

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

SAMUEL DA CONCEIÇÃO DUMMER

**O efeito do exercício físico em pacientes com doença hepática gordurosa não
alcoólica - Uma revisão sistemática com metanálise.**

**Porto Alegre
2018**

SAMUEL DA CONCEIÇÃO DUMMER

O efeito do exercício físico em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica - Uma revisão sistemática com metanálise.

Dissertação apresentada a banca examinadora de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Alexandre Simões Dias

**Porto Alegre
2018**

CIP - Catalogação na Publicação

Dummer, Samuel da conceição

O efeito do exercício físico em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica - Uma revisão sistemática com metanálise. / Samuel da conceição Dummer. -- 2018.

42 f.

Orientador: Alexandre Simões Dias.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. doença hepática gordurosa não alcoólica. 2. exercício físico. 3. consumo de oxigênio . 4. aptidão cardiorrespiratória . I. Dias, Alexandre Simões, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a pessoa mais importante da
minha vida, meu filho José Arthur.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão é estendida a diversas pessoas

Inicialmente, agradeço ao meu orientador, professor Dr. Alexandre Simões Dias, pela convivência, amizade e ensinamentos durante todos estes anos de estudos.

À grande ajuda e orientações do meu colega e amigo Ms. Daniel Pfeifer Campani, muito obrigado! Sou extremamente grato às nossas conversas e ensinamentos neste período.

À disposição e grande ajuda da querida colega Ms. Amanda Sachetti por ter gentilmente me auxiliado na etapa inicial do estudo com a busca nas bases de dados.

À fundamental colaboração da colega Ms. Martina Pedroso, que foi importantíssima durante todo processo de revisão e extração de dados do presente estudo.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano (PPGCMH) da UFRGS, especialmente a Dra. Graciele Sbruzzi e ao Dr. Rogério da Cunha Voser, por todos ensinamentos e suportes prestados.

À minha família, em especial a minha mãe por ser uma referencia para minha formação. Ao meu “paidrastró” Israel da Silva pela motivação, a minha irmã Sabrina pelo exemplo de persistência e dedicação, aos meus tios e primos em geral que sempre prestaram seu apoio na hora exata, em especial ao meu primo e grande companheiro de Free Way Fernandinho e aos meus avós que sempre me incentivaram a não desistir. Por serem meus alicerces, e estarem durante todos esses anos ao meu lado. Sem duvidas, sem vocês eu não teria conseguido!

Ao meu grande filho e amigo José Arthur Dummer por ser a maior motivação da minha vida, por ser minha fonte de energia nos momentos em que minhas forças pareciam ter acabado. Por me fazer a cada dia querer ser uma pessoa melhor, por ressignificar, ou melhor me ensinar o verdadeiro significado da palavra AMAR. Nesses últimos dois anos por muitas vezes pensei em desistir, mas ter você me fez seguir em frente e querer dar o melhor de mim, sempre! Não estou mais sozinho, tenho alguém que precisa de um exemplo e de uma referencia, e a conclusão desse trabalho é apenas um dos muitos exemplos que quero te deixar: Filho, te amo muito!

E ao grande criador dos céus e da terra. Àquele que me amou e me deu vida, que sempre esteve ao meu lado mesmo quando as costas eu lhe virava, que colocou sonhos em meu coração, me capacitou e me deu sabedoria para executá-los. Àquele que sempre abriu as portas que estavam fechadas, e fechou muitas que me levariam a caminhos errados. Àquele que não permitiu que eu desistisse, e me motivou quando prestes eu estava. Graças te dou, meu Deus, obrigado.

RESUMO

Introdução: A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) afeta cerca de um terço da população mundial adulta. Estudos epidemiológicos relatam que pacientes com DHGNA possuem alto risco para desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares (DCV). Evidências demonstram a Aptidão Cardiorrespiratória (ACR) como um fator de proteção contra as DCV. em adultos. A correlação entre o nível de atividade física e a prevalência de DHGNA, são inversamente proporcionais, onde os indivíduos com maior nível de atividade física são relacionados com uma menor presença de doença hepática. Portanto, o treinamento físico melhora o consumo de oxigênio e a ACR, diminuindo o risco de eventos cardiovasculares e melhorando os níveis de função hepática, entretanto não há um consenso na literatura quanto a metodologia aplicada nos estudos e os efeitos dos mesmos. Logo, se faz necessário uma análise aprofundada específica e sistematizada para elucidar a metodologia e os resultados do treinamento físico no consumo de oxigênio de pico e marcadores de função hepática nos pacientes com DHGNA.

Objetivo: Através de uma revisão sistemática com metanálise, analisar os efeitos do exercício físico sobre o consumo de oxigênio de pico e os marcadores de função hepática em pacientes com DHGNA.

Metodologia: Revisão sistemática com metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). As buscas foram realizadas nas bases *Medline* (acessado pela PubMed), *Lilacs*, *Embase*, *Cochrane* *Scielo* e busca manual. Foram incluídos ECRs que avaliaram o efeito do Treinamento Físico (TF), comparado com grupo controle em pacientes com DHGNA e que avaliaram o Pico do Consumo de Oxigênio (VO_{2pico}), Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato transaminase (AST) e colesterol. A extração de dados seguiu um critério padrão, a avaliação de qualidade metodológica e a análise estatística foi conduzida no software Review Manager 5.3. O GRADE foi utilizado para determinar a qualidade da evidência.

Resultados: A revisão incluiu 8 artigos e um total de 240 pacientes. Observou-se que o exercício físico comparado aos cuidados convencionais melhorou o VO_{2pico} (5.73; IC 95%: 1.78 a 9.67; I^2 : 67%; $P=0.004$), os perfis hepáticos de ALT e AST respectivamente (-5,90; IC 95%: -11.46 a -0.34; I^2 : 30% $P= 0.04$) e (-4.07; IC 95%: -8.15 a 0.01; I^2 :65% $P=0.05$), e o colesterol total (-5.51; IC 95%: -12.91 a 1.89; $I^2=56%$ $P= 0.14$).

Conclusão: O exercício físico regular comparado aos cuidados convencionais, melhora significativamente o VO_2 e o marcador hepático ALT. CRD42018105842.

Palavras Chave: Doença Hepática, exercício físico, consumo de oxigênio e aptidão cardiorrespiratória

ABSTRACT

Introduction: the Non-alcoholic Fat liver disease (NAFLD) affects about one third of the world adult population. Epidemiologic studies report that patients with NAFLD have high risk to develop Cardiovascular Diseases (CD). Evidences show the Cardiorespiratory Fitness (CF) as a common protection factor against the CD in adults. Studies have shown the link between the level of physical activity and the prevalence of NAFLD where the individuals with higher level of physical activity are related to a smaller presence of liver disease. Once the physical training is able to improve oxygen consumption and the CF decreases the risk of cardiovascular events and besides improve the levels of liver function and health of this population. However there isn't consensus in the literature about the methodology applied in the studies and their effects. Therefore, it is necessary a deep, specific and systematic analysis to clarify the methodology and the results of the physical training in the CF and the liver function levels in patients with NAFLD. **Objective:** through a systematic review and meta-analysis, to analyze the effects of physical training in the CF and the liver function levels in patients with NAFLD. **Methods:** systematic review and meta-analysis of Randomized Clinical Trial (RCT). The searches were made on the databases: MEDLINE (accessed PubMed), LILACS, EMBASE, *Cochrane*, *Scielo* and manual search. RCT that evaluated the physical training effect compared to a control group were included and that evaluated the peak oxygen consumption (VO_{2peak}), Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato transaminase (AST) and cholesterol. The data extraction followed a standard criteria, a quality evaluation was carried out and the statistic analysis was conducted on the Review Manager 5.3. software. The GRADE was used to determine the evidence quality. **Results:** The review included eight articles and a total of 240 patients. It was observed that the physical exercise compared to the conventional cares improved the VO_{2peak} (5.73; IC 95%: 1.78 a 9.67; I^2 : 67%; $P=0.004$), the liver profiles of ALT and AST, respectively (-5,90; IC 95%: -11.46 a -0.34; I^2 : 30% $P= 0.04$) e (-4.07; IC 95%: -8.15 a 0.01; I^2 :65% $P=0.05$), and the total cholesterol (-5.51; IC 95%: -12.91 a 1.89; $I^2=56\%$ $P= 0.14$). **Conclusion:** The regular physical exercise done at least three times a week, compared to the conventional cares, improves the maximum oxygen consumption, the liver profile of ALT in patients with NAFLD. CRD42018105842.

Keywords: Liver disease, physical exercise, oxygen consumption and cardiorespiratory fitness.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - Aptidão Cardiorrespiratória

ALT - Alanina Aminotransferase

AST - Aspartato transaminase

CD - Cardiovascular Diseases

CF - Cardiorespiratory Fitness

DCV - Doenças Cardiovasculares

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DM2 - Diabetes Melito tipo 2

ECRs - Ensaio Clínicos Randomizados

EHNA - Esteato-Hepatite Não Alcoólica

FCM - Frequência Cardíaca Máxima

FCR - Frequência Cardíaca de Reserva

GC - Grupo Controle

GHNA - Gordura Hepática Não Alcoólica

HIIT - *High-Intensity Interval Training* (exercício intervalado de alta intensidade)

IMC - Índice de Massa Corporal

NAFLD - *Non-alcoholic Fat liver disease*

NF-κB - Fator Nuclear Kappa Beta

OMS - Organização Mundial de Saude

RCT - Randomized Clinical Trial

RM - Repetição Máxima

TGO - Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmico-Pirúvica

TF - Treinamento Físico

TZDs – Tiazolidinodionas

VO₂ - Consumo de Oxigenio

VO_{2pico} - Consumo de Oxigênio de Pico

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma dos estudos incluídos	24
FIGURA 2 – Análise do $VO_{2\text{pico}}$ entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle	27
FIGURA 3 – Análise do $VO_{2\text{pico}}$ entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle, apenas com os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana supervisionados em todas as seções	28
FIGURA 4 – Análise do marcador hepático ALT entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle.....	28
FIGURA 5 – Análise do marcador hepático AST entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle	28
FIGURA 6 – Análise do marcador hepático ALT entre os subgrupos intervenção com treinamento físico aeróbio, resistido e combinado comparados aos seus respectivos grupos controles	29
FIGURA 7 – Análise do marcador hepático AST entre os subgrupos intervenção com treinamento físico aeróbio, resistido e combinado comparados aos seus respectivos grupos controles	30
FIGURA 8 – Análise do colesterol total entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle	30
FIGURA 9 – Análise do colesterol total entre o grupo intervenção treinamento físico e o grupo controle, apenas com os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana	31
FIGURA 10 – Risco de viés dos estudos incluídos	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Estratégia de busca utilizada no PubMed	21
TABELA 2 – Características da amostra dos estudos incluídos	25
TABELA 3 – Características do treinamento dos estudos incluídos	26
TABELA 4 – Qualidade da evidência usando a abordagem GRADE	27

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEORICO.....	13
2.1	Prevalência	13
2.2	Fisiopatologia	13
2.3	Marcadores de lesão hepática	14
2.3.1	ALT (alanina aminotransferase)	14
2.3.2	AST (aspartato aminotranferase).....	15
2.4	Exercício e DHGNA	15
2.4.1	Exercício Aeróbico	16
2.4.2	Exercício Combinado	17
2.4.3	Exercício de Força.....	18
3	METODOLOGIA.....	20
3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	20
3.2	BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS.....	20
3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	21
3.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	22
3.5	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	22
3.6	DESFECHOS.....	22
3.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	23
3.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	23
3.9	AVALIAÇÃO DO NIVEL E DA FORÇA DA EVIDENCIA.....	23
4	RESULTADOS	23
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	35
7	REFERENCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) afeta cerca de 33% da população adulta de diferentes nações, incluindo os países desenvolvidos (Szczepaniak et al., 2005). No Brasil, o estudo de Karnikowski (2007) realizado com a população idosa e de meia-idade do Distrito Federal demonstrou que 35,2% dos indivíduos investigados apresentavam DHGNA.

A DHGNA é uma doença multifatorial e seu mecanismo exato é desconhecido, mas geralmente esta associada a uma ou mais condições que contribuem para a síndrome metabólica, tais como: a diabetes mellitus, a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica e a hiperlipidemia. Esse processo inclui duas condições patologicamente distintas com diferentes prognósticos: A Gordura Hepática Não Alcoólica (GHNA) e Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA). A GHNA é caracterizada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos superior a 5% da massa total do órgão. Embora apresente um prognóstico benigno, sua progressão pode gerar uma EHNA (Teli et al., 1995). A EHNA se caracteriza pela presença de esteatose macrovesicular e processo inflamatório no lóbulo hepático. O organismo desencadeia uma reação inflamatória nos hepatócitos que apresentam gordura acumulada, levando-os a uma gradual destruição. Dependendo da intensidade deste dano, pode haver a formação de fibrose (cicatrizes) que irão acumular-se e progredir até a formação de nódulos, caracterizando a cirrose hepática, com a possibilidade de progredir até o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (Johnson et. al. 2009).

A DHGNA, mesmo em seu estágio inicial, está relacionada com a diminuição da funcionalidade hepática. Essa disfunção hepática, junto com as limitações causadas pela doença de base, contribuem com o decréscimo da condição física destes doentes (Pinto et. al. 2015).

Alguns estudos epidemiológicos relatam que os pacientes com DHGNA apresentam alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares (Ekstedt et. al. 2006, Ong et. al. 2008). Corroborando com esses estudos Adams et. al. (2005) e Soderberg et. al. (2010) afirmam que as Doenças Cardiovasculares (DCV) representam maior número de mortes do que as doenças hepáticas em pacientes com DHGNA, o mesmo foi relatado por Ekstedt et. al. (2006) e Ong et. al. (2008)

onde as DCV são a principal causa de mortalidade nos pacientes com DHGNA. Targher et. al. (2007) indica que a DHGNA é um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular. Pugh et. al. (2013) e Després et. al. (2007) relatam que a gordura visceral é um fator importante nessa associação, pois é considerada uma característica fundamental na patogênese da DHGNA e também um fator preditivo para o aparecimento das DCV.

Bergman et. al.(2010) relata a Aptidão Cardiorrespiratória (ACR) como um fator de proteção contra as DCV em adultos. Lee et. al. (1999) e Lamonte et. al. (2005) demonstraram que pessoas com índices menores de ACR, tem maior probabilidade de apresentar fatores de risco para as DCV. Rodrigues et. al. (2007) indica que a ACR se correlaciona negativamente melhor com as DCV do que a atividade física em adultos. Porrini et. al. (1991) e Adamopoulos et. al.(1993) utilizaram a ACR para explicar a prevalência de DCV em grupos populacionais. Considerando as evidencias níveis adequados de ACR servem como fator de proteção contra as DCV.

Em relação ao condicionamento físico, a determinação do consumo de oxigênio (VO_2) é o principal critério para quantificar a ACR, onde o teste cardiopulmonar de esforço com análise direta dos gases é considerado o método padrão ouro para sua mensuração (Caceres et. al. 2012). Serra et. al. (1997) relatam que os testes que avaliam VO_2 podem ser uteis, não apenas na avaliação funcional, mas também na análise da identificação do agravamento e do prognóstico das DCV. Segundo Krueel et. al. (2003) o índice cardiorrespiratório está diretamente associado aos níveis de saúde de um indivíduo, sendo que quanto menor a ACR maior a probabilidade de haver um déficit nos níveis de saúde. Sob esta ótica, a limitação do sistema cardiovascular pode ser identificada através dos testes de VO_2 (Wasserman 1990).

Considerando que na DHGNA existe a possibilidade de reversão do dano do órgão e que os indivíduos que apresentam um maior nível de atividade física são relacionados a uma menor presença de DHGNA, (Pinto et. al. 2015), alguns estudos, tem investigado os efeitos de programas de exercício nesses indivíduos visando diminuir a inatividade física, a gordura corporal e conseqüentemente controlar as doenças de base.

Lemyse et. al. (2013) ao comparar pacientes com disfunção hepática aos pacientes saudáveis de um grupo controle, observaram um declínio no VO_2 , que fica

mais evidente conforme a gravidade da disfunção do órgão envolvido. Pugh et. al.(2013) ao investigar pacientes com DHGNA demonstraram que o grupo que realizou exercício físico aeróbio por 12 semanas teve resultados significativamente positivos no Consumo de Oxigênio de Pico ($VO_{2\text{pico}}$) e nos marcadores hepáticos Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato transaminase (AST), melhorando a ACR e diminuindo o risco intrínseco de DCV quando comparado ao grupo controle que recebeu os cuidados convencionais contemporâneo. Em outro estudo Pugh et. al. (2014) ao comparar exercícios de intensidade moderada aos cuidados médicos convencionais em pacientes com DHGNA, relataram que o grupo exercício obteve uma melhora na função endotelial e uma melhora no $VO_{2\text{pico}}$, mas não encontraram melhora significativa no marcador hepático ALT e nem nos níveis de colesterol. Já o estudo de Sullivan et. al. (2012) relata que o grupo de pacientes com DHGNA que realizou 16 semanas de exercício físico aeróbio melhorou significativamente os níveis de colesterol, porém não melhorou o $VO_{2\text{pico}}$ e a ALT quando comparado ao grupo cuidados convencionais.

Portanto, o treinamento físico (TF) pode ser capaz de melhorar o VO_2 e a função cardiorrespiratória, fator que facilitaria a realização das tarefas de vida diária e melhoraria os níveis de saúde dessa população, sendo uma opção na busca da manutenção da qualidade de vida destes doentes. Entretanto não há um consenso na literatura quanto a metodologia aplicada nos estudos, os efeitos do TF sobre o $VO_{2\text{pico}}$, marcadores hepáticos, níveis de colesterol e sobre os riscos de eventos cardiovasculares. Logo, se faz necessário uma análise aprofundada específica e sistematizada para elucidar a metodologia e os resultados do TF no VO_2 , nos marcadores hepáticos e no colesterol total de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

2 REFERENCIAL TEORICO

A DHGNA é um termo clínico utilizado para caracterizar distintas situações fisiopatológicas, como o acúmulo de gordura no fígado entre 5 e 10% da massa do órgão (esteatose), e a presença de EHNA (Varela-Rey et. al. 2009). Estima-se que 20 a 30% da população adulta pode desenvolver DHGNA. A doença hepática causa impacto nutricional negativo porque acomete o fígado, que realiza inúmeras reações bioquímicas, como produção, modificação e utilização de nutrientes e substâncias metabolicamente importantes para o organismo (Nompleggi et. al. 1994). Esses indivíduos apresentam fraqueza e fadiga muscular que determinam o aparecimento do descondicionamento físico, redução na potência aeróbica, força e *resistência* muscular.

2.1 Prevalência

A prevalência da DHGNA em diferentes populações e países é bastante elevada, inclusive em países desenvolvidos, ficando entre 20 e 30% da população. As evidências sugerem que aproximadamente 2 a 3% da população mundial possuem EHNA, que é uma das consequências da DHGNA (Neuschwander 2005). A prevalência da esteatose em indivíduos obesos (índice de massa corporal [IMC] acima de 30 kg/m²) é de 65 a 75%, e aumenta para 85 a 90% quando os indivíduos possuem obesidade mórbida (IMC acima de 35 kg/m²) (Angulo P. 2002; Bellentani et. al. 2000). Um estudo realizado com a população idosa e de meia-idade do Distrito Federal demonstrou que 35,2% dos indivíduos investigados apresentavam DHGNA (Karmikowski et. al. 2007).

2.2 Fisiopatologia

O aumento da gordura corporal, como o que ocorre na obesidade, é um importante preditor para o desenvolvimento da resistência à insulina, assim como para determinar a presença de gordura ectópica (aquela presente no fígado e no músculo esquelético). A dieta rica em gorduras também pode causar o desenvolvimento de esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), haja vista que aproximadamente 60% da gordura hepática provém da quantidade de gordura presente na circulação sanguínea.

A esteatose hepática é causada pelo aumento na concentração dos triglicerídeos hepáticos, que por sua vez são influenciados pela quantidade de ácidos

graxos livres oriundos da dieta e do tecido adiposo, pela lipogênese hepática, beta-oxidação e síntese e liberação da proteína de muito baixa densidade (VLDL) hepática. (Donnelly et al 2005) demonstraram que em indivíduos obesos com DHGNA, os ácidos graxos livres oriundos do tecido adiposo são os maiores contribuintes para a esteatose hepática, além de que a lipogênese hepática e os ácidos graxos oriundos da dieta contribuem para a formação de triglicerídeos hepáticos somente com 25 e 15%, respectivamente. Estratégias e tratamentos que diminuem a quantidade de ácidos graxos livres para o fígado, como a diminuição do tecido adiposo, podem reduzir a formação da esteatose hepática e contribuir na melhora clínica dos indivíduos com DHGNA.

Atualmente, existe evidência da associação entre esteatose hepática e inflamação crônica. O Fator Nuclear Kappa Beta (NF-kB) de transcrição parece ser um dos principais mecanismos envolvidos (Cai et. al. 2005). A elevação da gordura dietética resulta em esteatose hepática e aumenta os níveis de NF-kB no tecido hepático, ocasionando ativação das células de Kupffer e dos macrófagos hepáticos e contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina (Cai et. al. 2005). O estresse oxidativo também pode estar presente nos hepatócitos de indivíduos com DHGNA, principalmente em decorrência das reações que ocorrem na mitocôndria e no citocromo P-450. Diversos estudos clínicos investigam a presença da interação da resistência à insulina, síndrome metabólica e estresse oxidativo no tecido hepático, assim como o efeito desses fatores no funcionamento dos grupos musculares periféricos, ocasionando fadiga e baixo desempenho dos indivíduos durante a realização de algum tipo de exercício físico (Romijn e Pijl 2009).

2.3 Marcadores de lesão hepática

As lesões nos hepatócitos são detectadas através da mensuração de enzimas séricas liberadas do rompimento celular hepático, fornecendo informações da extensão e magnitude da lesão. Recentemente, alguns trabalhos têm proposto a utilização do índice AST/ALT como um dos principais parâmetros laboratoriais para o diagnóstico da DHGNA (Pinto et. al. 1996, Sorbi et. al. 1999).

2.3.1 ALT (alanina aminotransferase)

A ALT no passado também foi denominada de Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP), é uma enzima encontrada livre principalmente no citoplasma dos hepatócitos, enquanto que 80% da AST está presente na mitocôndria, então no

rompimento celular a ALT é liberada na corrente circulatória (Telli et.al. 2016). Esta enzima não é hepato-específica, pois também pode ser encontrada na massa muscular esquelética estriada e cardíaca, rins e eritrócitos. Ela catalisa a reação de transaminação reversível de alanina e 2-cetoglutarato em piruvato e glutamato, e utiliza como cofator o piridoxal-fosfato. ALT é uma enzima que tem curso de elevação agudo, mas sua elevação é proporcional à lesão encontrada (Gonzales e Silva, 2006).

2.3.2 AST (*aspartato aminotranferase*)

A AST também chamada no passado de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), é similar à ALT de modo que é outra enzima associada às células parenquimais do fígado. Está aumentada na lesão hepática aguda, mas também está presente nas hemácias e músculos esqueléticos e cardíacos, não sendo então uma enzima específica do fígado promove a catalisação de transaminação reversível de aspartato e 2-cetoglutarato em oxalacetato e glutamato, e tem como cofator piridoxal-fosfato. A AST é considerada uma enzima de fase aguda, seus níveis também podem estar elevados pelo exercício físico intenso e em deficiência de vitamina E e selênio, nestes casos também deve ser aferido a creatina quinase (enzima específica para dano muscular) para fazer o diagnóstico diferencial entre as doenças musculares e o dano hepático (Gonzales e Silva, 2006).

2.4 Exercício e DHGNA

A DHGNA é referida como uma manifestação da síndrome metabólica, sendo que sua incidência está associada a obesidade, diabetes, hiperlipdemia e ao estilo de vida sedentário. Evidências indicam que o início do acúmulo de gordura no fígado está associado ao desequilíbrio energético, com maior ingestão do que consumo, retratando a ação combinada entre três elementos: tecido adiposo, fígado e músculo. A Associação Americana de Gastroenterologia para DHGNA recomenda o exercício como um dos componentes para tratamento desta doença. Com base neste contexto, pesquisas tem sido desenvolvidas para avaliar os efeitos do exercício sobre o perfil lipídico, os marcadores de dano hepático e a ACR destes indivíduos (Kim et al, 2018; Berzigoti et al, 2015).

2.4.1 Exercício Aeróbico

O estudo de Fealy et al, (2012) avaliou o efeito de um programa de exercício aeróbico de curta duração sobre o VO_2 máximo em 13 indivíduos com DHGNA. Os participantes realizaram 60 minutos de caminhada na esteira com frequência cardíaca máxima entre 80- 85% , durante 7 dias consecutivos. Após este período de treino, mesmo sem haver alteração da composição corporal e do peso corporal a ACR destes indivíduos aumentou significativamente. Apesar do curto período de intervenção, o exercício reduziu os marcadores de lesão dos hepatócitos. Sete dos treze participantes estudados apresentavam elevados valores basais de AST e ALT, após os sete dias de treinamento os valores de ALT reduziram significativamente (30.2 ± 5.1 vs. 24.3 ± 4.8 U/l, $P < 0.05$). Este dado é relevante pois a continuidade da lesão dos hepatócitos contribuiria significativamente para o avanço da patogênese da DHGNA na direção da esteatose hepática não alcoólica.

A DHGNA é considerada uma manifestação hepática da síndrome metabólica e coexiste com inúmeros fatores de risco cardiometabólicos, além disto é considerada um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular. O estudo de Pugh et al, (2014) comparou os efeitos do exercício aeróbico sobre a função endotelial, um importante marcador de eventos cardiovasculares futuros. O treinamento foi aplicado em esteira ou cicloergômetro, realizado 3 vezes por semana por 16 semanas. Após o período de treino os indivíduos apresentaram uma melhora tanto da dilatação mediada por fluxo quanto do consumo de oxigênio de pico.

Rezende et al, (2016) identificou que os distúrbios hormonais que afetam as mulheres na menopausa também influenciam sobre o aumento de gordura hepática. Seu estudo avaliou os efeitos do exercício aeróbico na esteira em intensidade moderada por 45 minutos, cinco vezes por semana durante 24 semanas sobre marcadores hepáticos e parâmetros cardiovasculares. Após este período foi verificado uma melhora significativa no VO_2 tanto na comparação intra como intergrupos, além disto o grupo exercício elevou significativamente os níveis sorológicos do colesterol HDL. Entretanto quanto aos demais níveis séricos do perfil lipídico e das enzimas hepáticas, não houve redução significativa no grupo exercício em comparação ao controle após o tempo de treino. Porém foi possível identificar outro fator positivo em relação a implementação do exercício nas mulheres com menopausa, mesmo sem haver diminuição do estágio da fibrose após seis meses, as participantes do grupo exercício demonstraram uma menor taxa de evolução da

esteatose hepática em comparação ao grupo que não realizou exercício. A melhora da ACR e dos níveis sorológicos do HDL permitem concluir que este protocolo de exercício é benéfico por atenuar os fatores de risco de problemas cardiovasculares em mulheres na menopausa.

2.4.2 Exercício Combinado

As pessoas fisicamente mais ativas, logo com melhor ACR são menos suscetíveis a desenvolver DHGNA ou apresentam as formas menos avançadas da doença. Na busca pela compreensão sobre o melhor tipo de exercício a ser aplicado, o exercício intervalado de alta intensidade (*High-Intensity Interval Training* [HIIT]) conhecido por dividir o treino entre períodos de alta intensidade e períodos de recuperação, pode alcançar benefícios comparáveis ou maiores na ACR em comparação a exercícios contínuos de longa duração e de intensidade moderada.

Hallsworth et al, 2015 randomizou os indivíduos pesquisados entre grupo controle que não realizava nenhuma atividade física e grupo HIIT. O protocolo do grupo HIIT era composto por atividade em ciclo-ergômetro, três vezes por semana em dias não consecutivos por 12 semanas. A intensidade era baseada na taxa de percepção de esforço de Borg de 6-20 pontos. Os participantes realizavam 5 minutos de aquecimento com Borg muito leve a um pouco pesado (9-13) seguidos por 5 intervalos pedalando em Borg muito pesado (16-17) interpostos por 3 minutos de recuperação. Os períodos de recuperação eram acrescidos de 10 segundos a cada semana, sendo este momento dividido em 90 segundos de recuperação passivo e 60 segundos com exercícios de membros superiores com faixa elástica, o tempo restante era utilizado para a transição do ergômetro. Os grupos apresentavam características basais homogêneas, não diferindo estatisticamente. Após o período de treinamento foi possível concluir que na comparação intragrupo o treinamento com HIIT foi capaz de diminuir estatisticamente os valores dos lipídeos intra-hepáticos, de ALT (10 ± 13 unidades/l comparado com 4 ± 12 unidades/l, $p=0.016$) e AST (4 ± 5 unidades/l comparado com 4 ± 7 unidades/l, $p=0.017$). Os participantes do grupo HIIT também obtiveram melhora da função diastólica, entretanto em relação ao perfil lipídico, os valores de colesterol e triglicérides não modificaram após o treinamento. A combinação destes resultados nos permite concluir que esta modalidade de exercício promove a melhora das funções hepáticas e cardiovasculares em pacientes com DHGNA.

A evolução da DHGNA para esteatose gordurosa não alcoólica parece influenciar o efeito do exercício frente aos marcadores de função hepática. Houghton et al, 2017 aplicou um protocolo de exercício combinado em 24 indivíduos com EHNA, divididos entre grupo controle que manteve os cuidados básicos (n=12) e grupo exercício (n=12). O treinamento durou 12 semanas com 3 sessões por semana em dias não consecutivos, os pacientes realizaram ciclo-ergômetro e exercícios resistidos. Os indivíduos do grupo exercício apresentou um aumento de 4% da massa magra ($p<0,05$) em comparação ao grupo controle, além de reduzir em 16% o conteúdo de triglicédeos intra-hepáticos em comparação ao grupo controle. Enquanto os marcadores AST e ALT não modificaram seus valores. Cabe ressaltar que estas alterações ocorreram independente da perda de peso.

2.4.3 Exercício de Força

Os exercícios de força tem sido recomendados para as populações especiais, já que este tipo de treinamento aumenta a massa muscular e gera uma elevação no consumo de energia basal (Bacchi et al, 2013). O treino de força sobre uma plataforma vibratória, que vibra em alta velocidade e baixa amplitude, surge como uma nova forma de aplicar esta modalidade de treino.

Um estudo avaliou 18 indivíduos obesos com DHGNA que treinaram em plataforma vibratória 2 vezes por semana por 20 min durante 12 semanas consecutivas. Após este período os participantes apresentaram uma modesta porém significativa redução no peso corporal, IMC, massa gorda e área de gordura visceral. Além disto, houve melhora significativa na comparação entre o grupo treinado com o grupo controle em alguns exames séricos como: ALT, transpeptidase gama glutamil, ácidos graxos livres e colesterol total. Por outro lado, a ferritina e proteína C reativa não apresentaram diferença entre os grupos após o período de treinamento. Foi identificado um aumento significativo na mediana da força do quadríceps nos pacientes que realizaram exercício. Em contrapartida não houve diferença na força dos isquiotibiais. A área de secção transversa do quadríceps foi avaliada por RNM, tendo apresentado aumento significativo no grupo treino, não havendo mais uma vez diferença nos ísquios tibiais. Os lipídeos intramuscular e extramuscular foram avaliados por espectroscopia. O intramuscular apresentou queda em comparação ao grupo controle após o período de treinamento, enquanto o extramuscular não apresentou mudança em seus valores. A quantidade de gordura intra-hepática foi

avaliada, tendo aumento significativa entre os grupos. O grau da esteatose foi avaliado por fibroscan, apresentando diminuição do grau de esteatose após o exercício, porém com aumento significativo em comparação a indivíduos normais. Já a rigidez não apresentou diferença entre os grupos tanto nos valores basais quanto no pós treino. As combinações dos resultados indicam que o treino com vibração é efetivo na doença hepática gordurosa não alcoólica (Oh S et al, 2014).

Os efeitos do treino de força sobre os níveis de enzimas hepáticas e quantidade de gordura no fígado, também foi investigado em homens iranianos com esteatose hepática confirmada por ultrassonografia que apresentasse mais de 5% de triglicérido no conteúdo hepático. Os participantes treinaram por oito semanas com frequência de 3 dias não consecutivos por semana. Após este período o grupo exercício apresentou melhora na comparação intra e intergrupos na composição corporal, peso corporal, diminuição significativa dos níveis circulantes de AST e ALT. Adicionalmente os níveis de gordura hepática avaliada por ultrssonografia também diminuiu significativamente em comparação ao período pré treino enquanto grupo controle aumentou significativamente (Shamsoddini et al, 2015).

Outro estudo avaliando os efeitos do treino de força em indivíduos com DHGNA, porém com critérios de inclusão mais abrangentes e simultaneamente controlados do que o estudo anterior, incluiu tanto homens como mulheres desde que houvesse ausência de anticorpos de hepatite B e C, consumo excessivo de álcool, administração de medicamentos que provocassem a elevação de ALT ou avanço da esteatose hepática e diabetes. Também excluíram indivíduos com doença crônica renal, cardiovascular, pulmonar, hipertensão descontrolada, câncer, doenças inflamatórias, desordens autoimunes e restrições ortopédicas. Os indivíduos foram avaliados quanto ao seu perfil lipídico, enzimas hepáticas e quantificação da esteatose hepática através de ultrassonografia antes e após 3 meses de treino de força aplicado 3 vezes por semana. Foi demonstrada uma redução significativa da esteatose avaliada por ultrassonografia e mensurada pelo índice hepatorenal. Devido ao controle de ingesta calórica e peso corporal durante o período do estudo, os autores não correlacionam a melhora da esteatose a uma mudança de hábitos alimentares e sim ao treino aplicado (Zelber-Sagi et.al. 2014).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise e seguiu as recomendações propostas pela *Cochrane Collaboration* (2008) e pelo *PRISMA Statement* (2010). O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO: CRD42018105842.

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos nesse estudo ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram os efeitos de um programa de TF, em pacientes com DHGNA. Os critérios de inclusão foram: estudos com amostra de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, que utilizassem protocolo de TF (aeróbio e/ou anaeróbio) por no mínimo 4 semanas e que estes fossem supervisionados, artigos que contivessem desfechos de parâmetros de aptidão cardiorrespiratória através do VO₂, colesterol e de perfis hepáticos, foram incluídos somente estudos com grupo controle que não realizaram atividade física durante esse período. Os critérios de exclusão foram: falta de dados ou dados incompletos e publicações múltiplas foram incluídas apenas uma vez.

3.2 BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Para a busca, foram revisados no período de setembro de 2017 a março de 2018, os seguintes bancos de dados eletrônicos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Scielo*, e Google acadêmico. Além disto, foi feita uma busca manual nas referências dos estudos incluídos na pesquisa e uma busca na literatura cinza que compreende artigos não publicados. A busca compreendeu os seguintes termos *Mesh* e seus correlatos: "*Non-alcoholic fatty liver disease*" e "*Exercise ou Resistance Training ou Circuit-Based Exercise*", e usou um Filtro para ensaios clínicos randomizados de acordo com Robinson & Dickersin, (2002). Não tendo nenhuma restrição quanto ao idioma ou ano da publicação.

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada no PubMed

#1	Search (“Non alcoholic Fatty Liver Disease” [Mesh] OR “Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “NAFLD” OR “Nonalcoholic Fatty Liver Disease” OR “Fatty Liver, Nonalcoholic” OR “Fatty Livers, Nonalcoholic” OR “Liver, Nonalcoholic Fatty” OR “Livers, Nonalcoholic Fatty” OR “Nonalcoholic Fatty Liver” OR “Nonalcoholic Fatty Livers” OR “Nonalcoholic Steatohepatitis” OR “Nonalcoholic Steatohepatitides” OR “Steatohepatitides, Nonalcoholic” OR “Steatohepatitis, Nonalcoholic”)
#2	Search (“Exercise” [Mesh] OR “Exercises” OR “Physical Activity” OR “Activities, Physical” OR “Activity, Physical” OR “Physical Activities” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises, Physical” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Acute Exercise” OR “Acute Exercises” OR “Exercise, Acute” OR “Exercises, Acute” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercises, Isometric” OR “Isometric Exercises” OR “Isometric Exercise” OR “Exercise, Aerobic” OR “Aerobic Exercise” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercises, Aerobic” OR “Exercise Training” OR “Exercise Trainings” OR “Training, Exercise” OR “Trainings, Exercise” OR “Resistance Training” [Mesh] OR “Training, Resistance” OR “Strength Training” OR “Training, Strength” OR “Weight-Lifting Strengthening Program” OR “Strengthening Program, Weight-Lifting” OR “Strengthening Programs, Weight-Lifting” OR “Weight Lifting Strengthening Program” OR “Weight-Lifting Strengthening Programs” OR “Weight-Lifting Exercise Program” OR “Exercise Program, Weight-Lifting” OR “Exercise Programs, Weight-Lifting” OR “Weight Lifting Exercise Program” OR “Weight-Lifting Exercise Programs” OR “Weight-Bearing Strengthening Program” OR “Strengthening Program, Weight-Bearing” OR “Strengthening Programs, Weight-Bearing” OR “Weight Bearing Strengthening Program” OR “Weight-Bearing Strengthening Programs” OR “Weight-Bearing Exercise Program” OR “Exercise Program, Weight-Bearing” OR “Exercise Programs, Weight-Bearing” OR “Weight Bearing Exercise Program” OR “Weight-Bearing Exercise Programs”)
#3	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (“latin square”[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])
#4	(#1 AND #2 AND #3)

3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois investigadores, em duplicata. Todos os resumos selecionados e ainda os que não forneciam informações suficientes sobre os critérios de inclusão foram selecionados para avaliação do texto completo. Na segunda fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os textos completos dos artigos e fizeram a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. As diferenças entre os revisores foram resolvidas por consenso, e em dois estudos que não houve consenso foi utilizado um terceiro avaliador.

3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Usando formulários padronizados, os mesmos dois revisores, de forma independente, conduziram a extração de dados com relação às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados; diferenças também foram resolvidas por consenso, e um estudo precisou do auxílio de um terceiro avaliador. Os desfechos foram extraídos pelos valores de mudança (deltas) O formulário padronizado continha as seguintes informações:

- Autor/Data
- População estudada: especificando o tipo de doença hepática gordurosa não alcoólica.
- Desenho experimental: grupos estudados, “n” amostral
- Características da intervenção: especificando o protocolo de exercícios utilizado
- Avaliações: testes e técnicas utilizados para mensurar os desfechos de interesse
- Desfechos e resultados

3.6 DESFECHOS

- Consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico})
- Alanina Aminotransferase (ALT)
- Aspartato Aminotransferase (AST)
- Colesterol Total

3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelos critérios do *Cochrane Handbook* (Higgins e Green, 2008), que utiliza os seguintes itens para análise: geração da sequência aleatória, alocação sigilosa, cegamento dos avaliadores dos desfechos, descrição de perdas e exclusões, e análise por intenção de tratar. O cegamento dos participantes e terapeutas foi excluído, pois não há como implementar um protocolo de exercícios sem ambas as partes saberem da exposição.

3.8 ANÁLISE DOS DADOS

Todas as análises foram conduzidas usando o software Review manager 5.3, e foram expressas por diferença de delta média ponderada entre os grupos. Os cálculos foram realizados utilizando um modelo de efeito randômico. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O teste da inconsistência I^2 foi utilizado para a avaliação da heterogeneidade, em que valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente (colaboração Cochrane).

3.9 AVALIAÇÃO DO NÍVEL E DA FORÇA DA EVIDENCIA

Para a avaliação do nível de força e evidencia do estudo foi usado o sistema GRADE, na plataforma online <https://grade.pro.org>, que avalia a qualidade da evidencia através de 5 itens (risco de viés / limitações metodológicas, inconsistência, evidencia indireta, imprecisão e viés de publicação) e quatro classificações de categorias (alta, moderada, baixa e muito baixa).

4 RESULTADOS

A busca na base de dados revelou a presença de 830 artigos e 4 artigos foram encontrados na busca manual. Foram encontradas 197 duplicatas. A leitura dos títulos e resumos resultou na exclusão de 606 estudos, restando 31 artigos para a leitura completa. Em um segundo momento foram eliminados 23 artigos que não

se adequavam aos critérios de inclusão da presente revisão restando então 8 estudos para análise final (Figura 1),

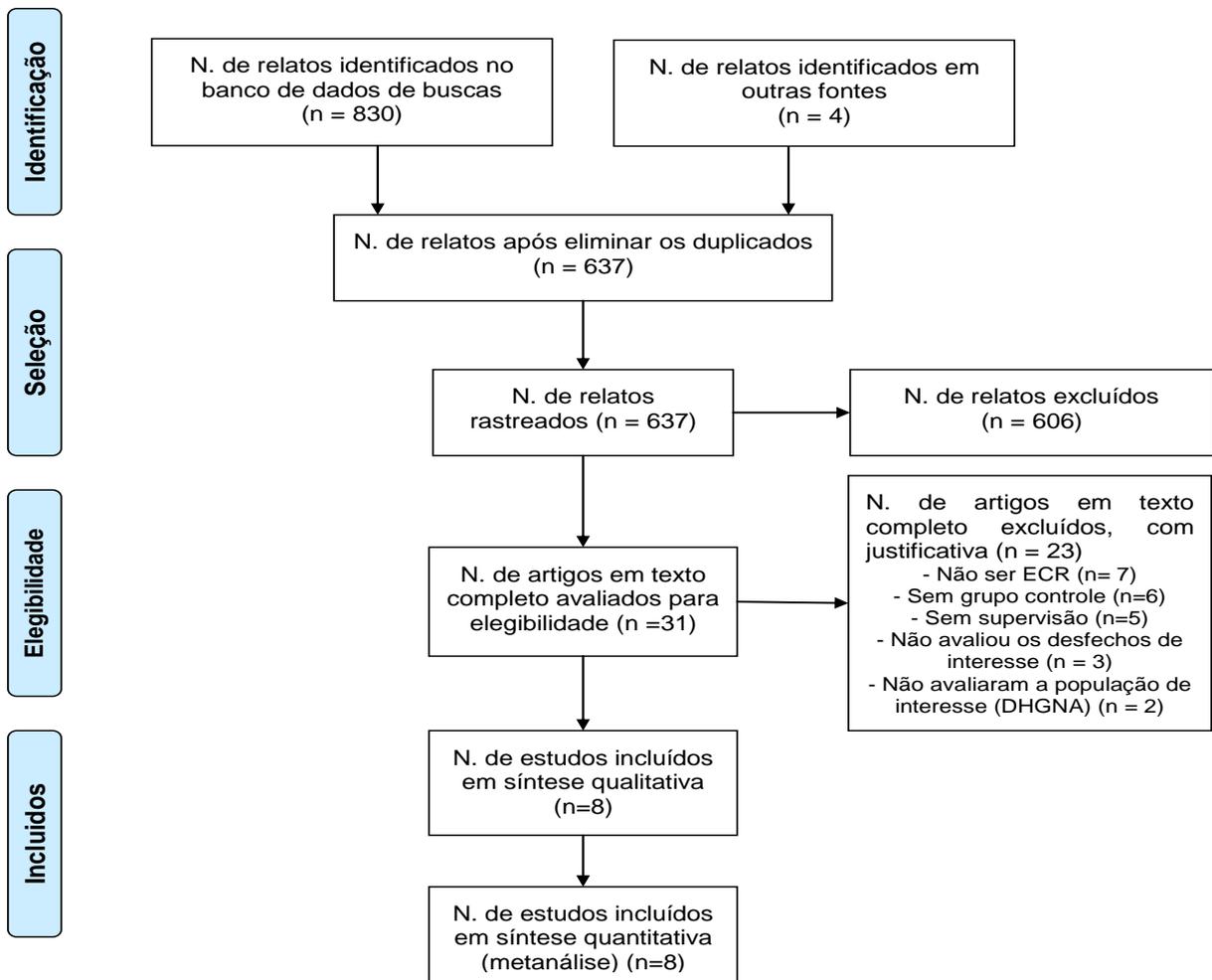


Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos.

O estudo de Shamsoddini (2015) foi dividido em dois braços, a parte do estudo com a intervenção exercício aeróbico nomeamos de Shamsoddini 2015a, o braço do estudo que usou intervenção exercício resistido nomeamos de Shamsoddini 2015b, como o grupo comparador era o mesmo para a situação treino aeróbico e resistido, seguimos as orientações da *Cochrane Handbook* (Higgins e Green, 2008) e dividimos os n do grupo comparador igualmente para as duas situações. Portanto os oito estudos selecionados se tornaram nove estudos para serem analisados. Os nove estudos acumularam um número total de 240 participantes, sendo que 130 desses compunham o grupo de TF e 110 compunham o grupo de Grupo Controle (GC). Para a realização da metanálise foram incluídos apenas os estudos em que as

medidas foram encontradas em mais de um estudo. As características da amostra dos estudos podem ser visualizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características da amostra dos estudos incluídos.

Estudo	IMC(km/m ²)		N amostral		Sexo		Idade Média	
	TF	GC	TF	GC	M	F	TF	GC
Houghton et. al. (2017)	33	33	12	12	NR	NR	51±16	54±12
Pugh et. al. (2013)	31	30	6	5	NR	NR	45±5	51±3
Pugh et. al. (2014)	30	30	13	8	11	10	50±3	47±5
Rezende et. al. (2016)	34,1	32	19	21	NR	NR	56,2±7,8	54,5±8,9
Shamsoddini et. al. (2015a)	28,1	28,2	10	10	NR	NR	39,7±6,3	45,8±7,3
Shamsoddini et. al. (2015b)	30,6	28,2	10	10	NR	NR	45,9±7,3	45,8±7,3
Shojaee-Moradie et. al. (2016)	31,6	30,7	15	12	27	-	52,4±2,2	52,8±3
Sullivan et. al. (2012)	37,1	40	12	8	5	13	48,6±2,2	47,5±3,1
Zelber-Sagi et. al. (2014)	--	--	33	31	NR	NR	46,3±10,3	46,6±11,4

TF, grupo treinamento físico; GC, grupo controle; M masculino; F, feminino; NR, não relatado; IMC, índice de massa corporal; ± desvio padrão.

Os nove estudos incluídos foram realizados com o mínimo de 6 e máximo de 33 participantes no TF e mínimo de 5 e máximo de 30 participantes no GC. A faixa etária média entre os grupos foi de 49 anos. Todos estudos relataram que os participantes não realizavam atividades físicas prévias ao estudo. A duração do treinamento variou de 8 a 24 semanas, sendo 12 e 16 semanas de duração o mais comum. O TF variou a frequência de 2 a 5 vezes por semana, sendo que a maior parte dos estudados realizou 3 vezes semanais. Cinco estudos utilizaram o treinamento aeróbio para o grupo TF, 2 estudos utilizaram o treinamento resistido e 2 estudos utilizaram o treinamento combinado. A maioria dos estudos utilizou esteira rolante para a realização dos exercícios aeróbios (Tabela 3).

Tabela 3. Características do treinamento dos estudos incluídos

Estudo	Duração (semanas)	Frequência Semanal	Tipo de Treinamento	Tempo de cada sessão	Protocolo de Treino
Houghton et. al. (2017)	12	3	Combinado	45' a 60'	5' de aquecimento 3x 2' de bicicleta / 1' de descanso + 5 exercícios de resistência em circuito, 5' de relaxamento no final
Pugh et. al. (2013)	12	3 a 5	Aeróbio	30' a 45'	inicialmente 3x/sem, 30' a 30% da FCM, progredindo até 5x/sem, 45' a 60% da FCR.
Pugh et. al. (2014)	16	3 a 5	Aeróbio	30' a 45'	1ª a 4ª sem = 3x/sem, 30' a 30% da FCR. 5ª a 8ª sem = 3x/sem, 45' a 30% da FCR. 9ª a 12ª sem = 3x/sem, 45' a 45% da FCR. 13ª a 16ª sem = 5x/sem, 45' a 60% da FCR.
Rezende et. al. (2016)	24	2	Aeróbio	30' a 50'	5' de aquecimento, inicialmente 30' de esteira progredindo para 40' na 8ªsem e progredindo para 50' na 16ªsem, 5' de relaxamento no final.
Shamsoddini et. al. (2015a)	8	3	Aeróbio	40'	10' de aquecimento, inicialmente 2x 15min na esteira a 60% da FCM, progredindo até 2x 15min na esteira a 75% da FCM.
Shamsoddini et. al. (2015b)	8	3	Resistido	45'	5' de aquecimento, 1ª a 2ª sem foram 2 circuitos de 7 exercícios resistidos 10 rep a 50% da RM, 3ª a 4ª sem foram 2 circuitos de 7 exercícios resistidos 10 rep a 60% da RM, 5ª a 6ª sem foram 3 circuitos de 7 exercícios resistidos 10 rep a 60% da RM, 7ª a 8ª sem foram 3 circuitos de 7 exercícios resistidos 10 rep a 70% da RM, sempre com 90" de descanso entre os circuitos.
Shojaee-Moradie et. al. (2016)	16	4 a 5	Combinado	20' a 60'	Um misto de exercício aeróbio com treinamento resistido, progredindo de 20' para 60' e de 40% para 60% da FCR
Sullivan et. al. (2012)	16	5	Aeróbio	15' a 60'	Treinamento aeróbio em esteira, nas primeiras 4sem de 15' a 30' de 45% a 55% do VO_{2pico} , nas seguintes semanas de 30' a 60' de 45% a 55% do VO_{2pico} .
Zelber-Sagi et. al. (2014)	12	3	Resistido	40'	8 exercícios resistidos sendo 3 séries de 8 a 12 repetições e de 1' a 2' de descanso entre as series.

FCR, frequência cardíaca de reserva; FCM, frequência cardíaca máxima; RM, repetição máxima; VO_{2pico} , consumo de oxigênio de pico.

A metanálise apontou para uma melhora significativa de $VO_{2\text{pico}}$ no grupo TF (5.73; IC 95%: 1.78 a 9.67; I^2 : 67%) (figura 2). De acordo com o GRADE a qualidade da evidencia para esse desfecho, foi considerada muito baixa, baseada nas limitações de inconsistência e imprecisão (tabela 4).

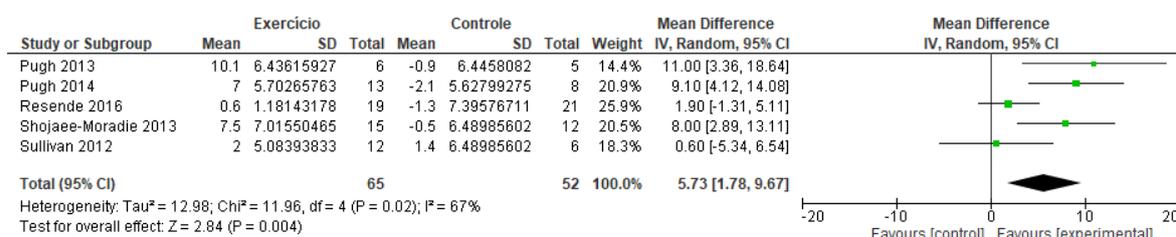


Figura 2. Análise do $VO_{2\text{pico}}$ entre o grupo intervenção TF e o GC.

Tabela 4. Qualidade da evidência usando a abordagem GRADE.

Medida do resultado	Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Efeito [95% CI]	Qualidade da evidência
VO_2	5	Não grave	Muito grave ^a	Não grave	Grave ^c	5.73 (1.78 a 9.67)	MUITO BAIXA
ALT	9	Não grave	Grave ^b	Não grave	Grave ^c	-5.90 (-11.46 a -0.34)	BAIXA
AST	8	Não grave	Muito grave ^a	Não grave	Muito grave ^c	-4.07 (-8.15 a 0.01)	MUITO BAIXA
Colesterol	5	Não grave	Muito grave ^a	Não grave	Muito grave ^c	-5.51 (-12.91 a 1.89)	MUITO BAIXA

CI: Confidence interval; a. Heterogeneidade alta; b. Heterogeneidade moderada; c. Amplo intervalo de confiança.

Ao analisarmos os resultados da figura 2, notamos que apesar de uma melhora significativa no $VO_{2\text{pico}}$ dos pacientes avaliados, encontramos uma heterogeneidade consideravelmente alta entre os estudos ($I^2=67\%$), para explicar essa heterogeneidade rodamos varias análises de sensibilidade, dividindo os estudos por subgrupos, como: protocolo de treinamento utilizado, amostra dos estudos e vieses dos estudos. Ao rodar a metanálise retirando os estudos de Resende (2016) onde o protocolo de treinamento era de apenas 2x semanais e de Sullivan (2012) onde a supervisão do treinamento era apenas 1x por semana e incluir os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana supervisionados em todas as seções, obtivemos um resultado maior a

favor do grupo TF, melhorando a heterogeneidade (9.00; IC 95%: 5.77 a 12.23; I²: 0%) (figura 3).

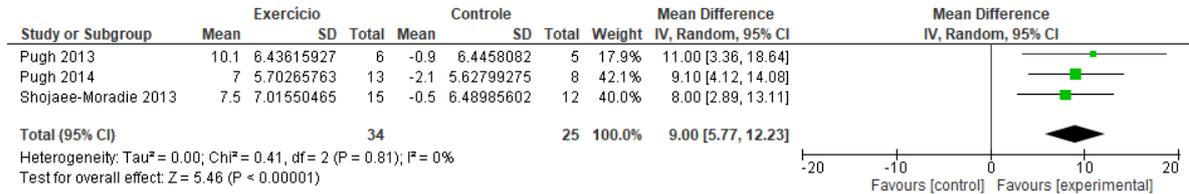


Figura 3. Análise do VO_{2pico} entre o grupo intervenção TF e o GC, apenas com os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana supervisionados em todas as seções

A metáanálise encontrou diferença significativa para o marcador hepático ALT ao comparar o grupo TF ao GC, demonstrando uma melhora a favor do grupo TF (-5.90; IC 95%: -11.46 a -0.34; I²: 30% P: 0.04) para ALT, porem não encontrou diferença significativa para AST (-4.07; IC 95%: -8.15 a 0.01; I²:65% P: 0.05), respectivamente (figuras 4 e 5). De acordo com o GRADE a qualidade da evidencia para os desfechos de ALT e AST, foi considerada baixa e muito baixa respectivamente, baseada nas limitações de inconsistência e imprecisão de ambos os desfechos (tabela 4).

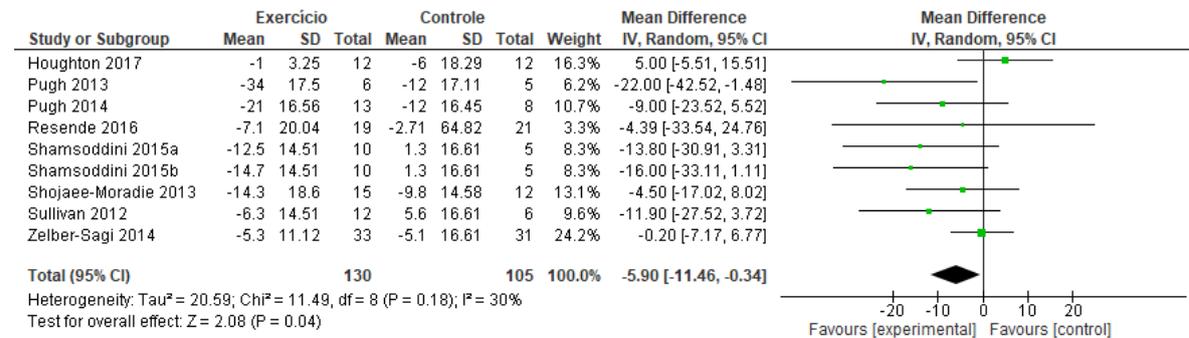


Figura 4. Análise do marcador hepático ALT entre o grupo intervenção TF e o GC.

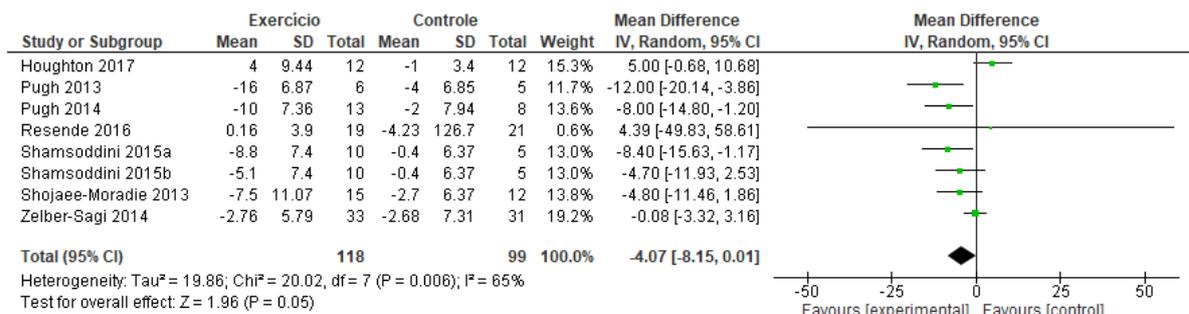


Figura 5. Análise do marcador hepático AST entre o grupo intervenção TF e o GC.

Ao analisar os resultados das metanálises para os marcadores hepáticos de ALT e AST encontramos heterogeneidades moderada e alta respectivamente (figuras 4 e 5), então separarmos os estudos por modalidade de TF realizado pelo grupo intervenção (aeróbio, resistido e combinado). A metanálise apontou diferenças nos estilos de treinamento para ALT (figura 6), demonstrando melhor resultado e homogeneidade nos estudos que utilizaram o protocolo de treinamento aeróbio (-12.40; IC 95%: -20.35 a -4.45; I²:0%; P: 0.002). Resultado e diferença entre modalidades de treinamento que foi confirmada para AST (figura 7), que também demonstrou melhor resultado nos estudos que utilizaram protocolo de treinamento aeróbio (-9.14; IC 95%: -13.35 a -4.92; I²:0%; P: 0.0001).

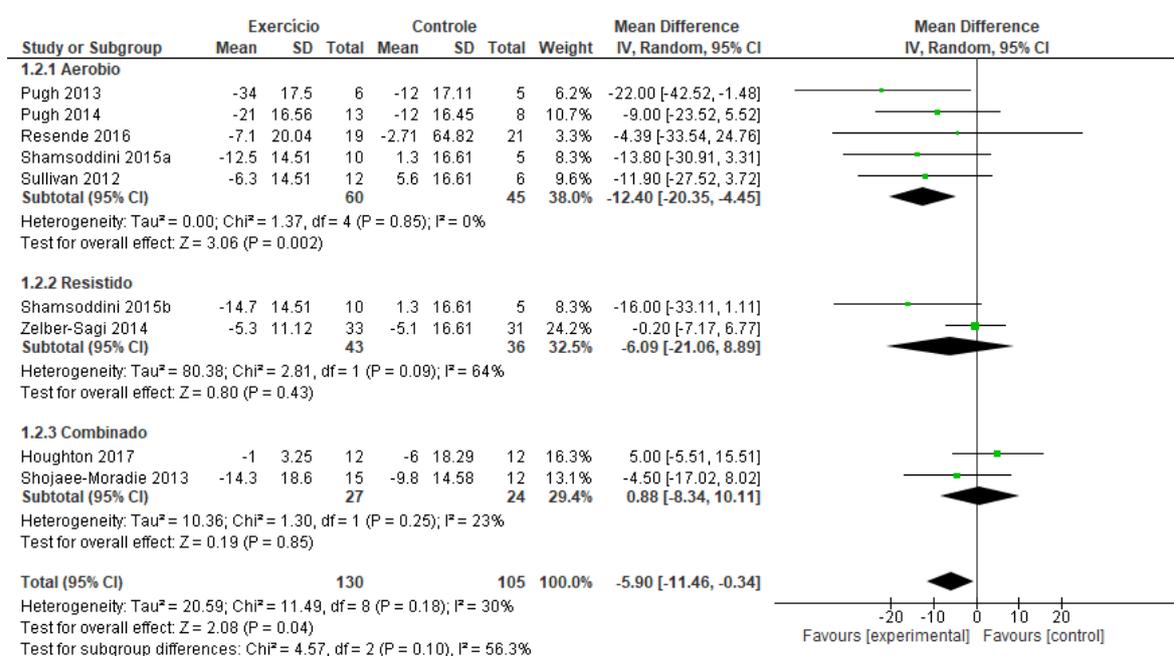


Figura 6. Análise do marcador hepático ALT entre os subgrupos intervenção com treinamento físico aeróbio, resistido e combinado comparados aos seus respectivos grupos controles.

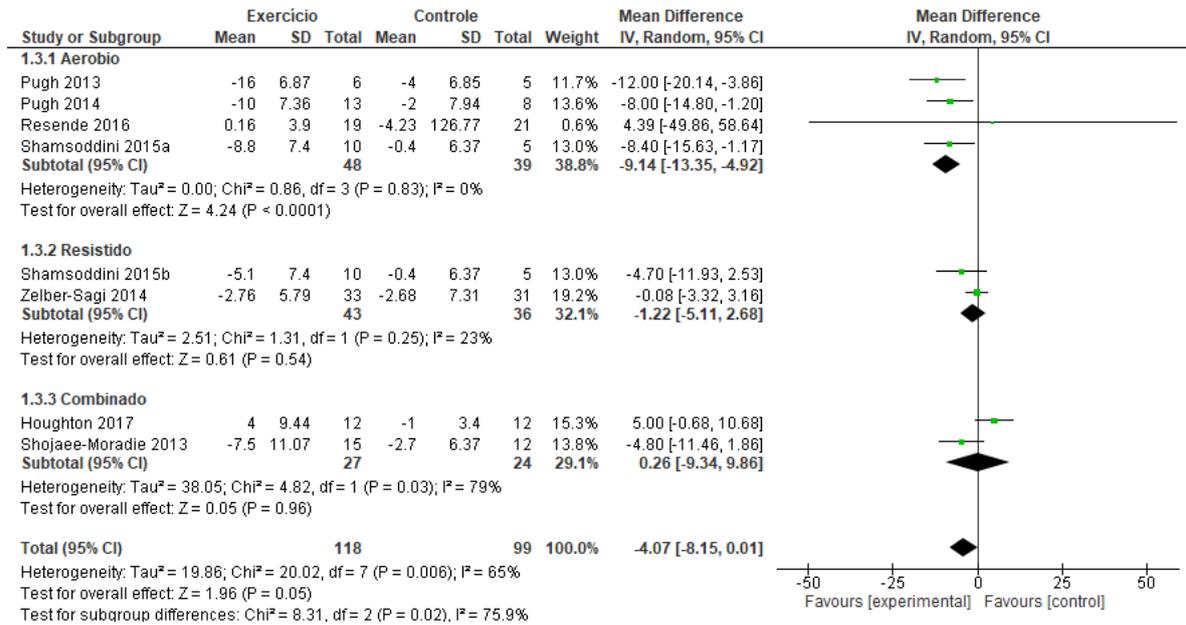


Figura 7. Análise do marcador hepático AST entre os subgrupos intervenção com treinamento físico aeróbico, resistido e combinado comparados aos seus respectivos grupos controles.

Ao analisar os resultados da metanálise para colesterol total encontramos uma diminuição das taxas de colesterol total a favor do grupo TF, porem os resultados não foram significativos e tiveram uma heterogeneidade alta (-5.51; IC 95%: -12.91 a 1.89; I²=56%; P: 0.14) (figura 8). De acordo com o GRADE a qualidade da evidencia para esse desfecho, foi considerada muito baixa, baseada nas limitações de inconsistência e imprecisão (tabela 4).

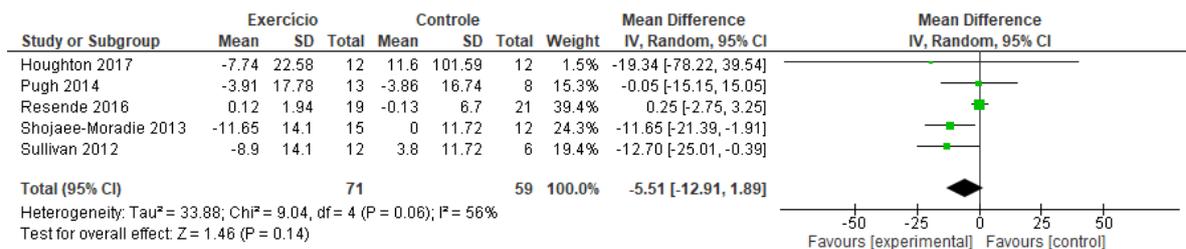


Figura 8. Análise do colesterol total entre o grupo intervenção TF e o GC.

Ao analisar os estudos que avaliaram colesterol total para tentar explicar essa heterogeneidade alta, observamos que o estudo de Resende (2016) foi o único a utilizar uma frequência baixa de treinamento, apenas 2x por semana, em contrapartida os demais estudos realizaram protocolos de treinamento no grupo intervenção com frequência igual ou superior a 3x por semana. Realizamos então uma nova metanálise para colesterol total incluindo apenas os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana, e

obtivemos um resultado significativo e homogêneo a favor do grupo TF (-9.74; IC 95%: -16.51 a -2.97; I^2 0%; P : 0.005) (figura 9).

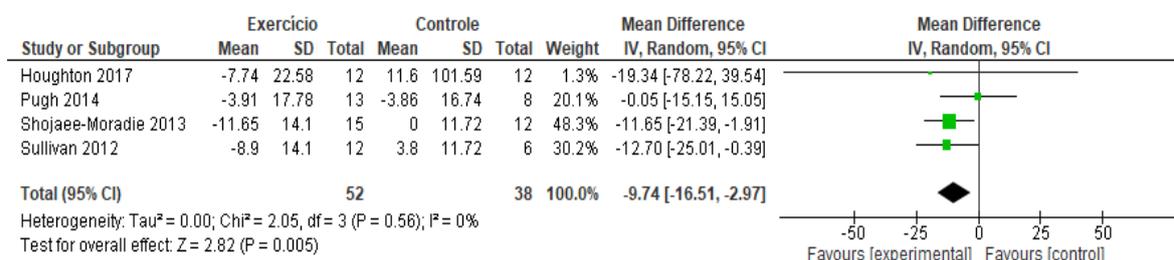


Figura 9. Análise do colesterol total entre o grupo intervenção TF e o GC, apenas com os estudos que utilizaram protocolos de treinamento de igual ou superior 3x por semana.

Todos estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram randomização adequada e não realizaram relato seletivo dos desfechos; 66,6% relataram ocultação da alocação e descreveram as exclusões e perdas no acompanhamento, porem nenhum estudo deixou claro se ouve ou não o cegamento dos avaliadores dos desfechos (figura 10).

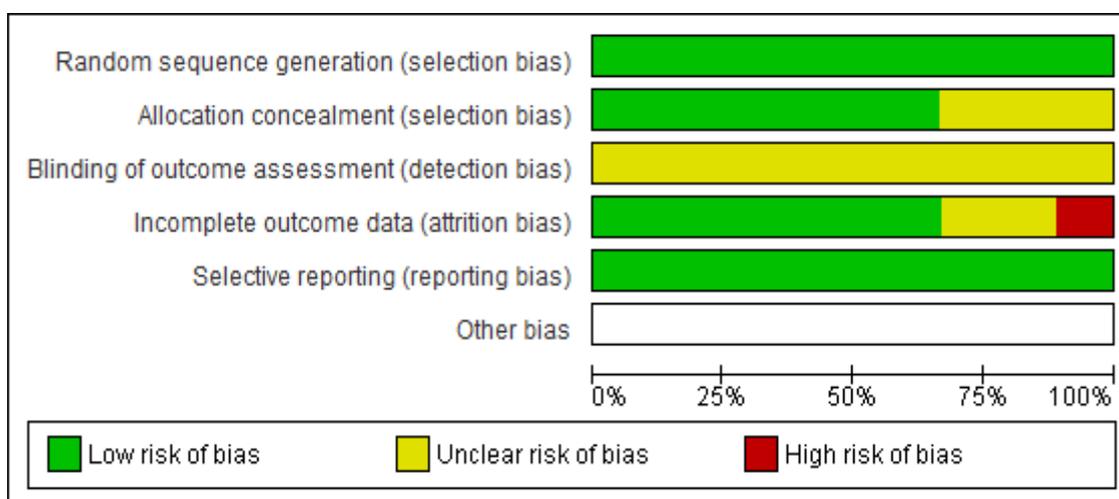


Figura 10. Risco de viés dos estudos incluídos.

5 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, verificou-se que os indivíduos com DHGNA que realizaram o TF, apresentaram uma melhora significativa do $VO_{2\text{pico}}$. No entanto, o TF proporcionou uma melhora significativa no $VO_{2\text{pico}}$ nos estudos que utilizaram protocolos de treinamento com frequência igual ou superior a 3x por semana por um

período de 12 semanas. O estudo de Sullivan et. al. (2012) foi o único que apesar de utilizar um protocolo com frequência superior a 3x semanais por um período de 16 semanas, não apresentou resultado significativo para o $VO_{2\text{pico}}$. Porém ao analisar a protocolo de treino desse estudo observamos que os pacientes realizavam apenas 1 treino semanal supervisionado, nos demais treinos recebiam apenas as orientações. Este fato não garante poder ao estudo, visto que os pacientes podem não ter realizado o treinamento, ou realizado abaixo da intensidade determinada pelo estudo. Locatelli et. al. (2009) relataram em seu estudo que o TF supervisionado contribui com benefícios clinicamente mais relevantes do que o TF não supervisionado. Ribeiro et. al. (2007) descrevem em seu estudo que o TF realizado no domicílio sem supervisão causa pouco impacto em parâmetros objetivos e mais impacto em medidas auto reportadas. Nesse contexto Anay et al (2003) compararam o efeito do TF supervisionado, com um programa de TF individualizado sem supervisão no domicílio, durante um período de 6 semanas, onde os indivíduos foram avaliados em 3 momentos, no início, no fim do protocolo e 3 meses após o seu término. Os autores verificaram que a prática de exercício em grupo supervisionado induziu benefícios significativamente superiores em todas as variáveis mensuradas.

A melhora do $VO_{2\text{pico}}$ pelo TF obtida nos estudos que utilizaram protocolo de treinamento semanal de 3 ou mais sessões, corrobora com as orientações da Organização Mundial de Saude (OMS), que recomenda níveis de atividade física igual ou superior a 150 min/semana para adultos e idosos (World Health Organization. 2010), Em nosso estudo apenas Resende et. al. (2016) usou um protocolo de treinamento com duração entre 60 a 100 min/semanais divididos em 2 treinos, não contemplando assim os níveis semanais de treinamento recomendados pela OMS (≥ 150 min/semana). Sendo assim nosso estudo aponta que o baixo volume semanal de treino (Resende et. al. 2016), juntamente com a falta de supervisão completa (Sullivan et. al. (2012), podem ser os fatores que mais contribuem como a heterogeneidade encontrada nos estudos avaliados (Figura 2).

A análise de sensibilidade por frequência, apesar de reduzir a heterogeneidade, deve ter interpretação bastante ponderada, pois é composta de três estudos somente. Além disso, a estimativa é muito influenciada pelos estudos de Pugh et. al. (2013 e 2014), os quais somam 60% do peso total da análise, porém, são compostos de poucos pacientes. Isso pode denotar uma generalização muito

restrita à população adulta com DHGNA. Além disso, para atribuir superioridade à frequência de três vezes por semana, seria desejável haver metanálise de 2 vezes ou menos e, pelo menos, comparar os intervalos de confiança de forma “qualitativa”. No entanto, a metanálise teria somente duas entradas, o que também compromete a síntese quantitativa.

O TF e a ACR são fatores que podem influenciar diretamente o metabolismo da esteatose hepática, interferindo também na perda de peso corporal. Kantartzis et. al. (2008) investigaram o efeito da ACR na gordura do fígado e observaram uma associação negativa entre o VO_2 e a gordura hepática. Em particular, ACR está estreitamente associada à função mitocondrial, pois a mesma é um fator importante na oxidação lipídica (Kantartzis et. al. 2008). Sabendo que a gordura visceral é um preditor de mortalidade e esta associada principalmente a morbi-mortalidade cardiovascular, Pugh et. al. (2014) ressaltaram em seu estudo que o grupo que realizou o treinamento com exercícios supervisionados melhorou o seu $VO_{2\text{pico}}$ em $9.1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ comparado ao GC que utilizou tratamento convencional, este fato poderia reduzir o risco de todas as causas de mortalidade e eventos cardiovasculares em 34% e 39% respectivamente, onde os autores ainda afirmam que essa melhora nos riscos de desenvolvimento de DCV em pacientes com DHGNA não necessita de alterações significativas na composição corporal. Portanto o TF é fundamental para prevenir o desenvolvimento de DCV em indivíduos com DHGNA.

A avaliação da função hepática é realizada através da mensuração de metabolitos hepáticos séricos, onde as enzimas ALT e AST são os principais biomarcadores de lesão tecidual. Nessa revisão sistemática a metanálise demonstrou que o grupo que realizou TF apresentou melhora significativa nas enzimas hepáticas de ALT comparados aos indivíduos do GC, o que colaborou com os achados descritos por Fealy et. al. (2012) que demonstraram efeito um positivo do exercício a longo prazo sobre os níveis de ALT e AST, mas contrariando a revisão feita por Keating et. al. (2012) que mostrou evidências claras de um benefício da terapia com exercícios na gordura hepática, mas não nos níveis de ALT.

Esta metanálise encontrou uma heterogeneidade moderada e alta ($I^2:30\%$ e $I^2:65\%$) para ALT e AST respectivamente (Figuras 4 e 5). Foi realizada então uma exploração detalhada das possíveis responsáveis pela heterogeneidade entre os

estudos, incluindo uma descrição detalhada da análise de sensibilidade e análise de subgrupos. Ao realizar a análise de sensibilidade separando os estudos por subgrupos de acordo com o estilo de treinamento (aeróbico, resistido e combinado) (figuras 6 e 7), observamos que o treinamento aeróbico apresentou em ambas as situações a ALT e a AST um valor significativo e nenhuma heterogeneidade. Porém, esses resultados não se repetiram ao analisar os subgrupos treinamento resistido e treinamento combinado, devido ao número baixo de estudos em cada situação, somente 2 estudos em cada, Sendo assim se faz necessário um número maior de estudos com treinamento resistido e combinado para analisarmos os efeitos e a heterogeneidade dessas modalidades de treinamento sobre as enzimas hepáticas ALT e AST.

A análise do colesterol total no grupo TF em comparação com o GC, foi outro resultado observado nessa revisão, contudo ao realizarmos a metanálise (figura 8), esse resultado, não foi estatisticamente significativo e apresentou uma heterogeneidade alta (I^2 : 56%). Ao retiramos o estudo de Resende et. al. (2016) que foi o único a utilizar um protocolo de treinamento entre 60 e 100 min/semana, inferior ao recomendado pela OMS (≥ 150 min/semana) (*World Health Organization*. 2010). Observamos na metanálise (figura 9) que o TF melhorou significativamente o colesterol comparado ao GC ($P= 0.005$), sem apresentar nenhuma heterogeneidade entre os estudos (I^2 : 0%).

Na literatura encontramos uma revisão sistemática com metanálise que utilizou pacientes com DHGNA submetidos a um protocolo de exercício físico de (Keating et. al. 2012). Neste estudo o desfecho principal foi o acúmulo da gordura hepática, e os níveis da enzima hepática ALT, onde em nossa pesquisa o desfecho principal foi o $VO_{2\text{pico}}$ e as variáveis colesterol e enzimas hepáticas ALT e AST. Observamos então que, o único desfecho em comum analisado em ambas revisões, foi a enzima ALT. Na metanálise de Keating et. al. (2012) não houve diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle, diferentemente do encontrada em nossa pesquisa, que encontrou diferença significativa a favor do grupo intervenção (figura 4). Esta diferença pode ser atribuída pela metodologia utilizada na inclusão dos estudos que compuseram as metanálises, onde o estudo de Keating et. al. (2012) utilizou critérios mais abrangentes para as variáveis de inclusão (tempo mínimo de três sessões sem supervisão), e em nosso estudo utilizamos um período mínimo de quatro semanas de treinamentos, e os mesmos deveriam ser supervisionados.

Outro fator que vale a pena ressaltar é a não avaliação da enzima hepática AST no estudo de Keating et. al. (2012), pois na prática clínica ao avaliar somente a enzima ALT, encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito, e não avaliar a enzima AST, que se encontra predominantemente na mitocôndria, o diagnóstico clínico e o prognóstico podem ficar prejudicados. O nível de comprometimento clínico também pode influenciar na liberação das enzimas hepáticas. Telli et. al. (2016) ao avaliar pacientes com doença hepatocelular leve, encontrou diferença significativa somente na enzima citoplasmática (ALT), enquanto que nos pacientes que apresentavam lesões hepáticas graves somente a enzima AST mitocondrial apresentou alteração.

O presente estudo apresenta vários pontos fortes metodológicos, os quais são: Questão de revisão elaborada; A pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática; Critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis; Metanálise para expressar quantitativamente os resultados obtidos, uma vez que esse tipo de estudo pode fornecer estimativas mais confiáveis da eficácia do treinamento do que estudos individuais, porque possui maior poder estatístico; Avaliação da qualidade metodológica dos estudos, segundo Plentz et. al. (2012) é importante avaliar a qualidade metodológica dos estudos, pois estudos limitados metodologicamente por um grau de viés prejudicam as análises de sensibilidade; E realização da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho analisado.

De acordo com a avaliação da qualidade da evidência, realizada por meio da abordagem GRADE, os resultados encontrados apresentaram qualidade baixa ou muito baixa, indicando que qualquer estimativa de efeito é muito incerta, sendo necessário pesquisas adicionais, sugerindo que novos estudos deveriam ser realizados com um maior número de pacientes e uma melhor qualidade metodológica.

6 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise sugere que o TF em pacientes com DHGNA melhora o $VO_{2\text{pico}}$, e as taxas da enzima hepática ALT, e quando o TF é realizado conforme as orientações da OMS (≥ 150 min/semana), melhora também o colesterol total, benefícios que reduzirão o dano hepático, aumentarão a ACR e principalmente diminuirão as chances dessa população desenvolver alguma DCV.

Sendo assim uma estratégia no controle da DHGNA e na prevenção das DCV dessa população. No entanto, os pequenos tamanhos de amostra dos estudos e a pequena quantidade de estudos com treinamento resistido e combinado, sugerem que são necessários novos ECR sobre esse assunto. Devem ser realizados mais estudos, com maior rigor metodológico, um número maior de pacientes e períodos de intervenção mais longos.

7 REFERENCIAS

Adamopoulos, P. N., Macrilakis, K., Papamichael, C., Malakos, I., Panayidis, N., & Mouloupoulos, S. Physical activity and relationship with coronary heart disease risk factors. **Acta cardiologica**, v. 48, n. 6, p. 523-534, 1993.

Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology** v.129, p.113–121, 2005.

Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. **Clin Rehabil.** v.17, p.631-636, 2003.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. **N Engl J Med.** v.18, n.16, p.1221-1231, 2002.

Bacchi, E., Negri, C., Targher, G., Faccioli, N., Lanza, M., Zoppini, G. & Moghetti, P. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). **Hepatology**, v. 58, n. 4, p. 1287-1295, 2013.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. **Ann Intern Med**, v.132, n.2, p.112-117, 2000.

Bergmann, G. G., Gaya, A. C. A., Halpern, R., de Araújo Bergmann, M. L., Rech, R. R., Constanzi, C. B., & Alli, L. R. Pontos de corte para a aptidão cardiorrespiratória e a triagem de fatores de risco para doenças cardiovasculares na infância Cardiorespiratory fitness cut offs points and cardiovascular risk factors screening at infancy. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, n. 5, p. 339-343, 2010.

Berzigotti, A., SARAN, U., DUFOUR, J.F., Physical activity and liver diseases. **Hepatology**, v. 63, n. 3, p.1026-1040, 2016.

Cáceres, J. M. S., Ulbrich, A. Z., Panigas, T. F., & Benetti, M. A non-exercise prediction model for estimation of cardiorespiratory fitness in adults. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v.14, n.3, p. 287-295, 2012.

Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappa B. **Nat Med.** v.11, n.2, p.183-190, 2005.

Després JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. **Critical pathways in cardiology**, v. 6, n. 2, p. 51-59, 2007

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Invest.**, v.115, n.5, p.1343-1351, 2005.

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. **Hepatology** v.44, p.865–873, 2006.

Fealy, C. E., Haus, J. M., Solomon, T. P., Pagadala, M., Flask, C. A., McCullough, A. J., & Kirwan, J. P. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 1, p. 1-6, 2012.

Gonzalez, F. H. D., & Silva, S. C. Introdução à bioquímica clínica animal. **Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2003.

Hallsworth, K., Thoma, C., Hollingsworth, K. G., Cassidy, S., Anstee, Q. M., Day, C. P., & Trenell, M. I Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. **Clinical Science**, p. CS20150308, 2015.

Higgins, J. e Green, S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions: **The Cochrane Collaboration**. 2008.

Houghton, D., Thoma, C., Hallsworth, K., Cassidy, S., Hardy, T., Burt, A. D., ... & McPherson, S. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 96-102, 2017.

Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. **Hepatology**, v.50, p.1105 – 1112, 2009.

Kantartzis, K., Thamer, C., Peter, A., Machann, J., Schick, F., Schraml, C., Konigsrainer, A., Konigsrainer, I., Krober, S., Niess, A., Fritsche, A., Haring, H.U, & Fritsche, High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. **Gut**, v. 58, n. 9, p. 1281-1288, 2009.

Karnikowski M, Córdova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nóbrega O de T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. **Sao Paulo Med J**, v.125, n.6, p. 333-337, 2007.

Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**, v.57, p.157–166, 2012.

Kim, G., Lee, S. E., Lee, Y. B., Jun, J. E., Ahn, J., Bae, J. C., ... & Kim, J. H. Relationship between relative skeletal muscle mass and non-alcoholic fatty liver disease: A 7-year longitudinal study. **Hepatology**, 2018.

Kruel, L. F. M., Coertjens, M., Tartaruga, L. A. P., & Pusch, H. C. Validade e fidedignidade do consumo máximo de oxigênio predito pelo freqüencímetro polar M52. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, V.2, p. 147-157, 2003.

Lamonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: A prospective study of men and women. **Circulation** v.12, p.505-512, 2005.

Lee, C. D., Blair, S. N., & Jackson, A. S. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 69, n. 3, p. 373-380, 1999.

Lemyze, M., Dharancy, S., & Wallaert, B. Response to exercise in patients with liver cirrhosis: Implications for liver transplantation. **Digestive and liver disease**, n.45, p.362-366, 2013.

Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. et al. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2007.

Locatelli, E. C., Pelizzari, S., Bilhar Scapini, K., Pereira Leguisamo, C., & Bueno da Silva, A. Exercícios físicos na doença arterial obstrutiva periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n. 3, 2009.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: **the PRISMA statement**. **Int J Surg**. v.8, n.5, p.336-441, 2010.

Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. **The American journal of the medical sciences**, v. 330, n. 6, p. 326-335, 2005.

Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. **Hepatology**, v. 19, n. 2, p. 518-533, 1994

Oh, S., Shida, T., Sawai, A., Maruyama, T., Eguchi, K., Isobe, T., Okamoto, Y., Someya, N., Tanaka, K., Arai, E, & Tozawa, A. Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 10, p. 925, 2014.

Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. **J Hepatol** v.49, p. 608–612, 2008.

Pinto, C. G., Marega, M., Carmona, F. G., de Carvalho, J. A. M., & Junior, A. F. Esteatose Hepática e Estilo de Vida Ativo: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 20, n. 3, p. 125-134, 2012.

Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, Moura MC., Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. **Digestive diseases and sciences**, v. 41, n. 1, p. 172-179, 1996.

Plentz, R. D. M., Sbruzzi, G., Ribeiro, R. A., Ferreira, J. B., & Dal Lago, P. Treinamento muscular inspiratório em pacientes com insuficiência cardíaca: metanálise de estudos randomizados. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n.2, p. 762-71, 2012.

Pugh, C. J., Cuthbertson, D. J., Sprung, V. S., Kemp, G. J., Richardson, P., Margot Umpleby, A., Green. D. J., Cable. N. T. & Jones, H. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 305, n. 1, p. E50-E58, 2013.

Pugh, C. J., Sprung, V. S., Kemp, G. J., Richardson, P., Shojaee-Moradie, F., Umpleby, A. M., Green. D. J., Cable. N. T. & Jones, H & Cuthbertson, D. J. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 307, n. 9, p. H1298-H1306, 2014

Porrini, M., Simonetti, P., Testolin, G., Roggi, C., Laddomada, M. S., & Tenconi, M. T. Relation between diet composition and coronary heart disease risk factors. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 45, n. 2, p. 148-151, 1991.

Rezende, R. E., Duarte, S., Stefano, J. T., Roschel, H., Gualano, B., de Sá, P., Vezozzo. D. C. P., Carrilho, F.J., & Oliveira, C. P. Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. **Menopause**, v. 23, n. 8, p. 876-883, 2016

Robinson K, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. **International journal of epidemiology**, v. 31, n. 1, p. 150-153, 2002

Ribeiro, F., Leite, M., Silva, F., & Sousa, O. Exercício físico no tratamento da Espondilite Anquilosante: uma revisão sistemática. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 2, p. 129-37, 2007

Rodrigues, A. N., Perez, A. J., Carletti, L., Bissoli, N. S., & Abreu, G. R The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. 429-435, 2007.

Romijn JA, Pijl H. The muscle-liver axis: does aerobic fitness induce intrahepatic protection against non-alcoholic fatty liver disease? **J Physiol**. v.587 (Pt 8):1637, 2009.

Scarpello JH, Howlett HC. Harry CS. Metformin therapy and clinical uses. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 5, n. 3, p. 157-167, 2008.

Serra, S. Considerações sobre ergoespirometria. **Arq Bras Cardiol**, v. 68, n. 4, p. 301-4, 1997.

Shamsoddini, A., Sobhani, V., Chehreh, M. E. G., Alavian, S. M., & Zaree, A. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatitis monthly**, v. 15, n. 10, 2015.

Shojaee-Moradie, F., Cuthbertson, D. J., Barrett, M., Jackson, N. C., Herring, R., Thomas, E. L., ... & Umpleby, A. M. Exercise training reduces liver fat and increases rates of VLDL clearance but not VLDL production in NAFLD. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 11, p. 4219-4228, 2016.

Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. **Hepatology** v.51, p.595–602, 2010.

Sorbi D, Boynton J, Lindor KD., The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. **The American journal of gastroenterology**, v. 94, n. 4, p. 1018, 1999.

Sullivan, S., Kirk, E. P., Mittendorfer, B., Patterson, B. W., & Klein, S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 1738-1745, 2012.

Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 2, p. E462-E468, 2005.

Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. **Atherosclerosis** v.191, p.235–240, 2007.

Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology**, v. 22, n. 6, p. 1714-1719, 1995.

Telli, E .M. R. P., Frigeri. M., Mello S. R. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **RBAC**, v. 48, n. 3, p. 245-52, 2016

Varela-Rey M, Embade N, Ariz U, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML. Non-alcoholic steatohepatitis and animal models: understanding the human disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 41, n. 5, p. 969-976, 2009.

Wasserman, K., Beaver, W. L., & Whipp, B. J. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. **Circulation**, v. 81, n. 1 Suppl, p. II14-30, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global recommendations on physical activity for health**. World Health Organization, 2010.

Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. **N Engl J Med**, V.351, n.11, p.1106-1118, 2004

Zelber-Sagi S, Busch A, Yeshua H, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. **World J Gastroenterol**. v.20, p.4382-4392, 2014