de 150 minutos de AFMV por semana, evidenciando que 77,5% (IC95% 76,9 a 78,2) da população era inativa no lazer. Mulheres apresentaram prevalência de inatividade física mais alta do que os homens, com 51,5% (IC95% 50,5 a 52,5) e 39,8% (IC95% 38,7 a 40,8), respectivamente. Também foram descritas variações regionais nas práticas de AF, sendo Rondônia o estado com maior (57,3%, IC95% 52,8 a 61,7) e Minas Gerais o de menor prevalência (41,0%, IC95% 37,6 a 44,5) de inatividade física. Quando comparados moradores de zonas rurais e de zonas urbanas, houve diferenças notáveis apenas na prevalência de ativos no lazer com 13,8% e 23,8%, respectivamente, mas nenhuma diferença foi encontrada nos domínios de deslocamento (31,3% x 32,0%) e na prevalência total de inativos (48,3% x 45,6%). Algumas outras informações importantes poderiam ser extraídas dos dados como a frequência e o tempo semanal de AF e os

padrões de acordo com a idade, mas estudo se limitou a descrever a classificação da população de acordo com as recomendações da OMS.

Outros estudos brasileiros merecem menção. Dados provenientes da PNAD de 2015 indicam que 37.9% da população Brasileira residente nas 26 capitais relatou prática de algum tipo de AF ou esporte entre 2014 e 2015. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017) As regiões Sul e Centro-Oeste apresentaram média acima da nacional, com 40.8% e 41.1%, de pessoas afirmando terem realizado alguma prática de AF ou esporte, respectivamente. A distribuição desses comportamentos foi diferente entre mulheres e homens, com menor adesão entre mulheres (33,4%) do que entre homens (42,7%). Entre indivíduos que relataram qualquer prática de AF ou esporte, pouco menos da metade eram mulheres (46.1%). Em todo o país a proporção de pessoas com alguma AF ou esporte foi mais baixa conforme os grupos de idade avançaram, variando de 53,6% em pessoas entre 15 e 17 anos a 27,6% em pessoas com 60 anos ou mais, com diferenças regionais. Estudo independente avaliou a associação de fatores sociodemográficos com a prevalência de prática de alguma AF ou esporte usando os dados da PNAD de 2015. (Pontes et al., 2019) Os resultados mostraram que pessoas com ensino superior completo relataram participar de alguma AF ou esporte com frequência mais alta (56,7%), quando comparadas com pessoas sem instrução (17,3%) ou com ensino fundamental completo (36,6%). Além disso, se observou que a prevalência de prática de alguma AF ou esporte reduziu com o avanço das faixas de renda, com exceção da faixa mais alta de renda (≥ 10 salários-mínimos). As principais limitações do estudo são a medida autorrelatada de qualquer prática de atividade física no período sem o uso de instrumentos padronizados e amplamente difundidos - como o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) e o *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ); a ausência da apresentação da frequência, duração e intensidade da AF permitindo avaliação de sua distribuição; a apresentação dos dados de AF e esporte em categorias separadas, o que prejudica a comparabilidade com outros estudos e impede a

classificação conforme as recomendações da OMS.

Análise baseada em dados das capitais brasileiras e distrito federal coletados pelo VIGITEL avaliou os níveis de AF praticados por adultos e suas tendências entre os anos de 2006-2013. (Malta et al., 2015) Foram descritos os percentuais de pessoas que atingiram os a recomendação de AF da OMS no contexto de lazer. Também foi calculada a prevalência de ativos no deslocamento - definidos como praticantes de ao menos 30 minutos por dia de deslocamento a pé ou com bicicleta - e de pessoas fisicamente inativas - definidas como pessoas que relataram não ter praticado qualquer AF no lazer nos últimos 3 meses pela afirmação “não realizou AF no trabalho, no deslocamento ou em casa”. No ano de 2013, a porcentagem de participantes que atingiram a recomendação da OMS no lazer foi de 33,8%, sendo homens (41,2%) mais ativos do que mulheres (27,4%). Pessoas mais jovens foram duas vezes mais ativas comparadas às mais velhas, com 49,7% dos participantes entre 18 e 24 anos e 22,3% dos participantes com mais de 65 anos sendo ativos no lazer. As principais limitações do estudo são a descrição da prevalência da adesão às recomendações de AF conforme domínio de lazer, sem exploração de outras informações relevantes como tipo de atividade, quantificação do tempo e frequência das atividades e análises descritivas dessas informações de acordo com o grupo de classificação dos participantes. A análise foi atualizada em 2018 com base nos dados da VIGITEL coletados entre 2009 e 2016. (Cruz et al., 2018) Na população geral, em 2016, o percentual de pessoas ativas foi de 37,6%. Novamente mulheres alcançaram as recomendações com menor frequência (29,9%) do que os homens (46,6%). Assim como em outros estudos, a prevalência de ativos reduziu com a idade, sendo que os participantes mais jovens – 18 a 24 anos - apresentaram prevalência duas vezes e meia mais alta de atividade (52,2%) do que os indivíduos mais velhos - 65 anos ou mais (22,3%). Ainda, o grupo de maior escolaridade - 12 anos ou mais - apresentou prevalência de atividade quase 50% maior do que o menos escolarizado – até 8 anos – (37,6% contra 24,5%). A tendência entre os anos de 2009 e 2016

foi de aumento na prevalência de fisicamente ativos, com queda significativa neste indicador registrada apenas no grupo das pessoas com mais de 65 anos entre os anos de 2012 e 2016.

Alguns estudos recentes empregaram medida de atividade física por dispositivos para estimar a prevalência de inatividade em adultos e idosos brasileiros em diversas populações. No centro brasileiro do estudo *Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud* (ELANS), localizado em São Paulo, a prevalência geral de inatividade, conforme critério da OMS, entre indivíduos de 15 a 65 anos foi de 43.5%. (Ferrari et al., 2020) Foram descritas diferenças conforme sexo, com maior prevalência de inatividade no sexo feminino (48.9%) comparado ao masculino (37.2%). Ademais, indivíduos com idade entre 30-60 anos tiveram prevalência de inatividade menor (38.1%) do que aqueles com idade ≥ 60 anos (48.7%). Não foram encontradas diferenças na prevalência de inatividade física conforme escolaridade e renda para o centro brasileiro. O estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE), também realizado na cidade de São Paulo, encontrou prevalência de inatividade física de 63.1% entre idosos com ≥ 65 anos. Os autores definiram inatividade física como participar em menos de 30 minutos diários de atividade moderada a vigorosa -. (Bueno et al., 2016) Além disso, foi descrita maior prevalência de inatividade para o sexo feminino (71.7%) em relação ao masculino (48%). Notavelmente, 98% dos indivíduos ≥ 80 anos foram classificados como inativos. Um terceiro estudo, o Epifloripa avaliou adultos com 60 anos ou mais em amostra da população da capital do estado de Santa Catarina. (Dos Santos et al., 2018) Foi descrita prevalência geral de inatividade física - <150 minutos/semana de AFMV - de 69.5%, maior no sexo feminino (77.4%) em relação ao masculino (56.3%) e com aumento da prevalência conforme avanço das faixas etárias. O estudo também descreveu menor prevalência de fisicamente inativos entre indivíduos com 12 anos ou mais de escolaridade (57.%) em relação àqueles com até 4 anos de escolaridade (76.1%).

2.1.1.3. Carga da inatividade física

A inatividade física está entre os fatores de risco centrais para a carga decorrente das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Alguns estudos utilizaram medidas de fração atribuível na população e carga de doença em mortalidade precoce, anos de vida perdidos (YLLs do inglês *Years of Life Lost*) e anos de vida vividos com incapacidade (DALYs do inglês *Disability-Adjusted Life Years*) para quantificar essa carga. Estudo realizado em 2012 usou dados globais de prevalência de inatividade física de acordo com as recomendações da OMS para estimar a carga da inatividade física em 2008. (Lee et al., 2012) No mundo, estimou-se que entre 6 e 10% dos casos de doença arterial coronariana (DAC), diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) e câncer (CA) de cólon e CA de mama tenham como fator casual a inatividade física. No ano de 2008 aproximadamente 9% das mortes prematuras – aquelas ocorridas em idade inferior à expectativa de vida para a pessoa de determinada idade - foram atribuídas a este fator, respondendo por cerca de 5,3 milhões de indivíduos. Quando avaliada em termos de expectativa de vida, a eliminação da inatividade física poderia aumentar a expectativa de vida em 0,68 (faixa entre 0.41–0.95) anos, um ganho tão expressivo quanto o que se observaria com a eliminação de outros fatores de risco importantes para mortalidade prematura, como obesidade e tabagismo. Este ganho seria ainda mais expressivo se considerados apenas indivíduos previamente inativos que passaram praticar os níveis recomendados, sendo estimado entre 1,3-3,7 anos para estadunidenses com 50 anos. Para o Brasil, o ganho de expectativa de vida com a eliminação da inatividade física seria de aproximadamente 1,08 ano (IC95% 0,38 a 1,81), de acordo com o mesmo estudo.

2.1.1.4. Custo econômico da inatividade física

No mundo, no ano de 2013, o custo direto em gastos relacionados às 5 doenças crônicas mais importante associadas à inatividade física (DAC, DM2, CA de mama, CA de cólon e acidente vascular cerebral - AVC) e à mortalidade precoce foi estimado em 53,8 bilhões de dólares internacionais (USD). Os custos indiretos por perda de produtividade para o mesmo ano

foi de 13,7 bilhões de USD, totalizando aproximadamente 67,5 bilhões de USD. (Ding et al., 2016) A cifra correspondeu a 0.64% dos gastos globais com saúde no ano. O setor público foi o mais onerado em todos os países avaliados, com 58% dos gastos totais. Ainda, O Brasil esteve entre os países com o maior ônus financeiro decorrente de inatividade física no ano de 2013. O custo total estimado para ano de 2014 no país foi de 2 bilhões de USD, sendo 1,6 bilhão em custos diretos e 365 milhões em custos indiretos. Quanto à distribuição da oneração dos setores de saúde, 788 milhões de USD foram dispendidos pelo setor público (48.2%), 356 milhões pelo setor privado (21.8%) e 490 milhões em custos *out-of-pocket* (30.0%) no país. Custos diretos corresponderam a aproximadamente 0.55% do gasto total em saúde no Brasil naquele ano, parcela equivalente aos gastos da Alemanha, Bélgica, Canadá e Europa como um todo. Ainda, estudo brasileiro estimou que a inatividade física explicou aproximadamente 1% dos gastos públicos com custos relacionados a consultas, exames laboratoriais, e medicações dispensadas para pessoas atendidas no âmbito da atenção primária à saúde (APS) em 2009. (Codogno et al., 2015) O estudo, no entanto, não incluiu custos de manutenção, infraestrutura e logística das unidades básicas pesquisadas, permitindo inferir que o valor real seja mais alto. Outro estudo brasileiro estimou o custo direto da inatividade física no país. (Bielemann et al., 2015) Foram utilizados dados da PNAD de 2008 sobre AF no lazer e dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS) referentes a internações por CA de cólon e mama, AVC, DAC, hipertensão (HAS), DM2 e osteoporose. A classificação em inatividade física foi mais estrita do que a da OMS, tendo em vista que considerou como inativos apenas aqueles participantes do inquérito que relataram não praticar nenhuma AF de lazer, o que poderia gerar uma subestimativa da prevalência de inatividade. Foi calculado custo de 732.6 milhões de USD em internações decorrentes das condições citadas atribuíveis à inatividade física. Nenhum dos estudos incluiu os custos decorrentes de índice de massa corporal (IMC) elevado e morbidade decorrente desse fator, que é um mediador importante da relação entre AF

e morbidades como DM e HAS. Além disso, as estimativas se baseiam em populações adultas, não estimando carga que pode iniciar já na infância e adolescência. Neste contexto, é provável que os reais custos decorrentes de inatividade física relacionados às DCNTs sejam ainda maiores do que as estimativas disponíveis.

2.1.2. Comportamento sedentário

2.1.2.1. Definição

Comportamento sedentário é definido como “qualquer comportamento estacionário realizado em posição deitada, reclinada ou sentada, com gasto energético próximo ao basal e com o indivíduo em estado de vigília”. (on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants et al., 2017) Quanto ao uso energético, a literatura é consensual em definir como dispêndio aceitável para comportamento sedentário uma taxa de até 1.5 equivalentes metabólicos por minuto (MET, do inglês *Metabolic equivalents of task*; 1 MET/min = 3.5 ml O₂.kg⁻¹.min⁻¹). (Owen et al., 2010, p. 101)

Ainda, tempo elevado em comportamento sedentário é fator de risco independente da AF para inúmeros desfechos adversos em saúde, incluindo incidência aumentada de DM, CA de cólon e ovário, transtornos de saúde mental, doença cardiovascular (DCV), mortalidade cardiovascular e mortalidade geral. (Bull et al., 2020; de Rezende et al., 2014)

2.1.2.2. Epidemiologia do comportamento sedentário

O comportamento sedentário é inerente à rotina da vida moderna, com grande parte das atividades laborais sendo desenvolvidas em situação estacionária com postura sentada. No mundo, adultos passam até três quartos do tempo em vigília em comportamento sedentário, incluindo situações de trabalho, deslocamento e lazer. (Owen et al., 2020) Metanálise que avaliou o tempo sentado em amostras representativas provenientes de 30 países encontrou uma média de 6.4 horas/dia para estudos autorrelatados e 8.2 horas dia para estudos com medidas objetivas. (Leitzmann et al., 2018)

Alguns dos correlatos e determinantes de comportamento sedentário já foram estabelecidos. Idade, trabalho em período integral, maior escolaridade, presença de doença crônica e status de saúde autopercebido ruim são alguns dos correlatos mais importantes para maior tempo sedentário quando se observa a população adulta. (Dogra and Stathokostas, 2014;

Meneguci et al., 2015; Van Holle et al., 2014) Além dos determinantes pessoais, determinantes ambientais como rede de transportes, “caminhabilidade” e segurança do bairro influenciam o acúmulo de tempo sedentário. (Florindo et al., 2021; Owen et al., 2018)

No Brasil, dados da VIGITEL foram utilizados para avaliar as tendências de comportamento sedentário usando como proxy tempo de tela entre os anos de 2008 e 2017. (Trindade and Sarti, 2021) O estudo mostrou estabilidade no indicador de tempo de tela maior ou igual a 3 horas por dia no período, com a menor prevalência anual acontecendo em 2013 (22,5%, IC95% 21,1 a 24,0) e a maior prevalência sendo em 2015 (28,6%, IC95% 26,7 a 30,51).

Em decorrência do desenvolvimento ainda recente da pesquisa no campo do comportamento sedentário como fator de risco à parte da inatividade física para diversos desfechos em saúde, os estudos ainda são bastante concentrados em países de alta renda e dados sobre a carga global e custos decorrentes desse comportamento ainda são escassos. (Dempsey et al., 2020)

2.1.3. Sono

2.1.3.1. Definição

O sono é um comportamento complexo e dinâmico caracterizado pelo estado estacionário, com redução do gasto energético para próximo ao basal e com rebaixamento do estado de consciência do indivíduo, usualmente levando a irresponsividade ao meio. (Siegel, 2009) Sua função exata é desconhecida, mas há influência direta desse comportamento em diversos sistemas e tecidos do corpo, além de regulação de diversas alças de secreção e feedback hormonal. (Shapiro and Flanigan, 1993)

O sono pode ser caracterizado quanto à sua duração, frequência e qualidade, sendo cada um dos componentes independentemente associado à saúde. Duração curta do sono, definida por consenso como sono mais curto do que 7 horas por noite, (Hirshkowitz et al., 2015) está associada a variados desfechos adversos em saúde como aumento da incidência aumentada de

DM, de HAS, de DCV, de transtornos de saúde mental, e mortalidade por todas as causas. (Itani et al., 2017) Por outro lado, a duração prolongada de sono, definida como duração maior do que 9 horas, também se associa a aumento de risco de eventos adversos como DCV e mortalidade. (Jike et al., 2018)

2.1.3.2. Epidemiologia do sono

Apesar da crença amplamente difundida de que a duração do sono tem diminuído nas últimas décadas, essa afirmação não se sustenta pela literatura empírica, independente da forma de medição. (Bin et al., 2012; Youngstedt et al., 2016) Enquanto dados representativos mostram tímida redução da duração do sono em alguns países, o inverso pode ser observado em outras localidades. (Bin et al., 2013, 2012) Não são observadas, no entanto, associações robustas entre nível de desenvolvimento socioeconômico e localização geográfica e alteração na duração usual do sono. Dessa forma, não há como definir categoricamente que a duração do sono esteja reduzindo gradativamente. (Bin et al., 2013; Hoyos et al., 2015; Matricciani et al., 2017)

Diferentemente da duração do sono, sua qualidade parece ter declinado nas recentemente, (Hoyos et al., 2015) com um crescimento exponencial da procura de atendimento e da prescrição de drogas para tratamento de problemas do sono nos Estados Unidos. (Ford et al., 2014; Reuben, 2023) A tendência acima tem sido sugerida como uma possível razão para a percepção de sono mais curto, decorrendo de uma reparação fisiológica prejudicada que não decorre necessariamente da duração insuficiente de sono.

Numerosos determinantes de características do sono foram identificados, com diferentes impactos em cada característica – duração, qualidade, número de despertares noturnos. Mulheres tendem a dormir por mais tempo, mas relatam pior qualidade de sono do que homens, enquanto avaliação polissonográfica paradoxalmente mostra melhor qualidade de sono entre elas. (Campbell et al., 1989; Madrid-Valero et al., 2017; Neutel and Patten, 2009) Com o avanço da idade alterações na estrutura do sono são a regra, há tendência de redução na sua duração

autorrelatada e aumento na incidência de problemas do sono, sendo que até 35% da população entre 40-60 anos apresentará problemas de sono em algum momento. (Kocevska et al., 2021; Phillips and Mannino, 2005) Outro fator fortemente associado a diferenças na duração e qualidade do sono é o trabalho. Pessoas empregadas dormem menos e tem mais problemas de sono do que pessoas aposentadas, e maior número de empregos também parece afetar negativamente a duração e qualidade do sono. (Bin et al., 2012; Chatzitheochari and Arber, 2009)

Tendo em vista a importância do sono para inúmeros desfechos em saúde, a identificação de fatores que influenciam sua duração e qualidade é essencial. O estudo das consequências populacionais em perda de saúde, bem-estar, produtividade e segurança, e a criação de condições que permitam uma melhora no padrão populacional de sono deveriam ser prioridade de saúde pública.

2.2.DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA

2.2.1. Definição

A doença hepática esteatótica ou doença hepática gordurosa (DHG) é uma condição de saúde definida por acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos,(European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016; Jacome-Sosa and Parks, 2014) que pode ser secundário a diversas causas, sendo a mais extensamente estudada o uso excessivo de álcool. Entre as doenças causadas pelo acúmulo de gordura no fígado encontram-se a esteatose hepática associada ao álcool e a previamente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD – do inglês *non-alcoholic fatty liver disease*), ambas com um espectro amplo de quadros clínicos e de gravidade indo da esteatose pura até a esteatohepatite e suas consequências, como a cirrose.(Cusi et al., 2022) A primeira é definida pela esteatose hepática - em qualquer estágio, com ou sem complicações instaladas - secundária ao uso de álcool. A segunda é definida pela presença de esteatose de ao menos 5% do volume dos hepatócitos na

ausência de outras causas de acúmulo hepático de gordura e de consumo excessivo de álcool, portanto constitui-se de um diagnóstico de exclusão. (Chalasani et al., 2018; Cusi et al., 2022). Com o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e registro de forte associação entre a DHG e outras condições metabólicas decorrentes de resistência à insulina - como obesidade, diabetes mellitus do tipo 2 e síndrome metabólica -, recentemente novas nomenclaturas e classificações foram sugeridas: a doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (MAFLD, do inglês *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*), (Eslam et al., 2020b) e a doença esteatótica hepática associada a disfunção metabólica (MASLD, do inglês *Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*) (Rinella et al., 2023). As nomenclaturas foram desenvolvidas no sentido de aproximar a entidade clínica de sua causa após consideração de farta literatura mostrando melhora discreta na validade preditiva – em relação à definição de NAFLD - de desfechos como fibrose, CA hepatocelular, DCV, doença renal e CA de outros sítios que não o fígado. (Kim et al., 2021; Liang et al., 2022; Lin et al., 2020, 2022; X. Wang et al., 2022) A proposta também visa ser um avanço no sentido de diminuir o estigma associado à NAFLD e tornar uma doença que previamente consistia em diagnóstico de exclusão em uma doença com uma definição operacional e diagnóstica clara, permitindo melhor desenvolvimento de redes de apoio, identificação e pesquisa de tratamentos.

Os critérios diagnósticos sugeridos para a MAFLD e MASLD são a presença de esteatose hepática associada a disfunção metabólica, com definições apresentadas no **quadro 1**. (Eslam et al., 2020a; Rinella et al., 2023)

Quadro 1 – Critérios diagnósticos sugeridos para MAFLD e MASLD

Obrigatório Esteatose hepática identificada por estudo histológico, de imagem ou biomarcadores*

Critérios de disfunção metabólica

MAFLD IMC^a ≥ 25 kg/m² **OU**

Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticado **OU**

Pelo menos duas disfunções metabólicas entre as listadas a seguir:

Circunferência da cintura^b ≥102 cm sexo masculino; ≥88 cm para sexo feminino

Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento farmacológico para hipertensão
Triglicerídios ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia
Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL para sexo masculino e ≤ 50 mg/dL para sexo feminino
Prediabetes HbA1c $\geq 5.7\%$ ou GJ ≥ 100 mg/dl ou G2h ≥ 140 mg/dl
Índice de resistência à insulina HOMA-IR > 2.5
Proteína C reativa ≥ 2 mg/L

MASLD IMC^a ≥ 25 kg/m² **OU**
Circunferência da cintura^b ≥ 94 cm sexo masculino; ≥ 80 cm para sexo feminino **OU**
Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticado **OU**
Prediabetes HbA1c $\geq 5.7\%$ ou GJ ≥ 100 mg/dl ou G2h ≥ 140 mg/dl **OU**
Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento farmacológico para hipertensão **OU**
Triglicerídios ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia **OU**
Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL para sexo masculino e ≤ 50 mg/dL para sexo feminino

MAFLD = metabolic dysfunction associated fatty liver disease; **MASLD** = metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; IMC = índice de massa corporal; HDL = *High density lipoprotein*; HbA1c = hemoglobina glicada; GJ = glicemia de jejum; G1h = glicemia de 2 horas no teste de tolerância oral à glicose 75 mg; HOMA-IR = *Homeostatis assessment model – insulin resistance*. a = ponto de corte para IMC elevado em população asiática é de 23kg/m²; b = circunferência da cintura elevada em população asiática é definida como ≥ 90 cm sexo masculino; ≥ 80 cm para sexo feminino, * = biomarcadores são aceitos para diagnóstico de MAFLD, mas não de MASLD.

A doença é altamente prevalente e aumenta o risco de condições graves como cirrose, CA de fígado, DM, DCV e mortalidade. (Younossi et al., 2016) Na sua forma mais branda, os indivíduos costumam ser assintomáticos ou ter como única manifestação a presença de hepatomegalia, o que dificulta a identificação precoce. Já em casos mais graves - que foram acometidos com fibrose ou cirrose -, que constituem 12 a 14% das pessoas com DHG, podem estar presentes sinais e sintomas clássicos da cirrose ou de CA do fígado. (Cusi et al., 2022) O padrão ouro de diagnóstico é a biópsia hepática, que apresenta as desvantagens de ser um procedimento invasivo e, portanto, associado a risco de morbimortalidade. Diante desse quadro, a biópsia fica reservada a casos específicos, em que se observa alto risco de fibrose. (Cusi et al., 2022) Ela, no entanto, é o único método com desempenho satisfatório para identificação da esteatohepatite não alcoólica (NASH, do inglês *non-alcoholic steatohepatitis*). Nesse contexto, as diretrizes atuais permitem diagnóstico de DHG por métodos não invasivos se os critérios a

seguir se fizerem presentes: 1- exame de imagem (ressonância, tomografia ou ultrassonografia) evidenciando esteatose, 2- ausência de uso excessivo de álcool, 3- ausência de outras causas de esteatose e 4- ausência de outras doenças crônicas do fígado. Caso algum dos critérios se faça ausente é sugerida biópsia para avaliar a etiologia e o a real extensão e gravidade do dano ao tecido hepático. (Cusi et al., 2022; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016; Rinella et al., 2023)

Dentre os exames de imagem que permitem identificação de DHG encontram-se a ressonância magnética, a tomografia e a ultrassonografia de abdome. A ressonância magnética pode ser usada em duas versões, por imagem e por espectroscopia, sendo considerada o padrão ouro dentre os métodos não invasivos. As principais limitações ao seu uso extensivo são seu alto custo e sua baixa disponibilidade. (Cusi et al., 2022; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016). O exame de imagem mais amplamente utilizado devido à sua maior disponibilidade e menor custo é a ultrassonografia de abdome. Este método é capaz de identificar infiltração gordurosa no fígado, mas não consegue distinguir entre os subtipos histológicos da doença – esteatose hepática e NASH - e não permite a identificação de cirrose.(Hernaez et al., 2011) Ela apresenta boa acurácia para detecção de casos de esteatose moderada a grave – aqueles em que ocorre ao menos 12,5 a 20% de acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos – e é indicada como primeiro teste diagnóstico diante da suspeita de DHG.(Cusi et al., 2022; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016; Rinella et al., 2023) Conforme metanálise que incluiu pessoas com suspeita ou confirmação de doença hepática gordurosa, a área sob a curva da ultrassonografia para detecção de esteatose diagnosticada por biópsia foi de 0.85 (IC95% 0.79 a 0.89), apresentando razão de verossimilhança positiva de 13.3 (IC95% 6.4 a 27.6) e razão de verossimilhança negativa de 0.16 (IC95% 0.12 a 0.22). (Hernaez et al., 2011) Ela apresenta como desvantagens acurácia limitada para identificação de DHG em casos de esteatose leve e em indivíduos com IMC acima

de 40 Kg/m², (Bril et al., 2015) a alta variabilidade inter-observadores e capacidade limitada de quantificação da esteatose. Pelas suas limitações pode ser utilizada para diagnóstico, mas não deve ser usada para acompanhamento do quadro. (Cusi et al., 2022)

Na indisponibilidade de exames de imagem é possível ainda fazer a identificação de casos de DHG a partir de marcadores séricos por meio de escores clínicos validados em diversas populações. Após este passo diagnóstico, é orientada a confirmação diagnóstica por imagem. A literatura é consistente em ratificar a capacidade dos escores em identificar casos de DHG moderada a grave, mas incapacidade de quantificação do acúmulo de triglicerídeos hepáticos. Alguns escores clínicos disponíveis são o *Fatty Liver Index* (FLI), o *hepatic steatosis index* (HSI), o Steato-ELSA e o *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease liver fat score* (NAFLD-LFS). As propriedades de cada escore são apresentadas no **quadro 2**.

Dentre os instrumentos disponíveis, o *Fatty Liver Index* (FLI) foi o mais extensamente estudado até o momento, (Bedogni et al., 2006) com validação em uma ampla gama de populações. Além do diagnóstico, o índice já se mostrou associado a maior incidência de diabetes, eventos cardiovasculares, mortalidade e doença hepática. (Chung et al., 2022; Lee et al., 2021; Movahedian et al., 2020) O modelo foi desenvolvido em pequena amostra de italianos com suspeita ou não para DHG, usando como padrão ouro a detecção de esteatose por ultrassonografia de abdome. (Bedogni et al., 2006) O índice é calculado a partir de índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, triglicerídeos séricos (TG) e gama-glutamil transferase sérica (γ -GT), com resultados variando entre 0 e 100. No estudo de validação o índice mostrou capacidade diagnóstica satisfatória com área sob a curva *receiver operator characteristic* (ROC) de 0.85 (IC95% 0.82 a 0.88). Ainda, na amostra original do estudo foi observada razão de verossimilhança positiva de 4.3 para resultados maiores ou iguais a 60 e razão de verossimilhança negativa de 0.2 para valores abaixo de 30, sugerindo que valores abaixo de 30 excluem o diagnóstico. Em validação externa posterior na amostra do estudo

ELSA-Brasil - usando ultrassonografia como padrão ouro - o modelo obteve área sob a curva ROC de 0.82 (IC95% 0.8 a 0.84), com razão de verossimilhança positiva de 2.93 para esteatose moderada usando como limiar escore de 60. (Perazzo et al., 2020)

O *Hepatic Steatosis index* (HSI) usa informações sobre IMC, presença de DM, sexo e razão alanina transaminase (AST) / aspartato aminotransferase (AST) para gerar modelo de predição de DHG. (Lee et al., 2010) O índice foi desenvolvido e validado em amostra indivíduos coreanos apresentando área sob a curva ROC de 0.82 (IC95% 0.80 a 0.83). Valores acima de 36 apresentaram razão de verossimilhança positiva de 6.5 (IC95% 5.6 a 7.5), e valores abaixo de 30 forneceram razão de verossimilhança negativa de 0.17 (IC95% 0.15 a 0.20).

O *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease liver fat score* (NAFLD-LFS) foi desenvolvido a partir de dados clínicos de indivíduos finlandeses com e sem DM, usando como padrão ouro ressonância com espectroscopia. (Kotronen et al., 2009) O escore final incluiu presença de síndrome metabólica (SM), DM, insulinemia de jejum, AST e ALT. A capacidade diagnóstica foi satisfatória, obtendo área sob a curva ROC de 0.86 (IC95% 80 a 92) na amostra de validação. Um limiar de -0.64 forneceu sensibilidade de 85% e especificidade de 71%, que corresponderiam a uma razão de verossimilhança positiva de 2.93 e razão de verossimilhança negativa de 0.21.

O escore Steato-ELSA foi desenvolvido na população brasileira multicêntrica do estudo ELSA-Brasil e validado contra ultrassonografia de abdome. (Perazzo et al., 2020) A fórmula inclui IMC, circunferência da cintura, *homeostasis assessment model - insulin resistance* (HOMA-IR), AST, ALT e TG. O modelo obteve uma área sob a curva ROC de 0.83 (IC95% 0.81 a 0.85), e um limiar de ≥ 0.403 apresentou valor preditivo positivo de 29.3% e razão de verossimilhança positiva de 2.49 para esteatose moderada. Conforme o estudo, o escore obteve melhor desempenho para detecção de esteatose moderada na amostra de validação do que os escores previamente desenvolvidos HSI e NAFLD-FLS. Tendo em vista a quantidade variável

de preditores entre os escores, uma limitação importante da comparação direta de desempenho é a ausência do uso de critérios de penalização – como exemplo o Critério de informação de Akaike - conforme número de preditores, impossibilitando uma conclusão robusta quanto à superioridade do método na amostra. Além disso, são necessárias novas avaliações com validação externa em amostras de diferentes contextos, permitindo generalização dos achados.

Quadro 2 – Escores de predição de esteatose hepática e suas propriedades diagnósticas

Ecore	Referência	Padrão ouro	Limiar	Se	Es	AUC
FLI	Bedogni 2006	ultrassonografia	≥ 60	0,61	0,86	0,85
Steato ELSA	Perazzo 2020	ultrassonografia	≥ 0.403	0,83	0,68	0,83
NAFLD-LFS	Kotronen 2009	ERM	≥ -0.64	0,85	0,71	0,86
HSI	Lee 2010	ultrassonografia	>36	0,45	0,93	0,82

FLI = fatty liver index; NAFLD-LFS = nonalcoholic fatty liver disease liver fat score; HIS = hepatic steatosis index; ERM = espectroscopia por ressonância magnética; AUC = *area under the curve*

A identificação de fatores genéticos, ambientais e individuais - como comorbidades - que elevam o risco de DHG e, especificamente, de MAFLD sugere alta complexidade nos mecanismos fisiopatológicos e no manejo da condição. No entanto, a despeito das importantes complicações já conhecidas como aumento do risco para DCV, para CA de fígado e da mortalidade, a condição ainda permanece subdiagnosticada mesmo em população de maior risco. (Alexander et al., 2018, p. 20187) O quadro se agrava pela evidência de aumento de casos de transplante de fígado e de mortalidade por doenças no fígado descritas desde o início do século, (Estes et al., 2018) sendo a DHG a segunda maior causa de transplantes de fígado, (Paik et al., 2020) e a principal causa de carcinoma hepatocelular conforme estimativa mais recente. (Estes et al., 2018; Paik et al., 2020; Wong et al., 2015, 2014)

2.2.2. Epidemiologia

Até um terço da população mundial apresentou DHG (32,4%, IC95% 29,9 a 34,9) diagnosticada por imagem no período entre 2005 e 2016. (Riazi et al., 2022) Revisão sistemática abrangente evidenciou que a prevalência varia da condição conforme região geográfica. (Younossi et al., 2016) O Oriente Médio (31,79% IC95% 13,48 a 58,23) e a América do Sul (30,45%, IC95% 22,7 a 39,44) são as regiões mais acometidas, enquanto o continente africano apresenta as menores proporções de prevalência (13,5%, IC95% 5,7 a 28,7). Dentre as principais condições associadas à DHG estão o DM, a obesidade, e a síndrome metabólica, e a relação entre essas condições parece ser bidirecional. (Stefan and Cusi, 2022) A prevalência de DHG em pessoas com DM está no intervalo entre 47,3% e 63,7%, (Quek et al., 2023; Ye et al., 2020; Younossi et al., 2019) Três metanálises de estudos longitudinais sugerem aumento de duas a três vezes na incidência de diabetes entre pessoas com DHG, comparadas a pessoas sem a condição. (Ballestri et al., 2016; Mantovani et al., 2018; Morrison et al., 2019) Em relação à adiposidade elevada, metanálise recente estimou a prevalência global de DHG diagnosticada por biópsia ou imagem em pessoas com IMC entre 25 e 30 em 70% (IC95% 65,4 a 74,2), enquanto na população que vive com IMC ≥ 30 a cifra se encontra em 75,3% (IC95% 70,9 a 79,2). (Quek et al., 2023) Outro estudo de metanálise incluindo estudos de base populacional estimou a prevalência de DHG em pessoas com IMC abaixo de 25 kg/m² entre 9,6% e 13,0%. (Ye et al., 2020) Enquanto estudos sobre a incidência de DHG estratificada por IMC são limitados, a análise o conjunto dos dados disponíveis sobre prevalência permite observar seu aumento progressivo paralelo ao aumento do IMC. (Ye et al., 2020; Young et al., 2020) Além disso, a recente epidemia de obesidade é sugerida como um dos principais impulsionadores do aumento da prevalência de DHG. (Powell et al., 2021)

2.2.3. Fisiopatologia

Apesar de o mecanismo fisiopatológico da DHG ainda não estar completamente elucidado - pois são observadas influências de múltiplos fatores metabólicos, genéticos e de

microbiota - a resistência à insulina é a pedra fundamental do processo. (Lewis et al., 2002) Sua ocorrência leva à desregulação nas alças de retroalimentação que regem as ações do fígado no metabolismo da glicose e das gorduras. Inicialmente, em decorrência do excesso de consumo energético há aumento do volume do tecido adiposo e acúmulo de gordura ectópica em diversos tecidos, sendo um deles o fígado. Em seguida, em alguns indivíduos, o tecido adiposo visceral – que inclui gordura ectópica no fígado – sofre uma infiltração macrofágica levando a um estado pró-inflamatório e gerando resistência à insulina. (Bugianesi et al., 2010) Diante do quadro de resistência à insulina, diversas vias metabólicas essenciais sofrem desbalanço e a comunicação entre os órgãos responsáveis pelo metabolismo energético – fígado, tecido adiposo, músculo esquelético e pâncreas - fica ruidosa. No fígado, a resistência à insulina impede a sinalização, pela insulina, da cessação da lipogênese de novo e da lipólise adipocitária, que deveriam ocorrer majoritariamente em estado de jejum. Além disso, a resistência à insulina inibe a oxidação de ácidos graxos livres no fígado aumentando consideravelmente disponibilidade e, conseqüentemente, deposição desse substrato no órgão na forma de triglicerídios intracelulares. (Jacome-Sosa and Parks, 2014) A deposição excessiva de gordura leva a aumento da expressão de vias que contribuem para a piora da resistência insulina sistêmica, com conseqüências em outros órgãos como vasos e músculo. Já em relação às lesões hepáticas, aumento da lipogênese de novo nos hepatócitos gera lipídeos citotóxicos, que parecem ser os responsáveis pelo dano celular que posteriormente pode levar à progressão à fibrose - e suas conseqüências - pelo processo de inflamação e regeneração celular. (Lambert et al., 2014)

2.2.4. Associação comportamentos de movimento e DHG

A menor prática de AF entre indivíduos com DHG sugere que além de ser um fator de risco importante para a condição e suas complicações, indivíduos acometidos estão ainda susceptíveis a desfechos adversos de outras condições como DCV. O reconhecimento da

atividade física para prevenção e manejo de DHG, levou à publicação, em fevereiro de 2023, de revisão oficial do *American College of Sports Medicine* sobre o conhecimento atual no tema. (Stine et al., 2023) Em resumo, o documento indica que existem fortes evidências da associação entre AFMV e diversos desfechos favoráveis, incluindo prevenção da DHG. O colegiado destaca, no entanto que muitas lacunas ainda persistem, e que o assunto necessita maior investigação.

Diversos mecanismos sugerem efeitos benéficos da prática de atividade física na DHG. A atividade física interfere na maioria dos mecanismos causais da DHG e de suas complicações incluindo adaptações hepáticas como redução do conteúdo hepático de gordura, (Hashida et al., 2017) aumento da sensibilidade à insulina, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução da lipogênese, redução da inflamação local (Thorp and Stine, 2020) e até melhora histológica hepática, com redução de balneamento e estágio de fibrose (O’Gorman et al., 2020; Stine et al., 2021). No tecido muscular esquelético, a atividade física na forma de exercício gera redução do conteúdo lipídico, aumento da massa muscular, aumento da sensibilidade à insulina, maior captação de glicose e regulação do metabolismo mitocondrial. (Battista et al., 2021; Mohammad Rahimi and Attarzadeh Hosseini, 2022) No tecido adiposo, ocorre aumento da sensibilidade à insulina, aumento da lipólise e redução da deposição de gordura nos hepatócitos. (Battista et al., 2021) No sistema cardiovascular, ela gera aumento da do fitness cardiorrespiratório, (Battista et al., 2021) melhor regulação função endotelial e redução da inflamação. (Green et al., 2004) Ainda, o exercício tem efeitos sugeridos sobre a disbiose bacteriana intestinal, com aumento da diversidade bacteriana e regulação de expressão gênica dos microorganismos. (Cheng et al., 2022) Por último, mudanças de estilo de vida se mostraram efetivas na redução de peso e melhora em componentes individuais da disfunção metabólica, como hipertensão, adiposidade central e dislipidemia. (Vilar-Gomez et al., 2015) O conjunto

das evidências experimentais disponíveis sugere que a atividade física impacte fortemente a prevenção e manejo da condição.

Evidências epidemiológicas sugerem forte associação entre a atividade física e DHG. Estudo com dados de acelerometria do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2006 mostrou que indivíduos com DHG apresentaram menor tempo diário de AFMV (30,4 min/dia \pm 1,1) comparados a indivíduos sem a condição (32,9 min/dia \pm 1). Ainda, o principal achado do estudo foi de que a associação DHG e DM mostrou diferença pronunciada na prática de AFMV (21,8 min/dia \pm 1). (Gerber et al., 2012) O estudo corroborou resultados prévios com dados autorrelatados que sugerem menor prática de AFMV, no lazer, nesse grupo. (Kistler et al., 2011)

Estudo retrospectivo de coorte avaliou a associação entre a prática dos níveis de AF recomendados pelo *United States Department of Health and Human Services* e pelo *United States Department of Agriculture* – avaliada por questionário - com a gravidade histológica da esteatose em indivíduos que passaram por biópsia. (Kistler et al., 2011) Os autores encontraram associação inversa entre acumular ao menos 75 minutos semanais de atividade física vigorosa com menor ocorrência de NASH (OR 0,56, IC95% 0,34 a 0,90) e de fibrose avançada (OR 0,53, IC95% 0,29 a 0,97). Os modelos foram ajustados para idade, gênero, renda, IMC e glicemia de jejum.

Diversos estudos transversais investigaram a associação entre AF e DHG. A presença de efeito dose-resposta na associação de AF medida por questionário com a prevalência de DHG e possível modificação de efeito da associação por níveis diferentes de tolerância à glicose foram avaliadas em estudo holandês. (Byambasukh et al., 2019) Os autores encontraram redução progressiva das chances de esteatose conforme quintis de atividade AFMV total autorreferida em comparação com o grupo que reportou nenhuma atividade. Foi observada redução de chances de DHG já a partir do quintil mais baixo de atividade (1-136

minutos/semana), e o segundo quintil (136 a 269 minutos/semana), em que as recomendações da OMS se enquadrariam, apresentou chance 43% menor de DHG (*odds ratio* = OR 0,57, IC95% 0,51 a 0,64). O estudo também sugeriu redução mais pronunciada das chances para participantes com tolerância à glicose prejudicada e com DM do que para participantes com tolerância normal à glicose e em participantes com idade mais avançada (80+) do que em participantes mais jovens, conforme quintis específicos de atividade total. O estudo, no entanto, foi realizado com um desenho transversal e usou medidas autorreferidas de AF, enfraquecendo a confiabilidade dos achados.

A investigação da associação conjunta dos níveis de AF e tempo sentado autorrelatados foi realizada em outro estudo transversal coreano. (Ryu et al., 2015) Foram descritas associações entre DHG e tempo de AF e de DHG para tempo sentado, mesmo com ajuste mútuo entre os comportamentos. As direções dos efeitos foram opostas, com razão de prevalências menor entre os mais ativos (RP 0,80 IC95% 0,78 a 0,82) e maior conforme maior tempo sentado (RP 1,09 IC95% 1,06 a 1,11). Estudo com dados do NHANES avaliou a associação entre atividade física e tempo sentado autorreferidos e chances de DHG. (Kim et al., 2020) Foram encontradas associações entre o tempo total de AFMV – classificado em ≥ 150 minutos por semana x < 150 minutos por semana– e menor chance de DHG (OR 0,73, IC95% 0,63 a 0,84), com benefícios adicionais para a prática de 300 minutos semanais (OR 0,62, IC95% 0,56 a 0,68). O estudo também encontrou maior chance de DHG (OR 1,21, IC95% 1,11 a 1,31) entre os participantes com tempo sentado maior do que oito horas, em relação àqueles que passavam menos de quatro horas por dia sentados, mesmo após ajuste para atividade física total. Outra investigação com dados transversais de coorte chinesa procurou responder à mesma questão usando informações autorrelatadas de tempo sentado, AF e sono, e tendo como desfecho doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD, do inglês *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*). (J. Wang et al., 2022) Via modelos de Poisson

separados para cada comportamento e depois usando modelos de substituição isotemporal os investigadores avaliaram o efeito da substituição de 60 minutos entre os comportamentos nas chances de MAFLD. Os resultados apontaram para provável benefício da substituição de tempo sentado por sono, AFMV ou caminhada, menos em caso de aumento de tempo de sono para o subgrupo que dormia mais de oito horas por dia. Dentre as limitações principais encontram-se o uso de tempo sentado autorrelatado como proxy do comportamento sedentário total e o uso do IPAQ para avaliação do tempo de AF, pois esses instrumentos impedem a avaliação de todas as 24 horas do dia. Outra limitação importante foi o uso de modelos de substituição isotemporal sem transformação composicional, assumindo que o efeito é simétrico para ambos os sentidos de substituição de comportamentos, o que pode ser uma suposição falsa.

A associação entre DHG e duração do sono foi investigada por duas metanálises de estudos observacionais, que incluíram estudos transversais e longitudinais. A mais recente delas investigou apenas a associação entre duração curta de sono e doença hepática gordurosa, sendo cinco deles coortes prospectivas. (Yang et al., 2022) Os autores encontraram aumento de 15% nas chances de fígado gorduroso para sono curto (OR 1,15, IC95% 1,04 a 1,28) conforme definido pelos estudos individuais na análise incluindo todos os estudos. Quando analisado o subgrupo de estudos de coorte, não foi possível identificar a associação (OR 0,98 IC95% 0,76 a 1,26). Os achados são em parte concordantes com estudo prévio de metanálise que não identificou associação longitudinal entre duração de sono e aumento de risco para esteatose. (Shen et al., 2016)

Os achados de que atividade física usual e tempo sedentário estão independentemente associados à ocorrência de fígado gorduroso com direções inversas de efeito, e a possibilidade de associação entre duração de sono e o mesmo desfecho apontam para a importância da avaliação desses comportamentos em conjunto. Nesse sentido, o uso de acelerômetros para quantificar tempo e intensidade de atividade física, sedentarismo e sono passa a ser uma

ferramenta valiosa. O estudo de comportamentos de movimento medidos objetivamente e sua associação com DHG tem avançado mais recentemente. Dois estudos transversais recentes procuraram investigar como a distribuição do tempo em comportamentos de movimento se associa a DHG. O primeiro, realizado em população da coorte *Netherlands Epidemiology of Obesity Study* investigou as associações de atividade física e comportamento sedentário medidos por acelerômetro com gordura total e visceral e conteúdo hepático de triglicerídeos medidos por ressonância magnética. (Winters-van Eekelen et al., 2021) Com o uso de modelos lineares com foi encontrada associação inversa entre AFMV e percentual de deposição hepática de triglicerídeos (0,88 vezes o basal IC95% 0,80 a 0,96), assim como associação direta do comportamento sedentário com a mesma medida (1,05 vezes o basal IC95% 1,01 a 1,1). Não se evidenciou associação entre AF de intensidade leve e diferença nos níveis de gordura hepática. O estudo ainda avaliou via modelos lineares de substituição isotemporal o efeito de substituir 30 minutos de comportamento sedentário por atividade física moderada e forte ou por atividade física leve. O aumento de tempo em AFMV às custas de tempo sedentário se associou a menores níveis de gordura hepática (0,89, IC95% 0,82 a 0,97), enquanto a substituição tempo sedentário → AF leve e a substituição AF leve → AFMV não mostrou efeito. Outro estudo transversal avaliou o efeito dose-resposta das associações de AF e comportamento sedentário com DHG identificado por ultrassonografia. Os investigadores mediram os comportamentos de movimento usando acelerômetros e a análise foi conduzida via modelo composicional de regressão logística com substituição isotemporal. (Tsunoda et al., 2021) Os autores descrevem associação direta de tempo sedentário (OR_{+60min} 1,13 IC95% 1,03 a 1,25) e inversa de volume de AFMV ($OR_{+600MET.min/semana}$ 0,84 IC95% 0,75 a 0,95) com prevalência de DHG, mas não identificaram associações com AF leve. Também foi observado efeito dose-resposta entre AFMV e prevalência de fígado gorduroso, mas não houve efeito dose-resposta para comportamento sedentário e atividade física leve. Usando análise composicional foi

identificada redução das chances de fígado gorduroso com a substituição de tempo sedentário ou atividade física leve por AFMV, com efeito assimétrico de aumento exponencial de chances com substituições no sentido inverso. Em ambos os estudos, a inclusão de algum indicador de gordura corporal total (% de gordura corporal ou IMC) atenuou fortemente as associações, mas permaneceram presentes.

Apesar do reconhecimento da AF como fator de risco para DHG, a inclusão da prática de exercícios como recomendações para o manejo da DHG tem sido baseada primariamente no seu conhecido efeito adjuvante à dieta na perda ponderal, inferido que o efeito protetor/resolutivo da atividade física sobre a esteatose teria como via causal a perda ponderal. Os estudos em que as diretrizes de manejo da DHG se baseiam para a recomendação de AF são principalmente de desenho experimental com intervenções de prescrição de exercício a pessoas já acometidas por DHG, mas a associação entre a atividade física habitual e a prevenção da doença ainda requer maior investigação. A maior parte dos estudos que investigaram a associação entre comportamentos de movimento e DHG utilizou medidas autorrelatadas de comportamentos, abordagem que está sujeita a diversas limitações. Dentre os estudos que utilizaram medidas objetivas de comportamentos de movimento não houve avaliação de fatores importantes como a inclusão de tempo de sono nos modelos, ou a avaliação de modificação de efeito conforme grupos de resistência à insulina e entre os sexos. Outro ponto que ainda carece exploração é o possível efeito da atividade física leve na prevenção de DHG. Ainda, os estudos mais completos foram realizados em populações homogêneas da Holanda e da Coreia, sendo necessária confirmação dos achados em outras populações.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1.JUSTIFICATIVA

A despeito dos conhecidos benefícios da prática de atividade física por pessoas de todas as idades, é evidente uma baixa adesão a esse comportamento por parte da população brasileira. Os estudos mais abrangentes em população adulta e idosa no país utilizaram medidas autorrelatadas de atividade física para investigar a prevalência de inatividade física e os fatores sociodemográficos associados a ela. Assim, permanece uma lacuna de conhecimento a respeito dos indicadores desse comportamento via avaliação objetiva da atividade física por dispositivos. Ainda, não há estudos prévios avaliando a distribuição dos comportamentos de movimento nas 24 horas do dia em adultos de meia idade e idosos no país. Tendo em vista a importância dos comportamentos de movimento na prevenção e manejo de doenças crônicas não transmissíveis, há escassez de informações essenciais sobre seus padrões.

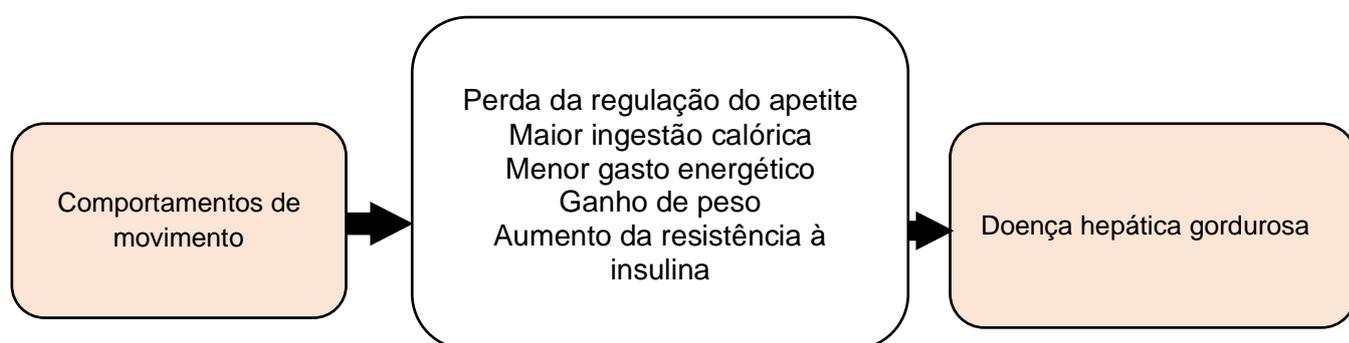
Apesar da descrição de potenciais benefícios de 1- aumento da prática de atividade física na forma de exercício, 2- diminuição de tempo sedentário, e 3- adequação da duração do sono na redução de risco de DHG, poucos estudos até o momento avaliaram o efeito conjunto dos comportamentos de movimento no desenvolvimento dessa condição. O estudo da relação entre comportamentos de movimento habituais e DHG sob o prisma da distribuição diária dos comportamentos nas 24 horas é recente e concentrado em população asiática e europeia, sendo inexistentes estudos em populações mais diversas. Cabe destacar, ainda, que não foram identificadas análises em países de baixa e média renda, onde os determinantes de saúde e fatores de risco para DHG têm distribuição diversa da encontrada nos países previamente estudados. Ademais, análises prévias utilizaram como medidas isoladas de exposição o número

de passos, o tempo de atividade física ou tempo de comportamento sedentário. Não foi realizado, na maior parte dos estudos, ajuste mútuo entre os comportamentos de movimento, e raramente foram avaliados subgrupos relevantes da população, como diferentes faixas etárias e sexos. Por fim, estudos prévios não avaliaram a forma funcional da associação entre os comportamentos de movimento e DHG e não consideraram efeitos da duração do sono nas associações já descritas.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) oportuniza investigação das lacunas apresentadas. O presente trabalho fornece dados inovadores sobre a distribuição de comportamentos de movimento em adultos brasileiros e sobre a associação de prevalência de inatividade física medida por dispositivos com características sociodemográficas nessa população. Além disso, investiga a associação de comportamentos de movimento medidos objetivamente com doença hepática gordurosa em um país de média renda em que: os perfis de atividade física, sedentarismo e sono, a distribuição de potenciais confundidores e os critérios diagnósticos para a condição são diferentes dos observados em países previamente estudados. O estudo permitiu, ainda, a avaliação da presença de modificação de efeito das associações descritas decorrentes de sexo, idade e duração do sono.

3.2. Diagrama ilustrativo para a associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa

O quadro teórico conceitual é apresentado na **figura 1** a seguir, tendo como objetivo descrever mecanismos, confundidores e mediadores da associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa a partir da revisão da literatura.



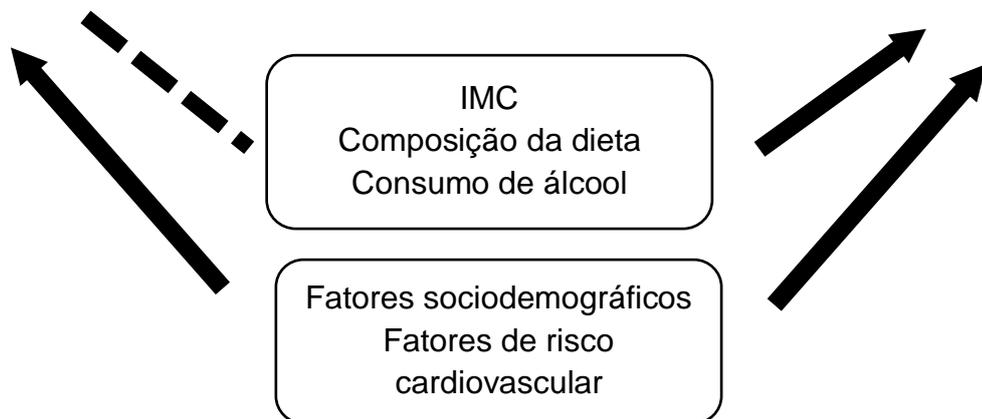


Figura 1 – Diagrama ilustrativo para a associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa

3.1.OBJETIVO GERAL

Em população de adultos de meia idade e idosos participantes do ELSA-Brasil estimar a prevalência de inatividade física medida objetivamente, os níveis de comportamentos de movimento nas 24 horas e a associação entre esses comportamentos e a presença de doença gordurosa hepática.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a distribuição dos comportamentos de movimento e atividade geral medidos por dispositivos e diário de sono conforme idade e sexo.

Descrever a prevalência de inatividade física medida por dispositivos conforme diretrizes internacionais e a sua variabilidade conforme idade, sexo e fatores sociodemográficos.

Avaliar a relação individual e da composição dos comportamentos de movimento nas 24 horas com presença de doença hepática gordurosa.

Estimar o possível efeito de substituições de comportamentos na prevalência de doença hepática gordurosa.

Avaliar a existência de modificação de efeito nas relações acima descritas conforme sexo, idade e duração do sono.

3.3.HIPÓTESES

- O volume total de atividade física variará conforme sexo, com mulheres apresentando volumes mais baixos do que homens em todas as faixas de idade.
- O volume total de atividade física diminuirá com o avanço da idade em ambos os sexos.
- A composição de comportamentos de movimento variará conforme sexo, com mulheres apresentando menos comportamentos ativos (atividade física moderada e vigorosa, atividade física leve) e mais comportamentos estacionários (comportamento sedentário e sono) em relação aos homens.
- A composição de comportamentos de movimento variará conforme idade, com indivíduos mais velhos tendendo a maior acúmulo de comportamentos estacionários (comportamento sedentário e sono) em relação a indivíduos mais novos.
- Indivíduos mais idosos relatarão dormir menos do que indivíduos mais jovens.
- Renda e escolaridade mais altos se associarão a menor prevalência de inatividade física.
- A prevalência de doença hepática gordurosa será inversamente proporcional ao volume total de atividade física.
- A prevalência de doença hepática gordurosa será inversamente proporcional ao tempo de atividade física moderada a forte e de atividade física leve.
- A prevalência de doença hepática gordurosa será diretamente proporcional ao tempo em comportamento sedentário.
- A prevalência de doença hepática gordurosa variará de forma não linear conforme a duração de sono, sendo a prevalência mais baixa observada com durações próximas às recomendações internacionais de 7 horas de sono.
- A substituição de comportamento sedentário por comportamentos ativos (atividade física leve e atividade física moderada e forte) gerará redução teórica da prevalência de doença hepática gordurosa entre adultos e idosos.

- A associação da substituição de comportamento sedentário por comportamentos ativos (atividade física leve e atividade física moderada e forte) na doença hepática gordurosa será dependente do tempo de sono.
- Não haverá diferença entre sexos na associação entre substituição de comportamento sedentário por comportamentos ativos (atividade física leve e atividade física moderada e forte).

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DE ESTUDO E AMOSTRA

Estudo transversal baseado nos dados da onda 3 do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), com coleta realizada entre os anos de 2017 e 2019. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico cuja amostra é constituída por servidores públicos de instituições de ensino, pesquisa e assistência à saúde de 6 estados brasileiros, localizados em seis estados brasileiros: Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Universidade Federal da Bahia (BA), Universidade Federal do Espírito Santo (ES), Universidade Federal de Minas Gerais (MG), Universidade de São Paulo (SP), e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS). O estudo foi desenhado com o intuito de investigar fatores de risco e determinantes de doenças crônicas na população adulta brasileira, em especial diabetes mellitus e doença cardiovascular. O tamanho de amostra necessário estimado para investigação extensiva de fatores associados à incidência de diabetes e síndrome coronariana foi de 6400 indivíduos. Com intuito de permitir investigações sexo específicas e levando em consideração eventual perda de seguimento, o tamanho final da amostra necessária foi de 15000 participantes. Os critérios de elegibilidade no desenho da coorte foram: ser servidor ativo ou aposentado de uma das instituições listadas, ter idade entre 35 e 74 anos na linha de base (2008-2010). Os critérios de exclusão foram: intenção de deixar o posto de trabalho na instituição no futuro próximo que não por motivo de aposentadoria, gestação atual ou nos últimos 4 meses,

grave comprometimento cognitivo ou de comunicação, e, no caso de servidores aposentados, residir em local fora da região metropolitana da cidade em que os centros de investigação estão baseados (Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Vitória e São Paulo). A amostra final do estudo foi de 15105 indivíduos para avaliação na onda 1 (2008-2010), com 54% de mulheres. (Aquino et al., 2012)

Os participantes do estudo visitaram os centros de investigação e passaram por extensa avaliação do contexto clínico, psicossocial, laboral e de saúde mental, além de fornecerem amostras de urina e sangue em três ocasiões: onda 1 (2008-2010), onda 2 (2012-2014) e onda 3 (2017-2019). Desde 2009 uma equipe de aferição de desfechos realiza busca ativa contínua de informações em instituições de saúde das cidades de base e ligações anuais para avaliação de desfechos. (Mill et al., 2013; Schmidt et al., 2013)

4.2.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para o trabalho aqui descrito foram utilizados apenas dados da onda 3 de avaliação do estudo. Após perda de seguimento de 1919 participantes e 550 falecimentos, a amostra elegível para comparecimento à onda 3 de avaliação foi composta por 12636 indivíduos.

No artigo 1 são excluídos da amostra participantes que: não atingiram os critérios para validade do protocolo de acelerometria; não completaram o diário do sono e não tinham informações sobre duração usual do sono; tinham informações incompletas sobre qualquer das variáveis estudadas – idade, sexo, escolaridade, renda, raça/cor autodeclarada, status de trabalho, duração usual do sono;

No artigo 2 serão excluídos participantes que: não atingiram os critérios para validade do protocolo de acelerometria; não completaram o diário do sono e não tinham informações sobre duração usual do sono; tinham informações incompletas para aferição do desfecho; tinham informações incompletas sobre as variáveis de ajuste dos modelos.

4.3. AFERIÇÃO DAS EXPOSIÇÕES

4.3.1. Comportamentos de movimento

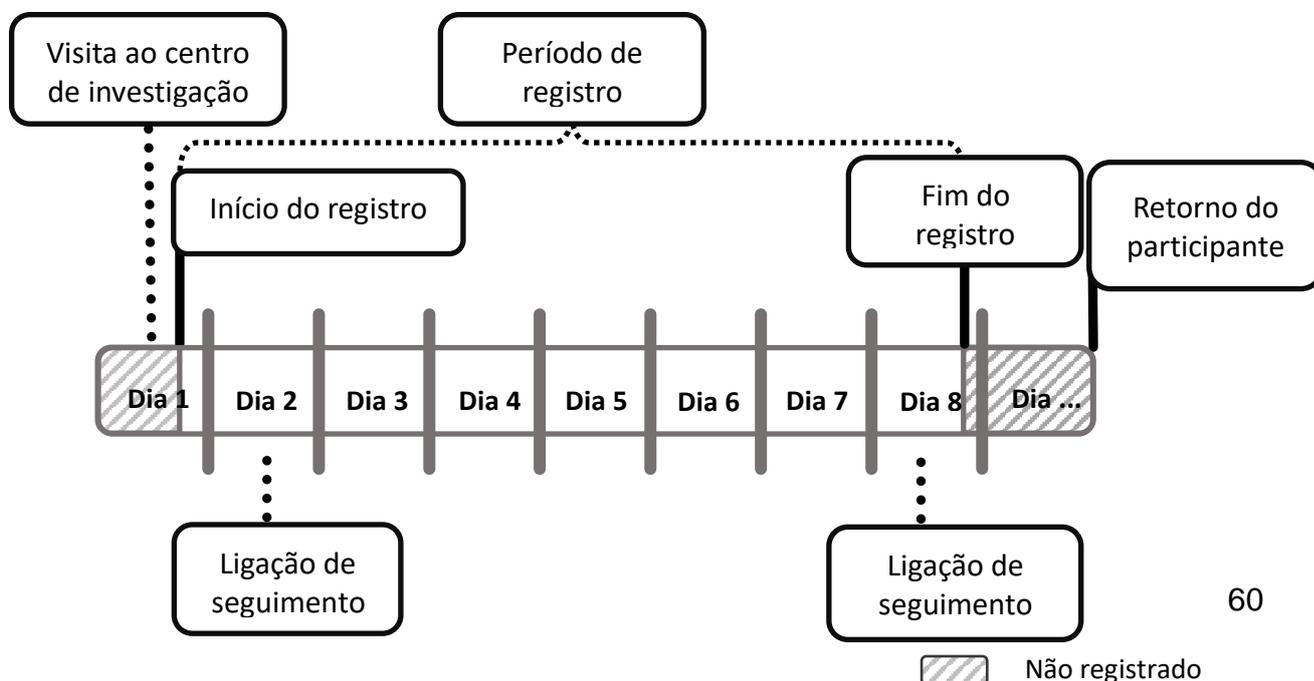
Os comportamentos de movimento foram estimados pelo uso de acelerômetros com coleta de dados brutos de aceleração de 7 dias e pelo preenchimento de um diário de sono. Os dados brutos de aceleração foram posteriormente classificados em tempo diário nos seguintes comportamentos: atividade física moderada a forte, atividade física leve e comportamento estacionário, que posteriormente foi separado em sedentarismo e sono conforme protocolo descrito abaixo.

4.3.2. Acelerometria

4.3.2.1. Obtenção dos dados de acelerometria

Todos os 12636 indivíduos participantes da onda 3 (2017-2019) de acompanhamento do estudo ELSA-Brasil foram considerados elegíveis para participação na coleta de dados de acelerometria. Os participantes utilizaram um acelerômetro Actigraph wGT3X+ acoplado à cintura por fita elástica pelo período de 7 dias, iniciando no dia da visita ao centro de investigação (D1) às 20 horas e terminando no oitavo dia após a visita (D8), também às 20 horas. O protocolo é detalhado na **Figura 2**:

Figura 2 – Protocolo de registro dos dados de acelerometria



O ActiGraph GT3X+ (versão 3.2.1, Pensacola, Estados Unidos) é um dispositivo registrado na Agência nacional de telecomunicações (ANATEL) sob a homologação 06586-19-09607. Ele consiste em um acelerômetro piezoelétrico triaxial de pequenas dimensões (3.3 x 4.6 x 1.5 cm, 19 gramas) alimentado a bateria. O modelo é capaz de registrar aceleração com intensidade de até 8 vezes a aceleração da gravidade ($1g = 9.8 \text{ m/s}^2$) nos dois sentidos em cada eixo (vertical, lateral e anteroposterior) com uma frequência entre 30 e 100 Hertz (repetições por segundo). O Dispositivo já foi extensamente validado contra métodos padrão-ouro para avaliação de atividade física em adultos e idosos .(Aadland and Ylvisåker, 2015; Aguilar-Farias et al., 2019; Barnett et al., 2016)

Os 410 dispositivos utilizados na coleta de dados foram ativados no software Actilife versão 6.13.4 (ActiGraph, Pensacola - Florida, USA) após verificação de carga da bateria. Os parâmetros de ativação foram a coleta de dados brutos de aceleração nos três eixos – vertical, latero-lateral e anteroposterior - com frequência de 30 Hertz, pelo período acima descrito.

Os participantes foram orientados a utilizar o acelerômetro em altura acima da espinha ilíaca anterossuperior direita, alinhado ao joelho direito durante os 7 dias de registro a todo momento, inclusive durante o sono. Os indivíduos foram orientados a retirar o aparelho caso fossem realizar atividades com risco de contato com água – por exemplo: banho, natação, hidroginástica.

Técnicos de pesquisa treinados e certificados orientaram os participantes quanto ao uso do aparelho e forneceram instruções sobre como ajustar a fita elástica e qual o posicionamento correto do acelerômetro, e sanaram dúvidas que viessem a surgir. Durante os 7 dias de registro a equipe estava disponível em horário comercial para responder a questionamentos dos participantes por telefone.

Após o fim do período de registro os participantes retornaram ao centro de investigação em horário marcado para devolver o acelerômetro e receber retorno sobre informações de

antropometria, pressão arterial, eletrocardiograma e atividade física medida pelo acelerômetro.

Dados individuais brutos de aceleração no formato .gt3x foram baixados e armazenados no sistema OTUS, e pré-processamento dos dados foi realizado com o intuito de verificação de informações básicas como tempo de uso e validade da coleta imediatamente após o retorno dos participantes. Participantes que não atingiram ao menos 4 dias com pelo menos 600 minutos de uso do aparelho conforme processamento pelo algoritmo de Choi (Choi et al., 2011, p. 20) no software Actilife versão 6.13.4 (ActiGraph, Pensacola - Florida, USA) foram convidados a repetir a coleta em momento oportuno.

4.3.2.2. Validação dos dados de acelerometria

Após finalização da coleta de dados, foram identificados e excluídos participantes cujo tamanho do arquivo fosse menor do que 2 megabytes, indicando dados insuficientes ou falha na coleta, caso não houvesse evidência de falha do funcionamento do aparelho.

Com o uso do pacote open source GGIR do software estatístico R (Migueles et al., 2019; R Foundation for Statistical et al., 2022) foi realizada auto calibragem pós-coleta dos dispositivos contra gravidade local para garantir comparabilidade entre as diferentes unidades do dispositivo.(Hees et al., 2013) Após, foram excluídos da amostra participantes cujo erro de medição pós calibragem foi maior do que 0.1g ou cuja calibragem não foi possível. (van Hees et al., 2014) A seguir, foi realizada identificação de períodos de não uso do acelerômetro pela avaliação da aceleração bruta média dos três eixos em períodos de 15 minutos. Estes períodos de 15 minutos foram classificadas como tempo de “não uso” do aparelho quando o desvio padrão da aceleração para os 60 minutos centrados nesses 15 minutos foi menor do que 13 mili-g e a dispersão foi menor do que 50 mili-g. (van Hees et al., 2011) Foram considerados dias válidos de registro aqueles cujo participante acumulou ao menos 16 horas de uso do aparelho.(Full et al., 2020, p. 20; Johansson et al., 2020)

Os dados de aceleração bruta com frequência de 30 Hertz foram então colapsados em

epochs – épocas, ou o período de agregação do sinal para interpretação - de 5 segundos usando a média de aceleração das medições brutas de cada eixo, e posteriormente cada *epoch* teve a aceleração resumida na média da norma euclidiana menos um *g* (*ENMO*, do inglês *euclidean norm minus one*) de todos os pontos presentes naquele *epoch*. A *ENMO* é uma medida vetorial de movimento obtida a partir do cálculo do vetor magnitude de aceleração dos três eixos, subtraindo 1*g* do valor obtido para anular o efeito da aceleração da gravidade, que é constantemente registrada. (Hees et al., 2013) Valores negativos são arredondados a zero. O cálculo é apresentado na **Fórmula 1**

$$\left(\sqrt{x^2 + y^2 + z^2} - 1g\right) \quad (1)$$

Em períodos do dia com dados faltantes, foi realizada imputação de valores de aceleração de intensidade igual à média de aceleração do mesmo período do dia para os outros dias do protocolo em que houvesse disponibilidade de dados. (Hees et al., 2013)

4.3.2.3. Diário do sono

Para quantificação do sono os participantes preencheram um diário do sono no mesmo período de uso do acelerômetro. O diário foi composto pelas questões: “Horário que se deitou para dormir”, “tempo até adormecer”, “horário do despertar”, “tempo até se levantar”, “acordou com espontaneidade?”, “cochilou?” e horários de cochilos. O modelo utilizado pode ser encontrado no **anexo 1**. Ainda, em questionário separado sobre qualidade do sono foi realizada a pergunta “Quantas horas, em média, o(a) senhor(a) dorme numa noite habitual de sono?”.

A duração do sono para cada noite foi calculada como a diferença, em minutos, entre horário de adormecer (hora que se deitou para dormir somado do tempo em minutos até adormecer) e o horário de despertar (hora que acordou). Em noites com informações insuficientes para cálculo da duração do sono foi realizada imputação do tempo usual de sono. A duração média do sono do participante na semana foi calculada como a média do tempo dormido, em minutos, nos dias válidos de registro de acelerometria.

4.3.2.4. Classificação dos comportamentos de movimento

Para classificação dos comportamentos de movimento foi usada a abordagem de limiares de intensidade de aceleração e cada *epoch* de 5 segundos foi classificado em um dos comportamentos a seguir: atividade física moderada a forte, atividade física leve ou comportamento estacionário. *Epochs* com valores $ENMO \geq 69$ mili-g foram classificados como atividade física moderada a forte, valores < 15 mili-g foram classificados como comportamento estacionário (englobando sedentarismo e sono), e valores ≥ 15 e < 69 mili-g foram classificados como atividade física leve. (Sanders et al., 2019) Os pontos de corte utilizados foram validados em população de 60-86 anos de idade contra observação direta de atividades, alcançando especificidade de 97% para comportamento sedentário e sensibilidade de 94% para atividade física moderada a forte. A seleção da referência ocorreu após revisão da literatura e apreciação da adequabilidade a critérios de 1- similaridade de idade com a amostra, 2- similaridade do dispositivo, 3- desempenho diagnóstico e 4- validação contra método padrão ouro de avaliação de comportamentos. Os pontos de corte encontrados na literatura, as características dos estudos de validação e as respectivas propriedades diagnósticas alcançadas por cada algoritmo estão descritos no **quadro 3**. (Bammann et al., 2021; Duncan et al., 2020; Hildebrand et al., 2014, 2014; Migueles et al., 2021; Sanders et al., 2019)

Quadro 3 - Pontos de corte para classificação dos comportamentos de movimento a partir de dados brutos de acelerometria

	Idade (SD)	Referência	Dispositivo	Área sob a curva ROC (IC 95%)	Sensibilidade	Especificidade	Limiar	Protocolo	Observações
AFL	63,2 (6,5)	Duncan 2020	Geneactiv	0,915 (0,923 a 0,907)	85,9	84,1	11,7 mg	ROC Laboratório	Com ciclismo
AFL	63,2 (6,5)	Duncan 2020	Geneactiv	0,915 (0,923 a 0,907)	85,9	84,1	11,3 mg	ROC Laboratório	Sem ciclismo
AFL	34,2 (10,7)	Hildebrand 2017	Actigraph	0,92 (NF a NF)	0,96	0,78	47,4 mg	ROC Laboratório	
AFL	78,7 (5,7)	Migueles 2021	Actigraph	0,86 (NF a NF)	0,88	0,8	7 mg	ROC Laboratório	Usual
AFL	69,6 (8)	Sanders 2018	Actigraph	0,9 (NF a NF)	0,62	0,93	6 mg	ROC Laboratório	Youden
AFL	69,6 (8)	Sanders 2018	Actigraph	0,9 (NF a NF)	0,48	0,97	15 mg	ROC Laboratório	Usual
AFMV	62,9 (3,6)	Bammann 2021	Actigraph	NF (NF a NF)	NF	NF	84 mg	ICC com calorimetria	
AFMV	63,2 (6,5)	Duncan 2020	Geneactiv	0,847 (0,858 a 0,836)	73	85	55 mg	ROC Laboratório	Com ciclismo
AFMV	63,2 (6,5)	Duncan 2020	Geneactiv	0,905 (0,914 a 0,896)	80,5	85,8	55,9 mg	ROC Laboratório	Sem ciclismo
AFMV	34,2 (10,7)	Hildebrand 2014	Actigraph	0,92 (NF a NF)	0,96	0,78	69,1 mg	ROC Laboratório	
AFMV	78,7 (5,7)	Migueles 2021	Actigraph	0,79 (NF a NF)	0,7	0,99	14 mg	ROC Laboratório	Usual
AFMV	69,6 (8)	Sanders 2018	Actigraph	0,94 (NF a NF)	0,86	0,89	19 mg	ROC Laboratório	Youden
AFMV	69,6 (8)	Sanders 2018	Actigraph	0,94 (NF a NF)	0,94	0,74	69 mg	ROC Laboratório	Usual

ROC = *receiver operating curve*, AFL = Atividade física leve; AFMV = atividade física moderada a vigorosa; NF = não fornecido, IC95% intervalo de confiança 95%; SD = Desvio padrão

O período classificado como comportamento estacionário (aceleração < 15mg) foi subdividido em tempo de comportamento sedentário e tempo de sono. A duração do sono foi definida conforme descrição prévia para cada dia de coleta. Tempo de comportamento sedentário para cada dia foi definido pela subtração do tempo de sono do tempo em comportamento estacionário. O cálculo é descrito conforme a **fórmula 2** a seguir:

$$t_{\text{comportamento sedentário}} = t_{\text{comportamento estacionário}} - t_{\text{sono}} \quad (2)$$

4.4. AFERIÇÃO DOS DESFECHOS

4.4.1. Inatividade física

A partir da classificação dos comportamentos, a variável de tempo diário médio de atividade física moderada e forte (aceleração ≥ 69 mg) foi multiplicada por sete e usada para categorização conforme as recomendações de atividade física semanal da OMS: 150 minutos de atividade física moderada, contando todo o tempo de atividade física realizado durante os 7 dias. (Bull et al., 2020) Participantes que não alcançaram o critério de 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa foram classificados como fisicamente inativos, e participantes que realizaram 150 minutos ou mais de AFMV foram considerados fisicamente ativos.

4.4.2. Doença hepática gordurosa

A presença de esteatose hepática na onda 3 foi definida por escore clínico *Fatty liver index* (FLI).

O escore *Fatty Liver Index* foi calculado conforme a publicação original utilizando índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), triglicerídeos (TG), e gama glutamil-transferase (GGT). (Bedogni et al., 2006) A **fórmula 3** é apresentada a seguir:

$$FLI = \frac{(e^{0.953 \cdot \log_e(TG)} + 0.139 \cdot IMC + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot \log_e(CC) - 15.745)}{(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(TG)} + 0.139 \cdot IMC + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot \log_e(CC) - 15.745)} * 100 \quad (3)$$

Escore *Fatty Liver Index* ≥ 60 foi definido como presença de esteatose hepática.

Para as análises de sensibilidade, participantes com esteatose hepática definida pelo FLI que atendiam aos critérios diagnósticos apresentados no **quadro 2** foram classificados como portadores de MASLD, e participantes sem consumo excessivo de álcool foram classificados como NAFLD. (Rinella et al., 2023)

4.5. AFERIÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS

4.5.1. Sociodemográficas

Informações sociodemográficas foram coletadas em por meio de questionários em entrevistas estruturadas realizadas por assistentes de pesquisa treinados e certificados. Para definição de idade na Onda 3 foi realizado cálculo com a data de nascimento do participante somada ao tempo decorrido até a data da avaliação clínica na onda 3. Variável de sexo foi aferida na onda 1 e definida como “feminino” ou “masculino”. A avaliação de variável de raça/cor foi feita por meio da pergunta “Em sua opinião, qual é sua cor ou raça?”, e as respostas foram posteriormente agrupadas conforme os grupos de raça/cor sugeridos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – “branca”, “parda”, “preta”, “asiática” e “indígena”. (Petruccelli et al., 2013) Grau de escolaridade foi definido a partir da pergunta “Qual o seu grau de instrução?” para a qual as alternativas possíveis foram “1º grau incompleto”, “1º grau completo”, “2º grau incompleto”, “2º grau completo, universitário incompleto”, “universitário completo”, “pós-graduação”, os valores foram posteriormente agrupados em “menor do que ensino médio”, “ensino médio”, “ensino superior”. Renda per capita foi calculada via divisão do ponto médio da faixa de renda do indivíduo pelo número de moradores da residência do participante que dependiam daquela renda, e posteriormente agrupadas em quintis a partir da renda média per capita para o domicílio.

4.5.2. Hábitos de vida

Foram aferidos hábitos de vida relevantes às associações avaliadas como: status de tabagismo – “Nunca fumou”, “previamente tabagista”, “tabagista atual”, consumo energético total (kcal/dia) e consumo de álcool (g/semana). O consumo energético total e foi derivado de questionário de frequência alimentar com 114 itens validado contra recordatório alimentar de 24 horas. (Molina et al., 2013) O questionário avalia frequência, medidas e proporções de consumo dos alimentos, assim como suas preparações. A partir desses dados foi calculada a quantidade em gramas de cada alimento por meio da multiplicação de pesos atribuídos à frequência de consumo- (3 para mais do que 3 vezes/dia, 2 para 2 a 3 vezes/dia, 1 para 1 vez/dia, 0,8 para 5 a 6 vezes/semana, 0,4 para 2 a 4 vezes/semana, 0,1 para 1 vez/semana, 0,07 para 1 a 3 vezes/mês e 0 para nunca/quase nunca) – pela quantidade de porções padronizadas consumidas em cada evento. Ainda, foi realizada imputação do valor de percentil 99 para indivíduos acima deste percentil. O valor energético de cada item foi estimado usando o software *Nutrition Data System for Research*. (NDSR Software, n.d.).

O consumo de álcool foi avaliado em questionário específico, iniciado pela pergunta “Atualmente o(a) Sr(a) consome bebidas alcoólicas?”. Participantes com resposta afirmativa foram questionados ainda sobre consumo semanal de bebidas específicas com as perguntas: “Quantas taças de vinho tinto o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas taças de vinho branco o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas latas/ garrafas/copos de cerveja ou chopp o(a) Sr(a) consome por semana?”, “Quantas doses de destilados - tais como uísque, vodka, tequila, rum ou aguardente - ou bebidas misturadas preparadas com esses destilados - caipirinha, coquetéis, drinks- o(a) Sr(a) consome por semana?”. Uma vez quantificada a quantidade semanal de doses padronizadas de cada bebida, foi utilizado o teor alcoólico específico de cada uma para cálculo da massa de álcool consumido semanalmente, em gramas. Adicionalmente, participantes que apresentaram consumo de álcool superior a 210 gramas/semana no sexo masculino e 140 gramas/semana no sexo feminino foram classificados como apresentando consumo excessivo

de álcool, conforme recomendações de diretrizes. (Cusi et al., 2022; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016)

4.5.3. Antropometria

Informações de antropometria – peso (kg) e altura (cm) - e composição corporal – circunferência da cintura (cm), percentual de gordura - foram aferidas por assistentes de pesquisa treinados e certificados. Os participantes encontravam-se apenas com uma roupa leve padronizada.

Aferição da altura foi realizada com estadiômetro com precisão de 0.1 cm. Circunferência da cintura foi aferida duas vezes usando fita metrada inelástica após demarcação do ponto médio entre o rebordo costal inferior direito e a crista ilíaca anterossuperiora direita. O valor médio das duas aferições foi utilizado.

A composição corporal - peso (kg); massa de gordura (kg), massa livre de gordura (kg) e percentual de gordura corporal - dos participantes foi aferida utilizando uma balança de impedância bioelétrica multifrequência do modelo MF-BIA8 (InBody 230, Bioespace, Coreia do sul). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado conforme padronização em quilos por metro quadrado (kg/m^2) usando o peso e a altura aferidos.

4.5.4. História médica progressa e comorbidades

O estado de diabetes prevalente foi definido pela verificação de diagnóstico prévio autorreferido, uso de medicações hipoglicemiantes e alteração em exames laboratoriais coletados na onda 3 do estudo. Para diagnóstico prévio autorreferido a pergunta realizada ao participante foi “Alguma vez um médico lhe informou que o(a) Sr(a) teve ou tem diabetes?”. As respostas possíveis são “sim”, “não” e “sim, somente durante a gravidez”. Participantes com resposta “sim” foram considerados casos de diabetes. Para avaliação do uso de medicações hipoglicemiantes os participantes foram instruídos a trazer à visita clínica todas as medicações utilizadas nos últimos 14 dias assim como as suas prescrições médicas (receitas). Todas as

medicações trazidas foram registradas, assim como as doses de uso. Por fim, os participantes foram questionados “Algum(ns) dos medicamentos que o(a) Sr(a) tomou durante as últimas duas semanas foi para diabetes ou açúcar alto no sangue?” e “O Sr usou alguma medicação para diabetes nas duas últimas semanas?”. Foram considerados casos de diabetes os participantes com resposta positiva para alguma das duas questões. Indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes foram avaliados conforme seus valores laboratoriais de indicadores de metabolismo da glicose. Foram definidos como casos de diabetes participantes que apresentassem ao menos um dos critérios a seguir: glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, ou glicemia de 2 horas igual ou superior a 200 mg/dL, ou hemoglobina glicada igual ou superior a 6.5%.

A pressão arterial foi medida por assistentes treinados e certificados usando o método oscilométrico, com aparelho OMRON modelo HEM-705 CP *Intellisense*. A aferição era realizada no braço esquerdo apoiado, com palma supina e cotovelo levemente fletido, com manguito adequadamente selecionado conforme medição de comprimento e circunferência do braço. Todos os participantes estavam em repouso de ao menos 5 minutos, com a bexiga vazia, sentados com as pernas apoiadas e fletidas em ângulo de 90°, em silêncio em sala com temperatura controlada entre 20 e 24 °C. Foram realizadas três medidas com intervalos de 5 minutos, e foi utilizada a média das três aferições.

4.5.5. Laboratoriais

Amostras de sangue foram coletadas por punção venosa em jejum de 12 horas logo à chegada dos participantes ao centro de investigação, em seguida foi iniciado protocolo de teste de tolerância oral a glicose de 75 gramas de 2 horas nos participantes sem diabetes ou cirurgia bariátrica prévia. As amostras foram centrifugadas e congeladas no centro de investigação imediatamente após a coleta para envio ao laboratório central do estudo visando padronização das medidas. O laboratório é certificado pela *National Glycohemoglobin Standardization Program* e fica localizado no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da USP, na

cidade de São Paulo. (Fedeli et al., 2013).

As amostras foram utilizadas para dosagem de glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), insulinemia de jejum, alanina aminotransferase (ALT), aspartato transaminase (AST), gama-glutamil transferase (γ -GT), e triglicerídeos (TG). As glicemias de jejum e de 2 horas foram medidas pelo método de hexoquinase em equipamento ADVIA 1200 (Siemens, Deerfield, Estados Unidos) e a hemoglobina glicada foi medida com cromatografia líquida de alta eficiência com aparelho Variant (Bio-Rad, Hercules, Estados Unidos), método validado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*. Na avaliação da onda 1 do estudo os coeficientes de correlação intraclasse expressados em variância entre indivíduos como percentual da variância total para replicata de pares foram: 99% (IC95% 95 a 100) para glicemia plasmática e 94% (IC95% 86 a 97) para hemoglobina glicada. Insulinemia de jejum foi medida com método imunoenzimático com pérolas, e em aparelho Centaur (Siemens, Deerfield, Estados Unidos). (Kricka, 1991) As medições de AST e ALT foram realizadas pelos métodos enzimáticos modificados da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* com uso do equipamento ADVIA 1200 (Siemens, Deerfield, Estados Unidos). (Schumann et al., 2002a, 2002b) A gama-glutamil transferase foi medida pelo método cinético colorimétrico de Szasz Persijn. (Shaw et al., 1983) Os triglicerídeos foram dosados com uso do método enzimático colorimétrico (glicerol fosfato peroxidase de Trinder). (Fossati and Prencipe, 1982)

O índice *Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance* (HOMA2-IR) foi calculado e calibrado usando glicemia e insulinemia de jejum conforme a publicação original. Os valores foram calculados usando a calculadora fornecida pelo grupo desenvolvedor do método. (HOMA2 Calculator — Radcliffe Department of Medicine, n.d.)

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1. Limitações dos modelos lineares para o estudo de

comportamentos de movimento

A maioria dos estudos disponíveis que investigaram os efeitos dos comportamentos de movimento sobre desfechos em saúde utilizou modelos clássicos de regressão, como regressão linear, regressão logística e modelos de regressão de Cox. Alguns estudos mais recentes avaliaram o impacto de um dos comportamentos quando ajustado para ao menos um dos outros – por exemplo, efeito da atividade física na incidência de doença cardiovascular ajustada para tempo de sedentarismo - por considerarem cada um dos comportamentos como fator de risco independente. Outra saída previamente utilizada para investigações neste campo foi a estratificação da amostra conforme níveis de um comportamento. Por exemplo, o efeito de comportamento sedentário na mortalidade por todas as causas já foi investigado conforme níveis de atividade física em diversos estudos. (Ekelund et al., 2016; Madden et al., 2021; Whipple et al., 2021)

Algumas limitações se impõem ao uso de modelos clássicos de regressão múltipla para avaliar o efeito da distribuição dos comportamentos de movimento. Modelos de regressão usuais assumem uma relação linear entre as variáveis de exposição e determinada representação do desfecho – o valor da variável dependente, no caso de regressão linear, o log(chances) no caso da regressão logística – e possuem pressupostos necessários à validação de seus resultados. Assim sendo, no contexto dos comportamentos de movimento - que são interdependentes - o emprego de modelos clássicos envolve alto risco de violação de pressupostos, situação que pode levar a resultados e conclusões imprecisos e até equivocados por diferentes razões explicadas a seguir. (Chastin et al., 2015; Dumuid et al., 2020; Pedišić, 2014; Pedišić et al., 2017)

Primeiramente, os tempos diários dedicados à atividade física, ao sono e ao comportamento sedentário são partes de um total com soma constante de 24 horas e, portanto, são interdependentes. (Pedišić, 2014) Qualquer variação na duração de um dos comportamentos incorre, necessariamente, em realocação de tempo originada ou direcionada a ao menos um dos

outros comportamentos. Por exemplo, para dedicar 15 minutos a mais por dia à prática de atividade física, um indivíduo tem que necessariamente diminuir o tempo dedicado a ao menos um dos outros comportamentos (sono ou comportamentos sedentários). Se o investigador deseja avaliar a associação de um aumento de 15 minutos na atividade física em um dado desfecho, como níveis de pressão arterial sistólica, o emprego de modelos com ajuste mútuo entre todos os comportamentos estimará tal associação baseado em um cenário hipotético em que se mantenha a duração de todos os outros comportamentos – que não a atividade física – constantes. Dentro deste contexto, o uso de um modelo de regressão linear múltipla usual pode levar a cenários hipotéticos não plausíveis por duas razões principais: 1-) o tempo em um dia constitui um recurso finito, e, ao aumentar 15 minutos de atividade física em um dia mantendo todos os outros comportamentos constantes – como a interpretação dos modelos de regressão múltipla sugere - estaríamos estendendo ou encurtando a duração do dia em 15 minutos (ou mais, conforme o tempo que se deseja estudar), gerando um dia mais longo ou curto do que um dia verdadeiro; 2-) como o aumento é necessariamente decorrente de redução de ao menos um dos outros comportamentos de movimento, é possível que diferentes efeitos sejam identificados conforme o comportamento de onde os 15 minutos se originaram; 3-) violação do pressuposto de ausência de multicolinearidade entre as variáveis preditoras. Como atividade física, comportamento sedentário e sono são partes covariantes de um total, ainda que não quantifiquem o mesmo fenômeno, suas durações são altamente correlacionadas. (Pedišić et al., 2017) A principal consequência da multicolinearidade é a o risco de instabilidade do valor preditivo de uma variável independente que esteja envolvida na ocorrência da multicolinearidade. (Yoo et al., 2014, p. 20) Quando dois preditores são altamente correlacionados – por exemplo, tempo de atividade física versus tempo de comportamento sedentário -, os coeficientes e a capacidade preditiva para tais variáveis ficam ameaçados pela imprecisão. Ainda que o modelo em si possa ser especificado e gere previsões com alta acurácia

para as variáveis não envolvidas na colinearidade, especificamente para as variáveis colineares as estimativas não são confiáveis. (Alin, 2010; Allen, 1997) Assim, quando a variável de interesse para responder à questão de pesquisa é uma entre tempo de atividade física, comportamento sedentário ou sono, modelos usuais de regressão sofrem limitação significativa, especialmente quando mutuamente ajustados. (Chastin et al., 2015; Dumuid et al., 2020; Pedišić et al., 2017)

Nesse cenário, a possibilidade de uso da análise de dados composicionais tem ganhado espaço no estudo dos comportamentos de movimento.

4.6.2. Análise de dados composicionais e modelos de substituição isotemporal

A análise de dados composicionais é uma metodologia estatística descrita pela primeira vez na década de 1980 por John Aitchison. (Aitchison, 1982) Este campo da estatística discute soluções para o manejo e análise de dados que constituem partes de um todo e que perdem a significância ou interpretabilidade quando avaliados isoladamente. Dados composicionais carregam informações cujo sentido se dá quando analisadas relativas ao total da composição ou como proporções entre seus componentes. Algumas peculiaridades fazem da análise composicional uma técnica necessária e adaptável a tal contexto. Ao contrário do espaço real de valores, em que grandezas podem variar na escala infinita negativa a positiva, dados de uma composição compreendem apenas valores positivos, às vezes em intervalos truncados - como a duração do dia - , às vezes em composições de limites livres - como o consumo energético de acordo com grupos de macronutrientes.(Aitchison, 1982) Nessa configuração, para cada um dos componentes o valor mínimo será próximo a 0% do total - não podendo ser um zero absoluto pois nesse caso não faria parte da composição - e o máximo sempre será próximo a 100% do valor total. Com base nesse conceito, a composição dos componentes para um dado sujeito (ou observação) pode ser representada como um ponto localizado em um espaço

limitado, denominado simplex de D-partes.(Barcelo-Vidal and Martín-Fernández, 2016) O simplex de D-partes é o espaço geométrico limitado representado pelo polígono mais simples de uma dimensão D - sendo D o número de componentes - em que os valores dos componentes podem ser distribuídos. As operações matemáticas no espaço simplex diferem substancialmente de suas operações análogas no espaço real, mas permitem inferências que não são viáveis fora deste paradigma. Exemplos de propriedades que diferem entre o simplex e o espaço real são as medidas de dispersão, representadas no simplex via matriz de variação, e as medidas de tendência central, dadas em análise de dados composicionais pela média geométrica ou centro composicional. As medidas usadas para avaliar associações entre variáveis em dados composicionais também são marcadamente diferentes das medidas usadas no espaço real. Em análise de dados composicionais, cada observação dos componentes é dada pelo conjunto de coordenadas geométricas decorrentes da distribuição dos componentes no simplex em relação à média geométrica da população. A necessidade de considerar tais coordenadas quando ajustando modelos de regressão levou à sugestão de diferentes transformações para geração das representações composicionais das grandezas, de modo a linearizar as medidas. Entre as transformações propostas, (Aitchison, 1982; Barcelo-Vidal and Martín-Fernández, 2016) a mais usada no campo de estudo dos comportamentos de movimento e sua associação com a saúde a transformação em coordenadas ortonormais denominadas *isometric log ratio* (ILR).(Chastin and Palarea-Albaladejo, n.d.) A ILR trata a composição descrevendo os contrastes funcionais entre as variáveis composicionais, e conjuntos D-1 de ILRs podem ser identificados para uma composição de partes D, respondendo pela variância total da composição. Tal abordagem gera o conjunto de ILRs que permitem a aplicação de métodos estatísticos usuais, como modelos de regressão linear, logística e suas variações, usando a os referidos contrastes como variável independente ou depende (em caso de análise multivariada).

Diversos campos de pesquisa como geologia, nutrição e química usam, a análise de

dados composicionais em sua prática.(Aitchison, 2003) No campo do estudo dos comportamentos de movimento, o primeiro registro de implementação da análise de dados composicionais ocorreu em 2002. Um resumo utilizou a técnica para analisar diferenças nos padrões de atividade física entre mulheres negras e brancas, em trabalho apresentado no congresso da *American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance*. (Zhu et al., 2002) No entanto, o amplo uso desses métodos não evoluiu até o final da década de 2010. Os primeiros estudos no campo da atividade física a utilizar análise composicional investigaram como fatores como idade, sexo e raça/cor se associam à distribuição diária dos comportamentos de movimento, ou seja, a composição foi estudada como uma variável dependente, não explicativa. Posteriormente, com avanço da compreensão das limitações dos métodos usuais em investigar a influência da composição dos comportamentos de movimento (agora como variáveis de exposição) em desfechos em saúde, passou-se a utilizá-la como variável independente dos modelos. Esta nova possibilidade permitiu investigação da associação de sua variabilidade com desfechos de saúde. A primeira publicação a adotar o método avaliou, em 2015, a associação da composição dos comportamentos de movimento com marcadores de risco cardiometabólico -IMC, circunferência da cintura, colesterol, triglicerídeos, níveis de pressão arterial, glicemia e resistência à insulina - via modelos de regressão linear com dados do NHANES.(Chastin et al., 2015) Mais recentemente, modelos de regressão logística, de Poisson e de riscos proporcionais de Cox com abordagem composicional aos comportamentos de movimento foram propostos. Alguns estudos já implementaram as técnicas em análises longitudinais sobre a incidência de depressão,(del Pozo Cruz et al., 2020) de doença cardiovascular,(Walmsley et al., 2021) e mortalidade. (Chastin et al., 2021; Clarke and Janssen, 2021; McGregor et al., 2020, 2019)

4.6.3. Artigo 1

A descrição das características sociodemográficas e econômicas dos participantes foi

realizada com uso de frequências e percentual da amostra para variáveis categóricas e em média/desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis para variáveis contínuas.

A descrição do volume médio diário de atividade, representado pela aceleração média total em mili-g, foi apresentada conforme sexo e faixa de idade em gráficos de barras com intervalos de confiança. Ainda, foi calculada a média de atividade e seus intervalos de confiança de 95% para 4 intervalos de horários do dia - 00:00-5:59, 6:00-11:59, 12:00-17:59, 18:00-23:59 - , para a amostra total e conforme idade e sexo. Foi realizada estimativa de atividade geral e seus intervalos de confiança de 95% conforme características sociodemográficas. A diferença na distribuição do volume médio diário de atividade entre os sexos foi avaliada por teste-t de amostras não pareadas. Para comparação entre os grupos de idade foi realizada ANOVA, com comparações pós-hoc e correção de Bonferroni após avaliação de significância do teste geral. Para avaliação da influência da idade sobre o volume médio diário de atividade foram utilizados modelos de regressão linear sexo-específicos com idade contínua como variável preditora.

Para descrição da composição das 24 horas de comportamentos, a média e desvio padrão de AFMV, AFL, comportamento sedentário e sono foram estimadas. Foram construídos gráficos de barras empilhadas correspondentes ao percentual de contribuição de cada comportamento para as 24 horas conforme grupo de idade. Modelos de regressão linear múltipla foram usados para avaliar separadamente a variação de cada um dos comportamentos conforme idade para cada sexo.

A prevalência bruta de inatividade física e seu intervalo de confiança de 95% foi descrita separadamente para os sexos conforme grupos de características socioeconômicas dos participantes como a razão entre o número de participantes considerados fisicamente inativos e o total de participantes pertencente ao grupo, e intervalos de confiança de 95% foram estimados com uso do método delta. A investigação da associação da prevalência de inatividade física com características socioeconômicas – idade, escolaridade, renda, raça/cor autodeclarada,

status de aposentadoria - dos participantes foi realizada via modelos de Poisson com variância robusta. Razões de prevalência ajustadas por idade para cada grupo de características, assim como seu respectivo intervalo de confiança de 95% foram apresentados. Foi realizada avaliação de multicolinearidade entre os preditores por meio do fator de inflação da variância generalizado padronizado (GVIF - do inglês *generalized variance inflation factor*). (Fox and Monette, 1992) Valores maiores do que 2.5 foram definidos como evidência de presença de colinearidade significativa. (Johnston et al., 2018)

As análises foram apresentadas sempre com estratificação por sexo, consistente com a literatura da área e baseada nas diferenças frequentemente descritas entre sexo masculino e feminino. Significância estatística foi definida como um valor p bicaudal <0.05.

4.6.4. Artigo 2

A descrição das características sociodemográficas, econômicas e clínicas dos participantes foi realizada com uso de frequências e percentual para variáveis categóricas e em média/desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis para variáveis contínuas, conforme a distribuição específica de cada variável. Foram apresentadas as características sociodemográficas e metabólicas dos participantes conforme presença, ou não, de DHG em tabelas.

Para análise exploratória da associação entre cada um dos comportamentos de movimento e o escore *Fatty Liver Index* foram construídos modelos de regressão simples usando a função *lm* do pacote de base do R. No caso do sono, pela sugestão prévia de não linearidade da associação na literatura, foi testada associação não linear via regressão polinomial de 2º grau.

Para avaliar a associação entre cada comportamento de movimento e a presença de DHG foram construídos modelos de regressão de Poisson com variância robusta com o uso da função *glm* do pacote RMS do software R, inicialmente sem ajustes e posteriormente com ajuste para

as variáveis apresentadas no **quadro 4**. Os graus progressivos de ajuste são apresentados no **quadro 5**, conforme grafos acíclicos direcionados (DAGs, do inglês *Directed acyclic graphs*) construídos com base no conhecimento prévio da matéria.(Stine et al., 2023) Em decorrência da complexidade da construção de DAG que representasse a composição dos comportamentos como a exposição, foram desenhados DAGs separadamente para cada comportamento, e posteriormente um DAG considerando a estrutura composicional das variáveis de exposição.(Arnold et al., 2020) **Figura 3** A avaliação de não linearidade das associações e efeito dose-resposta e foi realizada com construção de *splines* cúbicos restritos construídos com a função *rcs* do pacote RMS com os ajustes definidos pelo modelo mais ajustado (modelo 2, descrito no **quadro 5**) e, posteriormente, com ajuste adicional para percentual de gordura corporal (modelo 3 descrito no **quadro 5**). Os nós dos *splines* foram alocados nos percentis 10, 50 e 90 da distribuição de cada comportamento,(Harrell, 2001) e o valor de referência foi definido como o menor valor observado na amostra (ou subgrupo da amostra, em caso de análises estratificadas ou de sensibilidade) para cada comportamento, exceto para o sono, em que o valor de referência foi definido como 7 horas, conforme recomendação específica.(Hirshkowitz et al., 2015) Foi apresentada a forma funcional da relação entre o comportamento de movimento e sono por representação gráfica para cada comportamento

Para investigação da associação entre a composição dos comportamentos de movimento e prevalência de DHG foram utilizados modelos de regressão de Poisson com variância robusta, transformação composicional e ajuste para potenciais confundidores. O procedimento para construção dos modelos é descrito a seguir em detalhe:

1 – Foram avaliados os valores mínimos de exposição para cada um dos comportamentos, e caso algum dos comportamentos apresente valor 0, é atribuído o menor valor detectável para aquele comportamento. O procedimento visa sobrepor a limitação da análise composicional decorrente de não participação de um componente se seu valor for um 0

absoluto.

2 – Foi realizada avaliação da soma das durações médias dos comportamentos de movimento para cada participante, à procura de casos em que a duração média fosse mais curta do que 23 horas ou mais longa do que 25 horas, o que não aconteceu em nenhum caso. Os valores foram então padronizados para as 24 horas por meio da multiplicação da proporção de tempo dedicado a cada um dos comportamentos por 24, fazendo com que todos os dias de todos os participantes tivessem dias de 24 horas de duração.

3 - Foi calculada a média composicional dos comportamentos como a média geométrica de cada um dos comportamentos.

4 - A partir da média geométrica dos comportamentos, foram calculados os *isometric log-ratios* dos comportamentos de movimento para cada indivíduo ,relativos à média composicional da amostra (total ou subgrupos). O cálculo gera um grupo de coordenadas geométricas a partir de um processo de partição binária sequencial, em que o comportamento de interesse é comparado com a média composicional dos outros componentes. O procedimento gera coordenadas pivô do *ilr*, que representam a distribuição da composição dos comportamentos no espaço real, permitindo a aplicação de métodos estatísticos padrão. Por exemplo, se inserida AFMV como primeiro componente, a primeira coordenada a ser calculada será a *ilr* entre a duração de AFMV e a média composicional de AFL, CS e sono. A segunda coordenada seria AFL contra a média composicional de CS e sono e assim por diante. A notação estatística pode ser observada a seguir:

5- As *ilr* geradas podem ser incluídas em modelos de regressão como preditores, representando o efeito da composição toda no desfecho. As *ilr* foram então incluídas em modelos de regressão de Poisson com variância robusta baseados nos ajustes 1, 2 e 3 do **quadro 5**. Os modelos foram avaliados conforme os passos a seguir

- 1- Foi avaliada associação entre a composição dos comportamentos representada pelas *ilr* e o desfecho.
- 2- Foram avaliados os pressupostos dos modelos de Poisson
- 3- Foi avaliada multicolinearidade entre preditores por meio do *generalized variant inflation factor* (GVIF)

Os coeficientes dos preditores representando a composição (os *ilr*) não são diretamente interpretáveis. Para interpretação dos resultados dos modelos foi utilizada uma estratégia de visualização gráfica baseada em predição de substituição isotemporal entre comportamentos descrita a seguir:

- 1- A partir da composição média dos comportamentos, foram geradas novas composições teóricas realocando montantes de 1 a 30 minutos entre todas as combinações de dois comportamentos, mantendo os outros comportamentos constantes. Vejamos o exemplo: Suponha que determinada população N apresente a seguinte distribuição de tempo em atividade física moderada e forte, sedentarismo e sono:

	AFMV Minutos/dia	AFL Minutos/dia	CS Minutos/dia	Sono Minutos/dia
Composição original	45	250	725	420

Desejamos estimar a associação com determinado desfecho para a substituição abaixo:

15 min comportamento sedentário → 15 min AFMV

Assim, uma nova composição teórica derivada da composição original vai ser gerada, como a tabela mostra:

	AFMV Minutos/dia	AFL Minutos/dia	CS Minutos/dia	Sono Minutos/dia
Composição original	45	250	725	420

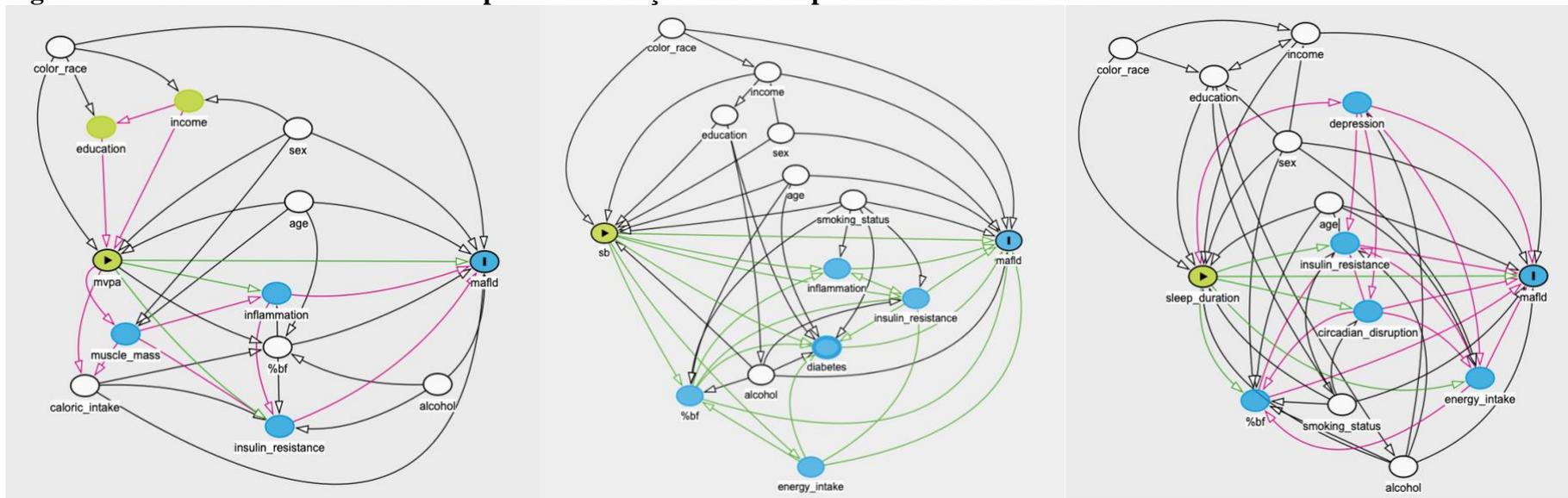
Composição teórica derivada	60	250	710	420
------------------------------------	----	-----	-----	-----

Para as alterações que envolvessem realocação de tempo de AFMV para os outros comportamentos montantes de substituição foram de 1 a 30 minutos.

- 2- Foi obtida a matriz de covariância robusta do modelo de Poisson com uso da função *sandwich* do pacote *sandwich* do software R.
- 3- Foi calculado intervalo de confiança dos coeficientes a partir do emprego da matriz de covariância robusta.
- 4- Os coeficientes foram usados para predição da razão de prevalências para as novas composições comparadas à composição média da amostra usando a função *predict* e posterior exponenciação do log-taxa obtida.
- 5- Após transformação reversa das *ilr* em tempo em cada comportamento os resultados foram apresentados de forma gráfica, com exposição da medida ponto e sua banda de confiança para realocação de 1 a 30 minutos entre os comportamentos.

Para todos os passos da análise foram avaliadas possíveis modificações de efeito de cada um dos comportamentos com os desfechos descritos via análise de interação com sexo e idade. Também foi apresentada análise estratificada pela duração de sono – menor do que 7 horas ou maior ou igual a 7 horas. Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade com exclusão de participantes com consumo excessivo de álcool da amostra.

Figura 3 – Grafos acíclicos direcionados para a associação entre comportamentos de movimento e MAFLD



Quadro 4 – variáveis empregadas no artigo 2

Variável	Definição
Exposição	
Atividade física moderada e forte (min/dia)	Tempo em aceleração ≥ 69 mg
Atividade física leve (min/dia)	Tempo em aceleração entre 15 e 69 mg
Sedentarismo (min/dia)	Tempo em aceleração <15 mg - tempo de sono
Sono (min/dia)	Tempo de sono relatado no diário do sono
Desfecho	
γ -GT (U/L)	Gama glutamil transferase a partir de amostra de jejum de 12 horas
Triglicerídeos (mg/dl)	Triglicerídios séricos a partir de amostra de jejum de 12 horas
Índice de massa corporal (kg/m^2)	Peso/altura ² , padronizado
Circunferência da cintura (cm)	Média das circunferências da cintura aferidas na visita clínica, padronizada
Fatty liver index	Calculado a partir da referência Bedogni 2006
DHG	Escore FLI ≥ 60
NAFLD	Escore FLI ≥ 60 na ausência de consumo excessivo de álcool ^a
MASLD	Escore FLI ≥ 60 na presença de disfunção metabólica ^b
Covariáveis	
Centro do estudo	Centro a que o participante está vinculado
Idade (anos)	Idade na visita clínica da onda 3 anos

Sexo	Sexo
Escolaridade	Escolaridade autorreferida
Raça/cor	Raça/cor autorreferida classificada conforme o IBGE
Quintil de renda	Renda média per capita, em quintis
Status de aposentadoria	Status de atividade atual
Tabagismo	Status de tabagismo atual
Consumo de álcool	Consumo de álcool conforme questionário
Consumo excessivo de álcool	Consumo de álcool conforme questionário ≥ 210 gramas/sem para homens e ≥ 140 gramas/sem para mulheres
Consumo energético total	Consumo de calorias conforme questionário de frequência alimentar
Percentual de gordura	Percentual de gordura corporal conforme bioimpedância
História familiar de diabetes	História de familiar de primeiro grau com diabetes mellitus do tipo 2
% de gordura	% de gordura corporal medido por bioimpedância elétrica

γ -GT = gama glutamil-tansferase; IBGE = Instituto brasileiro de geografia e estatística; a = consumo de ≥ 30 gramas/dia para homens e de ≥ 20 gramas/dia para mulheres; b = IMC ≥ 25 kg/m² OU GJ ≥ 100 OU G2h ≥ 140 OU HbA1c ≥ 5.7 OU uso de insulina OU uso de hipoglicemiantes orais OU pressão arterial sistólica acima de $\geq 130/85$ OU tratamento com anti-hipertensivos OU triglicerídeos ≥ 150 OU tratamento farmacológico OU colesterol HDL ≤ 40 mg/dl para sexo masculino e ≤ 50 para sexo feminino OU circunferência da cintura aumentada conforme critério população específica

Quadro 5 – variáveis empregadas nos modelos do artigo 2

Nome do modelo	Variáveis incluídas
Modelo 1 / modelo não ajustado	Comportamentos de movimento transformados em <i>isometric log-ratio</i> (AFMV ou AFL ou CS ou Sono)
Modelo 2 / modelo ajustado	Modelo 1 + escolaridade; raça/cor; escolaridade; quintil de renda; status de aposentadoria; tabagismo; consumo de álcool; consumo energético total
Modelo 3a / Modelo ajustado + índice de massa corporal	Modelo 2 + índice de massa corporal
Modelo 3b / Modelo ajustado + % de gordura	Modelo 2 + % de gordura

4.7.ASPECTOS ÉTICOS

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições participantes, como listado a seguir: Comitê de ética em pesquisa do Instituto de Saúde coletiva da Universidade federal da Bahia, Comitê de ética em pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As declarações de aceite podem ser encontradas no **anexo 2**

ARTIGO 1

Comportamentos de movimento em adultos de meia idade e idosos: análise transversal do estudo ELSA-Brasil

Accelerometry measured movement behaviors in middle-aged and older adults: cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study.

Danilo de Paula, doutorando em Epidemiologia,

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Publicado no *Journal of Physical activity and Health*,

DOI: <https://doi.org/10.1123/jpah.2023-0106>

Resumo Artigo 1

Introdução Comportamentos de movimento e inatividade física medidos por acelerômetros foram pouco estudados em adultos de meia idade e idosos de países de baixa a média renda.

Objetivos Descrever os comportamentos de movimento medidos por dispositivo e a prevalência de inatividade física em adultos de meia idade e idosos do Brasil.

Métodos Foram coletados dados de acelerometria bruta durante a terceira onda do estudo ELSA-Brasil (2017-2019), uma coorte Brasileira multicêntrica de larga escala. Os participantes usaram um Actigraph wGT3-X na cintura durante as 24 horas do dia por sete dias e preencheram um diário do sono.

Resultados Foram obtidos dados válidos de 9279 participantes (73,4% da coorte elegível). Atividade geral foi mais alta entre homens (11,82 mg, IC95% 11,7 a 11,93) do que em mulheres (10,69 mg, IC95% 10,6 a 10,77) e mais baixa nos grupos mais idosos do que nos mais jovens – mulheres (-0,12 mg/ano, IC95% CI -0,13 a -0,11), homens (-0,16 mg/ano, IC95% -0,17 a -0,14). Os participantes foram mais ativos no período entre meio-dia e meia noite. A distribuição dos comportamentos de movimento variou conforme sexo e idade, e duração de sono foi mais longa entre mais idosos. No geral 14,4% (IC95% 13,7 a 15,1) foram inativos, sendo mais frequente em mulheres (16,4%, IC95% 15,4; 17,4) do que em homens (12,2%, IC95% 11 a 13) Aposentadoria se associou com prevalência mais alta de inatividade em ambos os sexos.

Conclusão Mulheres foram menos ativas do que homens. Indivíduos mais velhos apresentaram alta prevalência de inatividade física, possivelmente associada à transição à aposentadoria. Os achados reforçam evidências para políticas públicas de promoção da atividade física, enfatizando a necessidade de ações voltadas a mulheres, idosos e pessoas na transição para a aposentadoria no sentido de aumentarem ou manterem os níveis de

atividade durante o curso da vida

Accelerometry measured movement behaviors in middle-aged and older adults: cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study.

Danilo de Paula MD^{1,2}, Inácio Crochemore-Silva PhD^{3,4}, Rosane Harter Griep

MD/PhD⁵, Bruce Bartholow Duncan MD/PhD^{1,2}, Maria Inês Schmidt MD/PhD^{1,2}

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina;

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica, Porto Alegre, RS, Brasil;

3 Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Pelotas, RS, Brasil;

4 Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-graduação em Educação Física, Pelotas, RS, Brasil;

5 Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Educação em Ambiente e Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ABSTRACT

Background Little investigation of accelerometry assessed movement behaviors and physical inactivity was carried out in middle-aged and older adults in low-middle-income countries.

Objective Describe accelerometry-measured movement behaviors and prevalence of physical inactivity in middle-aged and older adults.

Methods We collected raw accelerometry data during the third visit (2017-2019) of ELSA-Brasil, a large-scale multicenter Brazilian cohort. Participants wore an ActiGraph wGT3X-BT in the waist for 24 hours during seven days and filled a sleep diary.

Results 9279 participants had valid data (73.4% of the eligible cohort). Overall activity was higher for men (11.82 mg, 95% CI 11.7; 11.93) than women (10.69 mg, 95% CI 10.6; 10.77) and lower in older groups - women (-0.12mg/year, 95% CI -0.13; -0.11), men (-0.16 mg/year, 95% CI -0.17; -0.14). Participants were more active from noon to midnight. Distribution of movement behaviors varied with sex and age, and sleep duration was longer in older individuals. Overall, 14.4%(95% CI 13.7; 15.1) were inactive, with inactivity being more frequent in women (16.4%, 95% CI 15.4; 17.4) than men (12.2%, 95% CI 11; 13). Higher rates were observed in the oldest. Retirement was associated with a higher prevalence of physical inactivity in both sexes.

Conclusion Women were less active than men. Older individuals showed a high prevalence of physical inactivity, probably related to transition into retirement. These findings strengthen evidence for public policies promoting physical activity by emphasizing the need to target women, older, and those transitioning to retirement to improve or maintain physical activity levels throughout life course.

Keywords Epidemiology, Physical Activity, Sedentary Behavior, Sleep, Accelerometer

ARTIGO 2

Comportamentos de movimento e doença esteatótica hepática prevalente em adultos de meia idade e idosos: análise transversal do estudo ELSA-Brasil

Daily movement behaviors and prevalent steatotic liver disease in middle-aged and older adults: the ELSA-Brasil study.

Danilo de Paula, doutorando em Epidemiologia,

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser submetido ao *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*

Fator de Impacto 2 anos (2022) – 8.7

Resumo artigo 2

Introdução A doença esteatótica hepática (DEH) é comum e está associada a diversos desfechos adversos para a saúde. Comportamentos diários individuais de movimento têm sido relacionados à sua ocorrência, mas as associações combinadas e substituições isotemporais têm sido raramente exploradas.

Objetivo Investigar as associações individuais e conjuntas da atividade física global e do tempo em atividade física moderada e vigorosa (AFMV), atividade física leve (AFL), comportamento sedentário (CS) e em sono com a presença de DEH em adultos brasileiros de meia idade e idosos.

Métodos Analisamos dados transversais da coorte ELSA-Brasil (2017-2019). Os participantes usaram um ActiGraph wGT3X-BT na cintura durante sete dias e preencheram um diário de sono. Definimos DEH com base em um *Fatty Liver Index* ≥ 60 . Foram utilizados modelos de regressão de Poisson para estimar as razões de prevalência (RP) e seus intervalos de confiança de 95%. Ainda, foram construídos splines cúbicos para avaliar a forma das associações, e posteriormente investigadas possíveis substituições isotemporais com a transformação composicional de comportamentos.

Resultados Entre os 8569 participantes analisados, 55,7% eram mulheres, a idade média era de 59,2 (8,60) anos e 3764 (43,9%) tinham DEH. A atividade física global, ajustada para idade e sexo, foi inversamente associada a DEH prevalente, independentemente da duração do sono. Cada aumento de 1 mg/dia na atividade física global foi associado a uma RP de 0,96 (IC95% 0,95 a 0,98) entre aqueles com <7 h/dia de sono; e uma RP de 0,96 (IC95% 0,95 a 0,97) entre aqueles com ≥ 7 h/dia. Aumentar 30 minutos/dia de AFBV foi associado à redução na prevalência de DHE (naqueles que dormiam <7 h/dia, RP 0,85; IC 95% 0,79 a 0,92; e ≥ 7 h/dia, RP 0,83; IC 95% 0,78 a 0,87). Sono, CS e AFL não foram independentemente associados à DEH, mas realocar qualquer quantidade de tempo desses comportamentos para AFBV se

associou a menor prevalência de DEH. As associações da atividade física global e da AFMV foram mais expressivas entre as mulheres e entre os que dormiam por mais tempo (≥ 7 h/dia). A inclusão de marcadores de adiposidade nos modelos atenuou essas associações.

Conclusões houve associação inversa com efeito dose-resposta entre as medidas de atividade física e a DEH, e várias substituições teóricas de comportamentos de menor intensidade por AFMV resultaram em uma menor prevalência da condição.

DAILY MOVEMENT BEHAVIORS AND PREVALENT STEATOTIC LIVER

DISEASE IN MIDDLE-AGED AND OLDER ADULTS: THE ELSA-BRASIL STUDY

Danilo de Paula¹, Natan Feter¹, Rodrigo Citton Padilha dos Reis^{1,2}, Bruce Bartholow

Duncan^{1,3}, Maria Inês Schmidt^{1,3}

1-Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

2- Department of Statistics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

3- Center for Clinical Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Background: Steatotic liver disease (SLD) is common and produces various adverse health outcomes. Individual daily movement behaviors have been related to its development, but their combinations and isothermal substitutions have been rarely explored.

Objective: To investigate the individual and joint associations of overall activity and time spent in moderate and vigorous physical activity (MVPA), light physical activity (LPA), sedentary behavior (SB) and sleep with prevalent SLD and assess their associations with isothermal substitutions in middle aged and older Brazilian adults.

Methods: We analyzed cross-sectional data from the ELSA-Brasil cohort (2017-2019). Participants wore an ActiGraph wGT3X-BT in the waist during seven days and completed a sleep diary. We defined SLD based on a fatty Liver Index ≥ 60 accompanied by \geq two metabolic abnormalities. We used Poisson regression models to estimate prevalence ratios (PR) and 95% CI. We used cubic splines to assess the shape of the associations and evaluated isothermal substitutions with compositional transformation of behaviors.

Results: Among the 8569 participants, 55.7% were women, mean age was 59.2 (8.60), and 3762 (43.9%) had SLD. Overall activity adjusted for age and sex was inversely associated with prevalent SLD, regardless of the sleep duration. Every 1mg/day increase in overall activity was associated with a PR of 0.96 (95% CI 0.95 to 0.98) among those with <7 h/day sleep; and a PR of 0.96 (95% CI 0.95 to 0.97) among those with ≥ 7 h/day. Increasing 30 minutes/day of MVPA was associated with decreasing prevalence of SLD (in those who slept <7 h/day, PR 0.85; 95% CI 0.79 to 0.92; and ≥ 7 h/day, PR 0.83; 95% CI 0.78 to 0.87). Sleep, SB and LPA were not independently associated with SLD, but reallocating any amount of time from those behaviors to MVPA was associated with lower prevalence of SLD. The associations of overall activity and MVPA were more pronounced among females and long sleepers (≥ 7 h/day). Inclusion of adiposity markers in the models attenuated these associations. **Conclusions:** We found an

inverse dose-response association of physical activity measurements and SLD and various theoretical substitutions of lower intensity behaviors with MVPA were associated with lower prevalence of SLD.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aadland E, Ylvisåker E. Reliability of the Actigraph GT3X+ Accelerometer in Adults under Free-Living Conditions. *PLOS ONE* 2015;10:e0134606.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134606>.
- Aguilar-Farias N, Peeters GMEE (Geeske), Brychta RJ, Chen KY, Brown WJ. Comparing ActiGraph equations for estimating energy expenditure in older adults. *Journal of Sports Sciences* 2019;37:188–95. <https://doi.org/10.1080/02640414.2018.1488437>.
- Aitchison J. *The Statistical Analysis of Compositional Data*. Blackburn Press; 2003.
- Aitchison J. The Statistical Analysis of Compositional Data. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1982;44:139–77.
- Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1103-x>.
- Alin A. Multicollinearity. *WIREs Computational Statistics* 2010;2:370–4.
<https://doi.org/10.1002/wics.84>.
- Allen MP. *Understanding regression analysis*. New York: Plenum Press; 1997.
- Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2012;175:315–24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>.
- Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–67.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>.

Arnold KF, Berrie L, Tennant PWG, Gilthorpe MS. A causal inference perspective on the analysis of compositional data. *International Journal of Epidemiology* 2020;49:1307–13. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa021>.

Ayabe M, Kumahara H, Morimura K, Tanaka H. Epoch length and the physical activity bout analysis: An accelerometry research issue. *BMC Res Notes* 2013;6:20. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-20>.

Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936–44. <https://doi.org/10.1111/jgh.13264>.

Bammann K, Thomson NK, Albrecht BM, Buchan DS, Easton C. Generation and validation of ActiGraph GT3X+ accelerometer cut-points for assessing physical activity intensity in older adults. The OUTDOOR ACTIVE validation study. *PLoS ONE* 2021;16:e0252615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252615>.

Barcelo-Vidal C, Martín-Fernández J-A. The Mathematics of Compositional Analysis. *AJS* 2016;45:57–71. <https://doi.org/10.17713/ajs.v45i4.142>.

Barnett A, van den Hoek D, Barnett D, Cerin E. Measuring moderate-intensity walking in older adults using the ActiGraph accelerometer. *BMC Geriatr* 2016;16:211. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0380-5>.

Battista F, Ermolao A, van Baak MA, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, et al. Effect of exercise on cardiometabolic health of adults with overweight or obesity: Focus on blood pressure, insulin resistance, and intrahepatic fat-A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021;22 Suppl 4:e13269. <https://doi.org/10.1111/obr.13269>.

Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>.

Beunen G. Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement. By Claude Bouchard, Roy J. Shephard, and Thomas Stephens. XXIV + 1,055 pp. Champaign, IL: Human Kinetics. 1994. \$95.00 (cloth). *American Journal of Human Biology* 1994;6:675–6. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1310060517>.

Bielemann RM, Silva BGC da, Coll C de VN, Xavier MO, Silva SG da. Burden of physical inactivity and hospitalization costs due to chronic diseases. *Rev Saúde Pública* 2015;49. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005650>.

Bin YS, Marshall NS, Glozier N. Sleeping at the Limits: The Changing Prevalence of Short and Long Sleep Durations in 10 Countries. *American Journal of Epidemiology* 2013;177:826–33. <https://doi.org/10.1093/aje/kws308>.

Bin YS, Marshall NS, Glozier N. Secular trends in adult sleep duration: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2012;16:223–30. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.07.003>.

Blair SN, Church TS. The fitness, obesity, and health equation: is physical activity the common denominator? *JAMA* 2004;292:1232–4. <https://doi.org/10.1001/jama.292.10.1232>.

Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015;35:2139–46. <https://doi.org/10.1111/liv.12840>.

Bueno DR, Marucci M de FN, Roediger M de A, Gomes IC, Duarte YA de O, Lebrão ML, et al. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, POR ACELEROMETRIA, EM IDOSOS DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO: ESTUDO SABE. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2016;22:108–12. <https://doi.org/10.1590/1517-869220162202148501>.

Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16:1941–51.

<https://doi.org/10.2174/138161210791208875>.

Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.

Byambasukh O, Zelle D, Corpeleijn E. Physical Activity, Fatty Liver, and Glucose Metabolism Over the Life Course: The Lifelines Cohort. *Am J Gastroenterol* 2019;114:907–15. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000168>.

Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Erikson P, Clopton P. Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep* 1989;12:529–36.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126–31.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328–57.

<https://doi.org/10.1002/hep.29367>.

Chaput J-P, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5–17 years: summary of the evidence. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2020;17:141. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-01037-z>.

Chastin S, Palarea-Albaladejo J. SUPPLEMENTARY MATERIAL S2: CONCISE GUIDE TO COMPOSITIONAL DATA ANALYSIS FOR PHYSICAL ACTIVITY, SEDENTARY BEHAVIOR AND SLEEP RESEARCH n.d.:18.

Chastin SFM, McGregor DE, Biddle SJH, Cardon G, Chaput J-P, Dall PM, et al. Striking the Right Balance: Evidence to Inform Combined Physical Activity and Sedentary Behavior Recommendations. *Journal of Physical Activity and Health* 2021;18:631–7. <https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0635>.

Chastin SFM, Palarea-Albaladejo J, Dontje ML, Skelton DA. Combined Effects of Time Spent in Physical Activity, Sedentary Behaviors and Sleep on Obesity and Cardio-Metabolic Health Markers: A Novel Compositional Data Analysis Approach. *PLoS ONE* 2015;10:e0139984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139984>.

Chatzitheochari S, Arber S. Lack of sleep, work and the long hours culture: evidence from the UK Time Use Survey. *Work, Employment and Society* 2009;23:30–48. <https://doi.org/10.1177/0950017008099776>.

Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2022;13:2555. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29968-0>.

Choi L, Liu Z, Matthews CE, Buchowski MS. Validation of Accelerometer Wear and Nonwear Time Classification Algorithm. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:357–64. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181ed61a3>.

Chung GE, Jeong S-M, Cho EJ, Yoo J-J, Cho Y, Lee KN, et al. Association of fatty liver index with all-cause and disease-specific mortality: A nationwide cohort study. *Metabolism* 2022;133:155222. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155222>.

Clarke AE, Janssen I. A compositional analysis of time spent in sleep, sedentary behaviour and physical activity with all-cause mortality risk. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2021;18:25. <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01092-0>.

Clarke HH. Application of measurement to health and physical education. 4th ed. Prentice-Hall; 1967.

Codogno JS, Turi BC, Kemper HCG, Fernandes RA, Christofaro DGD, Monteiro HL.

Physical inactivity of adults and 1-year health care expenditures in Brazil. *Int J Public Health* 2015;60:309–16. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0657-z>.

Corbin CB, Pangrazi RP, Franks BD. Definitions: Health, Fitness, and Physical Activity.

President's Council on Physical Fitness and Sports, 200 Independence Avenue, S; 2000.

Cruz MS da, Bernal RTI, Claro RM. Tendência da prática de atividade física no lazer entre adultos no Brasil (2006-2016). *Cad Saúde Pública* 2018;34. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00114817>.

Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528–62. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.

Dempsey PC, Biddle SJH, Buman MP, Chastin S, Ekelund U, Friedenreich CM, et al. New global guidelines on sedentary behaviour and health for adults: broadening the behavioural targets. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2020;17:151. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-01044-0>.

Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet* 2016;388:1311–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30383-X).

Dogra S, Stathokostas L. Correlates of extended sitting time in older adults: an exploratory cross-sectional analysis of the Canadian Community Health Survey Healthy Aging Cycle. *Int J Public Health* 2014;59:983–91. <https://doi.org/10.1007/s00038-014-0540-3>.

Dos Santos CES, Manta SW, Maximiano GP, Confortin SC, Benedetti TRB, d’Orsi E, et al. Accelerometer-Measured Physical Activity and Sedentary Behavior: A Cross-Sectional Study of Brazilian Older Adults. *Journal of Physical Activity and Health* 2018;15:811–8. <https://doi.org/10.1123/jpah.2017-0456>.

Dumuid D, Pedišić Ž, Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández JA, Hron K, Olds T. Compositional Data Analysis in Time-Use Epidemiology: What, Why, How. *IJERPH* 2020;17:2220. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072220>.

Duncan MJ, Rowlands A, Lawson C, Leddington Wright S, Hill M, Morris M, et al. Using accelerometry to classify physical activity intensity in older adults: What is the optimal wear-site? *European Journal of Sport Science* 2020;20:1131–9. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1694078>.

Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016;388:1302–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30370-1).

Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;l4570. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>.

Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert

consensus statement. *Journal of Hepatology* 2020a;73:202–9.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.

Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020b;158:1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.

Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–33. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013;47:63–71. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003807>.

Ferrari GLDM, Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Rigotti A, Sanabria LYC, et al. Socio-demographic patterning of objectively measured physical activity and sedentary behaviours in eight Latin American countries: Findings from the ELANS study. *European Journal of Sport Science* 2020;20:670–81. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1678671>.

Florindo AA, Turrell G, Garcia LMT, dos Anjos Souza Barbosa JP, Cruz MS, Failla MA, et al. Mix of destinations and sedentary behavior among Brazilian adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021;21:347. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10123-7>.

Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, Giles WH, Chapman DP, Croft JB. Trends in Outpatient Visits for Insomnia, Sleep Apnea, and Prescriptions for Sleep Medications among

US Adults: Findings from the National Ambulatory Medical Care Survey 1999-2010. *Sleep* 2014;37:1283–93. <https://doi.org/10.5665/sleep.3914>.

Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077–80.

Fox J, Monette G. Generalized Collinearity Diagnostics. *Journal of the American Statistical Association* 1992;87:178–83. <https://doi.org/10.1080/01621459.1992.10475190>.

Full KM, Gallo LC, Malhotra A, Bellettiere J, Kerr J, Arredondo E, et al. Modeling the cardiometabolic benefits of sleep in older women: exploring the 24-hour day. *Sleep* 2020;43:zsz205. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz205>.

Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biredinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–81. <https://doi.org/10.1111/apt.12038>.

Green DJ, Maiorana A, O’Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1–25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068197>.

Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global Health* 2018;6:e1077–86. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7).

Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012;380:247–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60646-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60646-1).

Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York, NY: Springer New York; 2001.

<https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>.

Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2017;66:142–52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>.

van Hees VT, Fang Z, Langford J, Assah F, Mohammad A, da Silva ICM, et al.

Autocalibration of accelerometer data for free-living physical activity assessment using local gravity and temperature: an evaluation on four continents. *Journal of Applied Physiology* 2014;117:738–44. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00421.2014>.

Hees VT van, Gorzelniak L, León ECD, Eder M, Pias M, Taherian S, et al. Separating Movement and Gravity Components in an Acceleration Signal and Implications for the Assessment of Human Daily Physical Activity. *PLOS ONE* 2013;8:e61691.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061691>.

van Hees VT, Renström F, Wright A, Gradmark A, Catt M, Chen KY, et al. Estimation of daily energy expenditure in pregnant and non-pregnant women using a wrist-worn tri-axial accelerometer. *PLoS ONE* 2011;6:e22922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022922>.

Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082–90. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>.

Hildebrand M, VAN Hees VT, Hansen BH, Ekelund U. Age group comparability of raw accelerometer output from wrist- and hip-worn monitors. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1816–24. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000289>.

Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health* 2015;1:233–43. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>.

Holtermann A, Krause N, van der Beek AJ, Straker L. The physical activity paradox: six reasons why occupational physical activity (OPA) does not confer the cardiovascular health benefits that leisure time physical activity does. *Br J Sports Med* 2018;52:149–50. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097965>.

Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Sjøgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. Physical demands at work, physical fitness, and 30-year ischaemic heart disease and all-cause mortality in the Copenhagen Male Study. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:357–65. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2913>.

Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Sjøgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. The interplay between physical activity at work and during leisure time – risk of ischemic heart disease and all-cause mortality in middle-aged Caucasian men. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:466–74. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1357>.

HOMA Calculator — Radcliffe Department of Medicine. n.d. <https://www.rdm.ox.ac.uk/about/our-clinical-facilities-and-mrc-units/DTU/software/homa> (accessed May 14, 2023).

Hoyos C, Glozier N, Marshall NS. Recent Evidence on Worldwide Trends on Sleep Duration. *Curr Sleep Medicine Rep* 2015;1:195–204. <https://doi.org/10.1007/s40675-015-0024-x>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, editor. *Práticas de esporte e atividade física, 2015: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios*. Rio de Janeiro: IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2017.

Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Medicine* 2017;32:246–56. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.006>.

Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:213–20. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000080>.

Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2019;51:1213–9. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>.

Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Medicine Reviews* 2018;39:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.06.011>.

Johansson MS, Sogaard K, Prescott E, Marott JL, Schnohr P, Holtermann A, et al. Can we walk away from cardiovascular disease risk or do we have to ‘huff and puff’? A cross-sectional compositional accelerometer data analysis among adults and older adults in the Copenhagen City Heart Study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2020;17:84. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00985-w>.

Johnston R, Jones K, Manley D. Confounding and collinearity in regression analysis: a cautionary tale and an alternative procedure, illustrated by studies of British voting behaviour. *Qual Quant* 2018;52:1957–76. <https://doi.org/10.1007/s11135-017-0584-6>.

Kim D, Konyn P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *Journal of Hepatology* 2021;75:1284–91. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.035>.

Kim D, Vazquez-Montesino LM, Li AA, Cholankeril G, Ahmed A. Inadequate Physical Activity and Sedentary Behavior Are Independent Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2020;72:1556–68. <https://doi.org/10.1002/hep.31158>.

Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical Activity Recommendations, Exercise Intensity, and Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:460–8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.488>.

Kocevska D, Lysen TS, Dotinga A, Koopman-Verhoeff ME, Luijk MPCM, Antypa N, et al. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav* 2021;5:113–22. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-00965-x>.

Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>.

Kramer PA, Sylvester AD. The Energetic Cost of Walking: A Comparison of Predictive Methods. *PLOS ONE* 2011;6:e21290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021290>.

Kricka LJ. Chemiluminescent and bioluminescent techniques. *Clin Chem* 1991;37:1472–81.

Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;146:726–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>.

Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390:2643–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3).

- Lee C-H, Han K-D, Kim DH, Kwak M-S. The Repeatedly Elevated Fatty Liver Index Is Associated With Increased Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:638615. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.638615>.
- Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9).
- Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>.
- Leitzmann MF, Jochem C, Schmid D, editors. *Sedentary Behaviour Epidemiology*. Cham: Springer International Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-61552-3>.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201–29. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.2.0461>.
- Liang Y, Chen H, Liu Y, Hou X, Wei L, Bao Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107:88–97. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab641>.
- Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int* 2020;40:2082–9. <https://doi.org/10.1111/liv.14548>.
- Lin Y-P, Wang P-M, Chuang C-H, Yong C-C, Liu Y-W, Huang P-Y, et al. Metabolic Risks Are Increasing in Non-B Non-C Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A 10-Year Follow-Up Study. *Front Oncol* 2022;12:816472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.816472>.

Madden KM, Feldman B, Chase J. Sedentary Time and Metabolic Risk in Extremely Active Older Adults. *Dia Care* 2021;44:194–200. <https://doi.org/10.2337/dc20-0849>.

Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit* 2017;31:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.05.013>.

Malta D, Andrade S, Santos M, Rodrigues G, Mielke G. Tendências dos indicadores de atividade física em adultos: Conjunto de capitais do Brasil 2006-2013. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2015;20:141. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.20n2p141>.

Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018;41:372–82. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>.

Matricciani L, Bin YS, Lallukka T, Kronholm E, Dumuid D, Paquet C, et al. Past, present, and future: trends in sleep duration and implications for public health. *Sleep Health* 2017;3:317–23. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.07.006>.

McGregor D, Palarea-Albaladejo J, Dall P, Hron K, Chastin S. Cox regression survival analysis with compositional covariates: Application to modelling mortality risk from 24-h physical activity patterns. *Stat Methods Med Res* 2020;29:1447–65. <https://doi.org/10.1177/0962280219864125>.

McGregor DE, Palarea-Albaladejo J, Dall PM, del Pozo Cruz B, Chastin SF. Compositional analysis of the association between mortality and 24-hour movement behaviour from NHANES. *Eur J Prev Cardiol* 2019;204748731986778. <https://doi.org/10.1177/2047487319867783>.

Meneguci J, Sasaki JE, da Silva Santos Á, Scatena LM, Damião R. Socio-demographic, clinical and health behavior correlates of sitting time in older adults. *BMC Public Health* 2015;15:65. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1426-x>.

Mielke GI, Hallal PC, Rodrigues GBA, Szwarcwald CL, Santos FV, Malta DC. Prática de atividade física e hábito de assistir à televisão entre adultos no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24:277–86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200010>.

Mielke GI, Stopa SR, Gomes CS, Silva AG da, Alves FTA, Vieira MLFP, et al. Leisure time physical activity among Brazilian adults: National Health Survey 2013 and 2019. *Rev bras epidemiol* 2021;24:e210008. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210008.supl.2>.

Miguel JH, Cadenas-Sanchez C, Alcantara JMA, Leal-Martín J, Mañas A, Ara I, et al. Calibration and Cross-Validation of Accelerometer Cut-Points to Classify Sedentary Time and Physical Activity from Hip and Non-Dominant and Dominant Wrists in Older Adults. *Sensors* 2021;21:3326. <https://doi.org/10.3390/s21103326>.

Miguel JH, Rowlands AV, Huber F, Sabia S, van Hees VT. GGIR: A Research Community–Driven Open Source R Package for Generating Physical Activity and Sleep Outcomes From Multi-Day Raw Accelerometer Data. *Journal for the Measurement of Physical Behaviour* 2019;2:188–96. <https://doi.org/10.1123/jmpb.2018-0063>.

Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública* 2013;47:54–62. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. GUIA DE ATIVIDADE FÍSICA PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA 2021.

Mohammad Rahimi GR, Attarzadeh Hosseini SR. Effect of Aerobic Exercise Alone or in Conjunction With Diet on Liver Function, Insulin Resistance and Lipids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Res Nurs* 2022;24:259–76. <https://doi.org/10.1177/10998004211068026>.

Mok A, Khaw K-T, Luben R, Wareham N, Brage S. Physical activity trajectories and mortality: population based cohort study. *BMJ* 2019;l2323. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2323>.

Molina MDCB, Benseñor IM, Cardoso L de O, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. [Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil]. *Cad Saude Publica* 2013;29:379–89.

Morrison AE, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with bias analysis. *Liver International* 2019;39:557–67. <https://doi.org/10.1111/liv.13994>.

Movahedian M, Rahmani J, Hashemi Nazari SS, Mohamadi S, Naik G, Hekmatdoost A. Fatty liver index and risk of diabetes incidence: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes* 2020;14:577–83. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.02.011>.

Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).

NDSR Software. NCC: Nutrition Coordinating Center n.d. <http://www.ncc.umn.edu/products/> (accessed March 15, 2023).

Neutel CI, Patten SB. Sleep medication use in Canadian seniors. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e443-452.

O’Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní Fhloinn D, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1387–98. <https://doi.org/10.1111/apt.15989>.

on behalf of SBRN Terminology Consensus Project Participants, Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) –

Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:75.
<https://doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8>.

Owen N, Healy GN, Dempsey PC, Salmon J, Timperio A, Clark BK, et al. Sedentary Behavior and Public Health: Integrating the Evidence and Identifying Potential Solutions. *Annu Rev Public Health* 2020;41:265–87. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040119-094201>.

Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too Much Sitting: The Population Health Science of Sedentary Behavior. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 2010;38:105.
<https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3181e373a2>.

Owen N, Sugiyama T, Koohsari MJ, De Bourdeaudhuij I, Hadgraft N, Oyeyemi A, et al. Associations of neighborhood environmental attributes with adults' objectively-assessed sedentary time: IPEN adult multi-country study. *Prev Med* 2018;115:126–33.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.08.023>.

Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology* 2020;72:1605–16. <https://doi.org/10.1002/hep.31173>.

Pate RR. A New Definition of Youth Fitness. *The Physician and Sportsmedicine* 1983;11:77–83. <https://doi.org/10.1080/00913847.1983.11708509>.

Pedišić Ž. Measurement issues and poor adjustments for physical activity and sleep undermine sedentary behaviour research—the focus should shift to the balance between sleep, sedentary behaviour, standing and activity. *Kinesiology* 2014;46.:135–46.

Pedišić Ž, Dumuid D, S. Olds T. Integrating sleep, sedentary behaviour, and physical activity research in the emerging field of time-use epidemiology: definitions, concepts, statistical methods, theoretical framework, and future directions. *Kinesiology* 2017;49.:252–69.

Perazzo H, Benseñor I, Mill JG, Pacheco AG, da Fonseca M de JM, Griep RH, et al. Prediction of Liver Steatosis Applying a New Score in Subjects from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2020;54:e1–10. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001007>.

Petrucelli JL, Saboia AL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, editors. Características étnico-raciais da população: classificações e identidades. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística--IBGE; 2013.

Phillips B, Mannino D. Correlates of Sleep Complaints in Adults: The ARIC Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2005;01:277–83. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26344>.

Pimental NA, Pandolf KB. Energy expenditure while standing or walking slowly uphill or downhill with loads. *Ergonomics* 1979;22:963–73. <https://doi.org/10.1080/00140137908924670>.

Pontes SS, Silva AM, Santos LM de S, Sousa BVN, Oliveira EF de. Práticas de atividade física e esporte no Brasil. *Rev Bras Promoc Saúde* 2019;32. <https://doi.org/10.5020/18061230.2019.8406>.

Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* 2021;397:2212–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).

del Pozo Cruz B, Alfonso-Rosa RM, McGregor D, Chastin SF, Palarea-Albaladejo J, del Pozo Cruz J. Sedentary behaviour is associated with depression symptoms: Compositional data analysis from a representative sample of 3233 US adults and older adults assessed with accelerometers. *Journal of Affective Disorders* 2020;265:59–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.023>.

Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese

population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:20–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00317-X).

R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, R Core Team. R: A language and environment for statistical computing 2022. <https://www.r-project.org/> (accessed March 21, 2023).

Ramakrishnan R, Doherty A, Smith-Byrne K, Rahimi K, Bennett D, Woodward M, et al. Accelerometer measured physical activity and the incidence of cardiovascular disease: Evidence from the UK Biobank cohort study. *PLoS Med* 2021;18:e1003487. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003487>.

Reuben C. Sleep Medication Use in Adults Aged 18 and Over: United States, 2020 2023.

de Rezende LFM, Rodrigues Lopes M, Rey-López JP, Matsudo VKR, Luiz O do C.

Sedentary Behavior and Health Outcomes: An Overview of Systematic Reviews. *PLoS One* 2014;9:e105620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105620>.

Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022;7:851–61. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).

Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.

Ryu S, Chang Y, Jung H-S, Yun KE, Kwon M-J, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2015;63:1229–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.010>.

Sanders GJ, Boddy LM, Sparks SA, Curry WB, Roe B, Kaehne A, et al. Evaluation of wrist and hip sedentary behaviour and moderate-to-vigorous physical activity raw acceleration

cutpoints in older adults. *Journal of Sports Sciences* 2019;37:1270–9.

<https://doi.org/10.1080/02640414.2018.1555904>.

Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al.

Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. *Rev*

Saúde Pública 2013;47:105–12. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003889>.

Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical

Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J*

Psychiatry 2018;175:631–48. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111194>.

Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, Franck PFH, et al. IFCC primary

reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4.

Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine

aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002a;40:718–24.

<https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.124>.

Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, Franck PFH, et al. IFCC primary

reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at

37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5.

Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate

aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002b;40:725–33.

<https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.125>.

Shapiro CM, Flanigan MJ. ABC of sleep disorders. Function of sleep. *BMJ* 1993;306:383–5.

Shaw LM, Strømme JH, London JL, Theodorsen L. International Federation of Clinical

Chemistry, (IFCC), Scientific Committee, Analytical Section. IFCC methods for the

measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for gamma-

glutamyltransferase [(gamma-glutamyl)-peptide: amino acid gamma-glutamyltransferase, EC 2.3.2.2]. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:633–46.

Shen N, Wang P, Yan W. Sleep Duration and the Risk of Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:31956. <https://doi.org/10.1038/srep31956>.

Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:747–53. <https://doi.org/10.1038/nrn2697>.

Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016;59:2527–45. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4079-0>.

Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022;10:284–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1).

Studel-Numbers KL, Tilkens MJ. The effect of lower limb length on the energetic cost of locomotion: implications for fossil hominins. *J Hum Evol* 2004;47:95–109. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2004.06.002>.

Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ, et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Communications* 2023;7. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000108>.

Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, Wang JL, Kaulback K, Argo CK, et al. Change in MRI-PDFF and Histologic Response in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2274–2283.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.061>.

Taylor CR, Heglund NC. Energetics and mechanics of terrestrial locomotion. *Annu Rev Physiol* 1982;44:97–107. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.44.030182.000525>.

Taylor HL. Physical activity: Is it still a risk factor? *Preventive Medicine* 1983;12:20–4.

[https://doi.org/10.1016/0091-7435\(83\)90164-0](https://doi.org/10.1016/0091-7435(83)90164-0).

Thompson JH. FITNESS, HEALTH, AND WORK CAPACITY: International Standards for Assessment. *Western Journal of Medicine* 1975;123:426.

Thorp A, Stine JG. Exercise as Medicine: The Impact of Exercise Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:402–11. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00543-9>.

Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development | Department of Economic and Social Affairs. n.d. <https://sdgs.un.org/2030agenda> (accessed November 12, 2020).

Trindade LAI, Sarti FM. Trends in sociodemographic and lifestyle factors associated with sedentary behavior among Brazilian adults. *Rev Bras Epidemiol* 2021;24.

<https://doi.org/10.1590/1980-549720210014.supl.1>.

Troiano RP, Gabriel KKP, Welk GJ, Owen N, Sternfeld B. Reported Physical Activity and Sedentary Behavior: Why Do You Ask? *Journal of Physical Activity and Health* 2012;9:S68–75. <https://doi.org/10.1123/jpah.9.s1.s68>.

Troiano RP, Stamatakis E, Bull FC. How can global physical activity surveillance adapt to evolving physical activity guidelines? Needs, challenges and future directions. *Br J Sports Med* 2020;54:1468–73. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102621>.

Tsunoda K, Kitano N, Kai Y, Jindo T, Uchida K, Arao T. Dose–response relationships of accelerometer-measured sedentary behaviour and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2021;54:1330–9.

<https://doi.org/10.1111/apt.16631>.

Van Holle V, McNaughton SA, Teychenne M, Timperio A, Van Dyck D, De Bourdeaudhuij I, et al. Social and physical environmental correlates of adults' weekend sitting time and

moderating effects of retirement status and physical health. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:9790–810. <https://doi.org/10.3390/ijerph110909790>.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.e5; quiz e14-15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.

Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).

Walmsley R, Chan S, Smith-Byrne K, Ramakrishnan R, Woodward M, Rahimi K, et al. Reallocation of time between device-measured movement behaviours and risk of incident cardiovascular disease. *Br J Sports Med* 2021:bjsports-2021-104050. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104050>.

Wang J, Qi Y, Xin Z, Huo Y, Wan Q, Qin Y, et al. Isotemporal substitution of different behaviour patterns with the presence of MAFLD in Chinese adults. *Liver Int* 2022;42:2683–95. <https://doi.org/10.1111/liv.15439>.

Wang X, Wu S, Yuan X, Chen S, Fu Q, Sun Y, et al. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease and Mortality Among Chinese Adults: a Prospective Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107:e745–55. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab644>.

Whipple MO, Regensteiner JG, Bergouignan A. Is Being Physically Active Enough to Be Metabolically Healthy? The Key Role of Sedentary Behavior. *Dia Care* 2021;44:17–9. <https://doi.org/10.2337/dci20-0064>.

Winters-van Eekelen E, van der Velde JHPM, Boone SC, Westgate K, Brage S, Lamb HJ, et al. Objectively Measured Physical Activity and Body Fatness: Associations with Total Body Fat, Visceral Fat, and Liver Fat. *Med Sci Sports Exerc* 2021;53:2309–17.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002712>.

Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al.

Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547–55.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>.

Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.

Hepatology 2014;59:2188–95. <https://doi.org/10.1002/hep.26986>.

World Health Organization. *Global Status Report on Physical Activity 2022*. Geneva: 2022.

World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020*. 2013.

Yang J, Zhang K, Xi Z, Ma Y, Shao C, Wang W, et al. Short sleep duration and the risk of nonalcoholic fatty liver disease/metabolic associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2022:1–12. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02767-z>.

Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739–52. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7).

Yoo W, Mayberry R, Bae S, Singh K, (Peter) He Q, Lillard JW. A Study of Effects of MultiCollinearity in the Multivariable Analysis. *Int J Appl Sci Technol* 2014;4:9–19.

Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun* 2020;4:953–72. <https://doi.org/10.1002/hep4.1519>.

Youngstedt SD, Goff EE, Reynolds AM, Kripke DF, Irwin MR, Bootzin RR, et al. Has adult sleep duration declined over the last 50+ years? *Sleep Medicine Reviews* 2016;28:69–85. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.08.004>.

Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>.

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.

Zhu W, Ainsworth BE, Liu Y. *A Comparison of Urban Black and White Women's Physical Activity Patterns*, San Diego, California: 2002.

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1. Conclusões e implicações

Os resultados descritos nesta tese sobre dados do estudo ELSA-Brasil contribuem para duas importantes lacunas de conhecimento no campo da epidemiologia das DCNTs e de seus fatores de risco.

Primeiro, frente à escassez de informações sobre a distribuição de comportamentos de movimento em adultos brasileiros e da indisponibilidade de avaliações de níveis de inatividade física medidos objetivamente conforme características sociodemográficas da população, concluímos que:

- Os níveis de atividade física geral foram mais altos em homens do que em mulheres e nos indivíduos mais jovens do que em pessoas mais idosas.

- A distribuição do tempo entre os comportamentos diferiu entre homens e mulheres, com homens apresentando maior tempo engajado em comportamentos ativos (atividade física moderada a vigorosa ou leve) em detrimento a comportamento sedentário, quando comparados a mulheres.

- A distribuição do tempo entre os comportamentos foi deferente conforme grupos de idade. Participantes mais idosos acumularam em média mais tempo do que participantes mais jovens em comportamento sedentário, além de engajar menos tempo em comportamentos ativos (atividade física moderada a vigorosa ou leve).

- A prevalência de inatividade física para a amostra total foi moderada. No entanto, ela foi mais alta entre mulheres, idosos e aposentados, com destaque para a alta prevalência de inatividade nos mais idosos de ambos os sexos.

Nosso estudo contribui com dados de medidas objetivas de comportamentos de movimento em amostra mais diversa e de maior faixa de idade no país, constituindo-se na melhor estimativa para tais indicadores para adultos de meia idade e idosos neste contexto até

o momento. Os achados corroboram com padrões de atividade física previamente descritos no Brasil tanto em inquéritos populacionais que usaram dados autorrelatados quanto em estudos que usaram medida objetiva, apesar de tais estudos terem sido conduzidos em populações e faixas etárias mais restritas. Nossos dados fornecem medidas inovadoras de tempo em atividade física de intensidade leve, tempo sedentário e sono para a mesma população, se alinhando com a tendência atual de considerar o uso do tempo nas 24 horas como um indicador mais abrangente de comportamentos de movimento.

O conjunto dos achados à luz da literatura prévia e de alguns outros fatores descritos a seguir alertam que: 1- A distribuição de tempo entre os comportamentos de movimento é fator de risco individual e o baixo engajamento em atividade física é fator de risco populacional para inúmeros desfechos adversos em saúde, principalmente DCNTs; 2- A carga das DCNTs é o problema de saúde pública mais proeminente no Brasil atualmente, e a projeção é de aumento considerável da sua importância nas próximas décadas. Isso decorre não só do da transição demográfica e epidemiológica vigentes no país, mas também da tendência de aumento na prevalência de importantes fatores de risco para tais condições; 3- No Brasil, nas últimas décadas, houve aumento da taxa de inatividade, e a projeção é de que não se atinjam as metas de redução relativa de inatividade física almejadas pelo Plano Global de Ação para a Atividade Física da OMS; 4- conforme nossos achados, mulheres, idosos e pessoas aposentadas constituem as populações com maior prevalência de inatividade e com a distribuição de comportamentos de movimento mais susceptível a desfechos adversos. Assim sendo, é esperado que a contribuição da distribuição do tempo em comportamentos de movimento para a carga de DCNTs aumente. Dentro deste contexto, ações são necessárias no sentido de diminuir as diferenças de inatividade entre os sexos e de ajudar os indivíduos a levarem sua composição mais favorável de comportamentos de movimento ao longo da vida, com atenção especial àqueles na transição para a aposentadoria.

Segundo, frente à tímida investigação sobre a associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica, nossos dados concluem que níveis mais altos de atividade geral se associam a menor prevalência de DHG, e que a associação sofre efeito dose-resposta independente de duração de sono, idade e de sexo. O principal benefício de prática de atividade física moderada e vigorosa para menor prevalência de DHG parece ocorrer na faixa entre 1 e 150 minutos semanais, independente de sexo e duração de sono, com magnitude menor de associação em níveis de exposição mais altos. Não foram encontradas associações individuais entre os outros comportamentos (atividade física de intensidade leve, comportamento sedentário e sono) e prevalência de DHG. No entanto, com o uso de modelos de substituição isotemporal com transformação composicional foi possível observar que a presença, a forma funcional e a magnitude das associações entre comportamentos de movimento e DHG são dependentes da combinação de comportamentos que estão sendo realocados. Por exemplo, enquanto substituir comportamento sedentário com atividade física moderada e vigorosa se associa a menor prevalência de DHG, substituir sedentarismo por sono não se associa a mudança nesse mesmo indicador.

Estudos prévios sobre associação entre atividade física moderada e vigorosa e doença hepática gordurosa foram desenvolvidos na América do Norte, Ásia e Europa. As investigações prévias não investigaram a presença de efeito dose-resposta e desconsideraram as associações conjuntas entre os comportamentos. Além disso, avaliação de modificação de efeito das associações investigadas conforme duração do sono havia sido estudada apenas em populações geograficamente restritas à Ásia com uso de medidas autorrelatadas. Outro ponto importante de lacuna era a investigação de modificação de efeito por sexo, que não havia sido explorada. Nosso estudo apresenta a população mais diversa investigada até o momento, e nosso tamanho de amostra permitiu avaliação de subgrupos da população por análises sexo-específicas e estratificação conforme adesão às recomendações de sono. Além disso, este foi o primeiro

estudo conduzido em um país de baixa-média-renda, onde os determinantes de comportamentos e de carga de doença são substancialmente diferentes de países em que estudos prévios haviam sido conduzidos. Nossos achados são concordantes com a literatura prévia descrevendo associação entre atividade física e doença hepática gordurosa tanto em estudos transversais quanto longitudinais, com medidas autorrelatadas ou objetivas. É importante ressaltar que devido ao caráter transversal da presente investigação, é necessária confirmação das associações por estudos longitudinais que empreguem metodologias adequadas para medição de comportamentos de movimento na resolução da questão. A partir deste contexto e considerando: 1- as importantes consequências locais (aumento de risco de cirrose, carcinoma hepatocelular) e sistêmicas (aumento do risco de diabetes, doença cardiovascular e mortalidade) da doença hepática gordurosa; 2- sua forte associação com outras condições primariamente relacionadas à resistência à insulina, como obesidade, diabetes mellitus e síndrome metabólica; 3- a crescente carga DCNTs no mundo, com aumento de custos em cuidados, aumento de carga humana e sobrecarga de sistemas de saúde pelo mundo, incluindo o brasileiro; 4- as associações descritas neste trabalho entre comportamentos de movimento e DHG, apontando para menor prevalência da condição com níveis mais elevados de atividade; 5- o expressivo aumento das taxas de inatividade no país nas últimas três décadas; espera-se que a carga da DHG aumente nos próximos anos, com aumento de complicações graves como casos de cirrose, carcinoma hepatocelular, doença cardiovascular e mortalidade.

6.2.Recomendações

A implementação de políticas que visem aumentar os níveis gerais de atividade física da população pode contribuir para prevenção e manejo de DCNTs e para a melhoria da qualidade de vida da população deve ser considerada medida prioritária em saúde pública no Brasil. Ações específicas para promoção de atividade física devem estar englobadas no desenvolvimento de políticas de Estado não só específicas para este campo, mas também para

diferentes áreas como educação, infraestrutura e saúde. Algumas ações já implementadas no país se mostraram eficazes em contexto local, e faz-se necessária escalabilidade para o nível nacional considerando particularidades regionais, assim como a demografia local e populações sob maior risco, como idosos e mulheres.

Ações locais são aquelas desenvolvidas pelo governo estadual ou municipal em unidades básicas de saúde como grupos de atividade física e orientações pelos profissionais de saúde; fechamento de ruas em horários específicos, fornecendo espaço seguro para prática de atividade física; programas de extensão de universidades. Ações ao nível federal também podem ser destacadas como o Guia de atividade física para a população Brasileira que fornece orientações específicas de atividade conforme faixa de idade e condições de saúde, o programa Academia da saúde que se baseou em programas exitosos locais para promover a nível nacional ações voltadas não só, mas também à atividade física e práticas corporais, o programa Saúde na Escola, que leva para dentro deste ambiente ações de educação e incentivo a cuidado preventivo em saúde, dentre estes a prática de atividade física, entre outros.

6.3.Considerações finais

Em resumo, esta tese contribui cientificamente com a descrição de padrões de comportamentos de movimento medidos objetivamente em adultos brasileiros; identificação de grupos populacionais com maior prevalência de inatividade física medida objetivamente; demonstração de associação entre atividade física total com menor prevalência de doença hepática gordurosa; demonstração de que a associação entre comportamentos de movimento e doença hepática gordurosa depende da realocação de comportamentos; fortalecimento do corpo de evidência indicando que prática de atividade física moderada a vigorosa se associa inversamente com doença hepática gordurosa, mostrando pela primeira vez que a associação independente do comportamento realocado, da duração do sono, da idade, e do sexo.

Assim sendo, esta tese fornece informações relevantes para planejamento de ações de

promoção à atividade física e sugere que novas ações que englobem não só atividade física, mas também a distribuição de tempo sedentário e sono sejam desenvolvidas. Ações nesse sentido já foram implementadas em outros contextos, como no Canadá. Ela também reforça as recomendações para adultos do Guia de Atividade Física para a População Brasileira de prática de pelo menos 150 minutos semanais de atividade física moderada e vigorosa, descrevendo um potencial benefício adicional à saúde (associação inversa com DHG), com um desfecho que antes havia sido pouco estudado.

ANEXOS

Anexo 1 – Diário do sono

DIÁRIO DE ACTIMETRIA

Nome: _____ ID: _____

INSTRUÇÕES DE USO:

- O aparelho está ligado, com a bateria carregada e não há dispositivos para ligar ou desligar.
- Use como cinto no quadril na lateral direita da cintura. O “pino” deve ficar voltado para cima e sempre fechado.
- Utilize a cinta em todo tempo durante os 7 dias. Retire apenas quando for tomar banho ou praticar esportes aquáticos.
- O aparelho foi programado apenas para o seu uso pessoal. Não compartilhe com ninguém.

Obrigada por participar de mais essa etapa do ELSA utilizando o actígrafo.

Fim: ____/____/____

Em caso de dúvida, entre em contato: (51) 3359-6301



Data: ____/____/____ S() T() Q() Q() S() S() D()	
Hora que acordou: ____ h: ____ min	
Acordou com o despertador? () Sim () Não	
Tempo para levantar: ____ min	
Ao acordar de manhã sentiu-se: () Cansado(a) () Descansado(a)	
Dia de trabalho: () Sim () Não	
Hora que deitou para dormir: ____ h: ____ min	
Tempo para adormecer: ____ min	
Acordou durante a noite? ____ Vezes	
Cochilos:	
Início ____ h: ____ min Fim ____ h: ____ min	
Início ____ h: ____ min Fim ____ h: ____ min	
Início ____ h: ____ min Fim ____ h: ____ min	

Anexo 2 – Aprovações nos comitês de ética



Fig. nº 99/P
Histórica

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(a)}, S^{ta}).

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa “*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*” –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

Protocolo CEP: 343/06

Pesquisador Responsável: Dora Chor

Instituição: ENSP

Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz

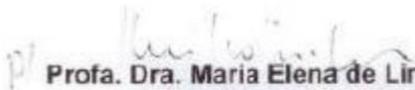
Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado **“ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA", bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 106 de 10.10.06, 261 de 07.08.97 e 292 de 03.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde / UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1458 - Maruípe - Vitória - ES - CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194

Versão do Projeto: 15/05/2006

Versão do TCLE: 15/05/2006

Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT

ALVARO VIGO

BRUCE BARLOW DUNCAN

FLAVIO DANNI FUCHS

MURILO FOPPA

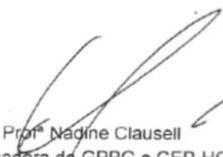
SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS

SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006


VILMA SOUSA SANTANA

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia