

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**EFEITO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO
MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA E DO
FÍGADO GORDUROSO NÃO ALCOÓLICO EM
ADOLESCENTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
LEANDRO ANDRÉ VIEIRA OLSSON

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**EFEITO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO
MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA E DO
FÍGADO GORDUROSO NÃO ALCOÓLICO EM
ADOLESCENTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

LEANDRO ANDRÉ VIEIRA OLSSON

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Elza Daniel de Mello

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

17 / janeiro / 2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Julianana Rombaldi Bernardi

Departamento da Saúde da Criança e do Adolescente
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Simone Pereira Fernandes

Departamento de Nutrição
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Vera Lúcia Bosa

Departamento de Nutrição
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Olsson, Leandro André Vieira
EFEITO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO MANEJO DA
SÍNDROME METABÓLICA E DO FÍGADO GORDUROSO NÃO
ALCOÓLICO EM ADOLESCENTES: REVISÃO SISTEMÁTICA /
Leandro André Vieira Olsson. -- 2019.
67 f.
Orientador: Elza Daniel de Mello.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Adolescente. 2. Síndrome Metabólica. 3. Fígado
Gorduroso Não Alcoólico. 4. Obesidade. I. Mello, Elza
Daniel de, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa Heloisa Tumelero,
companheira de todas as horas, pelo estímulo
e apoio nesse período.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Prof. Elza Daniel de Mello, pela acolhida, por todo o apoio, escuta e orientações sempre muito pertinentes e assertivas ao longo desses dois anos de mestrado.

Agradeço ao Dr. Marcos Roberto Tietzmann pelas oportunas discussões sobre pesquisa e epidemiologia.

Agradeço a Dra. Juliana Paludo Vallandro pela sua ajuda e participação nessa pesquisa como segunda revisora.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente por sua dedicação ao ensino e comprometimento com a transmissão do conhecimento.

Meus agradecimentos aos funcionários da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e da biblioteca da FAMED.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto das intervenções relativas à mudança do estilo de vida no manejo da SM e do DFGNA em adolescentes. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura que englobou ensaios clínicos randomizados em indivíduos de 12 a 18 anos de idade, com diagnóstico de SM e/ou DFGNA, com período mínimo de intervenção de três meses. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, *Embase* e na base de dados de ensaios clínicos randomizados da *Cochrane Library*. A busca foi realizada através dos termos ‘Adolescente’, ‘Fígado Gorduroso não Alcoólico’, ‘Síndrome Metabólica’, ‘Dieta’, ‘Atividade Física’, ‘Estilo de Vida’ e seus termos correlatos. Foram considerados os estudos publicados em língua inglesa, espanhola, portuguesa, italiana, francesa, alemã e sueca. **Resultados:** Um total de 1.676 artigos foram encontrados durante a busca e, após adequada avaliação, cinco artigos foram considerados relevantes para o objetivo desta revisão sistemática. Intervenções dietéticas, se mostraram eficazes na redução de peso, IMC, perfil lipídico e gordura intra-hepática. As intervenções na atividade física, na forma de treino aeróbio associado ao treino de resistência mostraram-se efetivas na redução da prevalência de DFGNA, bem como, os treinos de alta e baixa intensidade resultaram em melhora dos biomarcadores relacionados à enfermidade. Nos pacientes com fatores de risco para SM a intervenção dietética, psicológica e na atividade física, também resultou em redução significativa da massa gorda, perfil lipídico e PCR. É importante salientar o papel multidisciplinar das intervenções, demonstrando a importância do atendimento integral à saúde do adolescente.

Palavras-chave: Adolescente, Fígado Gorduroso Não Alcoólico, Síndrome Metabólica, Obesidade.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of interventions related to lifestyle change in the management of metabolic syndrome and NAFL in adolescents. **Methodology:** Systematic review of the literature covering randomized clinical trials in individuals aged 12 to 18 years with diagnosis of metabolic syndrome and / or NAFL, with a minimum intervention period of three months. The studies were identified by means of a search in the Pubmed, Embase and Cochrane Library randomized clinical trials database. The search was performed using the terms 'Teenager', 'Non-Alcoholic Fatty Liver', 'Metabolic Syndrome', 'Diet', 'Physical Activity', 'Lifestyle' and its related terms. The studies published in English, Spanish, Portuguese, Italian, French, German and Swedish were considered. **Results:** A total of 1,676 articles were found during the search and, after adequate evaluation, five articles were considered relevant to the objective of this systematic review. Dietary interventions have been shown to be effective in weight reduction, BMI, lipid profile and intrahepatic fat. Interventions in physical activity, in the form of aerobic training associated with resistance training, were effective in reducing the prevalence of NAFL, as well as the training of high and low intensity resulted in improvement of biomarkers related to the disease. In patients with risk factors for MS, dietary, psychological and physical activity intervention also resulted in significant reduction of fat mass, lipid profile and CRP. It is important to highlight the multidisciplinary role of interventions, demonstrating the importance of integral care to adolescent health.

Keyword: Adolescent, Fatty Liver, Metabolic Syndrome, Obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos	31
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na análise final	33
Tabela 2 – Descrição das intervenções e resultados dos estudos incluídos na análise final	35

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CT	Colesterol total
DFGNA	Doença do fígado gorduroso não alcoólico
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
PCR	Proteína C reativa
SM	Síndrome metabólica
TG	Triglicerídeos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3	JUSTIFICATIVA	19
4	OBJETIVOS	20
	4.1 OBJETIVO GERAL	20
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5	METODOLOGIA	21
	5.1 DELIAMENTO.....	21
	5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	21
	5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
	5.4 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	21
	5.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	22
	5.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	24
	5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	24
6	ARTIGO DE REVISÃO ORIGINAL	25
7	CONCLUSÕES.....	55
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
	ANEXO A – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	64
	ANEXO B - ESTUDOS EXCLUIDOS NA SEGUNDA FASE.....	66

1 INTRODUÇÃO

No mundo, a prevalência de sobrepeso e obesidade, entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, aumentou de apenas 4% em 1975 para mais de 18% em 2016 (WHO, 2018). O aumento ocorreu de forma similar entre meninos e meninas: em 2016, 18% das meninas e 19% dos meninos estavam acima do peso. Em relação a prevalência da obesidade, apenas 1% das crianças e adolescentes, entre 5 e 19 anos, eram obesos em 1975, enquanto, em 2016, mais de 124 milhões de crianças e adolescentes (6% das meninas e 8% dos meninos) estavam obesos. Em 2016, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, com idade entre 5 e 19 anos, estavam acima do peso (WHO, 2018).

No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares mostrou que entre os anos de 1989 e 2009, a prevalência de excesso de peso aumentou entre adolescentes, variando de 20,8% para 27,6% entre os meninos e de 18,1% para 23,4% entre as meninas (IBGE, 2011). E conseqüentemente com a prevalência da obesidade em ascensão a população pediátrica acometida pela DFGNA também está em crescimento.

A doença do fígado gorduroso não alcoólico (DFGNA) é definida como a presença de esteatose hepática sem evidência de lesão hepatocelular. Essa definição requer a evidência de esteatose hepática através de exame de imagem ou histológico, na ausência de causas secundárias para o acúmulo de gordura hepática, como consumo significativo de álcool, uso de medicações ou distúrbios hereditários. Intervenções terapêuticas no estilo de vida, focadas em nutrição e exercício, são comumente recomendadas para o tratamento da DFGNA nos adolescentes. Entretanto, não há

recomendações específicas disponíveis com relação ao tipo, intensidade ou duração da dieta ou do exercício (CHALASANI *et al.*, 2012).

A DFGNA está frequentemente associada a síndrome metabólica (SM), através da presença da obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia. (ALEXANDER *et al.*, 2013; ATABEK *et al.*, 2014; BERARDIS E SOKAL, 2014; LAWLOR, D. A. *et al.*, 2014; PERTICONE *et al.*, 2016). Essa associação da DFGNA com a SM fortalece a necessidade de buscarmos a redução de peso através de mudanças no estilo de vida, com inclusão de hábitos alimentares saudáveis e prática de exercícios físicos (DANIELS *et al.*, 2011; CHALASANI *et al.*, 2012).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A DFGNA é um termo abrangente e refere-se a um espectro de doença. A enfermidade fígado gorduroso não alcoólico nos remete à esteatose sem inflamação ou necrose, sendo considerada uma situação relativamente benigna, no entanto, essa condição pode progredir para inflamação, lesão de hepatócitos e morte celular, passando a chamar-se de esteato-hepatite não alcoólica (BRUNT, 2010). A esteato-hepatite não alcoólica, por sua vez, pode apresentar-se com ou sem fibrose, possuindo potencial de progressão para cirrose, e apresentar risco aumentado de carcinoma hepatocelular (CHALASANI *et al.*, 2012; GU *et al.*, 2016).

Estudos sugerem que a prevalência de DFGNA associada à obesidade pode ser de até 70%, em comparação com 7% naqueles indivíduos com peso saudável (ANDERSON *et al.*, 2015; OZHAN *et al.*, 2015). Portanto, nem todas as crianças e adolescentes obesos desenvolvem DFGNA, sugerindo que outros fatores influenciam no risco, como a deposição preferencial de gordura no tecido visceral (MAGER *et al.*, 2013; AYONRINDE *et al.*, 2015). No entanto, é importante salientar que a DFGNA também se desenvolve em sujeitos não obesos com alterações metabólicas, embora de forma mais rara (MUSSO *et al.*, 2008; SINN *et al.*, 2012).

A DFGNA está frequentemente associada com obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia, características da SM. Portanto, essa associação tem como principal componente comum, a obesidade. (MUSSO *et al.*, 2008; LERRET *et al.*, 2011; ALISI *et al.*, 2012; ALEXANDER *et al.*, 2013; ATABEK *et al.*, 2014; BERARDIS E SOKAL, 2014; LAWLOR, DEBBIE A. *et al.*, 2014; PERTICONE *et al.*, 2016). A resistência à insulina é encontrada na maioria os pacientes pediátricos com DFGNA (MANCO *et al.*, 2008; SCHWIMMER *et al.*, 2008; PATTON *et al.*, 2010). A DFGNA vem sendo considerada uma manifestação hepática da SM e que poderia ser o primeiro

sinal do seu surgimento. Existe também evidências de uma provável relação de duas vias entre a DFGNA e a SM, ou seja, a DFGNA pode ser tanto uma causa quanto uma consequência da SM (ZHANG *et al.*, 2015).

A esteatose hepática, que ocorre no contexto de resistência à insulina e SM, é modulada pelo tecido adiposo visceral. Essa alteração do metabolismo dos lipídios e glicose pode resultar em desregulação dos fatores de transcrição hepática e receptores nucleares, resultando em acúmulo de gordura hepática. A esteatose hepática pode criar um ambiente pró-inflamatório, levando à lesão celular e necroinflamação (RINELLA, 2015; BALLESTRI *et al.*, 2016).

Dada a natureza da DFGNA, a identificação e a intervenção precoces são fundamentais para prevenção e reversão da enfermidade. No entanto, esses esforços são frequentemente prejudicados pelo início insidioso da doença e pela sua apresentação frequentemente assintomática (DUNCAN *et al.*, 2016). Assim, a DFGNA tem subdiagnóstico e manejo. Isso resulta numa lacuna importante de diagnóstico, manejo e acompanhamento, principalmente durante a etapa de transição entre o atendimento pediátrico e adulto (HOLTERMAN *et al.*, 2014; VAJRO *et al.*, 2014), ou seja, no período da adolescência.

A biópsia hepática acarreta riscos significativos de morbidade e mortalidade, tornando-a uma ferramenta de rastreamento inaceitável (NALBANTOGLU E BRUNT, 2014), embora seja considerado o padrão ouro para diagnóstico da DFGNA.

Apesar da sensibilidade limitada, a ultrassonografia abdominal e os testes de função hepática continuam sendo os primeiros exames escolhidos para o diagnóstico de DFGNA em pediatria (RATZIU *et al.*, 2010; CHALASANI *et al.*, 2012).

Quanto a SM, a sua definição e os critérios diagnósticos na infância e adolescência permanecem incertos. A obesidade na infância é um risco para o surgimento posterior da

SM, e a intervenção precoce pode ajudar a atenuar o processo dessa enfermidade (AL-HAMAD E RAMAN, 2017).

Como a prevalência da obesidade nos adolescentes continua a aumentar, e conseqüentemente as comorbidades associadas, entre elas a SM, também sofreu incremento nessa faixa etária (OGDEN *et al.*, 2016).

Atualmente, o tratamento da SM engloba várias áreas, que incluem redução de peso por meio de intervenção dietética, aumento da prática de atividade física, modificações no estilo de vida e manejo dos componentes específicos da enfermidade (AL-HAMAD E RAMAN, 2017).

A redução de peso em crianças e adolescentes obesos, após intervenções com dieta, atividade física, educação e terapia comportamental, foi associada redução do IMC, da circunferência da cintura, da glicemia de jejum, da pressão arterial sistólica e diastólica (RAJJO *et al.*, 2017).

No entanto, todas as orientações convergem para a importância das mudanças de estilo de vida, caracterizadas por um programa nutricional adequado à idade e à prática de atividade física regular (DANIELS *et al.*, 2011). Salienta-se que mesmo na ausência de perda de peso, as intervenções no estilo de vida podem ter efeitos positivos sobre os componentes da SM (HO *et al.*, 2012).

Em um estudo conduzido por Gow *et al.*, 2014, foi observado que em programas de intervenção dietética pode-se concentrar na redução do consumo total de energia, independentemente da distribuição de macronutrientes. Com isso, já é possível se obter redução do peso em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

O tratamento da DFGNA consiste no manejo da doença hepática e das doenças metabólicas associadas. A perda de peso é a principal medida de intervenção efetiva para a DFGNA, e está associada a melhora significativa da histologia do fígado e da função

hepática (CHALASANI *et al.*, 2012). A perda de peso deve consistir em modificações saudáveis no estilo de vida, dieta e na prática de exercício. Não há recomendação dietética específica para o tratamento da DFGNA. Em geral, orienta-se uma equilibrada alimentação e hipocalórica, acompanhada da prática de atividade física moderada, para que a redução de peso ocorra de forma saudável (FUSILLO E RUDOLPH, 2015).

Estudos referem que mesmo pequenas variações de peso estão relacionadas ao desenvolvimento e à remissão da DFGNA, independentemente do índice de massa corporal (IMC) (KIM E LEE, 2009; KWON *et al.*, 2016). Em outro estudo foi observado que uma redução de 7% a 10% no peso corporal parece suficiente para melhorar a esteatose hepática (MARCHESINI *et al.*, 2016).

Diante dessas questões, a modificação do estilo de vida, focada na nutrição, no exercício e em mudanças comportamentais, é fundamental para o manejo da DFGNA e da SM no adolescente, e é altamente desejável, considerando os graves efeitos dessas enfermidades.

Essa revisão sistemática contribui evidenciando estudos clínicos randomizados com enfoque exclusivo em medidas de intervenção no estilo de vida, bem como, na eficácia dessas intervenções na SM e na DFGNA no período da adolescência.

3 JUSTIFICATIVA

A prevalência de sobrepeso e obesidade entre adolescentes tem aumentado de forma preocupante nos últimos anos e conseqüentemente a prevalência das comorbidades associadas, entre elas a SM e a DFGNA.

As mudanças do estilo de vida, focadas na nutrição e no exercício são fundamentais no manejo da DFGNA e da SM no adolescente. No entanto, não há clareza quanto ao tipo, intensidade ou duração da dieta e do exercício a ser orientado ao paciente. Em busca na literatura disponível, não se identificou muitas revisões sistemáticas, nem recentes, pesquisando o impacto das mudanças do estilo de vida em pacientes adolescentes com DFGNA, associados ou não à SM. Portanto, essa revisão poderá contribuir fornecendo novas informações sobre a eficácia dessas intervenções na SM e na DFGNA, bem como auxiliar os profissionais de saúde na escolha das melhores abordagens para o manejo não farmacológico dessas enfermidades.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto das intervenções relativas à mudança do estilo de vida no manejo da síndrome metabólica e do fígado gorduroso não alcoólico em adolescentes.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar o impacto das intervenções na mudança do estilo de vida relacionados aos hábitos alimentares no manejo da síndrome metabólica e do fígado gorduroso não alcoólico em adolescentes.

b) Avaliar o impacto das intervenções na mudança do estilo de vida relacionados às atividades físicas no manejo da síndrome metabólica e do fígado gorduroso não alcoólico em adolescentes.

c) Avaliar o impacto das intervenções na mudança do estilo de vida relacionados às intervenções psicológicas no manejo da síndrome metabólica e do fígado gorduroso não alcoólico em adolescentes.

5 METODOLOGIA

5.1 DELIANEAMENTO

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados, conforme definição por meio de filtro específico para cada base de dados.

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos foram selecionados com base nos seguintes critérios: estudos em que a média de idade dos indivíduos participantes fosse entre 12 anos e 18 anos de idade, estudos que incluam critérios diagnósticos para SM e/ou DFGNA; ensaios clínicos randomizados; publicados em língua inglesa, espanhola, portuguesa, italiana, francesa, alemã ou sueca; estudos com período mínimo de três meses de intervenção.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos dessa revisão sistemática os estudos que apresentavam indivíduos com as seguintes características: doenças graves; gestantes; uso de nutrição enteral ou nutrição parenteral; uso de medicamentos; uso de suplementos alimentares e estudos publicados somente na forma de resumo.

5.4 FONTES DE INFORMAÇÃO

As seguintes bases de dados eletrônicas foram avaliadas, considerando os estudos que foram publicados até setembro de 2018: *MEDLINE* (acessado através do *PubMed*), *EMBASE* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. As referências foram gerenciadas através do programa *EndNote Web*.

5.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca dos estudos foi realizada com a intenção de captar a totalidade das referências pertinentes. Foram utilizados os seguintes termos e suas variações como estratégia de busca para o *PubMed*:

#1 ((Adolescents[MeSH Terms]) OR (Adolescence[tiab]) OR (Teens[tiab]) OR (Teen[tiab]) OR (Teenagers[tiab]) OR (Teenager[tiab]) OR (Youth[tiab]) OR (Youths[tiab]) OR (Adolescents, Female[tiab]) OR (Adolescent, Female[tiab]) OR (Female Adolescent[tiab]) OR (Female Adolescents[tiab]) OR (Adolescents, Male[tiab]) OR (Adolescent, Male[tiab]) OR (Male Adolescent[tiab]) OR (Male Adolescents[tiab]) OR Child OR Children OR Childhood OR (Pediatrics[MeSH Terms])) AND

#2 (Fatty Liver[MeSH Terms]) OR (Nonalcoholic Fatty Liver Disease[tiab]) OR (Non-alcoholic Fatty Liver Disease [tiab]) OR (Fatty Liver Disease [tiab]) OR (Hepatic Steatosis[tiab]) OR (fatty liver, nonalcoholic[tiab]) AND

#3 (Metabolic Syndrome X [MeSH Terms]) OR (Dysmetabolic Syndrome X[tiab]) OR (Metabolic Cardiovascular Syndrome[tiab]) OR (Metabolic X Syndrome[tiab]) OR (Syndrome X, Insulin Resistance[tiab]) OR (Syndrome X, Metabolic[tiab]) OR (Cardiovascular Syndrome, Metabolic[tiab]) OR (Cardiovascular Syndromes, Metabolic[tiab]) OR (Syndrome X, Dysmetabolic[tiab]) OR (Syndrome, Metabolic Cardiovascular[tiab]) OR (Syndrome, Metabolic X[tiab]) OR (X Syndrome, Metabolic[tiab]) OR (Insulin Resistance Syndrome X[tiab]) OR (Syndrome Metabolic[tiab]) AND

#4 ((Diet[MeSH Terms]) OR (Diets[tiab]) OR (Diet Therapy[tiab]) OR (Diet Modification[tiab]) OR (Therapy, Diet[tiab]) OR (Diet Modifications[tiab]) OR (Diet Therapies[tiab]) OR (Dietary Modifications[tiab]) OR (Modification, Diet[tiab]) OR (Modification, Dietary[tiab]) OR (Modifications, Diet[tiab]) OR (Modifications,

Dietary[tiab]) OR (Therapies, Diet[tiab]) OR (Dietary Modification[tiab]) OR (Healthy Diet[tiab]) OR (Healthy Eating[tiab]) OR (Healthy Eating Index[tiab]) OR (Diet, Healthy[tiab]) OR (Diets, Healthy[tiab]) OR (Eating Index, Healthy[tiab]) OR (Eating Indices, Healthy[tiab]) OR (Eating, Healthy[tiab]) OR (Healthy Diets[tiab]) OR (Healthy Eating Indices[tiab]) OR (Index, Healthy Eating[tiab]) OR (Indices, Healthy Eating[tiab]) OR (Healthy Eating[tiab]) OR (Healthy Eating Habits[tiab]) OR (Healthy Food Habits[tiab]) OR (Good Food Habits[tiab]) OR (Healthy Eating Index[tiab]) OR (Nutritional Support[tiab]) OR (Healthy Nutrition[tiab])) OR

#5 ((Exercise[MeSH Terms]) OR (Acute Exercise[tiab]) OR (Exercise Training[tiab]) OR (Activities, Physical[tiab]) OR (Activity, Physical[tiab]) OR (Acute Exercises[tiab]) OR (Aerobic Exercises[tiab]) OR (Exercise Trainings[tiab]) OR (Exercise, Acute[tiab]) OR (Exercises[tiab]) OR (Exercises, Acute[tiab]) OR (Exercises, Aerobic[tiab]) OR (Exercises, Isometric[tiab]) OR (Exercises, Physical[tiab]) OR (Isometric Exercises[tiab]) OR (Physical Activities[tiab]) OR (Physical Exercise[tiab]) OR (Physical Exercises[tiab]) OR (Training, Exercise[tiab]) OR (Trainings, Exercise[tiab]) OR (Aerobic Exercise[tiab]) OR (Exercise, Aerobic[tiab]) OR (Exercise, Isometric[tiab]) OR (Exercise, Physical[tiab]) OR (Isometric Exercise[tiab]) OR (Physical Activity[tiab])) OR (Physical Education and Training[tiab])) OR

#6 ((Healthy Lifestyle[MeSH Terms]) OR (Life Style[tiab]) OR (Lifestyle[tiab]) OR (Life Styles[tiab]) OR (Lifestyles[tiab]) OR (Health Behavior[tiab]) OR (Behavior, Health[tiab]) OR (Behaviors, Health[tiab]) OR (Health Behaviors[tiab]) OR (Behavior Therapy[tiab]) OR (Behavior Control[tiab]) OR (Counseling[tiab]) OR (Family Therapy[tiab]) OR (Health Promotion[tiab]) OR (Behavior Modification[tiab]) OR (lifestyle modification[tiab]) OR (life style change[tiab]) OR (life style changes[tiab]) OR (life style modification[tiab]) OR (life style modifications[tiab]) OR (lifestyle

change[tiab]) OR (lifestyle changes[tiab]) OR (lifestyle modification[tiab]) OR (lifestyle modifications[tiab])) AND

#7 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

5.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores pesquisadores avaliaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos identificados na busca eletrônica, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Na falta de informações adequadas no resumo, os estudos foram avaliados pela leitura do texto na íntegra. A avaliação pelos revisores não foi mascarada quanto os autores e os resultados dos estudos. O terceiro revisor pesquisador não foi acionado, pois não houve divergências entre os dois primeiros revisores.

5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram extraídos e compilados numa planilha Excel (*Microsoft*), sendo os principais: identificação do estudo, desenho do estudo, descrição da população, detalhes da intervenção e resultados. A qualidade interna dos estudos foi avaliada através do critério de sigilo de alocação proposto pela *Cochrane* (HIGGINS E GREEN, 2011) e complementado pela escala de (JADAD *et al.*, 1996). Foram avaliados os seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores e desfecho, desfechos incompletos, relato de desfechos seletivos e outras fontes de vieses. Cada domínio foi classificado como baixo risco de viés, risco de viés incerto ou alto risco de viés.

6 ARTIGO DE REVISÃO

EFEITO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA E DO FÍGADO GORDUROSO NÃO ALCOÓLICO EM ADOLESCENTES: REVISÃO SISTEMÁTICA

Esse artigo será submetido ao Jornal de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Leandro André Vieira Olsson¹, Juliana Paludo Vallandro¹, Elza Daniel de Mello¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto das intervenções relativas à mudança do estilo de vida no manejo da SM e do DFGNA em adolescentes. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura que englobou ensaios clínicos randomizados em indivíduos de 12 a 18 anos de idade, com diagnóstico de SM e/ou DFGNA, com período mínimo de intervenção de três meses. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, *Embase* e na base de dados de ensaios clínicos randomizados da *Cochrane Library*. A busca foi realizada através dos termos ‘Adolescente’, ‘Fígado Gorduroso não Alcoólico’, ‘Síndrome Metabólica’, ‘Dieta’, ‘Atividade Física’, ‘Estilo de Vida’ e seus termos correlatos. Foram considerados os estudos publicados em língua inglesa, espanhola, portuguesa, italiana, francesa, alemã e sueca. **Resultados:** Um total de 1.676 artigos foram encontrados durante a busca e, após adequada avaliação, cinco artigos foram considerados relevantes para o objetivo desta revisão sistemática. Intervenções dietéticas, se mostraram eficazes na redução de peso, IMC, perfil lipídico e gordura intra-hepática. As intervenções na atividade física, na forma de treino aeróbio associado ao treino de resistência mostraram-se efetivas na redução da prevalência de DFGNA, bem como, os treinos de alta e baixa intensidade resultaram em melhora dos biomarcadores relacionados à enfermidade. Nos pacientes com fatores de risco para SM a intervenção dietética, psicológica e na atividade física, também resultou em redução significativa da massa gorda, perfil lipídico e PCR. É importante salientar o papel multidisciplinar das intervenções, demonstrando a importância do atendimento integral à saúde do adolescente.

Descritores: Adolescente, Fígado Gorduroso Não Alcoólico, Síndrome Metabólica, Obesidade.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of interventions related to lifestyle change in the management of metabolic syndrome and NAFL in adolescents. **Methodology:** Systematic review of the literature covering randomized clinical trials in individuals aged 12 to 18 years with diagnosis of metabolic syndrome and / or NAFL, with a minimum intervention period of three months. The studies were identified by means of a search in the Pubmed, Embase and Cochrane Library randomized clinical trials database. The search was performed using the terms 'Teenager', 'Non-Alcoholic Fatty Liver', 'Metabolic Syndrome', 'Diet', 'Physical Activity', 'Lifestyle' and its related terms. The studies published in English, Spanish, Portuguese, Italian, French, German and Swedish were considered. **Results:** A total of 1,676 articles were found during the search and, after adequate evaluation, five articles were considered relevant to the objective of this systematic review. Dietary interventions have been shown to be effective in weight reduction, BMI, lipid profile and intrahepatic fat. Interventions in physical activity, in the form of aerobic training associated with resistance training, were effective in reducing the prevalence of NAFL, as well as the training of high and low intensity resulted in improvement of biomarkers related to the disease. In patients with risk factors for MS, dietary, psychological and physical activity intervention also resulted in significant reduction of fat mass, lipid profile and CRP. It is important to highlight the multidisciplinary role of interventions, demonstrating the importance of integral care to adolescent health.

Descriptors: Adolescent, Fatty Liver, Metabolic Syndrome, Obesity.

INTRODUÇÃO

A doença do fígado gorduroso não alcoólico (DFGNA) é um termo abrangente e refere-se a um espectro de doença, variando da esteatose sem inflamação ou necrose até lesão de hepatócitos e morte celular, passando a chamar-se de esteato-hepatite não alcoólica.¹ Estudos sugerem que a prevalência de DFGNA associada ao excesso de peso pode ser de até 70%, em comparação com 7% naqueles indivíduos com peso saudável.^{2;}
³ Portanto, outros fatores influenciam no risco, como a deposição preferencial de gordura no tecido visceral.^{4;5;6;7} A DFGNA está frequentemente associada com obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia, características da síndrome metabólica (SM). Existem evidências de uma provável relação de duas vias entre a DFGNA e a SM.⁸

Todas as orientações para o manejo da DFGNA convergem para a importância das mudanças de estilo de vida, caracterizadas por um programa nutricional adequado à idade e à atividade física regular.⁹ Alguns estudos relataram que, mesmo na ausência de perda de peso, as intervenções no estilo de vida podem ter efeitos positivos sobre os componentes da SM.^{10; 11; 12} Não há uma recomendação dietética específica para o tratamento da DFGNA. Em geral, recomenda-se uma alimentação equilibrada e hipocalórica, acompanhada de atividade física moderada, para a redução de peso ocorra de forma saudável.¹³ Marchesini *et al*,¹⁴ observaram que uma redução de 7% a 10% no peso corporal parece ser suficiente para melhorar a esteatose hepática.

Diante dessas questões, a modificação do estilo de vida focada na nutrição, no exercício e em mudanças comportamentais, é fundamental para o manejo da DFGNA e da SM no adolescente, e altamente desejável, considerando os graves efeitos dessas enfermidades. Esta revisão sistemática objetiva avaliar o impacto das intervenções na mudança do estilo de vida, relacionadas aos hábitos alimentares, atividade física e mudanças comportamentais, no manejo da SM e do FGNA em adolescentes.

MÉTODOS

As seguintes bases de dados eletrônicas foram avaliadas, considerando os estudos que foram publicados até novembro de 2017: *MEDLINE* (acessado através do *PubMed*), *EMBASE* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca dos estudos foi realizada com a intenção de captar a totalidade das referências pertinentes. Foram utilizados os seguintes termos e suas variações como estratégia de busca para o *PubMed*:

#1 ((Adolescents [MeSH Terms]) OR (Adolescence[tiab]) OR (Teen[tiab]) OR (Teenagers[tiab]) OR (Youth[tiab]) OR Child OR Children OR Childhood OR (Pediatrics [MeSH Terms])) AND

#2 (Fatty Liver [MeSH Terms]) OR (Nonalcoholic Fatty Liver Disease[tiab]) OR (Non-alcoholic Fatty Liver Disease [tiab]) OR (Fatty Liver Disease [tiab]) OR (Hepatic Steatosis[tiab]) OR (fatty liver, nonalcoholic[tiab]) AND

#3 (Metabolic Syndrome X [MeSH Terms]) OR (Dysmetabolic Syndrome X[tiab]) OR (Metabolic Cardiovascular Syndrome[tiab]) OR (Metabolic X Syndrome[tiab]) OR (Syndrome X, Insulin Resistance[tiab]) OR (Syndrome X, Dysmetabolic[tiab]) AND

#4 ((Diet[MeSH Terms]) OR (Diet Therapy[tiab]) OR (Diet Modification[tiab]) OR (Dietary Modifications[tiab]) OR (Healthy Diet[tiab]) OR (Healthy Eating[tiab]) OR (Healthy Diets[tiab]) OR (Healthy Eating Indices[tiab]) OR (Healthy Eating Habits[tiab]) OR (Healthy Food Habits[tiab]) OR (Good Food Habits[tiab]) OR (Nutritional Support[tiab]) OR (Healthy Nutrition[tiab])) OR

#5 ((Exercise[MeSH Terms]) OR (Acute Exercise[tiab]) OR (Exercise Training[tiab]) OR (Aerobic Exercises[tiab]) OR (Exercise, Acute[tiab]) OR (Exercises, Aerobic[tiab]) OR (Physical Activities[tiab]) OR (Physical Exercise[tiab]) OR (Training, Exercise[tiab]) OR (Aerobic Exercise[tiab]) OR (Exercise, Isometric[tiab]) OR (Exercise, Physical[tiab]) OR (Isometric Exercise[tiab]) OR (Physical Activity[tiab])) OR (Physical Education and Training[tiab]))OR

#6 ((Healthy Lifestyle[MeSH Terms]) OR (Life Style[tiab]) OR (Lifestyle[tiab]) OR (Life Styles[tiab]) OR (Lifestyles[tiab]) OR (Health Behavior[tiab]) OR (Behavior Therapy[tiab]) OR (Behavior Control[tiab]) OR (Counseling[tiab]) OR (Family Therapy[tiab]) OR (Health Promotion[tiab]) OR (Behavior Modification[tiab]) OR (life

style change[tiab]) OR (life style changes[tiab]) OR (life style modification[tiab])
OR (lifestyle change[tiab]) OR (lifestyle modification[tiab])) AND
#7 ((clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [MeSH
Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random
allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])

SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os estudos foram selecionados com base nos seguintes critérios: estudos em que a média de idade dos indivíduos participantes esteja entre 12 anos e 18 anos, bem como os estudos incluam critérios diagnósticos para SM e ou DFGNA; ensaios clínicos randomizados; publicados em língua inglesa, espanhola, portuguesa, italiana, francesa, alemã e sueca; estudos com período mínimo de três meses de intervenção (período mínimo para que uma intervenção nutricional possa ter algum efeito).

Foram excluídos dessa revisão sistemática os estudos que apresentavam indivíduos com as seguintes características: doenças graves; gestantes; uso de nutrição enteral ou nutrição parenteral; uso de medicamentos; uso de suplementos alimentares e estudos publicados somente na forma de resumo.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores pesquisadores avaliaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos identificados na busca eletrônica conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Na falta de informações adequadas no resumo, os estudos foram avaliados pela leitura do texto na íntegra. A avaliação pelos revisores não foi mascarada quanto aos autores e aos resultados dos estudos. O terceiro revisor

pesquisador não foi acionado, pois não houve divergências maiores entre os dois primeiros revisores.

Os dados foram extraídos e compilados numa planilha Excel (*Microsoft*), sendo os principais: identificação do estudo, desenho do estudo, descrição da população, detalhes da intervenção e resultados.

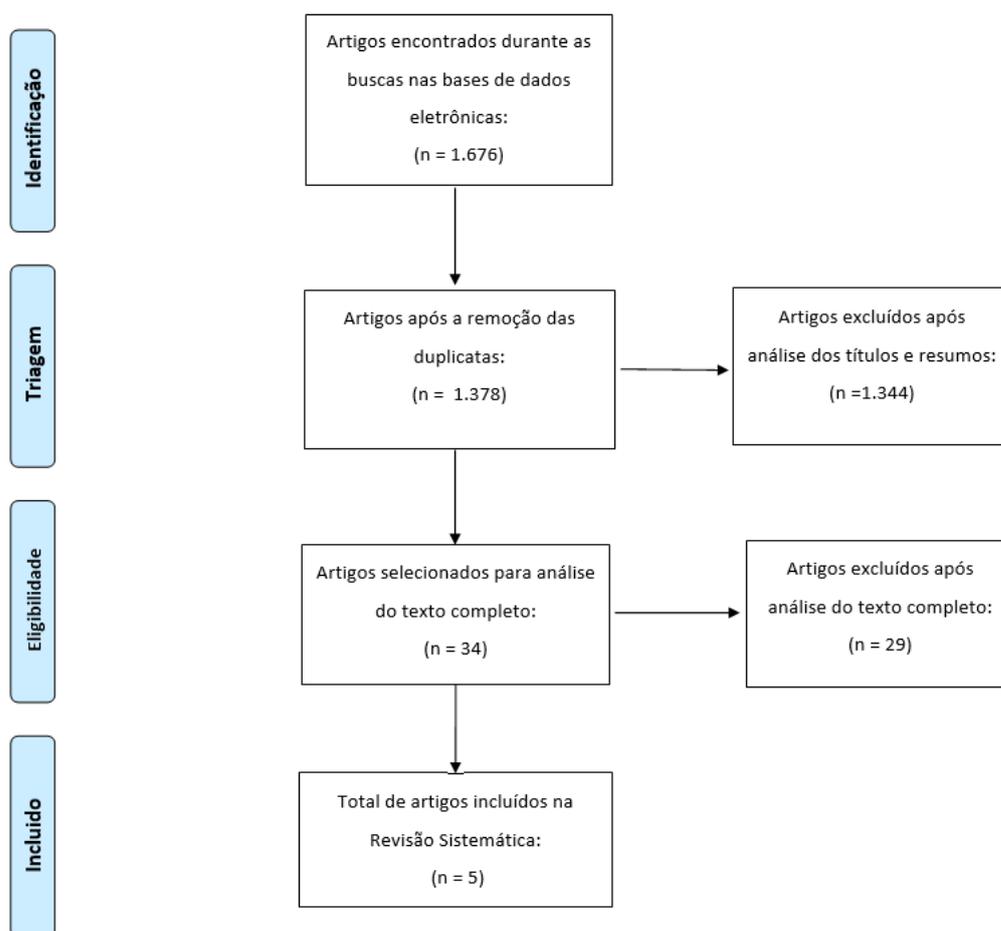
AValiação DA QUALIDADE DO ESTUDO

A qualidade interna dos estudos foi verificada através do critério de sigilo de alocação proposto pela *Cochrane*¹⁵ e complementado pela escala de Jadad *et al.*,¹⁶ (1996). Foram avaliados os seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores e desfecho, desfechos incompletos, relato de desfechos seletivos e outras fontes de vieses. Cada domínio foi classificado como baixo risco de viés, risco de viés incerto ou alto risco de viés.

RESULTADOS

Através da estratégia de busca aplicada no mês de outubro de 2017, sendo atualizada no mês de setembro de 2018, nas três bases de dados foram encontrados 1.676 artigos, após terem sido excluídos os artigos duplicados, permaneceu um quantitativo de 1.378 artigos. Após a análise dos títulos e resumos dos estudos, restaram 34 artigos que passaram para a fase de análise dos textos na íntegra. Destes, foram incluídos nesta revisão sistemática cinco estudos. O fluxograma que mostra o processo de seleção dos estudos está detalhado na Figura 1

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS E DA POPULAÇÃO

Foram incluídos cinco Ensaios Clínicos Randomizados (ECR),^{17; 18; 19; 20; 21} totalizando a participação de 617 adolescentes. Os estudos foram realizados em três países: China (1),²¹ Iran (1)¹⁷ e Brasil (3).^{18; 19; 20}

Cinco ECR que foram selecionados nesta revisão sistemática, incluíram uma variedade de características das intervenções com efeitos na DFGNA e na SM, resultando em grande heterogeneidade quanto aos critérios diagnósticos avaliados, tipos de intervenção, bem como, período dos estudos (Tabela 1). Quatro estudos avaliaram intervenções sobre a DFGNA preponderantemente^{17; 18; 19; 20; 21} e um sobre a SM.¹⁷ Cabe ressaltar que em relação aos estudos para DFGNA houve diferenças nos critérios

diagnósticos, e conseqüentemente todos os critérios apresentados foram aceitos para efeito desta revisão.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na análise final.

Autor Ano País	N	Idade da População (anos)	Sexo (M/F)	Principais Critérios Avaliados	Intervenção	Duração
Kelishadi <i>et al.</i> 2010 Iran	360	12-16	NR	CT, LDL, TG, HDL, PCR, glicemia de jejum, PAS, PAD	Nutricional Atividade Física Psicológica	26 sem
Campos <i>et al.</i> 2012 Brasil	40	15-19	NR	Gordura hepática (US), CT, LDL, TG, HDL, ALT, AST, glicemia, Insulina, HOMA-IR, adiponectina, leptina.	Nutricional Atividade Física Psicológica	52 sem
De Piano <i>et al.</i> 2012 Brasil	58	15-19	27/31	Gordura hepática (US), glicemia de jejum, perfil lipidico, enzimas hepáticas, adiponectina, leptina, AgRP, MCH	Nutricional Atividade Física Psicológica	52 sem
De Lira <i>et al.</i> 2017 Brasil	107	13-18	44/63	CT, LDL, TG, HDL, ALT, AST, glicemia, Insulina	Nutricional Atividade Física Psicológica	12 sem
Chan <i>et al.</i> 2018 China	52	14-18	NR	Gordura hepática (RM), glicemia de jejum, perfil lipidico, ALT, AST, insulina sérica, IMC	Nutricional Atividade Física	68 sem

US - Ultrassonografia; AgRP - *Agouti related-protein*; MCH - *Melanin-concentrating hormone*; CT - Colesterol Total; LDL - *Low density lipoprotein*; HDL - *High density lipoprotein*; PCR - Proteína C reativa; PAS - Pressão arterial sistólica; PAD - Pressão arterial diastólica; RM - Ressonância magnética; ALT - *Alanine aminotransferase*; AST - *Aspartate aminotransferase*; IMC - Índice de massa corpórea; TG - Triglicérides; NR - não relatado.

Em relação aos tipos de intervenção os estudos selecionados apresentaram-se de forma diversificada, através de programas dietéticos, exercícios físicos e terapia psicológica, geralmente aplicados de forma simultânea entre os grupos envolvidos no estudo (Tabela 2). Ao final três estudos realizaram avaliação e ou acompanhamento com médicos endocrinologistas.^{18; 19; 20}

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Todos os cinco estudos possuem algum grau de intervenção no componente dietético, predominando a orientação de dieta saudável com seguimento individual ou através de grupos.^{17; 18; 19; 20; 21}

No estudo de Campos *et al.*,¹⁸ todos os pacientes receberam dieta hipocalórica, ajustada por nutricionista de acordo com características e hábitos individuais. Uma vez por semana, os adolescentes realizaram aulas de dietética com informações sobre pirâmide alimentar, registro de dietas, dietas para perda de peso e dietas da moda, rótulos de alimentos, dietéticos, alimentos sem gordura e com baixo teor calórico, gorduras, calorias de *fast food* e composição nutricional, boas escolhas nutricionais para ocasiões especiais, sanduíches saudáveis, *shakes* e produtos para promover perda de peso, alimentos funcionais e decisões sobre escolhas alimentares.

O estudo de Chan *et al.*,²¹ foi o único a apresentar uma diferenciação na orientação dietética entre os grupos de intervenção e controle. O estudo foi composto de duas fases, na primeira (16 semanas), o grupo que foi submetido a modificações no estilo de vida, com consultas semanais. Nas sessões de acompanhamento eram revisadas as práticas alimentares individuais e realizadas recomendações personalizadas, com um plano alimentar individualizado. Foi orientado uma dieta balanceada, rica em frutas e legumes, com quantidade moderada de carboidratos, baixo teor de gordura, baixo índice glicêmico e produtos com baixo teor calórico. Na segunda fase do estudo, o grupo submetido a intervenção teve encontros bimestrais de aconselhamento dietético por 52 semanas. Já o outro grupo, foi submetido a uma intervenção convencional, recebendo orientação dietética durante todo o período do estudo, com consultas pediátricas a cada 16 semanas com orientação a redução da ingestão de carboidrato e gordura animal.

Já no estudo de De Lira *et al.*,²⁰ todos os grupos receberam aconselhamento nutricional semanal em pequenos grupos (9 participantes), com duração de 1 hora, sendo abordados assuntos sobre comportamento alimentar saudável, dietas de emagrecimento, e noções sobre macro e micronutrientes. Os participantes foram encorajados a reduzir o consumo total de calorias e seguir uma dieta balanceada.

No estudo de De Piano *et al.*,¹⁹ todos os grupos e subgrupos da pesquisa, receberam aulas de dietética uma vez por semana e consulta nutricional durante o período de intervenção. As aulas de dietética forneceram informações sobre a pirâmide alimentar, avaliação do registro dietético, dietas de emagrecimento e dietas milagrosas, rótulos de alimentos, dietéticos, alimentos sem gordura e de baixa caloria, gorduras (tipos, fontes e substitutos), calorias de fast-food e composição nutricional, boas escolhas nutricionais em ocasiões especiais, sanduíches saudáveis, shakes e produtos para promover a perda de peso, alimentos funcionais e decisões sobre escolhas alimentares.

No estudo de Kelishadi *et al.*,¹⁷ foram conduzidas sessões de educação nutricional por nutricionista. Foi recomendado para todos os participantes uma dieta com 30% de gordura, 15% de proteínas e 55% de carboidratos, tendo sido fornecidas orientações sobre gordura saturada e *trans*, bem como incentivado o consumo de frutas e vegetais.

TABELA 2 - Descrição das intervenções e resultados dos estudos incluídos na análise final.

Autor/Ano/País	Grupos	Intervenção Dietética	Intervenção na Atividade Física	Intervenção Psicológica	Resultados
Kelishadi <i>et al.</i> 2010 Iran	POMN (120) - adolescentes obesos com glicemia, perfil lipídico e pressão arterial normais.				
	PNMO (120) - adolescentes com peso normal com pelo menos 1 fator de risco cardio-metabólico alterado.	Sessões de educação nutricional. Dieta com 30% de gordura, 15% de proteínas e 55% de carboidratos.	Aulas de atividade aeróbica foram realizadas 3 dias/sem. A sessões foram compostas de 15 minutos de orientações, seguida de 40 minutos de treinamento físico, sendo que 20 minutos de atividades de condicionamento físico e 20 minutos de jogos e corrida.	Foram realizadas sessões de modificação de comportamento por um psicólogo.	Após 2 meses, o IMC, a CC e a massa gorda corporal média diminuíram significativamente nos grupos de obesos (POMN e POMA), enquanto a massa gorda corporal média diminuiu em todos os grupos. O CT, LDL, TG e PCR diminuiu significativamente nos grupos POMA e PNMO. Após 6 meses, a média da CC e da massa gorda corporal, bem como o LDL, TG e PCR, aumentaram significativamente em comparação com os resultados de 2 meses, no entanto, eles permaneceram abaixo dos valores basais.
	POMA (120) - adolescentes obesos com os critérios da SM, ou seja, pelo menos 3 dos 5 fatores de risco para SM.				

PNMO - *Phenotypically normal mebabolically obese*; POMA - *Phenotypically obese metabolically abnormal*; POMN - *Phenotypically obese metabolically normal*; SM - Síndrome metabólica; IMC - Índice de massa corpórea; CC - Circunferência da cintura; LDL - *Low density lipoprotein*; TG - Triglicerídeos; CT - Colesterol total; PCR - Proteína C reativa;

TABELA 2 - Descrição das intervenções e resultados dos estudos incluídos na análise final.(Continuação)

Autor/Ano/País	Grupo	Intervenção Dietética	Intervenção na Atividade Física	Intervenção Psicológica	Resultados
Campos <i>et al.</i> . 2012 Brasil	Com DFGNA (18)	Todos os pacientes receberam dieta hipocalórica, sendo ajustada individualmente. Uma vez por semana, os adolescentes realizavam aulas de dietética.	Durante o período de terapia de 1 ano, os adolescentes seguiram um treinamento aeróbico mais resistência (TA + TR). O protocolo foi realizado 3 vezes por semana durante 1 ano e incluiu 30 min de treino aeróbico mais 30 min de treino de resistência por sessão.	Os adolescentes foram acompanhados semanalmente no grupo de apoio de terapia de 1 ano e, se necessário, terapia psicológica individual foi recomendada quando alterações comportamentais foram encontradas.	No grupo com DFGNA, houve redução significativa no IMC, massa gorda corporal, gordura visceral e subcutânea, concentração de insulina, HOMA-IR, CT, razão Lep/Adipo, ALT e GGT. Um aumento na massa corporal magra e concentração mineral óssea. A prevalência de DFGNA diminuiu de 100 para 33% após a terapia. No grupo sem DFGNA, redução significativa no IMC, massa gorda corporal, gordura visceral e subcutânea, insulina, CT e LDL e HOMA-IR, semelhante à tendência observado para o grupo DFGNA. O Tto após 1 ano promoveu um aumento significativo do HDL e da massa magra corporal.
	Sem DFGNA (22)				
De Piano <i>et al.</i> . 2012 Brasil	Treino Aeróbico (29)	Aulas de dietética semanais. Consulta nutricional durante o período de intervenção.	TA - 29 adolescentes realizaram uma sessão de 60 minutos, 3 vezes por semana, durante 1 ano. TA + TR - 29 adolescentes , realizaram 3 sessões semanais, cada sessão com 30 min de TA e 30 min de TR, durante 1 ano	Os adolescentes realizaram sessões semanais de apoio psicológico em grupo.	Redução da prevalência de DFGNA de 48,3% para 38% (grupo TA) e de 48,3% para 17,2% (grupo TA+TR). O grupo com DFGNA com intervenção TA+TR apresentou valores mais baixos de insulina, HOMA-IR e ALT após a intervenção em comparação com o grupo com DFGNA e intervenção com TA.
	Treino Aeróbico + Treino de Resistência (29)				

GI - Grupo de Intervenção; GC - Grupo Convencional; AST - *Aspartate aminotransferase*; ALT - *Alanine aminotransferase*; IMC - Índice de massa corpórea; LDL - Low density lipoprotein; CT - Colesterol total; HDL - High density lipoprotein; DFGNA - Doença do fígado gorduroso não alcoólico; HOMA-IR - Homeostasis model assessment - insulin resistance; BMC - Bone mineral content; GGT - γ -glutamyl transferase; TA - Treino aeróbico; TR - Treino de resistência.

TABELA 2 - Descrição das intervenções e resultados dos estudos incluídos na análise final. (Continuação)

Autor/Ano/País	Grupo	Intervenção Dietética	Intervenção na Atividade Física	Intervenção Psicológica	Resultados
Lira <i>et al.</i> 2017 Brasil	Treino de alta intensidade n=31		Treino aeróbico em esteira, 3 vezes por semana, o exercício foi realizado com intensidade correspondente ao LV1.		Ambos os treinos de alta e baixa intensidade melhoraram os biomarcadores relacionados a DFGNA. Os principais resultados são: (a) uma melhora significativa no perfil lipídico devido a reduções no LDL, da relação CT/HDL, da relação LDL/HDL e aumento no HDL, independente da intensidade do treinamento aeróbico; (b) diminuição da ALT e AST, sugerindo um efeito protetor do exercício sobre os hepatócitos; (c) redução do IMC e massa gorda.
	Treino de baixa intensidade n=31	Aconselhamento nutricional durante 1 hora por semana em pequenos grupos (9 participantes). Os participantes foram estimulados a seguir uma dieta balanceada.	Treino aeróbico em esteira, 3 vezes por semana, o exercício foi realizado com intensidade 20% abaixo do LV1.	Aconselhamento psicológico foi realizado durante 1 hora por semana em pequenos grupos.	
	Grupo Controle n= 45		Sem relato de intervenção.		
Chan <i>et al.</i> 2018 China	Grupo de intervenção de modificação de estilo de vida (GI) n=26	Fase Inicial - Consistiu em consultas semanais por nutricionista por 16 semanas. Cada participante recebeu uma dieta balanceada personalizada. Fase de manutenção - Esta fase consistiu em visitas bimestrais para aconselhamento dietético por 52 semanas.	Foi elaborado um programa de exercícios individualizado para os adolescentes realizarem em casa ou em qualquer local conveniente, sendo encorajados a praticarem exercício aeróbico com duração 30 minutos, 2 a 3 vezes por semana.	Sem relato de intervenção.	Após a intervenção fase inicial, houve maior redução de gordura intra-hepática no GI (4,02%) do que no grupo GC (0,96%). No final da fase de iniciação I, o peso corporal, o IMC e a gordura corporal diminuíram significativamente no GI. A redução da razão AST/ALT foi maior no grupo GI, mas não foi significativa. No final do estudo em ambos os grupos houve uma redução de 2 a 3% do conteúdo de gordura intra-hepática.
	Grupo Convencional (GC) n=26	Consultas pediátricas com orientação sobre dieta foram conduzidas a cada 16 semanas durante as fases I e II.	Consultas pediátricas com orientação sobre exercícios físicos foram realizadas a cada 16 semanas durante as fases I e II.	Sem relato de intervenção.	

DFGNA - Doença do fígado gorduroso não alcoólico; TA - Treino aeróbico; TR - Treino de resistência; AST - *Aspartate aminotransferase*; ALT - *Alanine aminotransferase*; IMC - Índice de massa corpórea; LDL - *Low density lipoprotein*; CT - *Cholesterol total*; HDL - *High density lipoprotein*; LV 1 - Limiar ventilatório 1;

INTERVENÇÃO NA ATIVIDADE FÍSICA

Os cinco estudos selecionados possuem intervenção na prática de atividade física, variando de orientações gerais para atividades físicas semanais até treinos específicos com diferentes graus de intensidade.^{17; 18; 19; 20; 21}

No estudo de Campos *et al.*,¹⁸ durante um ano, os adolescentes seguiram uma terapia combinada de treinamento físico (TA + TR), três vezes por semana, cada sessão incluía 30 min de TA mais 30 min de TR. Os sujeitos foram instruídos a reverter a ordem dos exercícios em cada sessão de treinamento. O TA consistiu em correr em uma esteira motorizada em uma intensidade de frequência cardíaca representando o limiar ventilatório I (± 4 bpm), que foi determinado pelos resultados de um teste inicial de consumo de oxigênio.

O estudo de Chan *et al.*,²¹ no grupo que foi submetido às modificações no estilo de vida, um instrutor de exercício avaliou os níveis de atividade física antes da intervenção e elaborou um programa de exercícios individualizados para os adolescentes praticarem em casa ou em qualquer local conveniente, de acordo com o nível de condicionamento físico e antecedentes médicos de cada participante. Os adolescentes foram encorajados a realizarem um TA de 30 minutos, duas a três vezes por semana. Já o outro grupo, que foi submetido a uma intervenção convencional, fez consultas pediátricas a cada 16 semanas durante as fases I e II, quando foram encorajados a se exercitar pelo menos duas a três vezes por semana, 30 minutos por sessão.

Já no estudo de De Lira *et al.*,²⁰ os participantes do grupo de treino de alta intensidade, realizaram um treinamento personalizado na esteira, três vezes por semana. Nesse grupo, os adolescentes exercitaram-se em intensidade correspondente ao LV1 e o grupo de treino de baixa intensidade recebeu o mesmo treino, porém, com intensidade 20% abaixo do LV1. As sessões de exercício foram isocalóricas, com dispêndio energético de 350Kcal, recomendado para perda de peso em crianças e adolescentes (1.050 kcal/semana), estimado pela calorimetria indireta.

De Piano *et al*¹⁹ fizeram intervenção em um grupo de 29 adolescentes, com treino aeróbico (TA) sob supervisão, uma sessão de 60 minutos, três vezes por semana (180 minutos/semana), durante um ano. A intensidade foi estabelecida por uma carga de trabalho correspondente a um limiar ventilatório de 1 (LV1), correspondendo a 50 a 70% do teste de consumo de oxigênio. Ao final de seis meses, foram realizados testes aeróbicos para avaliar a capacidade física, e a intensidade do treinamento físico foi ajustada para cada indivíduo. O outro grupo, também com 29 adolescentes, recebeu TA combinado com treino de resistência (TR), com frequência de 3 sessões por semana de 30 minutos de TA mais 30 minutos de TR durante 1 ano, também sob supervisão. O TA consistiu em correr em uma esteira com frequência cardíaca dentro do limiar ventilatório I (± 4 bpm), conforme determinado pelos resultados de um teste inicial de consumo de oxigênio para exercícios aeróbicos. O TR consistiu de exercícios direcionados para cada um dos principais grupos musculares. A carga de treinamento foi sendo ajustada, diminuindo o número de 6 a 20 repetições, por três séries.

No estudo de Kellishadi *et al*¹⁷ foi aplicado, para todos os participantes, TA três vezes por semana, sendo que por 15 minutos eram realizadas apresentações didáticas e discussões sobre as razões de ser ativo, as formas de superar barreiras e as estratégias para manter um estilo de vida ativo, e como reduzir as atividades sedentárias. As sessões de TA tiveram duração de 40 minutos (20 minutos de atividades de condicionamento físico mais 20 minutos de jogos e corridas), essas atividades foram realizadas pelo período de 2 meses.

INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA

Dos cinco estudos selecionados, quatro tiveram algum tipo de intervenção psicológica.^{17; 18; 19; 20}

No estudo de Campos *et al*,¹⁸ os adolescentes foram acompanhados semanalmente no grupo de terapia durante um ano, e quando necessário, foi recomendada terapia psicológica individual.

Na pesquisa de De Lira *et al*,²⁰ foi realizado aconselhamento psicológico em grupos de nove pessoas, com duração de uma hora, uma vez por semana. Juntamente com a motivação psicológica, foram abordados temas relacionados à imagem corporal, transtornos alimentares (sintomas e consequências), relação entre alimentação e sentimentos, problemas familiares e sociais, humor, ansiedade e depressão.

O estudo de De Piano *et al*,¹⁹ os adolescentes participaram de sessões semanais de apoio psicológico em grupo, quando foram discutidos assuntos relativos a imagem corporal e a distúrbios alimentares, como bulimia, anorexia nervosa e compulsão alimentar. Terapia psicológica individual foi recomendada quando encontrado indivíduos com problemas nutricionais e comportamentais.

No estudo de Kelishadi *et al*,¹⁷ foi realizado sessões de modificação de comportamento conduzidas por psicólogo.

EFEITOS SOBRE A DOENÇA DO FÍGADO GORDUROSO NÃO ALCOÓLICO

Quatro estudos selecionados tiveram como foco principal a avaliação do impacto das intervenções sobre o DFGNA, tendo como principais intervenções: dietética, atividade física e psicológica.^{18; 19; 20; 21}

No estudo de CAMPOS *et al*,¹⁸ os participantes foram divididos em dois grupos, um grupo com DFGNA e outro sem DFGNA. O diagnóstico da DFGNA foi feito através do exame de ultrassonografia. Após 1 ano de intervenção interdisciplinar, a prevalência de DFGNA diminuiu de 100% para 33% após a terapia. Houve também redução significativa na IMC, massa gorda, gordura visceral e subcutânea, concentração de insulina, HOMA-IR, colesterol

total, razão Leptina/Adiponectina, ALT e GGT (*y-glutamyl transferase*). Um aumento na massa corporal magra e BMC (*bone mineral content*) também foi observado. No grupo sem DFGNA também foi observado redução significativa do IMC, massa gorda corporal, gordura visceral e subcutânea, insulina, colesterol total e LDL e HOMA-IR, semelhante à tendência observado para o grupo DFGNA. Além disso, o tratamento após um ano demonstrou promover aumento significativo na concentração de HDL, massa magra e BMC. No entanto, não houve alterações significativas nas enzimas hepáticas analisadas. Então como se pode observar, neste estudo, após 1 ano de intervenção interdisciplinar, observou-se mudanças no perfil metabólico dos adolescentes obesos com e sem DFGNA.

No estudo de Chan *et al.*,²¹ os participantes foram divididos em dois grupos, um grupo foi submetido à intervenção de modificação do estilo de vida (GI), e outro recebeu acompanhamento convencional (GC). Foi usado como método diagnóstico da DFGNA a ressonância magnética (presença de esteatose hepática com um teor de gordura de 5% ou mais). No início, o GI e o GC tinham 13,1% e 13,5%, respectivamente, de esteatose hepática. Após a fase inicial, houve maior redução de gordura intra-hepática (4,02%) no GI, do que no GC (0,96%). No final da fase de manutenção, uma taxa similar de redução da gordura intra-hepática foi documentada em ambos os grupos (-3,81% GI e -2,07% GC). Dez dos 52 (19,2%) sujeitos envolvidos (6 do GI e 4 do GC) tiveram remissão completa da DFGNA no final primeira fase e 16 dos 52 (30,8%) participantes (8 do GI e 8 do GC) na fase de manutenção. A redução da razão *aspartate aminotransferase* (AST)/ALT foi maior no GI, mas o resultado não foi significativo. No entanto, houve redução significativa no peso corporal, no IMC e sobre o teor de gordura corporal total no GI. No final da fase I (semana 16), o peso corporal, o índice de massa corpórea (IMC) e o teor total de gordura corporal diminuíram significativamente no GI. No final da fase de manutenção (semana 68), o escore-z do IMC médio no GI retornou para 2,2, enquanto no GC, houve uma redução modesta de 0,07 no escore-z do IMC. O percentual

de gordura corporal foi significativamente menor no GI do que no GC no final da fase inicial (semana-16). A porcentagem de gordura corporal permaneceu mais baixa no GI do que no GC no final da fase de manutenção. No final da fase inicial, as variáveis laboratoriais, incluindo a relação AST/ALT, insulina sérica e índice HOMA-IR melhoraram significativamente no GI quando comparado com o valor basal. No final da fase de manutenção, todos os marcadores bioquímicos não apresentaram alteração em relação aos valores basais dos 2 grupos. Houve um aumento significativo no nível de atividade física na semana 16 para ambos os grupos, mas um aumento maior no GI. No final da fase de manutenção, os níveis de atividade em ambos os grupos foram semelhantes aos níveis da linha de base.

O estudo de De Lira *et al.*,²⁰ foi constituído por três grupos, um grupo recebeu treino de alta intensidade, outro treino de baixa intensidade e o terceiro grupo ficou como controle. Este estudo analisou o efeito de duas intensidades de treinamento aeróbio nos biomarcadores séricos da DFGNA em adolescentes com obesidade. Foi observado uma melhora significativa no perfil lipídico devido a reduções no LDL, da relação CT/HDL, da relação LDL/HDL e aumento no HDL, independente da intensidade do treinamento aeróbico. Houve uma diminuição da ALT e AST, sugerindo um efeito protetor de exercício em hepatócitos e redução do IMC e da massa gorda.

Na pesquisa de De Piano *et al.*¹⁹ foi formado dois grupos e quatro sub-grupos, um grupo recebeu o TA e o outro TA + TR, e ambos os grupos foram subdivididos em dois outros, um com DFGNA e outro sem. O diagnóstico da DFGNA foi feito através do exame de ultrassonografia. A prevalência de DFGNA nos dois grupos foi de 48,3% no início do tratamento. Após um ano da intervenção, houve uma redução significativa para 38% no grupo TA e para 17,2% no TA + TR. Após um ano de intervenção, o grupo sem DFGNA que seguiu o protocolo TA + TR apresentou menores valores de insulina, *homeostasis model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR) e *very-low-density lipoprotein* (VLDL) em comparação ao

grupo TA. Além disso, esse mesmo grupo apresentou maior magnitude de alteração na massa gorda, massa magra, insulina, HOMA-IR, *low density lipoprotein* (LDL), adiponectina, relação adiponectina/leptina e *melanin-concentrating hormone* (MCH). O grupo com DFGNA, que seguiu o protocolo TA + TR, apresentou valores mais baixos de insulina, HOMA-IR e *alanine aminotransferase* (ALT), após a intervenção a longo prazo em comparação com o TA. Verificou-se também que houve maior magnitude de alteração na gordura subcutânea, glicemia, colesterol total (CT), LDL, ALT, e adiponectina em resposta ao TA + TR. Com base nos dados das adipocinas e neuropeptídeos, verificou-se que todos os pacientes, com e sem DFGNA, submetidos à TA + TR, exibiram adiponectina, leptina e adiponectina significativamente mais altas, e menores concentrações de MCH após a terapia a longo prazo comparada com o grupo TA.

EFEITOS SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA

O único estudo selecionado nesta revisão com predomínio de desfecho para SM foi o de Kelishadi *et al.*¹⁷ Os autores consideraram como critério diagnóstico pelo menos três dos seguintes fatores de risco: TGs (triglicerídeos) ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl, PAS (pressão arterial sistólica) ≥ 130 mmHg ou PAD (pressão arterial diastólica) ≥ 85 mm Hg,²² sendo denominados de grupo POMA (*phenotypically obese metabolically abnormal*). No geral, 94,7% dos adolescentes inscritos completaram o teste de dois meses, e 87,3% deles (82,7% do total da amostra inscrita) retornaram para o estudo de 6 meses. A taxa de frequência das sessões variou entre 72 e 78%, sem diferença significativa entre os grupos.¹⁷

As comparações intragrupo mostraram que após dois meses, o IMC e a circunferência da cintura (CC) diminuíram significativamente nos participantes obesos, ou seja, nos grupos POMA e POMN (*phenotypically obese metabolically normal*), enquanto a massa gorda

corporal média diminuiu em todos os grupos. As médias dos níveis séricos de CT, LDL, TG e PCR (proteína C reativa) diminuíram significativamente nos dois grupos com perfil metabólico anormal, ou seja, nos grupos POMA e PNMO (*phenotypically normal mebabolically obese*).¹⁷

Na última etapa do estudo, realizada seis meses após o levantamento inicial, a média da CC e da massa gorda corporal, bem como os níveis séricos de LDL, TG e PCR, aumentaram significativamente em comparação com os resultados de 2 meses, no entanto, eles permaneceram abaixo dos valores basais. A comparação das mudanças nas variáveis estudadas, entre os três grupos avaliados, mostrou que tanto após 2 quanto 6 meses, todas as diferenças foram significativas, exceto para a espessura das dobras cutâneas, níveis séricos de HDL e glicemia de jejum, e PAD. Após dois meses, a diminuição de massa gorda corporal média, dos níveis séricos de CT, LDL, TG e PCR e da PAS foi maior no POMA do que no grupo POMN. Aos 6 meses, a diminuição dessas variáveis, exceto da massa gorda corporal, permaneceu significativamente maior no POMA do que no grupo POMN. Tanto aos dois quanto aos seis meses, a diminuição média do IMC, CC e massa gorda corporal, do nível sérico de TG, e da PAS foi maior no grupo POMA que no PNMO.¹⁷

RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos foram controlados e randomizados, mas quatro estudos não detalham como foi realizada a randomização.^{17; 18; 19; 21} Nenhum dos estudos detalhou a ocultação da alocação.^{17; 18; 19; 20; 21} Em relação ao cegamento, em três estudos houve cegamento do médico ou do técnico que realizou o exame de imagem.^{18; 19; 21} Todos os estudos relataram resultados específicos e a perda de pacientes.^{17; 18; 19; 20; 21}

DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática que examina os efeitos das intervenções de mudança no estilo de vida, com hábitos alimentares junto com a prática de exercícios físicos para adolescentes com DFGNA e/ou SM, sem uso de fármacos ou de suplementos alimentares.

Desta revisão sistemática resultaram cinco ensaios clínicos randomizados,⁴¹⁻⁴⁵ examinando o efeito da mudança do estilo de vida no manejo da DFGNA em adolescentes de 12 a 18 anos de idade. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados e com pelo menos três meses de seguimento. As intervenções e os desfechos avaliados variaram bastante e foram focados os parâmetros relacionados a DFGNA e a SM.

Apesar do pequeno número de ensaios clínicos randomizados disponíveis, encontramos que intervenções ou orientações nos hábitos alimentares juntamente com prática de exercícios físico e apoio psicológico têm desfechos positivos sobre os parâmetros de DFGNA e SM.

Essa revisão sistemática evidenciou que os estudos selecionados realizaram suas intervenções em mais de um componente,^{17; 18; 19; 20; 21} sendo aplicados de forma simultânea por profissionais de diferentes áreas, evidenciando a importância do atendimento integral e de forma interdisciplinar.

Em relação à nutrição, observou-se que os estudos realizaram intervenções principalmente na implementação de uma dieta saudável, hipocalórica, e focada na educação nutricional buscando a mudança dos hábitos alimentares.^{17; 18; 19; 20; 21}

No que se refere à prática de exercícios físicos, no estudo de Chan *et al.*,²¹ os adolescentes foram orientados e incentivados a realizar as atividades físicas em casa ou em qualquer lugar conveniente, situação esta que é mais prática para a maioria dos participantes. No entanto, a falta de supervisão, pode ter determinado uma menor adesão ou eficiência na realização dos exercícios físicos. Um aspecto importante é ressaltar a importância de políticas

públicas que estimulem os jovens a realizar atividade física, com maior oferta de áreas públicas para prática de esportes.

As intervenções psicológicas mostraram-se presentes na maioria dos estudos selecionados, demonstrando a importância dessa abordagem associada às intervenções nutricionais e a prática atividade física, principalmente no adolescente obeso.

No estudo de De Piano *et al.*,¹⁹ foi demonstrado que os protocolos de exercício associados a atuação interprofissional foram eficazes na melhora dos perfis metabólicos e hormonais em todos os pacientes analisados. Salienta-se a importância das mudanças no estilo de vida na melhora da saúde do adolescente. Outro aspecto relevante, em relação a esse estudo, foi a eficiência das intervenções a longo prazo, considerando que o período de acompanhamento foi de um ano. No entanto, mesmo com uma amostra pequena, foram evidenciados resultados positivos, diminuindo os biomarcadores inflamatórios da DFGNA e as concentrações de neuropeptídeos orexígenos em adolescentes obesos.

No estudo de Chan *et al.*,²¹ o GI apresentou um efeito rebote significativo em relação ao IMC, gordura corporal total, volume de triglicérides intra-hepático, e gorduras subcutânea e visceral. É importante ressaltar que esse grupo foi focado no paciente. Já no GC, houve participação dos pais na maioria das vezes, durante a primeira e segunda fase do estudo, e esses adolescentes conseguiram manter uma redução, mesmo que modesta, até o final do estudo. Cabe salientar também, que ambos os grupos demonstraram redução de 2 a 3% do conteúdo de gordura intra-hepática no final do estudo. Outro aspecto importante é que o estudo apresentou também redução de fatores de risco para a SM.

Uma limitação dos estudos incluídos nessa revisão é o fato que nenhum deles realizou biópsia hepática, como método diagnóstico de DFGNA. No entanto, os métodos diagnósticos laboratoriais e de imagem usados foram capazes de detectar e acompanhar as alterações

relacionadas a DFGNA, possibilitando a distribuição entre os grupos, bem como o controle ao longo do estudo.

Outro aspecto importante de ser salientado, é o fato que ainda é desconhecida a história natural da DFGNA em adolescentes. Assim, alguns dos resultados encontrados podem ter acontecido independentemente das intervenções. Estudos longitudinais bem desenhados poderiam fornecer maiores subsídios e, conseqüentemente, maior clareza sobre o curso natural da DFGNA em adolescentes.

Esses quatro estudos avaliaram aspectos relativos da DFGNA, mas também aferições de critérios da SM, uma vez que essas enfermidades possuem estreita relação e estão associadas com a obesidade.^{18; 19; 20; 21}

O estudo de Kelishadi *et al*,¹⁷ maneja a SM com intervenção para modificação do estilo de vida. Foram avaliados 360 adolescentes e os resultados obtidos indicaram que, independentemente do peso basal e da perda de peso, houve melhora da dislipidemia e da inflamação com as modificações no estilo de vida.

Apesar de não identificarmos outra revisão sistemática com os mesmos critérios de inclusão desta, a revisão realizada por Gibson *et al*²³ concluiu que a modificação do estilo de vida, visando a perda de peso por meio do consumo reduzido de energia e aumento da atividade física, deve continuar sendo a primeira linha de tratamento para a DFGNA em pediatria até evidências adicionais de alta qualidade estejam disponíveis. Na revisão realizada por Pacífico *et al*,²⁴ que aborda o manejo da SM em crianças e adolescentes, os autores concluíram que as modificações no estilo de vida, com o aumento da atividade física e mudanças na dieta, são a base do tratamento da SM. E que a modificação comportamental em crianças com excesso de peso reduz o peso corporal, melhora a composição corporal e modifica positivamente muitos dos componentes da SM.

Algumas limitações dessa revisão sistemática devem ser reconhecidas, ela contemplou apenas a literatura publicada e o viés de publicação não pode ser excluído. Os estudos selecionados possuem alto grau de heterogeneidade, tais como, intensidade e tipos de intervenções, o que inviabilizou a realização de uma metanálise. Os estudos incluídos possuem uma qualidade metodológica limitada devido aos riscos de vieses identificados. Portanto, isso reforça a necessidade da realização de mais estudos clínicos bem desenhados, controlados e com randomização para evitar vieses. De qualquer forma, os estudos mostraram resultados positivos em relação ao efeito das intervenções na DFGNA e na SM, durante a adolescência.

CONCLUSÃO

Esta revisão englobou estudos com intervenções relevantes na DFGNA e na SM em adolescentes, reforçando a importância das intervenções dietéticas, do estímulo à prática de exercícios físicos e do apoio psicológico sobre essas enfermidades.

Intervenções dietéticas, em conjunto com estímulo a prática de atividade física, se mostraram eficazes na redução de peso, IMC, perfil lipídico e gordura intra-hepática, favorecendo a prevenção, o controle e o tratamento da obesidade na adolescência, e reduzindo os fatores de risco para doença cardiovascular.

As intervenções na atividade física, na forma de treino aeróbio associado ao de resistência mostrou-se efetivo na redução da prevalência de DFGNA, bem como os treinos de alta e baixa intensidade resultaram em melhora dos biomarcadores relacionados a DFGNA.

A intervenção psicológica presente na maioria dos estudos selecionados nesta revisão, também contribuiu de forma complementar para os resultados alcançados. É importante salientar o papel relevante do interprofissionalismo das intervenções demonstrando a

importância do atendimento integral do adolescente com a abordagem de todas os componentes de intervenção de forma simultânea.

No entanto, mais estudos controlados e randomizados são necessários para viabilizar revisões sistemáticas mais consistentes e que possam nos fornecer mais evidências sobre o real impacto de intervenções no estilo de vida dos adolescentes na DFGNA e na SM, principalmente em relação ao longo prazo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse em relação aos temas e intervenções abordadas nesta revisão sistemática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 195, 03/02/online 2010. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.21> >. Acesso em: 08 novembro 2018.
- ² Ozhan B, Ersoy BFKS, Kiremitci SFOM, Ozkol MFTF, Taneli F. Insulin sensitivity indices: fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 19, n. 18, p. 3450-8, Sep 2015. ISSN 1128-3602.
- ³ Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Nutr*, v. 145, n. 5, p. 983-9, May 2015. ISSN 0022-3166.

- ⁴ Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH *et al.* Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol*, v. 30, n. 1, p. 163-71, Jan 2015. ISSN 0815-9319.
- ⁵ Mager DR, Yap J, Rodriguez-Dimitrescu C, Mazurak V, Ball G, Gilmour S. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. n. 1941-2452 (Electronic),
- ⁶ Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G *et al.* Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, v. 31, n. 3, p. 562-8, Mar 2008. ISSN 0149-5992.
- ⁷ Sinn DH, Gwak GY, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM *et al.* Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol*, v. 107, n. 4, p. 561-7, Apr 2012. ISSN 0002-9270.
- ⁸ Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional Relationships and Disconnects between NAFLD and Features of the Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, v. 17, n. 3, p. 367-367, 2016. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978356> >.Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4813227/> >.

- ⁹ Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation*, v. 124, n. 15, p. 1673-1686, 2011. ISSN 1524-4539 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986774> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3751579/> >. Acesso em: 24 outubro 2018.
- ¹⁰ Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M *et al.* Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*, v. 130, n. 6, p. e1647-71, Dec 2012. ISSN 0031-4005.
- ¹¹ Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, v. 204, n. 2, p. 521-5, Jun 2009. ISSN 0021-9150.
- ¹² Kwon KA, Chun P, Park JH. Clinical significance of serum alanine aminotransferase and lifestyle intervention in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Pediatr*, v. 59, n. 9, p. 362-367, Sep 2016. ISSN 1738-1061 (Print)1738-1061.
- ¹³ Fusillo S, Rudolph B. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Rev*, v. 36, n. 5, p. 198-205; quiz 206, May 2015. ISSN 0191-9601.
- ¹⁴ Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*, v. 63, n. 6, p. 2032-43, Jun 2016. ISSN 0270-9139.

- ¹⁵ Higgins JPT, Green SE. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. . Available from <http://handbook.cochrane.org>. 2011. Acesso em: 15 setembro 2017.
- ¹⁶ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, v. 17, n. 1, p. 1-12, Feb 1996. ISSN 0197-2456 (Print)0197-2456.
- ¹⁷ Kelishadi R, Hashemipour M, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Alikhasy H, Beizaei M *et al.* Effects of a lifestyle modification trial among phenotypically obese metabolically normal and phenotypically obese metabolically abnormal adolescents in comparison with phenotypically normal metabolically obese adolescents. *Matern Child Nutr*, v. 6, n. 3, p. 275-86, Jul 01 2010. ISSN 1740-8695.
- ¹⁸ Campos R, Piano A, Silva P, Carnier J, L Sanches P, Corgosinho F *et al.* The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: Effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine*, v. 42, n. 1, p. 146-156, 2012. ISSN 1355-008X 1559-0100. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51851262> >.Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9613-3> >. Acesso em: 19 setembro 2018.

- ¹⁹ De Piano A, De Mello MT, Sanches PL, Da Silva PL, Campos RM, Carnier J *et al.* Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v. 24, n. 11, p. 1313-24, Nov 2012. ISSN 0954-691x.
- ²⁰ De Lira CT, Dos Santos MA, Gomes PP, Fidelix YL, Dos Santos AC, Tenorio TR *et al.* Aerobic training performed at ventilatory threshold improves liver enzymes and lipid profile related to non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity. *Nutrition and health (Berkhamsted, Hertfordshire)*, v. 23, n. 4, p. 281-288, 2017. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01618022/full> >. Acesso em: 22 agosto 2018.
- ²¹ Chan DFY, So HK, Hui SCN, Chan RSM, Li AM, Sea MM *et al.* Dietitian-led lifestyle modification programme for obese Chinese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. *International journal of obesity*, p. 1-11, 2018. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01461346/full> >. Acesso em: 10 agosto 2018.
- ²² Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, v. 8, n. 5, p. 299-306, Oct 2007. ISSN 1399-543X (Print) 1399-543x.
- ²³ Gibson PS, Lang S, Dhawan A, Fitzpatrick E, Blumfield ML, Truby H *et al.* Systematic Review: Nutrition and Physical Activity in the Management of Paediatric Nonalcoholic

Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 65, n. 2, p. 141-149, Aug 2017.
ISSN 0277-2116.

- ²⁴ Pacifico L, Anania C, Martino F, Poggiogalle E, Chiarelli F, Arca M *et al.* Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 21, n. 6, p. 455-66, Jun 2011. ISSN 0939-4753.

7 CONCLUSÕES

Esta revisão evidenciou que as mudanças do estilo de vida na adolescência são efetivas no manejo do DFGNA e da SM em adolescentes, traduzindo-se em reduções da gordura intra-hepática, redução do peso, IMC e melhora do perfil lipídico. No entanto, devido ao delineamento dos estudos selecionados apresentarem intervenções de forma simultânea sobre os componentes da dieta e prática de exercícios físicos, bem como, alguns dos estudos também apresentarem intervenção psicológica, esse conjunto de ações acabou por inviabilizar a avaliação do impacto dessas intervenções de forma individualizada sobre a DFGNA e SM. Entretanto, fica evidente a contribuição de forma complementar de cada uma dessas modalidades de intervenção para o sucesso do tratamento dos pacientes.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão reforçou a importância das mudanças do estilo de vida através de intervenções nos hábitos alimentares dos adolescentes, na incorporação de programas de exercícios físicos adequados e em conformidade com as atividades diárias, bem como do apoio psicológico no combate a da DFGNA e da SM, e conseqüentemente da obesidade.

Reforçamos a relevância do trabalho interdisciplinar através de intervenções distintas e da atuação simultânea de vários profissionais de saúde, sem esquecer do papel fundamental da família, como fonte de motivação e de apoio emocional para esses jovens enfrentarem a obesidade e adquirirem hábitos saudáveis nessa fase da vida.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HAMAD, D.; RAMAN, V. Metabolic syndrome in children and adolescents. **Transl Pediatr**, v. 6, n. 4, p. 397-407, 2017/10// 2017. ISSN 2224-4344. Disponível em: <
<http://europepmc.org/abstract/MED/29184820> >.Disponível em: <
<http://europepmc.org/articles/PMC5682379?pdf=render> >.Disponível em: <
<http://europepmc.org/articles/PMC5682379> >.Disponível em: <
<https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.02> >. Acesso em: 08 novembro 2018.

ALEXANDER, J. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 28, n. 5, p. 848-54, May 2013. ISSN 0815-9319.

ALISI, A. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. **Ann Med**, v. 44, n. 1, p. 29-40, Feb 2012. ISSN 0785-3890.

ANDERSON, E. L. *et al.* Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. **J Nutr**, v. 145, n. 5, p. 983-9, May 2015. ISSN 0022-3166.

ATABEK, M. E.; SELVER EKLIOGLU, B.; AKYUREK, N. Which metabolic syndrome criteria best predict non-alcoholic fatty liver disease in children? **Eat Weight Disord**, v. 19, n. 4, p. 495-501, Dec 2014. ISSN 1124-4909.

AYONRINDE, O. T. *et al.* Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 1, p. 163-71, Jan 2015. ISSN 0815-9319.

BALLESTRI, S. *et al.* The role of nuclear receptors in the pathophysiology, natural course, and drug treatment of NAFLD in humans. **Adv Ther**, v. 33, n. 3, p. 291-319, Mar 2016. ISSN 0741-238x.

BERARDIS, S.; SOKAL, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. **Eur J Pediatr**, v. 173, n. 2, p. 131-9, Feb 2014. ISSN 0340-6199.

BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 195, 03/02/online 2010. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.21> >. Acesso em: 08 novembro 2018.

CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Am J Gastroenterol**, v. 107, n. 6, p. 811-26, Jun 2012. ISSN 0002-9270.

DANIELS, S. R.; PRATT, C. A.; HAYMAN, L. L. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. **Circulation**, v. 124, n. 15, p. 1673-1686, 2011. ISSN 1524-4539 0009-7322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986774> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3751579/> >. Acesso em: 24 outubro 2018.

DUNCAN, M. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics. **Pediatr Ann.** Feb;45(2):e54-8, 2016. doi: 10.3928/00904481-20160113-01.

FUSILLO, S.; RUDOLPH, B. Nonalcoholic fatty liver disease. **Pediatr Rev**, v. 36, n. 5, p. 198-205; quiz 206, May 2015. ISSN 0191-9601.

GOW, M. L. *et al.* Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: a systematic review. **Nutr Rev**, v. 72, n. 7, p. 453-70, Jul 2014. ISSN 0029-6643.

GU, J. *et al.* Nonalcoholic lipid accumulation and hepatocyte malignant transformation. **J Clin Transl Hepatol**, v. 4, n. 2, p. 123-30, Jun 28 2016. ISSN 2225-0719 (Print) 2225-0719.

HIGGINS JPT, GREEN S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration.** 2011. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org>[updated March 2011]. Acesso em: 15 setembro 2017.

HO, M. *et al.* Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. **Pediatrics**, v. 130, n. 6, p. e1647-71, Dec 2012. ISSN 0031-4005.

HOLTERMAN, A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery in adolescents. **Semin Pediatr Surg**, v. 23, n. 1, p. 49-57, Feb 2014. ISSN 1055-8586.

IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 – Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. In: rendimento Cdte, editor. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. P. 150.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, Feb 1996. ISSN 0197-2456 (Print) 0197-2456.

KIM, Y.; LEE, S. Physical activity and abdominal obesity in youth. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, n. 4, p. 571-81, Aug 2009. ISSN 1715-5312 (Print) 1715-5312.

KWON, K. A.; CHUN, P.; PARK, J. H. Clinical significance of serum alanine aminotransferase and lifestyle intervention in children with nonalcoholic fatty liver disease. **Korean J Pediatr**, v. 59, n. 9, p. 362-367, Sep 2016. ISSN 1738-1061 (Print) 1738-1061.

LAWLOR, D. A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 3, p. E410-7, Mar 2014. ISSN 0021-972x.

LERRET, S. M. *et al.* Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese children. **Gastroenterol Nurs**, v. 34, n. 6, p. 434-7, Nov-Dec 2011. ISSN 1042-895x.

MAGER, D. R. *et al.* Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. **Nutr Clin Pract**, v. 28, n. 1, p. 101-11, Feb 2013. ISSN 0884-5336.

MANCO, M. *et al.* Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 2, p. 381-7, Feb 2008. ISSN 0307-0565.

MARCHESINI, G.; PETTA, S.; DALLE GRAVE, R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice. **Hepatology**, v. 63, n. 6, p. 2032-43, Jun 2016. ISSN 0270-9139.

MUSSO, G. *et al.* Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. **Diabetes Care**, v. 31, n. 3, p. 562-8, Mar 2008. ISSN 0149-5992.

NALBANTOGLU, I. L.; BRUNT, E. M. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 27, p. 9026-37, Jul 21 2014. ISSN 1007-9327.

OGDEN, C. L. *et al.* Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. **Jama**, v. 315, n. 21, p. 2292-9, Jun 7 2016. ISSN 0098-7484.

OZHAN, B. *et al.* Insulin sensitivity indices: fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 19, n. 18, p. 3450-8, Sep 2015. ISSN 1128-3602.

PATTON, H. M. *et al.* Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. **Am J Gastroenterol**, v. 105, n. 9, p. 2093-102, Sep 2010. ISSN 0002-9270.

PERTICONE, M. *et al.* Additive effect of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic syndrome-related endothelial dysfunction in hypertensive patients. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 4, p. 456, Mar 26 2016. ISSN 1422-0067.

RAJJO, T. *et al.* Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 102, n. 3, p. 763-775, Mar 1 2017. ISSN 0021-972x.

RATZIU, V. *et al.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. In: (Ed.). **J Hepatol Netherlands**, v.53, 2010. p.372-84. ISBN 1600-0641 (Electronic) 0168-8278 (Linking).

RINELLA, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. **Jama**, v. 313, n. 22, p. 2263-73, Jun 9 2015. ISSN 0098-7484.

SCHWIMMER, J. B. *et al.* Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Circulation**, v. 118, n. 3, p. 277-83, Jul 15 2008. ISSN 0009-7322.

SINN, D. H. *et al.* Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. **Am J Gastroenterol**, v. 107, n. 4, p. 561-7, Apr 2012. ISSN 0002-9270.

VAJRO, P. *et al.* Management of adults with paediatric-onset chronic liver disease: strategic issues for transition care. **Dig Liver Dis**, v. 46, n. 4, p. 295-301, Apr 2014. ISSN 1590-8658.

WHO. World Health Organization. Fact sheet on overweight and obesity (16 February 2018). Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en. Acesso em: 17 novembro 2018.

ZHANG, Y. *et al.* Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified bayesian network in a chinese population. **BMJ open**, v. 5, n. 9, p. e008204-e008204, 2015. ISSN 2044-6055. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26395497> >.Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4593152/> >. Acesso em: 09 novembro 2018.

ANEXO A – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Identificação do estudo	Kelishadi <i>et al.</i> /2010/Iran	
Tipo do estudo	Ensaio Clínico Randomizado	
Viés	Risco de viés avaliado pelo autor	Justificativa da avaliação
Geração de Sequência	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Ocultação de alocação	Incerto	Não descrito, mas os resultados provavelmente não foram afetados.
Cegamento dos participantes	Incerto	Não relatado, mas provavelmente o desfecho não se altera pela ausência de cegamento.
Cegamento dos pesquisadores ou resultados	Incerto	O estudo não relata essa informação.
Dados incompletos dos resultados	Baixo	Foi explicada a perda de pacientes.
Relatórios seletivos	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento.
Outros vieses	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Identificação do estudo	Campos, <i>et al.</i> /2012/Brasil	
Tipo do estudo	Ensaio Clínico Randomizado	
Viés	Risco de viés avaliado pelo autor	Justificativa da avaliação
Geração de Sequência	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Ocultação de alocação	Incerto	Não descrito, mas os resultados provavelmente não foram afetados.
Cegamento dos participantes	Baixo	Não relatado, mas provavelmente o desfecho não se altera pela ausência de cegamento.
Cegamento dos pesquisadores ou resultados	Baixo	Médico que realizou os exames de US foi cegado para os grupos que os participantes foram designados.
Dados incompletos dos resultados	Baixo	Foi explicado a perda de pacientes.
Relatórios seletivos	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento.
Outros vieses	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Avaliação do Risco de Viés nos Estudos Incluídos

Identificação do estudo	De Piano, <i>et al.</i> /2012/Brasil	
Tipo do estudo	Ensaio Clínico Randomizado	
Viés	Risco de viés avaliado pelo autor	Justificativa da avaliação
Geração de Sequência	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Ocultação de alocação	Incerto	Não descrito, mas os resultados provavelmente não foram afetados.
Cegamento dos participantes	Baixo	Não relatado, mas provavelmente o desfecho não se altera pela ausência de cegamento.
Cegamento dos pesquisadores ou resultados	Baixo	Médico que realizou os exames de US foi cegado para os grupos que os participantes foram designados.
Dados incompletos dos resultados	Baixo	Foi explicado a perda de pacientes.
Relatórios seletivos	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento.
Outros vieses	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Identificação do estudo	De Lira, <i>et al.</i> /2017/Brasil	
Tipo do estudo	Ensaio Clínico Randomizado	
Viés	Risco de viés avaliado pelo autor	Justificativa da avaliação
Geração de Sequência	Baixo	Randomizado, foi realizada através do site "randomizer.org". Mas o grupo controle foi alocado a partir de entrevista.
Ocultação de alocação	Baixo	Realizado através do site "randomizer.org"
Cegamento dos participantes	Baixo	Não relatado, mas provavelmente o desfecho não se altera pela ausência de cegamento.
Cegamento dos pesquisadores ou resultados	Baixo	Houve cegamento para alocação nos grupos de intervenção.
Dados incompletos dos resultados	Baixo	Foi explicado a perda de participantes.
Relatórios seletivos	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento.
Outros vieses	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.
Identificação do estudo	Chan <i>et al.</i> /2018/China	
Tipo do estudo	Ensaio Clínico Randomizado	
Viés	Risco de viés avaliado pelo autor	Justificativa da avaliação
Geração de Sequência	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Ocultação de alocação	Incerto	Não descrito, mas provavelmente o desfecho não se altera.
Cegamento dos participantes	Baixo	A natureza do estudo não permitiu o cegamento dos participantes, mas o técnico que realizou a RM não teve conhecimento a qual grupo os pacientes pertenciam.
Cegamento dos pesquisadores ou resultados	Baixo	
Dados incompletos dos resultados	Baixo	Foi explicado a perda de participantes.
Relatórios seletivos	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento.
Outros vieses	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

ANEXO B - ESTUDOS EXCLUÍDOS NA SEGUNDA FASE

ESTUDOS EXCLUÍDOS NA SEGUNDA FASE DA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Estudo	Motivo da exclusão
Heijden, <i>et al.</i> . A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents. <i>Obesity - Volume 18 number 2 - february 2010.</i>	Não randomizado.
Wei, <i>et al.</i> . Abnormal liver function in children with metabolic syndrome from a UK-based obesity clinic. <i>Arch Dis Child 2011;96:1003–1007.</i>	Fora da faixa etária
Arterial function and structure after a 1-year lifestyle intervention in children with nonalcoholic fatty liver disease	Não randomizado.
Volek <i>et al.</i> . Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet. <i>Lipids (2009) 44:297–309</i>	Fora da faixa etária
Verduci, <i>et al.</i> . Changes of liver fat content and transaminases in obese children after 12-mo nutritional intervention. <i>World J Hepatol 2013 September 27; 5(9): 505-512</i>	Fora da faixa etária
Uysal, <i>et al.</i> . Components of the metabolic syndrome are negative predictors of weight loss in obese children with lifestyle intervention. <i>Clinical Nutrition 33 (2014) 620e625</i>	Fora da faixa etária. Não randomizado.
Monteiro, <i>et al.</i> . Concurrent and aerobic exercise training promote similar benefits in body composition and metabolic profiles in obese adolescents. <i>Lipids in Health and Disease (2015) 14:153</i>	Fora da faixa etária
Gronbaek, <i>et al.</i> . Effect of a 10-week Weight Loss Camp on Fatty Liver Disease and Insulin Sensitivity in Obese Danish Children. <i>JPGN - Volume 54, Number 2, February 2012</i>	Fora da faixa etária
Vissers, <i>et al.</i> . Effect of a multidisciplinary school-based lifestyle intervention on body weight and metabolic variables in overweight and obese youth	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.
Antunes, <i>et al.</i> . Effect of concurrent training on risk factors and hepatic steatosis in obese adolescents. <i>Rev Paul Pediatr 2013;31(3):371-6.</i>	Não randomizado.
Park, <i>et al.</i> . Effect of Weight Reduction on Metabolic Syndrome in Korean Obese Patients. <i>J Korean Med Sci 2004; 19: 202-8.</i>	Fora da faixa etária
Lee, <i>et al.</i> . Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise Without Caloric Restriction on Abdominal Fat, Intrahepatic Lipid, and Insulin Sensitivity in Obese Adolescent Boys.	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.
Jago, <i>et al.</i> . HEALTHY Intervention: Fitness, Physical Activity, and Metabolic Syndrome Results. <i>Med Sci Sports Exerc. 2011 August ; 43(8): 1513–1522.</i>	Fora da faixa etária
Singhal, <i>et al.</i> . Impact of intensive school-based nutrition education and lifestyle interventions on insulin resistance, β -cell function, disposition index, and subclinical inflammation among Asian Indian adolescents: a controlled intervention study. <i>Metab Syndr Relat Disord. 2011 Apr;9(2):143-50.</i>	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.
Koot, <i>et al.</i> . Intensive lifestyle treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children with severe obesity: inpatient versus ambulatory treatment.	Não randomizado.
Reinehr, <i>et al.</i> . Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. <i>Atherosclerosis 207 (2009) 174–180</i>	Não randomizado.
Park, <i>et al.</i> . Lifestyle plus Exercise Intervention Improves Metabolic Syndrome Markers without Change in Adiponectin in Obese Girls. <i>Ann Nutr Metab 2007;51:197–203</i>	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.
De Melo, <i>et al.</i> . Long-Term Effects of Aerobic Plus Resistance Training on the Metabolic Syndrome and Adiponectinemia in Obese Adolescents	Não randomizado.
Demol, <i>et al.</i> . Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets. <i>Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica 2009 98, pp. 346–351 in the treatment of obesity in adolescents.</i>	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.

Pedrosa, <i>et al</i> . Markers of metabolic syndrome in obese children before and after 1-year lifestyle intervention program. Eur J Nutr (2011) 50:391–400	Fora da faixa etária
Tock, <i>et al</i> . Nonalcoholic fatty liver disease decrease in obese adolescents after multidisciplinary therapy. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2006, Vol 18 No 12	Não randomizado.
Kang, <i>et al</i> . Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. Med Sci Sports Exerc. 2002 Dec;34(12):1920-7.	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo
Wickham, <i>et al</i> . Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Obese Adolescents Enrolled in a Multidisciplinary Weight Management Program: Clinical Correlates and Response to Treatment	Não randomizado.
Caranti, <i>et al</i> . Short- and long-term beneficial effects of a multidisciplinary therapy for the control of metabolic syndrome in obese adolescents. Metabolism Clinical and Experimental 56 (2007) 1293–1300	Não randomizado.
Kamal, <i>et al</i> . The effects of exercise on C-reactive protein, insulin, leptin and some cardiometabolic risk factors in Egyptian children with or without metabolic syndrome. Diabetology & Metabolic Syndrome 2012, 4:27	Fora da faixa etária. Não randomizado
Ueno, <i>et al</i> . Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. Journal of Hepatology 1997; 21: 103-107	Fora da faixa etária.
Garnett, <i>et al</i> . Optimal Macronutrient Content of the Diet for Adolescents With Prediabetes; RESIST a Randomised Control Trial. J Clin Endocrinol Metab, May 2013, 98(5):2116–2125	Fora da faixa etária. Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.
Masquio, <i>et al</i> . The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents. British Journal of Nutrition (2015), 113, 1920–1930	Não randomizado.
Suh, <i>et al</i> . Effects of Resistance Training and Aerobic Exercise on Insulin Sensitivity in Overweight Korean Adolescents: A Controlled Randomized Trial. Diabetes Metab J 2011;35:418-426	Ausência de diagnóstico de NAFLD ou SM no início do estudo.