

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

Daniele Gorski Medeiros

**O Efeito Do Treino De Força Em
Pacientes Diagnosticados Com Doença
Hepática Gordurosa Não-Alcoólica:
Uma Revisão Sistemática**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2023

Daniele Gorski Medeiros

O efeito do treino de força em pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: uma revisão sistemática.

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

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique Telles Da Rosa

Porto Alegre
2023

Catálogo na Publicação

Medeiros, Daniele Gorski

O efeito do treino de força em pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa

Não-Alcólica: uma revisão sistemática : O efeito do treino de força em pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica: uma revisão sistemática

/ Daniele Gorski Medeiros. -- 2023.

82 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Luís Henrique Telles da Rosa.

1. DHGNA. 2. Fígado Gorduroso. 3. Força Muscular. 4. Treinamento resistido. 5. Resistência à Insulina. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Noeli Gorski Medeiros e Edson Casser Medeiros, os quais me proporcionaram o acesso aos estudos com muito incentivo e carinho. Sou grata e orgulhosa por ser filha deles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar meu caminho.

Agradeço à minha família e ao meu noivo, Luiz Henrique, pelo apoio, carinho e incentivo a nunca desistir dos meus sonhos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Luís Henrique Telles da Rosa, por ter depositado sua confiança em mim ao longo dessa jornada e por toda sua paciência, atenção, dedicação e sabedoria compartilhada.

Agradeço aos meus colegas Me André Ávila e Dr. Luís Fernando, pela generosidade em dividir seus conhecimentos e apoio no desenvolvimento e realização da pesquisa.

Agradeço à Coordenação e aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, pois vocês são inspirações para a nossa vida acadêmica e profissional.

Agradeço aos professores membros da banca examinadora pelo tempo disponibilizado, a avaliação e contribuição intelectual para com esse trabalho.

RESUMO

Antecedentes e Objetivos: A DHGNA se tornou um problema de saúde pública. Um dos focos para tratamento da doença são os exercícios, sendo o treino de força uma modalidade de exercício viável para indivíduos sedentários com DHGNA, no entanto o efeito desse treino não é priorizado nos estudos. Diante disso, justificou-se a realização de uma revisão sistemática com objetivo de analisar o efeito do treino de força nos marcadores clínicos de indivíduos diagnosticados com DHGNA. **Métodos:** Pesquisamos nas bases de dados Medline (acessado pela PubMed), Lilacs, Embase, Cochrane, Scielo além de busca manual, no período de Janeiro/2011 a Dezembro/2022. Incluiu-se ensaios clínicos randomizados com indivíduos diagnosticados com DHGNA prévia, através de exame de imagem ou biópsia e que apresentavam grupos com intervenção de treino de força isolado. Os desfechos analisados foram: gordura hepática, resistência à insulina e as enzimas hepáticas dos participantes, ao final de cada intervenção. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos, totalizando 232 participantes adultos diagnosticados com DHGNA. A gordura hepática apresentou redução significativa na comparação dentro do mesmo grupo de treino de força e quando comparada com o grupo controle. Houve melhora da sensibilidade ou da resistência à insulina na comparação dentro do mesmo grupo de treino de força. **Conclusão:** O treino de força pode desempenhar um papel importante na redução da gordura hepática e auxiliar na melhora da sensibilidade e resistência à insulina em pacientes adultos diagnosticados com DHGNA, assim como, a prática do treino de força pode ser uma opção de fácil aceitação e constância para esses indivíduos.

Palavras-chave: DHGNA; Fígado Gorduroso; Força Muscular; Treinamento Resistido; Atividade Física; Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Background and Objectives: NAFLD has become a public health problem. Exercises are one of the focuses for the treatment of the disease, with resistance training being a viable exercise modality for sedentary individuals with NAFLD, however the effect of this training is not prioritized in the studies. Therefore, it was justified to carry out a systematic review in order to analyze the effect of resistance training on clinical markers of individuals diagnosed with NAFLD. **Methods:** We searched the databases Medline (accessed by PubMed), Lilacs, Embase, Cochrane Scielo, in addition to manual search, from January/2011 to December/2022. Randomized clinical trials were included with individuals diagnosed with previous NAFLD, through imaging examination or biopsy and that presented groups with isolated strength training intervention. The analyzed outcomes: liver fat, insulin resistance and liver enzymes of the participants at the end of each intervention. **Results:** Six studies were included, totaling 232 adult participants diagnosed with NAFLD. Liver fat showed a significant reduction in the comparison within the same resistance training group and when compared with the control group. There was improvement in insulin sensitivity or resistance when compared within the same resistance training group. **Conclusion:** Resistance training can play an important role in reducing liver fat and help improve insulin sensitivity and resistance in adult patients diagnosed with NAFLD, as well as, the practice of resistance training can be an easily accepted and consistent option for these patients.

Keywords: NAFLD; FATTY LIVER; MUSCLE STRENGTH, PHYSICAL ACTIVITY, RESISTANCE TRAINING, INSULIN RESISTANCE.

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS, SÍMBOLOS E SINAIS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AVD	Atividades da Vida Diária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Méllitus do Tipo 2
EHNA	Esteato-hepatite Não Alcoólica
GGT	Gamaglutamil-Transpeptidase
GH	Gordura Hepática
IL-6	Interleucina 6
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
IHTG	Triglicerídeos Intra-hepáticos.
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
TR	Treino de Força
US	Ultrassonografia
TC	Tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
CAP	Parâmetro de atenuação controlada
ECR	Ensaio Clínico Randomizado

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	09
1.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCÓOLICA (DHGNA):	09
1.2 A ASSOCIAÇÃO DA DHGNA COM MARCADORES CLÍNICOS E EXERCÍCIO FÍSICO.....	16
1.3 JUSTIFICATIVA.....	21
1.4 OBJETIVO.....	22
1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
2. ARTIGO.....	36
3. PERSPECTIVAS FUTURAS	77
4. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	78

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA.

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo anormal de triglicerídeos nos hepatócitos em quantidade que exceda a 5% do peso do fígado^{25,60,85}. A doença é multissistêmica⁹⁴ e apresenta um espectro de condições clínico-patológicas que podem causar alterações da função hepática, podendo evoluir para a doença hepática terminal²⁵. Diferentemente de outras hepatopatias, a DHGNA não está associada ao vírus da hepatite ou a doenças hepáticas². Ademais, para que se possa afirmar que a esteatose hepática é de origem não-alcoólica, o indivíduo analisado deve ter um histórico de consumo de álcool que não ultrapasse duas doses diárias para mulheres e três doses diárias para homens^{2,5}.

A DHGNA é a forma mais comum de doença hepática crônica em países desenvolvidos e com maior incidência no século XXI^{8,14}, afetando cerca de um terço da população mundial adulta^{44,96}. Estima-se que, em 2040, mais da metade da população mundial irá desenvolver a DHGNA⁸. Por conseguinte, essa prevalência pode estar relacionada ao crescente número de indivíduos afetados pela obesidade, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólica e sarcopenia, contribuindo para o aumento exponencial da DHGNA⁴⁴.

Por ser uma patologia com alta prevalência, suas consequências são significativas nos sistemas de saúde em todo o mundo^{8,98} pois, geram um custo financeiro e social elevado⁹⁸. Um estudo recente, relatou a prevalência da DHGNA no Oriente Médio (31,8%), na América do Sul (30,5%) e na Ásia (27,4%), e, quando comparada à prevalência nos EUA (24,1%), na Europa (23,7%) e na África (13,5%), enfatizou-se ainda mais as diferenças regionais⁹⁶.

A Figura 1. exemplifica a prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica nos continentes mais populosos do mundo.

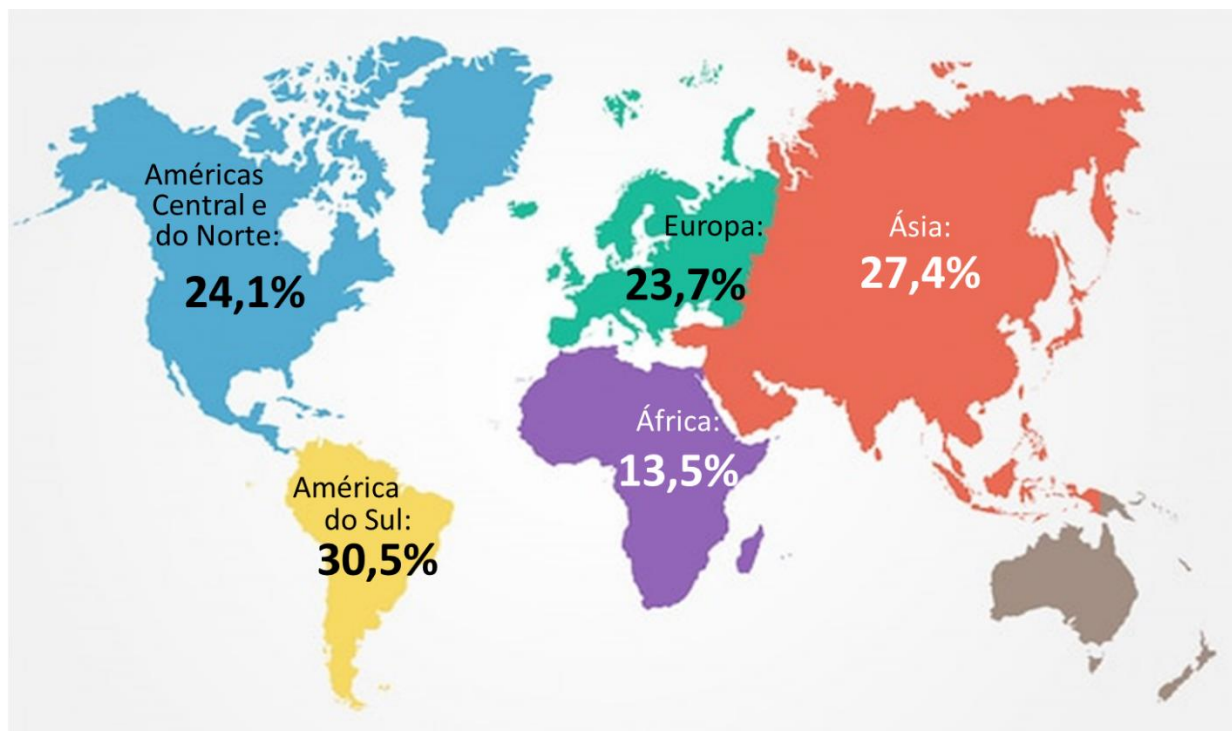


Figura 1. Prevalência da DHGNA nos continentes^a.

^a Dados da Oceania não são padronizados pela literatura, por isso não constam na imagem.

Fonte: Adaptado pela autora.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) representa uma causa crescente de lesão hepática crônica, especialmente nos países ocidentais, onde está se tornando a indicação mais frequente de transplante de fígado⁷⁷. Essa afirmação é consistente com o resultado de um estudo observacional realizado nos EUA, entre 2004 a 2016, mostrando uma expansão de 114% para homens e 80% para mulheres na lista de espera para transplante de fígado em decorrência da esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA)^{69,97}, que é considerada como o estágio mais relevante da DHGNA pelo seu potencial de progressão^{67,81}. De igual forma, manifestações extra-hepáticas e doenças cardiovasculares em pacientes com DHGNA podem surgir devido a progressão da doença^{81,87}.

De acordo com informações do Ministério da Saúde⁶⁴, espera-se, que 30% da população brasileira apresente a DHGNA e, aproximadamente, metade dos portadores evoluam para a cirrose e câncer. Ademais, existe uma incidência considerável, no aumento de casos da DHGNA em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso^{62,65}. Esta patologia também pode se manifestar em pessoas magras abstêmias e que não apresentam alterações de colesterol e glicemia, porém essa população tende a desenvolver uma forma menos grave da doença^{14,95}.

Além disso, a teoria dos múltiplos hits, ou etapas, tem sido proposta para explicar a fisiopatologia da DHGNA que consiste na injúria gradual dos hepatócitos, sendo a esteatose hepática a primeira manifestação^{7,85}. Na esteatose hepática, há um desequilíbrio entre a velocidade de formação e a liberação hepática de triglicerídeos em favor da lipogênese^{59,85} juntamente com alterações na homeostase da glicose, principalmente a resistência à insulina (RI), que tem um papel fundamental nessa primeira etapa⁸⁵.

O entendimento atual da DHGNA, é que a maioria dos pacientes tem apenas fígado gorduroso, sem dano e inflamação das células hepáticas⁶³. O estágio inicial, chamado de esteatose simples, é o acúmulo simples de ácidos graxos e triglicerídeos no fígado⁷⁰, e ao acrescentar o estresse oxidativo e a produção excessiva de citocinas inflamatórias teremos o surgimento da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)^{59,81} que pode ser acompanhada pelo acúmulo de tecido cicatricial ou fibrose. Em um subconjunto de pacientes com EHNA, mais e mais tecido cicatricial se acumulará e, por fim, resultará em cirrose^{59,81}. O carcinoma hepatocelular (CHC) - considerado o quinto câncer mais comum^{69,97} - pode se desenvolver em qualquer estágio, mas o risco de CHC é maior quando a DHGNA é mais grave, além do aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes^{69,84}.

Comumente, a esteatose hepática é identificada, podendo ser classificada em graus⁸⁸, conforme descrito abaixo:

- grau 0 – ecogenicidade normal;
- grau 1 – esteatose leve, com visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos;
- grau 2 – esteatose moderada, com aumento difuso dos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma;
- grau 3 – esteatose acentuada, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos⁸⁸.

A doença hepática gordurosa não-alcoólica é um distúrbio multifatorial bastante complexo que envolve vários fatores de risco genéticos, metabólicos e ambientais^{7,5}. Conforme Loomba et al⁵⁸, a esteatose não-alcoólica corresponde a uma manifestação da síndrome relacionada com o metabolismo e sua ocorrência está associada à obesidade, diabetes, hiperlipdemia e também ao sedentarismo.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde⁷², os fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA são classificados como:

- a) não modificáveis: Genética; Etnia; Sexo; Idade.
- b) modificáveis: Alimentação inadequada; Tabagismo; Sedentarismo.

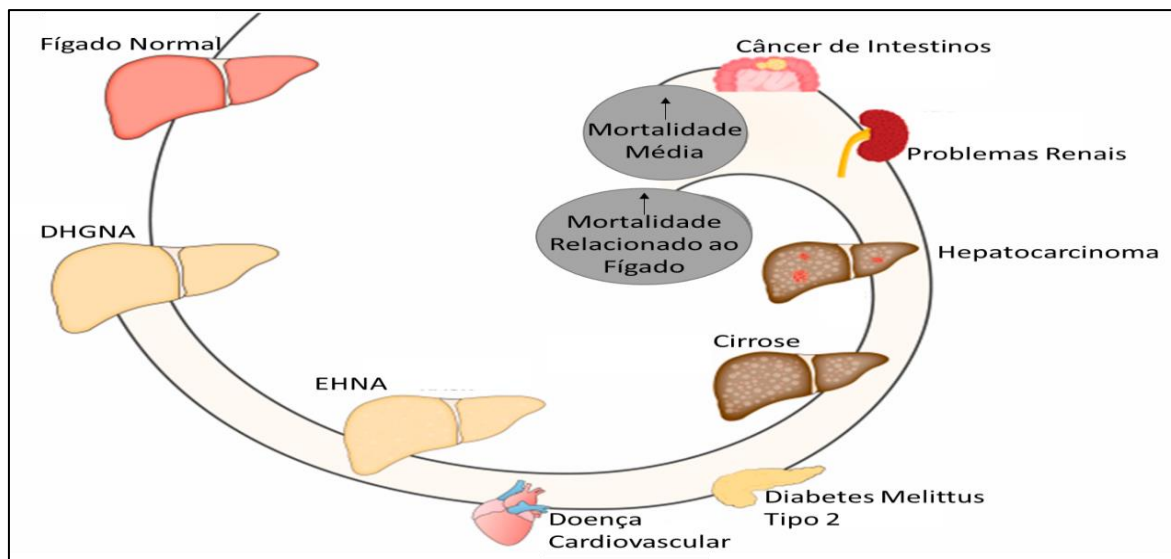
c) comportamentais: Socioeconomico; Cultural; Ambiental.

A DHGNA está diretamente relacionada à obesidade, resistência à insulina (RI) de múltiplos órgãos e estruturas músculo-esqueléticas^{1,25,26}. De igual modo, a síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo II (DM2), dislipidemia e alteração na microbiota intestinal, independente da faixa etária, são fatores que propiciam a instalação da doença^{25,26}.

Para Arab et al.⁷, a RI tem um papel importante no desenvolvimento da esteatose, porém a própria esteatose também promove a RI, endossando um ciclo vicioso que se autoperpetua. Ademais, a dieta hipercalórica, a obesidade e os aspectos comportamentais podem desencadear a resistência à insulina, proliferação dos adipócitos, aumento de ácidos graxos e alterações na microbiota intestinal⁸⁵. O fluxo aumentado de ácidos graxos hepáticos e a atividade alterada da microbiota intestinal levam a síntese e acúmulo de triglicerídeos e níveis tóxicos de ácidos graxos, colesterol livre e outros mediadores pró inflamatórios⁵⁹. A presença DHGNA e a gravidade de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) são substancialmente determinadas por fatores que governam o suprimento e disposição de ácidos graxos, diacilgliceróis, ceramidas, colesterol, fosfolipídios e outros lipídios intra-hepáticos⁵⁹.

Até o momento, o único preditor de progressão da DHGNA é a presença de fibrose hepática⁸¹. Normalmente, a evolução da doença é lenta, mas alguns pacientes podem ser progressores rápidos⁵⁸. O dano causado pela DHGNA pode levar muitos anos para progredir e é mais, frequentemente, descrito em cinco estágios dependendo da quantidade e do padrão de distribuição da fibrose encontrada⁵⁹. Em geral, a fibrose da DHGNA piora em um estágio a cada 14 anos e a fibrose da EHNA piora em um estágio a cada sete anos^{58,59}. A progressão não é linear e pode ser diferente de acordo com o estágio, estima-se que a fibrose grave ocorra em cerca de 1,5% da população adulta em geral⁵⁸.

Figura 2. Evolução dos estágios da DHGNA.



Legenda: DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica. Fonte: Adaptado de Francque et al. (2021).

Em 2020, a doença hepática gordurosa não-alcoólica foi redefinida nas diretrizes da Sociedade de Doenças do Fígado da Ásia-Pacífico como doença hepática gordurosa associada ao metabolismo ou em inglês Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)^{34,80}. A definição de MAFLD é baseada na presença de fígado gorduroso, avaliado por qualquer método, juntamente com uma das três condições: sobrepeso/obesidade, diabetes tipo 2 e disfunção metabólica³⁴. Todavia, ainda há um debate em andamento, entre os especialistas e as sociedades médicas dedicadas ao fígado, sobre a mudança na nomenclatura da doença hepática gordurosa não-alcoólica⁸⁰.

A DHGNA não apresenta manifestações clínicas específicas, dificultando o diagnóstico e o início do processo de intervenção nos estágios iniciais da enfermidade^{35,37}.

Segundo o Ministério da Saúde⁶⁴, exames de rotina, laboratoriais e de imagem são necessários para a detecção da doença nas fases iniciais. Acerca da suspeita da DHGNA, a recomendação é fazer um levantamento da história do paciente, incluindo biomarcadores sorológicos que combinam características clínicas, medidas antropométricas e métodos de imagem³⁵. Não obstante, mediante a identificação da alteração, deve-se estabelecer o diagnóstico diferencial com outras hepatites ou doenças autoimunes e genéticas, ou até mesmo pelo uso de drogas ou álcool, visto que a doença não apresenta um quadro clínico característico³⁷. Ademais, pacientes com múltiplos fatores de risco metabólicos, pacientes diabéticos, parentes de primeiro grau de pacientes com cirrose por NASH, representam

populações com maior prevalência de fibrose avançada e, portanto, devem ser considerados nas estratégias de detecção de casos^{32,80}, pois o diagnóstico preciso da fibrose e da atividade inflamatória hepática é de extrema importância para determinar o estágio da doença, prognóstico e o melhor tratamento para o paciente^{15,25,26}.

De acordo com o guia da Associação Européia para estudo do fígado¹⁵, os Testes Não Invasivos (NITs) utilizados na avaliação da doença hepática crônica, podem ser classificados em:

- a) exames de sangue (marcadores séricos de fibrose);
- b) métodos de avaliação das propriedades físicas do tecido hepático (por exemplo, rigidez hepática; atenuação);
- c) métodos de imagem que avaliam a anatomia do fígado e outros órgãos abdominais.

Os testes não invasivos de fibrose hepática fornecem sensibilidade aceitável para o achado de fibrose hepática avançada em populações de risco¹⁵. Diante disso, uma estratégia usando um exame de sangue simples, fácil de obter e barato, como procedimento de primeira linha, seguido, se positivo, por um teste confirmatório de segunda linha (elastografia ou exame de sangue especializado) parece ser uma estratégia apropriada^{16,93}. Além disso, recomenda-se enfatizar que os NITs, biópsia hepática e perspicácia clínica devem ser integrados para alcançar diagnósticos corretos e estratificação de risco em doenças crônicas do fígado¹⁵.

Segundo o guia mais recente da AASLD⁸⁰, o objetivo é identificar os pacientes que não apresentam fibrose avançada e que devem permanecer em acompanhamento na atenção básica, para isso, preconiza-se o uso de testes de alto valor preditivo negativo e baixo custo. Considerando, a utilização de métodos não invasivos que permitam verificar a presença de esteatose hepática e fibrose no fígado, evitando submeter os pacientes aos riscos da biópsia hepática^{15,80}.

Portante, houve a necessidade da utilização de métodos de imagens não invasivos para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento da DHGNA. Dentre eles, podemos citar: a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a elastografia hepática transitória por ultrassonografia⁷⁴.

A elastografia hepática transitória por ultrassonografia (FibroScan®) é uma técnica que utiliza ondas elásticas de cisalhamento (50Hz) e ultrassom de baixa frequência propagando-se através da pele e do tecido subcutâneo até o fígado^{73,74}, baseando-se nas medidas de rigidez do fígado, usando elastografia transitória controlada por vibração e no

parâmetro de atenuação controlada (CAP), que é um método para avaliar a esteatose hepática de forma quantitativa. O FibroScan® tem sido amplamente utilizado pelos hepatologistas por ser um método não invasivo, de fácil utilização à beira do leito e preciso para determinar o nível de esteatose e fibrose em pacientes com DHGNA^{15,57}. No entanto, ainda se discute bastante os valores de ponto de corte do CAP, tanto para o diagnóstico de esteatose como para sua gradação, em leve, moderada e acentuada^{15,48,57}.

Ademais, entre os exames de imagem, destaca-se a ultrassonografia (US) no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com doença hepática⁸⁶ devido ao seu baixo custo e de fácil acesso, porém não é sensível na detecção de esteatose leve⁷⁴. Segundo um estudo de revisão sistemática recente, a ultrassonografia é capaz de detectar aproximadamente 90% dos casos de esteatose em obesos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², 65% dos casos de pacientes com excesso de peso IMC 25,0-29,9 kg/m², e 25% dos pacientes com IMC considerado normal 20,0-24,9 kg/m²⁷⁵.

A TC também não é sensível para detecção de esteatose leve e expõe o paciente a radiação, não sendo um bom método para seguimento⁴³.

A Ressonância Magnética, exame de imagem ideal para a detecção da esteatose hepática, tem alta reprodutibilidade com as técnicas de quantificação de gordura multieco e pela espectroscopia de prótons, porém é de acesso limitado devido seu custo elevado⁷⁵. A elastografia por RM apresenta a vantagem de avaliar uma área maior de parênquima hepático, pois a fibrose tem distribuição heterogênea e a medida da dureza hepática pode sofrer variações que seriam mais bem avaliadas pela elastografia por RM^{57,86}.

Já, o índice de fígado gorduroso (FLI) é um método que pode ser utilizado como marcador para DHGNA, ele se baseia na circunferência abdominal (CA), IMC, triglicerídeos (TG) e a gamma-glutamyl-transferase (GGT) para a predição de esteatose⁴⁵. Em um estudo recente, com 785 indivíduos participantes, mostrou que FLI pode ser usado como ferramenta simples e econômica para triagem de DHGNA⁴⁵.

Não obstante, o Fibrosis-4 (FIB-4) também foi validado como método de baixo custo para diagnóstico de fibrose, devido sua relação entre plaquetas e a enzima aspartato aminotransferase (AST), demonstrando de modo efetivo a presença de fibrose hepática^{6,43}. Determinam-se a pontuação do FIB-4 através da fórmula $\text{FIB-4} = \text{idade (em anos)} \times \text{AST (U/L)} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \text{alanina aminotransferase (ALT) (U/L)}$, e, seus pontos de corte são $\leq 1,3$ para baixo risco de fibrose e $\geq 2,67$ para alta probabilidade de fibrose avançada⁴³.

Outrossim, o “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS) é um dos exames não invasivos mais utilizado na avaliação de fibrose em pacientes com DHGNA. Sua

formula inclui dados de idade, se é diabético ou hiperglicêmico, o IMC, plaquetas, albumina, AST e ALT do paciente¹⁵. Para calcular o NFS, deve-se utilizar a fórmula $NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{idade (em anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{intolerância à lactose ou diabetes (sim} = 1, \text{ não} = 0) + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dL)}$, neste caso os pontos de corte são $<-1,455$ sem fibrose ou fibrose moderada e $>0,676$ fibrose severa ou cirrose¹⁵.

O FIB-4 e o NFS são testes utilizados e melhor validados, para a detecção de fibrose avançada em pacientes com DHGNA⁹³.

As alterações nos níveis (ALT) e (AST) aminotransferase de leve a moderado são, frequentemente, presentes nos pacientes com DHGNA e estão relacionados com inflamação e/ou fibrose hepática⁹², mas somente estes dados não são conclusivos para o diagnóstico da doença e de seu estágio⁷⁹.

Contudo, a biópsia hepática ainda é o padrão-ouro para definir e estadiar a DHGNA, mesmo apresentando custo elevado, limitações da técnica e interpretação subjetiva associada a riscos ao paciente durante o procedimento^{79,92,93}.

Em suma, o diagnóstico acurado e precoce do acometimento hepático é desejável para proporcionar melhor resposta terapêutica dos pacientes em todas as fases da doença.

2. ASSOCIAÇÃO DA DHGNA COM MARCADORES CLÍNICOS E EXERCÍCIO FÍSICO

A resistência à insulina, que tem papel central no desenvolvimento da DHGNA^{36,54}, corresponde a uma anomalia relacionada ao metabolismo e se faz presente, principalmente, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, diabetes tipo 1 descontrolado e cetoacidose diabética^{4,36}. Em situações específicas, em que o indivíduo não é diabético, a ocorrência da resistência à insulina, pode estar acompanhada de diferentes alterações metabólicas e cardiovasculares²², como a síndrome metabólica, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade.

Evidencia-se, que uma das consequências da resistência à insulina é a ocorrência da esteatose hepática^{4,82}. Em síntese, o tecido adiposo, muscular e hepático perde a capacidade de metabolizar a glicose e os ácidos graxos e a resistência é exacerbada pela obesidade, baixa massa muscular esquelética e ingestão de gorduras saturadas^{1,4,82}. Nota-se, que a prática esportiva, por agir através de mecanismos intracelulares distintos, pode constituir-se em uma

ferramenta fundamental para a melhora da sinalização da insulina em organismos saudáveis ou que apresentam resistência à insulina^{53,54}.

Uma opção simples, para avaliar a sensibilidade à insulina é a dosagem da insulina em jejum³⁶. No caso de pacientes que apresentam resistência à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum se encontram elevadas e se correlacionam com a intensidade da resistência à insulina que é determinada pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, recebendo a alcunha de padrão-ouro para avaliação da resistência à insulina³⁸. Além disso, existem outros métodos para avaliar a resistência à insulina, como o método Homeostatic Model Assessment (HOMA), que corresponde a uma alternativa bastante simples e de baixo custo, mostrando boa correlação com o padrão-ouro^{38,46}. É viável, por meio dele, extrair dois índices (HOMA-IR e HOMA-BETA), os quais tem o intuito de traduzir a sensibilidade à insulina e a capacidade secretória da célula beta, ou seja, a resistência à insulina e a função de célula beta^{4,41,55}.

Segundo o ensaio clínico randomizado realizado por Medrano M. et al⁶¹, os exercícios resistidos foram associados a resultados positivos na resistência à insulina, portanto, é possível dizer que os exercícios físicos, orientados e planejados, podem ser aliados importantes na redução de gordura hepática de origem não-alcoólica e na sensibilidade à insulina⁶¹. Em concordância com essa afirmação, Kuk & Lee et al.⁵¹, em seu ECR, observaram que o treino de força e aeróbico, as mudanças no peso corporal, ACR (aptidão cardiorrespiratória), a gordura visceral e a gordura do fígado foram correlacionadas com as mudanças na sensibilidade à insulina em 104 adolescentes com obesidade.

Por conseguinte, deve-se encorajar o esforço e conscientização de diferentes populações a aceitarem um estilo de vida ativo, especialmente pacientes obesos diabéticos com DHGNA^{25,26}.

Em relação a resistência à insulina e as enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), pode-se afirmar que existe associação entre elas e os graus de esteatose hepática diagnosticados pelos métodos não invasivos⁴⁶, da mesma forma, o fígado e as enzimas hepáticas estão associadas a resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2 com DHGNA⁴⁸.

As alterações bioquímicas podem ser consideradas indicadores da DHGNA, pois valores elevados das enzimas ALT e AST estão relacionados com inflamação e/ou fibrose hepática²⁹. Enzimas hepáticas elevadas, mesmo em concentrações consideradas dentro dos níveis normais, são preditores independentes de diabetes incidente e doença hepática

gordurosa não-alcoólica (DHGNA)⁸². Concentrações elevadas de enzimas hepáticas circulantes também estão associadas a síndrome metabólica e mortalidade^{29,83}.

De fato, a alanina aminotransferase é considerada um marcador de infiltração no fígado gorduroso²⁷. Estas alterações nos níveis das aminotransferase de leve a moderado são frequentemente presentes nos casos da DHGNA, mas somente estes dados não são conclusivos para o diagnóstico da doença e de seu estágio²⁹. A interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), supostamente, auxiliam a progressão da DHGNA por sua finalidade pró-inflamatória⁹². O aumento destas citocinas acrescidas do aumento da liberação de ácidos graxos e redução de adiponectinas proporcionam uma facilitação no desenvolvimento de RI, obesidade e a da DHGNA⁸².

Um estudo transversal recente, composto por 98 indivíduos, apresentou fortes indícios de que a obesidade (IMC elevado), a falta de atividade física, o menor consumo de frutas e vegetais, juntamente com uma dieta rica em carboidratos e gorduras, desempenham um papel vital no desenvolvimento da esteatose hepática em indivíduos com DHGNA⁹⁰.

Existem evidências que o início do acúmulo de gordura no fígado esta associado ao desequilíbrio energético^{36,47}, e acredita-se que diferentes vias metabólicas e moleculares estão envolvidas na redução da gordura hepática através da atividade física⁵⁶.

Por conseguinte, praticar atividades físicas, viabiliza alterações no metabolismo do fígado e reduz os níveis de VLDL^{30,47}, triglicérides e colesterol ruim (LDL), aumentando os níveis de colesterol bom (HDL)³¹, além da importância que o exercício físico apresenta na associação entre a DHGNA e à morbidade²⁸. Para Zhang et al.³³, os exercícios vigorosos e moderados são igualmente eficazes na redução do conteúdo de triglicerídeos intra-hepáticos em pacientes com DHGNA.

Por sua vez, Brouwers et al.¹⁸ em seu ECR, constataram que a atividade física reduziu o teor de lipídios intra-hepáticos em indivíduos adultos que apresentam fígado gorduroso de origem não-alcoólica¹⁸. De igual forma, o ECR elaborado por Shaunak et al.⁸³, verificou que a adição de exercícios a uma intervenção no estilo de vida pode aumentar as taxas de resposta para gordura hepática e adiposidade em crianças com DHGNA⁸³.

Além disso, no estudo transversal produzido por Argo et al.⁹, foi identificado que o descondicionamento aeróbico estava presente nos sujeitos diagnosticados com esteato-hepatite não-alcoólica e que houve melhora em relação à DHGNA a partir dos exercícios físicos. Conforme Zhang et al.³³, os exercícios vigorosos e moderados foram igualmente eficazes na redução do conteúdo de triglicerídeos intra-hepáticos em pacientes com DHGNA.

Ademais, o efeito do exercício resistido ou aeróbico na melhora do conteúdo de gordura do fígado foi observado mesmo em pacientes que não alcançaram a perda de peso, sugerindo, portanto, que tanto o treino aeróbico quanto o treino de força, reduzem efetivamente a esteatose hepática e o risco cardiovascular associado à DHGNA⁵³. Essa afirmação, corrobora com o ensaio clínico randomizado realizado por Balducci et al.¹³, onde os níveis de enzima não mudaram, enquanto os índices de fígado gorduroso e de adiposidade visceral diminuíram significativamente nos grupos de exercícios, e não no grupo controle.

É possível sugerir que atividade física, especialmente a anaeróbia, pode desempenhar um papel protetor na DHGNA²¹, visto que, o treino de força é inversamente associado à DHGNA e essa associação permanece significativa após ajustes de múltiplos vieses, incluindo índice de massa corporal (IMC), fatores nutricionais, dentre outros²⁸. Portanto, dada a importância da associação entre a força muscular e o desenvolvimento da DHGNA, é fundamental estabelecer e analisar a influência de fatores que possam melhorar a força muscular em pacientes com DHGNA²⁸.

Um estudo de coorte de base populacional nacional, com 7.083 participantes, observou-se que a baixa força muscular prediz mortalidade em homens e mulheres com DHGNA²⁸, de igual modo, Caporrino et al.²⁰ relataram que a baixa força de preensão palmar prediz mortalidade²⁰.

Outrossim, um ECR composto por 1.897 homens com idade ≥ 50 anos e 2.206 mulheres na pós-menopausa, verificou-se que, quanto mais alto o índice de esteatose hepática, uma característica clínica de pacientes com DHGNA, menor é a força muscular em ambos os gêneros⁵⁵. Sendo assim, a associação entre a DHGNA e a força muscular sugere relevância³⁹.

Não obstante, uma revisão sistemática com meta-análise, formada por 2.652 participantes, constatou que o treino de força foi associado à melhora do indicador de MAFLD, incluindo conteúdo de gordura hepática, triglicerídeos plasmáticos, glicemia de jejum, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial diastólica e HOMA-IR²³. Da mesma forma, que ao comparar os efeitos do exercício aeróbico e do exercício resistido, concluiu que o exercício resistido é mais eficaz do que o exercício aeróbico na melhora do conteúdo de gordura hepática e triglicerídeos plasmáticos em pacientes com esteatose hepática e síndrome metabólica²³.

Embora vários medicamentos estejam em desenvolvimento, sabemos que o estilo de vida saudável e exercícios regulares são estratégias comprovadas e servem como base de tratamento para pacientes com DHGNA^{80,87,88}.

O tratamento não farmacológico (dieta e exercícios físicos) deve ser individualizado, considerando as limitações físicas dos indivíduos acometidos pela DHGNA e a necessidade de aporte calórico adequado¹⁴, assim como, a sustentabilidade da intervenção é a chave para o sucesso¹². Essa afirmação vai ao encontro do ECR realizado por Lee et al.⁵², onde indivíduos obesos foram randomizados em um grupo de treino força e outro grupo de treino aróbico, ao final das interveções, os participantes do grupo de treio de força completaram 100% da interveção e relataram entusiasmo ao realizar os exercícios aos quais foram submetidos, diferente dos participantes do grupo de treino aeróbico, os quais acharam chatos os exercícios propostos e nem todos os indivíduos completaram a intervenção⁵².

Portanto, há evidências do impacto da atividade física na DHGNA, sugerindo que o treino de força pode ser um mecanismo terapêutico eficaz para o tratamento de indivíduos acometidos pela DHGNA.

3. JUSTIFICATIVA

A prevalência global de DHGNA está em crescente ascensão¹⁴, sendo a atividade física considerada uma terapia de primeira linha para pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica⁶⁸. Além disso, os programas de treino de força apresentam uma maior aceitabilidade entre pacientes com DHGNA, dado pela praticidade em realizar a atividade física resistida em qualquer lugar ou por apresentarem um nível baixo de aptidão cardiorespiratória^{3, 10}.

A perda de força muscular predispõe os adultos a um risco aumentado de limitações funcionais e mortalidade³⁹. Essa afirmação se correlaciona com a revisão sistemática realizada por Han et al.⁹⁹, que constatou um risco aumentado da DHGNA entre pessoas com baixa força de preensão palmar, assim como, a baixa massa muscular esquelética contribui para o risco de desenvolver DHGNA e fibrose avançada⁴⁹.

Estudos recentes mostraram que o treino de força, sem uma dieta para perda de peso concomitante, melhorou significativamente a sensibilidade à insulina, a glicemia de jejum e diminuiu a gordura abdominal^{7, 8, 10}.

As revisões sistemáticas¹⁰⁰⁻¹⁰⁹ recentes, concentram-se em avaliar os efeitos do treino aeróbico isolado ou associados à outros tipos de treinamento em indivíduos diagnosticados com DHGNA, deixando de focar, nos resultados gerados pela intervenção de treino de força nesses indivíduos.

Diante disso, o presente trabalho justifica-se com intuito de colaborar com evidências relacionadas ao efeito do treino de força nos marcadores clínicos em pacientes com DHGNA e assim, auxiliar na melhor conduta clínica e manejo desse paciente.

4. OBJETIVO

Analisar o efeito do treino de força nos marcadores clínicos de pacientes diagnosticados com DHGNA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Soliman GS. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14918. doi: 10.1097/MD.00000000000014918
2. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Med*. 2005;22:1129-33.
3. Albuquerque CV, Maschio JP, Gruber CR, Souza RM, Hernandez S. Efeito agudo de diferentes formas de aquecimento sobre a força muscular. *Fisioterapia em Movimento*. 2011;24(2):221-9. doi: 10.1590/S0103-51502011000200003
4. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1547-1549. doi:10.2337/dc09-0267.
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346: 1221-31.
6. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, Wong VWS, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology* 2019;70:1521–30. <https://doi.org/10.1002/hep.30842>.
7. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2018;13:321–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043617>.
8. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. 2018;38(Suppl 1):47-51. <http://doi.org/10.1111/liv.13643>
9. Argo CK, Stine JG, Henry ZH, Lackner C, Patrie JT, Weltman AL, et al. Physical deconditioning is the common denominator in both obese and overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):290-299. doi: 10.1111/apt.14803.
10. Asghari, S., Rezaei, M., Rafrat, M., Taghizadeh, M., Asghari-Jafarabadi, M., & Ebadi, M. (2022). Effects of Calorie Restricted Diet on Oxidative/Antioxidative Status Biomarkers

- and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, 14(12), 2509. <https://doi.org/10.3390/nu14122509>.
11. Naimimohasses, S., O'Gorman, P., Wright, C., Ni Fhloinn, D., Holden, D., Conlon, N., Monaghan, A., Kennedy, M., Gormley, J., Beddy, P., Finn, S. P., Lysaght, J., O'Sullivan, J., Dunne, M. R., Norris, S., & Moore, J. B. (2022). Differential Effects of Dietary versus Exercise Intervention on Intrahepatic MAIT Cells and Histological Features of NAFLD. *Nutrients*, 14(11), 2198. <https://doi.org/10.3390/nu14112198>.
 12. Bradford V, Dillon J, Miller M. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepat Med*. 2013;6:1-10. Published 2013 Dec 11. doi:10.2147/HMER.S34472.
 13. Balducci S, Cardelli P, Pugliese L, D'Errico V, Haxhi J, Alessi E, et al. Volume-dependent effect of supervised exercise training on fatty liver and visceral adiposity index in subjects with type 2 diabetes The Italian Diabetes Exercise Study (IDES). *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(2):355-63. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.033
 14. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14185-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14185
 15. Berzigotti, AnnalisaTsochatzis, EmmanouilBoursier, Jerome et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, Volume 75, Issue 3, 659 – 689.
 16. Boursier, Jerome et al. Case-finding strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports*, Volume 3, Issue 2, 100219.
 17. Fu, L., Zhang, W., Ao, Y., Zheng, Z., & Hu, H. (2022). Efficacy of aerobic and resistance exercises in improving visceral adipose in patients with non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 60(11), 1644–1658. <https://doi.org/10.1055/a-1742-4257>.
 18. Brouwers B, Schrauwen-Hinderling VB, Jelenik T, Gemmink A, Sparks LM, Havekes B, et al. Exercise training reduces intrahepatic lipid content in people with and people

- without nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(2):E165-E173. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2017
19. Budziareck MB, Duarte RRP, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr.* 2008;27(3):357-62.
 20. Caporrino FA, Faloppa F, Santos JBG, Réssio C, Soares FHC, Nakachima LR, et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar. *RevBrasOrtopTraumatol.* 1998;33(2):150-5.
 21. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in non-alcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology.* 2008;48:1791-8.
 22. Carvalheira J, Saad M. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia/não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2): 360-7.
 23. Chai, X. N., Zhou, B. Q., Ning, N., Pan, T., Xu, F., He, S. H., Chen, N. N., & Sun, M. (2023). Effects of lifestyle intervention on adults with metabolic associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1081096. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1081096>.
 24. Smart N. A., King N., McFarlane J. R., Graham P. L., Dieberg G.. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Sports Med.* 2018. 52, 834–843. 10.1136/bjsports-2016-096197.
 25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
 26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762

27. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict NAFLD. *Clin Chem* 53: 686–692, 2007 [PubMed] [Google Scholar]
28. Charatcharoenwitthaya, P., Karaketklang, K., & Aekplakorn, W. (2022). Muscle strength, but not body mass index, is associated with mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(5), 2393–2404. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13001>.
29. Chaves GV, Souza DS, Pereira SE, Saboya CJ, Peres WAF. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(3): 288-93.
30. Cruz JF, Rezende KF, Silva PM, Cruz MA, Santana DS, Oliveira CC, et al. Relação entre a esteatose hepática não alcoólica e as alterações dos componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina. *RevSocBras Clin Med. Rev Soc Bras Clin Med*. 2016;14(2):79-83.
31. Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homoeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):93-104. doi: 10.1042/CS20150447
32. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*. 2019;8(8):845. doi: 10.3390/cells8080845
33. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1074-82. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.320.
34. Eslam M et al. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7):1999-2014.
35. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO).

- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Published: April 06, 2016. *J.Hepatol.* 2016; 64 :1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
36. Ford E, Schulze M, Bergmann M, Thamer C, Joost H, Boeing H. Liver enzymes and incident diabetes. *Diabetes Care* 31: 1138–1143, 2008 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
 37. Francque, S. M., Marchesini, G., Kautz, A., Walmsley, M., Dorner, R., Lazarus, J. V., Zelber-Sagi, S., Hallsworth, K., Busetto, L., Frühbeck, G., Dicker, D., Woodward, E., Korenjak, M., Willemse, J., Koek, G. H., Vinker, S., Ungan, M., Mendive, J. M., & Lionis, C. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(5), 100322. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>.
 38. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *ArqBrasEndocrinolMetab.* 2006;50(2):208-15.
 39. Gonzalez A, Valero-Breton M, Huerta-Salgado C, Achiardi O, Simon F, Cabello-Verrugio C. Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol.* 2021;31(1):9630. doi:10.4081/ejtm.2021.9630
 40. GRADEpro GDT: Ferramenta de Desenvolvimento de Diretrizes GRADEpro [Software]. Universidade McMaster e Evidence Prime, 2022. Disponível em [gradepro.org](https://www.gradepro.org).
 41. Grobbee, E. J., de Jong, V. D., Schrieks, I. C., Tushuizen, M. E., Holleboom, A. G., Tardif, J. C., Lincoff, A. M., Schwartz, G. G., Castro Cabezas, M., & Grobbee, D. E. (2022). Improvement of non-invasive tests of liver steatosis and fibrosis as indicators for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients with elevated cardiovascular risk profile using the PPAR- α/γ agonist aleglitazar. *PloSone*, 17(11), e0277706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277706>.
 42. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). Cochrane, 2021 [acesso em 2022 Abr 12]. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook

43. Hu KC, Wang HY, Liu SC, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: Updates in noninvasive diagnosis and correlation with cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7718–29.
44. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal medicine journal*. 2020;50(9):1038-47. doi: 10.1111/imj.14709
45. Huang X, *et al.* Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (40): e1682.
46. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, *et al.* Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:662-7.
47. Kim HY, Choi JY, Park YM. Relative skeletal muscle mass and non-alcoholic fatty liver disease: from association to causation. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(5):509-511. doi:10.21037/hbsn.2019.04.13.
48. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, Way KL, O'Connor HT, Sainsbury A, *et al.* Effect of resistance training on liver fat and visceral adiposity in adults with obesity: a randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2017;47:622-31.
49. Kim JA, Choi KM. Sarcopenia and fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2019;3:674-87. doi: 10.1007/s12072-019-09996-7
50. Kuk JL, Lee S. Assessing the utility of cardiorespiratory fitness, visceral fat, and liver fat in predicting changes in insulin sensitivity beyond simple changes in body weight after exercise training in adolescents. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021;46(1):55-62. doi: 10.1139/apnm-2020-0284
51. Lee I, Cho J, Park J, Kang H. Association of hand-grip strength and non-alcoholic fatty liver disease index in older adults. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2018;22(4):62-8. doi: 10.20463/jenb.2018.0031
52. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and

- insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012;61(11):2787-95. doi: 10.2337/db12-0214
53. Lee S, Pooni R, Arslanian S, Han M, Kuk JL. Separate and combined relationships for cardiorespiratory fitness and muscular strength with visceral fat and insulin sensitivity in adolescents with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021;46(8):945-951. doi: 10.1139/apnm-2020-0681
 54. Leite, NC. Sensibilizadores de Insulina. In: Sociedade Brasileira de Hepatologia. Monotemático Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Atha Comunicação e Editora; 2020.
 55. Liu WY, Lu DJ, Du XM, Sun JQ, Ge J, Wang RW, et al. Effect of aerobic exercise and low carbohydrate diet on pre-diabetic non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women and middle aged men the role of gut microbiota composition: study protocol for the AELC randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2014;14:48. doi: 10.1186/1471-2458-14-48
 56. Liu, S. Y., Wong, V. W., Wong, S. K., Wong, G. L., Lai, C. M., Lam, C. C., Shu, S. S., Chan, H. L., & Ng, E. K. A prospective 5-year study on the use of transient elastography to monitor the improvement of non-alcoholic fatty liver disease following bariatric surgery. *Scientificreports*. 2021. 11(1), 5416. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83782-0>
 57. Loomba, R., & Adams, L. A. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2019. 70(6), 1885–1888. <https://doi.org/10.1002/hep.30946>.
 58. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1769-77. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066
 59. Machado, M. V., & Cortez-Pinto, H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World journal of gastroenterology*. 2014. 20(36), 12956–12980. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12956>
 60. Martins, JA; Martins, FC; Luiz, GCW. A relevância do tratamento fisioterapêutico em idosos com Sarcopenia. 2017. <http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/557>

61. Medrano M, Arenaza L, Migueles JH, Rodríguez-Vigil B, Ruiz JR, Labayen I. Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity: EFIGRO randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):215-223. doi: 10.1111/pedi.12949
62. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330
63. Ministério Da Saúde. Esteatose hepática. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/esteatose-hepatica> . Acesso em: 19 nov. 2021.
64. Monteiro PA, Antunes BMM, Silveira LS, Fernandes RA, Freitas Jr IF. Efeito de um protocolo de treinamento concorrente sobre fatores de risco para o acúmulo de gordura hepática de adolescentes obesos. *Medicina*. 2013;46(1):17-23. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/62375/65176>.
65. Munhoz MP, Serra TF, Anjos JC. Esteatose hepática gordurosa não alcoólica: efeitos da terapia nutricional e prática regular de exercícios físicos como tratamento não medicamentoso. *Revista Saúde UniToledo*. 2020;4(1): 28-44.
66. Neto, Benedito Rodrigues Da Silva. Práticas Preventivas e Práticas Curativas na Medicina. 1. ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2021. v. 4. 229p.
67. Norman K, Schütz T, Kemps M, Lübke HJ, Lochs H, Pirlich M. The subjective global assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr*. 2005;24(1):143-50.
68. Nouredin, M., Vipani, A., Bresee, C., Todo, T., Kim, I. K., Alkhouri, N., Setiawan, V. W., Tran, T., Ayoub, W. S., Lu, S. C., Klein, A. S., Sundaram, V., & Nissen, N. N. (2018). NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *The American journal of gastroenterology*, 113(11), 1649–1659. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0088-6> .

69. Oliveira CPMS, Couto CA. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Esteato-Hepatite Não Alcoólica. In: Mattos AA, Dantas-Corrêa EB, editores. Tratado de Hepatologia. Editora Rubio; 2010.
70. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;10:89. doi:10.1371/journal.pmed.1003583.
71. Pan American Health Organization. Regional strategy and action plan for an integrated approach to the prevention and control of chronic diseases. Washington: PAHO; 2007.
72. Parente DB, Oliveira Neto JA, Araújo ALE, et al. Fat-containing liver lesions: a pictorial essay. *Radiol Bras*. 2018;51:52–7.
73. Parente, DB. Imaging methods in the assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Radiologiabrasileira*, [Internet]. 2020, Abr. 53(2): IX–X. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e3>.
74. Parise, ER. Imaging methods and noninvasive tests in the diagnosis of NAFLD. In: Brazilian Society of Hepatology. Nonalcoholic fatty liver disease. 2019. p. 10. https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf
75. Parque Seong-Won, A-Lum Han. Validation of Fatty Liver Index as a Marker for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Health Promot* 2021;21(2):56-62. <https://doi.org/10.15384/kjhp.2021.21.2.56>.
76. Prenner S, Rinella ME. Moderate Exercise for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1083–1084. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3221
77. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13. doi:10.1097/TP.0000000000002480.
78. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Kowdley K, Charlton M, Tetri B, et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(4):219-27.

79. Rinella, Mary E.1; Neuschwander-Tetri, Brent A.2; Siddiqui, Mohammad Shadab3; Abdelmalek, Manal F.4; Caldwell, Stephen5; Barb, Diana6; Kleiner, David E.7; Loomba, Rohit8. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. March 17, 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
80. Sanyal, A. J., Harrison, S. A., Ratziu, V., Abdelmalek, M. F., Diehl, A. M., Caldwell, S., Shiffman, M. L., Aguilar Schall, R., Jia, C., McColgan, B., Djedjos, C. S., McHutchison, J. G., Subramanian, G. M., Myers, R. P., Younossi, Z., Muir, A. J., Afdhal, N. H., Bosch, J., & Goodman, Z. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2019. 70(6), 1913–1927. <https://doi.org/10.1002/hep.30664>.
81. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Stanley A, Forrest E, MacFarlane P, Packard C, Cobbe S, Shepard J. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and CRP in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 53: 2855–2860, 2004 [PubMed] [Google Scholar] E
82. Schindhelm R, Diamant M, Dekker J, Tushuizen M, Teerlink T, Heine R. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 437–443, 2006 [PubMed] [Google Scholar]
83. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, Afolabi P, Faust SN, Davies JH. Non-alcoholic fatty liver disease and child hood obesity. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):3-8.
84. Silva DG, Brito JS, Rodrigues BFB, Afonso DM, Amato AA. Nonalcoholic fatty liver disease: update on the pathophysiology. *Brasilia Med*. 2015;52(3-4):108-115.
85. Silva LCM, Oliveira JT, Tochetto S, Oliveira CPMS, Sigrist R, Chammas MC. Analysis of ultrasound elastography in patients with hepatic steatosis. *Brazilian Radiology*. 2020;53(1):47-55. doi:10.1590/0100-3984.2019.0028
86. Silva, MBB; Tustumi, F; Dantas, ACB; Miranda, BCJ; Pajecki, D; De-Cleva, R; Santo, MA; Nahas, SC. Obesity and severe steatosis: the importance of biochemical exams and scores. *ABCD arq. bras. cir. dig* ; 34(4): e1626, 2021. LILACS | ID: biblio-1360002.

87. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–50.
88. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
89. Tahir F, Majid Z, Majid B, Ahmed J, Zaman A, Tariq M, et al. Anthropometric Measurements and Lifestyle Characteristics of Individuals with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2020;12(2):e7016.
90. Tovo, C. V., Fernandes, S. A., Buss, C., & de Mattos, A. A. (2017). Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: Is there a relationship? A systematic review. *World journal of hepatology*, 9(6), 326–332. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.326>.
91. Vento S, Nobili V. Aminotransferases as predictors of mortality. *Lancet* 371: 1822–1823, 2008 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
92. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1970-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.058
93. Wijarnpreecha, K., Panjawatanan, P., Thongprayoon, C., Jaruvongvanich, V., & Ungprasert, P. (2018). Sarcopenia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 24(1), 12–17. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_237_17
94. Young S et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020; 4 (7): 953-972.
95. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2018;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431

96. Younossi ZM, Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. Janeiro de 2019;103(1):22. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
97. Younossi, Z. M., Tampi, R., Priyadarshini, M., Nader, F., Younossi, I. M., & Racila, A. Burden of Illness and Economic Model for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Hepatology*. 2019.69(2), 564–572. <https://doi.org/10.1002/hep.30254> .
98. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–50.
99. Han L, Fu S, Li J, Liu D, Tan Y. Association between grip strength and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 26;9:988566. doi: 10.3389/fmed.2022.988566. PMID: 36091710; PMCID: PMC9458919.
100. Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of Different Exercise Methods on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 21;18(6):3242. doi: 10.3390/ijerph18063242. PMID: 33801028; PMCID: PMC8004001.
101. Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, Chase TJG, Freeman SC, Cooper NJ, Sutton AJ, Fritche D, Milne EJ, Wright K, Pavlov CS, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 11;6(6):CD013156. doi: 10.1002/14651858.CD013156.pub2. PMID: 34114650; PMCID: PMC8193812.
102. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Feb 17;17(2):e0263931. doi: 10.1371/journal.pone.0263931. PMID: 35176096; PMCID: PMC8853532.
103. Wang X, Jin X, Li H, Zhang X, Chen X, Lu K, Chu C. Effects of various interventions on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 29;14:1180016. doi: 10.3389/fphar.2023.1180016. PMID: 37063273; PMCID: PMC10090390.

104. Babu AF, Csader S, Lok J, Gómez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, Schwab U. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 8;13(9):3135. doi: 10.3390/nu13093135. PMID: 34579012; PMCID: PMC8466505.
105. Chen G, Banini B, Do A, Lim JK. The independent effect of exercise on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S319-S332. doi: 10.3350/cmh.2022.0366. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36517000; PMCID: PMC10029942.
106. Zhou BJ, Huang G, Wang W, Zhu LH, Deng YX, He YY, Ma FH. Intervention effects of four exercise modalities on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec;25(24):7687-7697. doi: 10.26355/eurev_202112_27615. PMID: 34982430.
107. Fu L, Zhang W, Ao Y, Zheng Z, Hu H. Efficacy of aerobic and resistance exercises in improving visceral adipose in patients with non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Gastroenterol*. 2022 Nov;60(11):1644-1658. doi: 10.1055/a-1742-4257. Epub 2022 May 30. PMID: 35636454; PMCID: PMC9661875.
108. Houttu V, Bouts J, Vali Y, Daams J, Grefhorst A, Nieuwdorp M, Holleboom AG. Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 3;13:1032164. doi: 10.3389/fendo.2022.1032164. PMID: 36407307; PMCID: PMC9669057.
109. Hejazi K, Hackett D. Effect of Exercise on Liver Function and Insulin Resistance Markers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2023 Apr 20;12(8):3011. doi: 10.3390/jcm12083011. PMID: 37109347; PMCID: PMC10143548.
110. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66:1022–30.

10. ARTIGO ORIGINAL

O artigo será submetido para a revista “*Liver International*” após apreciação e considerações da banca examinadora.

Fator de impacto JCR-2021: 8.754

Qualis 2022 Área Medicina: A2

“O EFEITO DO TREINO DE FORÇA EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”

Autores:

Daniele Gorski Medeiros¹

Luis Fernando Ferreira¹

Luis Henrique Telles da Rosa²

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

² Departamento de fisioterapia. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente: Luis Henrique Telles da Rosa

Endereço: UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245 - Centro Histórico - 90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil. 55 (51) 3303-8700

Email: luisr@ufcspa.edu.br

RESUMO

Antecedentes e Objetivos: A DHGNA se tornou um problema de saúde pública. Um dos focos para tratamento da doença são os exercícios, sendo o treino de força uma modalidade de exercício viável para indivíduos sedentários com DHGNA, no entanto o efeito desse treino não é priorizado nos estudos. Diante disso, justificou-se a realização de uma revisão sistemática com objetivo de analisar o efeito do treino de força nos marcadores clínicos de indivíduos diagnosticados com DHGNA. **Métodos:** Pesquisamos nas bases de dados Medline (acessado pela PubMed), Lilacs, Embase, Cochrane, Scielo, Pedro, além de busca manual, no período de Janeiro/2011 a Dezembro/2022. Incluiu-se ensaios clínicos randomizados com indivíduos diagnosticados com DHGNA prévia, através de exame de imagem ou biópsia e que apresentavam grupos com intervenção de treino de força isolado. Os desfechos analisados foram: gordura hepática, resistência à insulina e as enzimas hepáticas dos participantes, ao final de cada intervenção. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos, totalizando 232 participantes adultos diagnosticados com DHGNA. A gordura hepática apresentou redução significativa na comparação dentro do mesmo grupo de treino de força e quando comparada com o grupo controle. Houve melhora da sensibilidade ou da resistência à insulina na comparação dentro do mesmo grupo de treino de força. **Conclusão:** O treino de força pode desempenhar um papel importante na redução da gordura hepática e auxiliar na melhora da sensibilidade e resistência à insulina em pacientes adultos diagnosticados com DHGNA, assim como, a prática do treino de força pode ser uma opção de fácil aceitação e constância para esses indivíduos.

Palavras-chave: DHGNA; Fígado Gorduroso; Força Muscular; Treinamento Resistido; Atividade Física; Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Background and Objectives: NAFLD has become a public health problem. Exercises are one of the focuses for the treatment of the disease, with resistance training being a viable exercise modality for sedentary individuals with NAFLD, however the effect of this training is not prioritized in the studies. Therefore, it was justified to carry out a systematic review in order to analyze the effect of resistance training on clinical markers of individuals diagnosed with NAFLD. **Methods:** We searched the databases Medline (accessed by PubMed), Lilacs, Embase, Cochrane Scielo, Pedr, in addition to manual search, from January/2011 to December/2022. The analyzed outcomes: liver fat, insulin resistance and liver enzymes of the participants at the end of each intervention. **Results:** Six studies were included, totaling 232 adult participants diagnosed with NAFLD. Liver fat showed a significant reduction in the comparison within the same resistance training group and when compared with the control group. There was improvement in insulin sensitivity or resistance when compared within the same resistance training group. **Conclusion:** Resistance training can play an important role in reducing liver fat and help improve insulin sensitivity and resistance in adult patients diagnosed with NAFLD, as well as, the practice of resistance training can be an easily accepted and consistent option for these patients.

Keywords: NAFLD; FATTY LIVER; MUSCLE STRENGTH, PHYSICAL ACTIVITY, RESISTANCE TRAINING.

Pontos - Chaves

- A modalidade de treino de força auxilia na redução da gordura hepática em adultos diagnosticados com doença hepática gordurosa não-alcoólica.
- O treino de força melhora a sensibilidade à insulina e reduz a resistência à insulina em adultos diagnosticados com doença hepática gordurosa não-alcoólica.
- A prática do treino de força é de fácil aceitação e constância para indivíduos com doença hepática gordurosa não-alcoólica.

INTRODUÇÃO

A DHGNA é multissistêmica[1] e apresenta um amplo espectro de doenças hepáticas que pode evoluir para a doença hepática terminal[2]. O estágio inicial da DHGNA é a esteatose simples, ou fígado gorduroso, caracterizada pelo acúmulo de ácidos graxos e triglicerídeos no fígado[3], podendo, facilmente, atingir estágios mais avançados, pois, ao acrescentar o estresse oxidativo e a produção excessiva de citocinas inflamatórias, teremos a progressão da esteatose simples para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), capaz de evoluir para fibrose e cirrose, e, em alguns casos, para carcinoma hepatocelular[2][3][4]. A DHGNA afeta um terço da população global[5][6] e, estima-se que, em 2040, mais da metade da população adulta terá DHGNA, sendo os maiores aumentos em mulheres fumantes e pessoas sem síndrome metabólica[7]. Por conseguinte, essa prevalência pode estar relacionada ao crescente número de indivíduos afetados pela obesidade e a síndrome metabólica (SM)[8], que são fatores de risco da DHGNA, assim como, a resistência à insulina, a falta de atividade física e fatores genéticos[9][17]. Até o momento, não há terapia medicamentosa eficaz aprovada por agência reguladora e a modificação do estilo de vida com mudanças na dieta e aumento da atividade física continua sendo à base do tratamento da DHGNA[9][10].

A perda de força muscular predispõe os adultos a um risco aumentado de limitações funcionais e mortalidade[19]. Essa afirmação se correlaciona com a revisão sistemática realizada por Han et al.[23], que constatou um risco aumentado da DHGNA entre pessoas com baixa força de preensão palmar, assim como, a baixa massa muscular esquelética contribui para o risco de desenvolver DHGNA e fibrose avançada[18]. Em um estudo de coorte de base populacional nacional com 7.083 participantes propôs, que a baixa força muscular prediz mortalidade em homens e mulheres com DHGNA[15], por conseguinte, a força muscular pode estar diretamente associada à DHGNA[16]. Segundo o estudo transversal realizado por Kim et al., quanto mais alto o índice de esteatose hepática, uma característica clínica de pacientes com DHGNA, menor é a força muscular em ambos os sexos[18].

As evidências científicas disponíveis relatam que a atividade física regular está associada à diminuição do risco de desenvolvimento da DHGNA[10][11], sugerindo que, o treinamento físico pode melhorar, acentuadamente, os parâmetros das enzimas hepáticas, lipídios no sangue e glicose[12][13], resistência à insulina e teor da gordura hepática[14]. Conforme o ECR elaborado por Jia et al., o treino de força, também conhecido como treinamento resistido, é relativamente seguro e pode ajudar na prevenção da progressão da DHGNA[14]. De acordo com Park et al.[19], em seu estudo de coorte, o treino de força muscular $\geq$ duas vezes por semana apresentou menor risco de DHGNA e, segundo ECR realizado por Dianatinasab et al. [21], houve uma redução significativa na glicemia de jejum, no modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e nos triglicerídeos, após a intervenção de treino de força em mulheres com sobrepeso e com síndrome metabólica, os quais esses são fatores de risco associados à DHGNA.

Entretanto, as recentes revisões sistemáticas [11][12][20][22][24][35], concentram-se em avaliar os efeitos do treino aeróbico isolado ou associados à outros tipos de treinamento em indivíduos diagnosticados com DHGNA, deixando de focar nos resultados gerados pela intervenção de treino de força isolado nesses indivíduos.

Diante da relação relevante entre a DHGNA e a força muscular e a escassez de revisões sistemáticas com foco em treino de força nos indivíduos com DHGNA, justificou-se a elaboração de uma revisão sistemática com o objetivo analisar o efeito do treino de força nos marcadores clínicos em pacientes diagnosticados com DHGNA, tendo como intuito colaborar com evidências relacionadas ao tema e assim, auxiliar o profissional da saúde na escolha da melhor conduta para o paciente com DHGNA.

Materiais e métodos

Fonte de dados e palavras-chaves

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura, elaborada conforme o Handbook Cochrane para Revisão Sistemática [25], formatada de acordo com o PRISMA Statement[26] e com o registro no PROSPERO Nº CRD4202236638[27]. Esse estudo foi conduzido por dois pesquisadores (DGM e LFF) que realizaram buscas nas bases de dados: Medline (acessado pela PubMed), Lilacs, Embase, Cochrane, Scielo, Pedro e busca manual, entre o período de janeiro/2011 a dezembro/2022, usando as seguintes palavras-chaves/ termo de pesquisa: “NAFLD”, “FATTY LIVER”, “MUSCLE STRENGTH”, “INSULIN RESISTANCE”, “RESISTANCE TRAINING”, “PHYSICAL ACTIVITY”.

Critérios De Elegibilidade e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: (1) ensaios clínicos randomizados (ECRs) nas línguas inglês, espanhol e português, porém sem restrição de etnia, gênero e nacionalidade; (2) sujeitos do estudo diagnosticados, previamente, com DHGNA através de biópsia ou exame de imagem; (3) utilização de protocolos de treino de força isolado em pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica; (4) estudos com grupo controle ou grupos com protocolos de intervenções de treinamento diferentes do treino de força.

Os critérios de exclusão foram: (1) pesquisa não original (revisão sistemática, revisão narrativa, comentário ou editorial) e pesquisas *In vitro* ou modelo animal; (2) artigos que não forneciam dados suficientes para este estudo; (3) estudos fora do escopo da pesquisa; (4) estudos com indivíduos que não apresentavam diagnóstico por imagem ou biópsia da DHGNA (5) estudos com indivíduos que apresentavam evidência de hepatite viral e/ou autoimune ou outras doenças hepáticas induzidas por drogas ou doença hepática alcoólica (> 20 g de álcool / dia); (6) Estudos com pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que não permaneceram estáveis por > 6 meses ou que necessitaram aumentar suas doses medicamentosas;

Estratégia De Busca

A pesquisa teve como estratégia de busca baseada no PICO proposto para este estudo:

P: Pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica;

I: programa de exercício físico com o uso do treino de força;

C: pacientes do grupo controle com cuidados usuais e/ou pacientes com outros tipos de intervenção que não seja exercícios de treino de força.

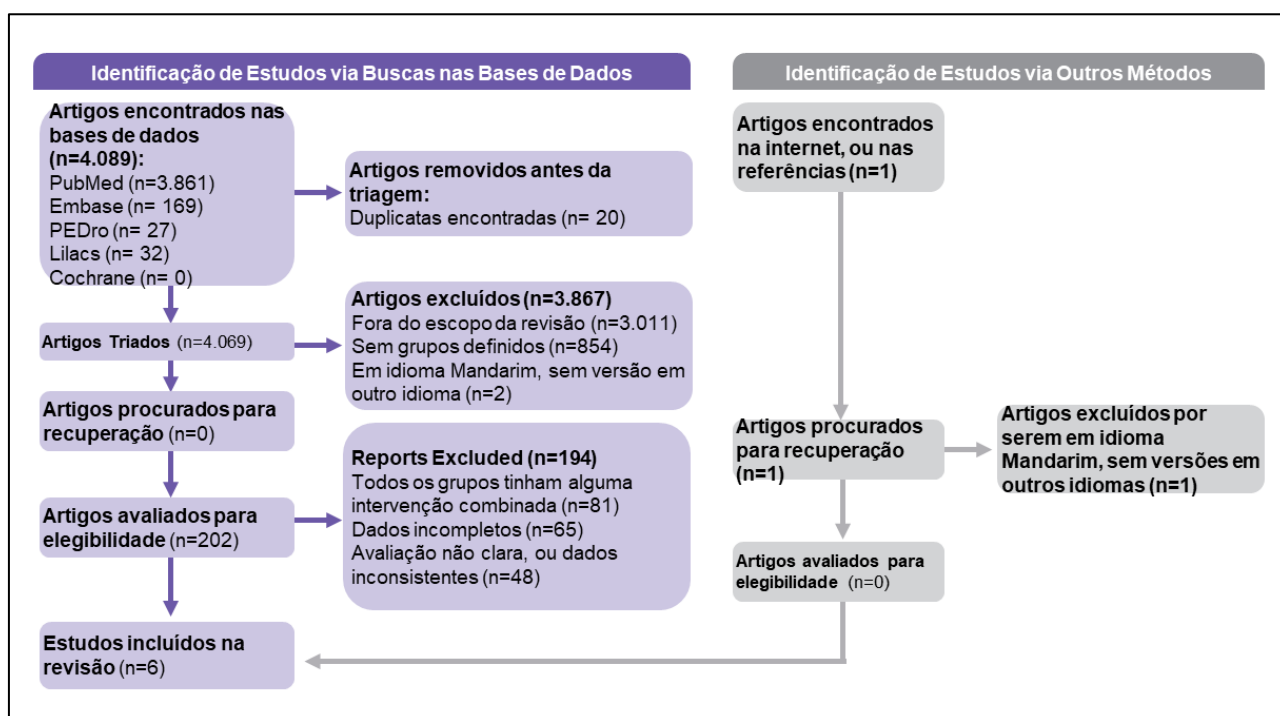
O: Mudança na gordura hepática, resistência à insulina e nas enzimas hepáticas de pacientes diagnosticados com DHGNA;

A estratégia de buscas é fornecida no apêndice A1. Após a remoção dos estudos duplicados, os dois revisores (LFF e DGM) analisaram de forma independente os títulos e resumos. Caso houvesse desacordos entre os dois pesquisadores, referente à inclusão ou exclusão dos artigos, foi determinado um terceiro revisor (LHTR) para solucionar a dúvida.

Um total de 4.089 estudos foram extraídos das bases de dados, 202 estudos selecionados para a leitura dos títulos, dos quais, 173 estudos foram excluídos após a leitura do título. Por conseguinte, 29 estudos foram analisados na íntegra, sendo excluídos 23 estudos (motivos da exclusão são fornecidos no material suplementar apêndice B1) posto isto, foram selecionados seis estudos pertinentes ao tema da pesquisa.

O resultado da busca dos estudos é demonstrado na Figura A1.

Fig. A1. Fluxograma de Seleção de Estudos por PRISMA 2020 statement[26].



Extração de dados

O formulário padronizado utilizado na extração das características básicas dos estudos continha as seguintes informações: - Autor/Data: incluindo o nome do primeiro autor, ano de publicação; - População estudada: especificando o tipo instrumento usado para diagnosticar a doença hepática gordurosa não alcoólica. - Desenho experimental: grupos estudados, braços de intervenção, tamanho da amostra, sexo, idade média; - Características da

intervenção: especificando o protocolo de exercícios utilizado (métodos de exercício; frequência; tempo (min) e duração da intervenção).

As medidas utilizadas para mensurar os desfechos primários e secundários desta revisão foram descritas a seguir:

- 1) A gordura hepática foi avaliada através dos exames: - de espectroscopia de prótons por Ressonância Magnética (1H-MRS); - Ultrassonografia; - Elastografia Hepática Transitória - FibroScan®;
- 2) Os níveis das enzimas hepáticas (ALT e AST) foram quantificados através de testes bioquímicos após jejum de 12 h, antes e ao término do programa de treino de força ou pelo método de espectrofotometria.
- 3) A resistência à insulina foi determinada através do modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR) e a sensibilidade a insulina foi avaliada pelo teste de CLAMP;
- 4) A mensuração da assiduidade dos participantes do grupo de treinamento de força foi realizada através da comparação do “n” inicial pré-intervenção com o “n” final pós-intervenção;

Avaliação do risco de viés

Dois autores independentes (DGM e LFF) por meio da ferramenta ROB 2.0[28] avaliaram o risco de viés dos estudos elegíveis. Foram considerados cinco critérios para avaliação dos ECR: (1) viés de randomização; (2) Viés devido aos desvios das intervenções pretendidas; (3) Risco de viés devido à falta de dados nos resultados; (4) viés devido às medições dos resultados; (5) viés devido à seleção do resultado relatado e outras fontes de vieses. O risco de viés em cada aspecto foi classificado em baixo risco, alto risco e risco incerto. Os desacordos entre os dois investigadores foram resolvidos em reunião com um terceiro pesquisador (LHTR).

O resumo da avaliação do risco de viés é apresentado na tabela A1.

Tabela 1. Risco de viés dos estudos incluídos (n=06).

Estudo (autor, ano)	1	2	3	4	5	Média
Bacchi et al, 2013 [29]	+	!	+	+	+	!
Hallsworth et al, 2011 [30]	+	!	+	+	!	!
Charatcharoenwittaya et al, 2021 [31]	+	!	+	!	+	!
Shamsoddini et al, 2015 [32]	+	!	+	+	!	!
Takahashi et al, 2015 [33]	+	!	+	+	!	!
Zelber-Sagi et al, 2014 [34]	+	!	!	+	+	!

Legenda: 1: processo de randomização; 2: desvios da intervenção pretendida; 3: Dados de desfecho perdidos; 4: Medidas de desfecho; 5: Seleção dos resultados reportados; +: baixo risco de viés; !: algumas considerações.

Síntese dos dados

Em virtude da grande heterogeneidade dos estudos referentes às múltiplas mensurações dos desfechos e os diferentes comparadores de intervenções nem sempre uma meta-análise é apropriada, por isso os dados foram resumidos por meio de um guia de síntese sem meta-análise (SWiM) para os desfechos avaliados sobre o efeito do treino de força, na gordura hepática, comportamento das enzimas hepáticas e na resistência à insulina em pacientes diagnosticados com DHGNA, como descrito no material suplementar apêndice C1.

Cada estudo foi resumido de acordo com a medida do desfecho, o qual foi comparado à intervenção do treino de força, isolado ou associado à intervenção dietética, versus com o grupo controle ou grupo de treinamento diferente do treino de força.

Os valores de “p” foram analisados para determinar os efeitos significativos da intervenção.

Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Dos seis estudos selecionados, 232 participantes diagnosticados previamente com DHGNA foram incluídos nessa Revisão Sistemática. Os 232 participantes foram submetidos concomitantemente à grupos de intervenção ou grupo controle, dos quais 119 indivíduos compuseram os protocolos de treino de força isolado, 42 indivíduos integraram os protocolos de treino aeróbico isolado e 81 indivíduos formaram os grupos controles. Os indivíduos participantes dos estudos selecionados apresentavam idades médias entre 37,4 anos a 62,4 anos.

Os objetivos e conclusões dos Ensaaios Clínicos Randomizados incluídos na Revisão Sistemática são apresentados na tabela 2, logo após, na tabela 3, as características dos ECRs e por último, na tabela 4, o resumo das intervenções propostas em cada ECRs.

Nota-se, que as conclusões informadas nos seis estudos selecionados para essa revisão sistemática, mostraram resultados positivos em relação aos objetivos estipulados em cada ECR.

Tabela 2. Objetivos, Desfechos e Conclusões dos Ensaios Clínicos Incluídos (parte 1 de 2).

Autor, Ano	Local da pesquisa	Objetivo Principal	Desfecho Primário	Conclusão
Hallsworth et al, 2011	Reino Unido	Determinar o efeito do treino de força sem perda de peso, sobre a gordura hepática em indivíduos adultos sedentários com DHGNA.	Mensuração da gordura intra-hepática através de aparelho de ressonância magnética em indivíduos adultos sedentários com DHGNA.	O exercício resistido melhora especificamente o conteúdo de gordura hepática em pacientes com DHGNA, independente de qualquer alteração no peso corporal. O exercício resistido pode trazer benefícios para o manejo do fígado gorduroso não alcoólico.
Shamsoddini et al, 2015	Irã	Analisar o efeito do treino aeróbico e o treino de força nas enzimas hepáticas e na gordura hepática em homens sedentários com DHGNA no Irã.	Mensuração da gordura hepática e avaliação das enzimas hepáticas AST E ALT em homens sedentários com DHGNA no Irã.	O treino de força e o treino aeróbico são igualmente eficazes na redução do teor de gordura hepática e dos níveis de enzimas hepáticas em pacientes sedentários com DHGNA. No entanto, o exercício aeróbico melhora especificamente a DHGNA independentemente de qualquer alteração no peso corporal.
Takahashi et al, 2015.	Japão	Avaliar os efeitos do treino de força nos parâmetros metabólicos de pacientes sedentários com DHGNA.	Avaliação da esteatose hepática através do aparelho de US e avaliação das enzimas hepáticas AST e ALT, níveis de ferritina e HOMA-IR, através de exame de sangue, em pacientes sedentários com DHGNA.	O treino de força que compreende agachamentos e flexões é simples, seguro e eficaz para pacientes sedentários com DHGNA, pois ajuda a melhorar as características metabólicas desses pacientes.
Zelber-Sagi et al, 2014	Israel	Avaliar o efeito do treino de força na presença de fígado gorduroso e no IHR como uma medida quantitativa objetiva de esteatose em adultos sedentários com DHGNA.	Avaliação e quantificação da esteatose hepática através do IHR-ultrassom em adultos sedentários com DHGNA.	O treino de força de três meses melhora o conteúdo de gordura hepática acompanhado por mudanças favoráveis na composição corporal e ferritina. Os exercícios resistidos podem servir como complemento ao tratamento da DHGNA.

Bacchi et al, 2013	Itália	Comparar o efeito de 4 meses de treinamento aeróbico ou de treino de força no conteúdo da gordura hepática e outros depósitos de gordura entre indivíduos diabéticos do tipo 2 sedentários com DHGNA.	Avaliação da gordura hepática e da sensibilidade à insulina em indivíduos sedentários diabéticos do tipo 2 com DHGNA.	Esse estudo demonstrou que o treinamento de força e o treinamento aeróbico são igualmente eficazes na redução do teor de gordura hepática entre os pacientes diabéticos tipos 2 com DHGNA.
Charatcharoenwitthaya et al, 2021	Tailândia	Comparar os efeitos do exercício aeróbico de intensidade moderada versus treino de força com modificação da dieta em pacientes com DHGNA.	Medição da rigidez hepática e quantificação do teor de gordura hepática de pacientes sedentários com DHGNA. Avaliação da composição corporal, aptidão cardiorrespiratória, enzimas hepáticas AST e ALT e o HOMA-IR em pacientes sedentários com DHGNA.	O treinamento aeróbico de intensidade moderada e o treinamento de força com modificação da dieta são igualmente eficazes para reduzir a gordura intra-hepática e melhorar a resistência à insulina subjacente entre pacientes com DHGNA

Tabela 2. Objetivos, Desfechos e Conclusões dos Ensaios Clínicos Incluídos (parte 2 de 2).

Legenda: DHGNA: Doença hepática gordurosa não-alcoólica; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato amonotransferase; HOMA-IR: homeostase da resistência à insulina; IHR: índice hepatorrenal.

Tabela 3. Características dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos.

Referência (autor, Ano)	População	n	Gênero (n)	Idade média±DP (anos)	Técnica usada para diagnóstico da DHGNA
Hallsworth et al, 2011[30]	Adultos sedentários com DHGNA*	TF (n=11) C (n=8)	NI	TF: 52,3±13,3 C: 62,4±7,4	1H-MRS
Shamsoddini et al, 2015[32]	Adultos com DHGNA*	TF (n=10) TA (n=10) C (n=10)	Homens (n=30)	TF:45,9 ±7,3 TA:39,7±6,3 C:45,8±7,3	US
Takahashi et al, 2015[33]	Adultos com DHGNA*	TF (n=32) C (n=21)	Homens (n=32) Mulheres (n=21)	TF: 55,5±13,2 C: 51,4±14,8	US
Zelber-Sagi et al, 2014[34]	Adultos sedentários com DHGNA*	TF (n=33) C (n=31)	Homens (n=34) Mulheres (n=30)	TF: 46,3±10,32 C: 46,6 ±11,4	US
Bacchi et al, 2013[29]	Adultos sedentários com DHGNA* e Diabete Mellitus tipo II	TF (n=14) TA (n=11)	Homens (n=9) Mulheres (n=16)	TF: 56,0±1,9 TA: 55,6±2,0	1H-MRS
Charatcharoenwitthaya et al, 2021[31]	Adultos sedentários com DHGNA*	TF (n=17) TA (n=18)	Homens (n=27) Mulheres (n=8)	TF: 38,2±2,2 TA: 37,4±1,9	Fibroscan® Transient Elastography

Legenda: *Doença Hepática Gordurosa Não-alcóolica clinicamente definida; TF: treino de força; TA: treino aeróbico, C: grupo controle; 1H-MRS: Espectroscopia de prótons por ressonância magnética; US: ultrassom; FibroScan®Transient Elastography: Elastografia Hepática Transitória; NI: Não informado.

Tabela 4. Características da intervenção proposta nos ECRs incluídos (parte 1 de 2).

Referência	Intervenção	Frequência semanal (tempo por sessão)	Tempo de Intervenção (Semanas)
Hallsworth et al, 2011[30]	Treino de Força: rosca bíceps; plantio; extensão de tríceps; supino torácico; flexão de perna; elevação do ombro; extensão de perna e puxada lateral. Controle: sem intervenção	3x por semana (45'- 60')	8
Shamsoddini et al, 2015[32]	Treino de Força: extensão de tríceps; rosca bíceps; plantio; leg press; extensão da perna; puxadas frontais e abdominais. Treino Aeróbico: corrida. Controle: sem intervenção.	3x por semana (45')	8
Takahashi et al, 2015[33]	Treino de Força: flexão de tríceps ajoelhada e agachamento. Controle: orientado sobre restrições alimentares e estimulado a praticar atividades físicas regulares.	3x por semana (20'-30')	12
Zelber-Sagi et al, 2014[34]	Treino de Força: leg press; flexão de perna; extensão da perna; supino sentado; remo sentado; tração frontal. Controle: exercícios de alongamento.	3x por semana (40')	12

Bacchi et al, 2013[29]	Treino de Força: rosca bíceps; plantio; extensão de tríceps; supino de peito; flexão de perna; elevação do ombro; extensão de perna, bíceps e abdominal. 3 séries de 10 repetições a 70%-80% 1-RM. Treino Aeróbico: esteira, bicicleta ou aparelho elíptico, usando 60%-65% da reserva de frequência cardíaca. Dieta: Os participantes foram encorajados a seguir uma dieta saudável, manter uma ingestão calórica basal e consumir alimentos auto-selecionados durante 24 semanas.	3x por semana (60')	16
Charatcharoenwittaya et al, 2021[31]	Treino de Força: leg press, leg extension, leg flex, chest press, latissimus pull-down, remada sentada, bíceps curl e tríceps extension com equipamento de peso empilhado e 1 conjunto de flexões e abdominais. Treino Aeróbico: aquecimento, treino e arrefecimento em esteiras, elípticas ou bicicletas estacionárias. Dieta: Aconselhamento nutricional mensal pelo nutricionista durante um período de intervenção.	5x por semana (60')	12

Tabela 4. Características da intervenção proposta nos ECRs incluídos (parte 2 de 2).

Legenda: 1-RM: uma repetição máxima;

Resultados dos ensaios clínicos randomizados

Gordura hepática e o treino de força

A gordura hepática foi avaliada, no início e final dos estudos, de forma diferente entre eles devido aos instrumentos utilizados para a avaliação serem distintos.

Ao final do programa de treino de força, dois estudos [30] [33] apresentaram redução significativa da gordura hepática ($p<0,01$ e $p<0,05$, respectivamente) na comparação entre o início e final da intervenção dentro do mesmo grupo de treino de força. Ademais, os estudos de Hallsworth et al.[30], Shamsoddini et al.[32], Takahashi et al. [33], Zelber-Sagi et al. [34], apresentaram redução significativa da gordura hepática ($p<0,05$) quando comparado o grupo de treino de força com o grupo controle, no período da linha de base ao final da intervenção.

De acordo com Charatcharoenwithaya P. et al.[31], houve uma redução significativa do valor da esteatose hepática ($p<0,001$) quando comparado o início e final das 12 semanas de treinamento dentro do mesmo grupo de treino de força. Além disso, no mesmo período de intervenção, foi observado que o grupo de treino de força apresentou uma redução relativa de 212,6% com 95%IC, na comparação dentro do mesmo grupo, enquanto, o grupo de treino aeróbico apresentou uma redução relativa de 210,3% com 95%IC, na comparação dentro do mesmo grupo [31].

Segundo Bacchi et al.[29], a gordura hepática medida por aparelho de ressonância magnética com ponto de corte da fração de gordura hepática de 5,56%, apresentou uma redução significativa ($p<0,001$) e relativa de 13% no conteúdo de gordura hepática, na

comparação desde a linha de base até o final das 16 semanas de treinamento dentro do mesmo grupo de treino de força.

Resistência à insulina e o treino de força

Conforme relatado no ECR elaborado por Hallsworth et al.[30], houve diminuição significativa na resistência à insulina ($p<0,05$), demonstrado pelo HOMA-IR, na comparação entre a linha de base e ao final de oito semanas de intervenção, dentro do mesmo grupo de treino de força. De igual forma, o estudo de Takahashi et al. [33], apresentou uma redução significativa na resistência à insulina ($p<0,001$) na comparação entre o grupo de treino de força vs grupo controle após doze semanas de intervenção.

Outrossim, Charatcharoenwitthaya et al.[31] mostrou uma redução significativa no índice HOMA-IR ($p<0,05$) na comparação entre o início e a 12ª semana de intervenção, dentro do mesmo grupo de treino de força, de modo igual, no grupo de treino aeróbico houve redução significativa no índice HOMA-IR ($p<0,05$) na comparação entre o início e final da 12ª semana de intervenção. Para Bacchi et al.[29], a sensibilidade à insulina, medida pelo Teste de Clamp, aumentou significativamente ($p<0.025$) na comparação desde a linha de base até o final das dezesseis semanas de intervenção dentro do mesmo grupo de treino de força.

No ECR realizado por Shamsoddini et al.[32], houve uma diminuição significativa($p<0.05$) do índice HOMA-IR, na comparação entre o grupo de treino aeróbico vs grupo controle no período entre a linha de base e o final da intervenção de oito semanas, todavia, no grupo de treino de força houve uma redução do índice de HOMA-IR, mas não foi significativa quando comparado a linha de base e o final da intervenção de oito semanas

dentro do mesmo grupo de treino de força, assim como, na comparação entre o treino de força vs o grupo controle.

Segundo Zelber-Sagi et al. [34] em seu ECR, não houve diminuição significativa do índice HOMA-IR na comparação, entre a linha de base e o final das doze semanas de intervenção, dentro do mesmo grupo de treino de força; tal como, na comparação entre o grupo controle vs o grupo de treino de força.

Comportamento das enzimas hepáticas e o treino de força

De acordo com Takahashi et al.[33], houve uma redução significativa ($p < 0,001$) na concentração da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) quando comparado a linha de base e o final da intervenção, dentro do mesmo grupo de treino de força. Ademais, no ECR de Zelber-Sagi et al.[34], as enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) apresentaram redução significativa ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente) na comparação, entre a linha de base e o final da intervenção, dentro do mesmo grupo de TF. Contudo, na comparação entre o grupo controle vs grupo treino força, não houve diferença significativa na redução das enzimas hepáticas. Para Shamsoddini et al. 2015[32], as análises finais mostraram diferenças significativas nas enzimas hepáticas ALT e AST ($p < 0.003$ e $p < 0.04$, respectivamente) na comparação entre o treino de força vs o grupo controle, desde a linha de base até o final das oito semanas de intervenção, assim como as enzimas hepáticas ALT E AST apresentaram redução significativa ($p < 0.002$ e $p < 0.02$, respectivamente) quando comparado o início e final da intervenção de treinamento dentro do mesmo grupo de treino de força.

Entretanto, nos ECR de Bacchi et al.[29], Hallsworth et al.[30] e Charatcharoenwitthaya et al.[31], as concentrações das enzimas hepáticas ALT e AST não apresentaram reduções significativas na comparação entre a linha de base e o final da intervenção, dentro do mesmo grupo de treino de força e, quando comparado, no mesmo período, o grupo de treino de força vs grupo controle ou aeróbico também, não apresentou redução significativa nas enzimas hepáticas.

A aderência dos participantes do grupo de treino de força

Observou-se que os participantes dos grupos de treino de força apresentaram 100% de assiduidade, ao final de oito semanas [30][32], doze semanas de intervenção[31][33] e dezesseis semanas de intervenção[29]. Entretanto, no estudo de Zelber-Sagi et al. [34], houve uma redução na assiduidade dos participantes do grupo de treino de força (83%), assim como, no grupo controle (87%) ao final das doze semanas de intervenção. No estudo de Bacchi et al [29], 93% dos participantes do grupo de treino aeróbico concluíram o programa, em contra partida, 100% dos participantes do estudo, que foram submetidos ao grupo de treino de força completaram a intervenção.

O resumo dos dados das intervenções do grupo de Treino de Força, Grupo Controle, Treino Aeróbico e assiduidade dos indivíduos participantes são apresentados na tabela 5.1 e 5.2.

Tabela 5.1 Dados de Intervenção de Treino de Força, Grupo Controle e/ou Treino Aeróbico (parte 1 de 2).

	Gordura Hepática			Resistência a Insulina (HOMA-IR /Teste de Clamp§)			IMC		
	Pré- Intervenção	Pós- Intervenção	p-valor	Pré- Intervenção	Pós- Intervenção	p-valor	Pré- Intervenção	Pós- Intervenção	p-valor
Hallsworth et al. 2011[30]	TF: 14.0% C: 11.2%	TF: 12.2% C: 11.5%	TF: p<0.01 ↔ TFxC: p<0.05 ↓	TF: 5.9±5.9* C: 4.7±2.1*	TF: 4.6±4.6* C: 5.1±2.5*	TF: p<0,05 ↔ C: 0.57	TF: 32.3(4.9) ^a C: 32.3(4.8) ^a	TF: 32.3(4.5) ^a C: 32.5 (4.2) ^a	TF: 0.89 C: 0.42
Shamsoddini et al. 2015[32]	TF: 1.7* TA: 1.8* C: 1.4*	TF: 1.1* TA: 0.9* C: 1.6*	TF x C: p<0.05 ↓	TF: 3.5* TA: 3.2* C: 3.1*	TF: 3.3* TA: 2.3* C: 3.2*	TAxC: p<0.05↓	TF:30.6±2.6* TA:28.1±3.1* C: 28.2±3.7*	TF: 29.9±2.6* TA: 27.5±3.5* C: 27.5±3.9*	TF: p<0.05 ↔
Takahashi et al. 2015[33]	TF: 1.77±0.80* C: 2.00±0.60*	TF: 1.53±0.64* C: 2.05±0.58*	TF: p<0.05 ↔ TFxC: p<0.05 ↓	TF: 3.8±2.8* C: 3.1±1.4*	TF: 3.1±1.5* C: 3.1±1.7*	TFxC: p<0.001 ↓	TF:28.5±3.1* C: 28.2±4.2*	TF: 28.4±2.9* C: 28.1±3.9*	TF: 0.254 C: 0.406
Zelber-Sagi et al. 2015[34]	TF: 2.11±0.44* C: 1.96±0.46*	TF: 1.86±0.37* C: 1.91±0.28*	TF: p<0.01 ↔ TFxC: p<0.05 ↓	TF: 5.65±2.41* C: 5.97±2.72*	TF: 5.28±2.04* C: 5.73±1.75*	TFxC: 0.209	TF: 30.75±4.52* C: 31.30±4.14*	TF: 30,62±0.49* C: 0.12±0.41*	TFxC: p<0.05 ↓

TF:									
Bacchi E et al., 2013[29]	TF: 31,3% TA: 25,7%	TF: 19,5% TA: 16%	TF p<0.001 ↔ TA: p<0.001 ↔	TF:4.64(0,56)§ ^a TA:3.72(0,61)§ ^a	TF: 0,52)§ ^a (-0,33 a 1,38) TA:0,97)§ ^a (-0,11 a 2,06)	p<0.025 ↔	TF: 28.8 (1.1) ^c TA: 31.8(1.0) ^c	TF: -0.55 (-0.90 to -0.19) ^b TA: -0.70 (-1.11 to -0.28) ^b	TFxTA: p<0.001 ↑
Charatcharoe nwiththaya P. et al., 2021[31]	TF: 296.1±9.1* TA: 284.2±8.3*	TF: 258.79 ±23.42* TA: 254.92 ±22.45*	TF: p<0.001 ↔ TA: p<0.001 ↔	NI	TF: 20.61 (21.34 to 0.13) ^b TA: 21.21 (22.35 to 20.08) ^b	TF: p<0.05 ↔ TA: p<0.05↔	TF: 27.3±0.9* TA: 26.8±0.7*	TF: -1.24 (-2.19 to -0.29) ^b TA: -1.46 (-2.29 to -0.64) ^b	TFxTA: 0.637

Tabela 5.1 Dados de Intervenção de Treino de Força, Grupo Controle e/ou Treino Aeróbico (parte 2 de 2).

Legenda: ^a são valores médios (DP); ^b são valores médios (95% IC); * são médias ± DP. Abreviação: TR = Treinamento de resistência; TA = Treinamento aeróbico; C =Grupo controle; §=teste de clamp; NI= Não Informado; ↔ Comparação entre o mesmo grupo - Intragrupo; ↑ Comparação entre dois grupos diferentes – Interggrupo.

Tabela 5.2. Dados de Intervenção de Treino de Força, Grupo de Controle e/ou Treinamento Aeróbico (parte 1 de 2).

	ENZIMA AST			ENZIMA ALT			Adesão ao tratamento (%)
	Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	p-valor	Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	p-valor	
Hallsworth et al. 2011[30]	N I	N I	N I	TF: 59.6(38.6)a C: 61.6(41.4)a	TF: 59.6(39.0)a C: 61.4(44.0)a	TF:0.99 C: 0.92	TF = 100% completaram C = 100% completaram
Shamsoddini et al. 2015[32]	TF: 39.8±21.19* TA: 29.7±9* C: 32±7.1*	TF: 34.7±18.1* TA: 20.9±4.4* C: 31.6±7.6*	TFxC: p<0.05↓	TF: 56±23.7* TA:36.9±16.4* C: 48.3±17.6*	TF: 41.3±19.5* TA: 24.4±7.2* C: 49.6±17.6*	TFxC: p<0.05↓	TF = 100% completaram TA= 100% completaram C= 100% completaram
Takahashi et al. 2015[33]	TF:45.2±25.1* C: 48.0±25.4*	TF:38.1±18.4* C:42.5±14.9*	TF: p<0,05↔	TF:75.1±61.3* C: 78.5±47.6*	TF: 56.3±49.7* C: 71.0±38.4*	TF: p<0.001↔ C: 0.243	TF= 100% completaram C= 100% completaram
Zelber-Sagi et al. 2015[34]	TF:34.30±17.49* C:32.00±14.76*	TF: - 2.76±7.75* C:-2.68±6.95*	TF: p<0.05↔	TF: 53.00±35.61* C: 50.13±37.20*	TF:- 5.30±9.65* C:- 5.10±14.43*	TF: p<0,01↔	TF = 82%(n36) completaram C = 87%(n 33) completaram

Bacchi E et al., 2013[29]	TF: 20.5 (2.5) TA: 17.7 (1.1)	TF: -1 (-3.82 to 1.82) ^b TA: 0.15 (-2.61 to 2.92) ^b	TFxTA:0.612	TF: 32.4 (6.2) TA: 24.7 (3.1)	TF: -5.33 (-10.77 to 0.10) ^b TA: 0.38 (-4.35 to 5.12) ^b	TFxTA: 0.721	TF = 100% completaram TA = 93% completaram (n13)
Charatcharoenwittaya et al., 2021[31]	TF: 19.9±2.5* TA: 22.4±2.1*	TF: 20.76 (-4.37 to 2.84) ^b TA:20.70 (-0.70 a 9.48) ^b	TFxTA:0.797	TF: 17.6±2.3* TA: 31.6±7.8*	TF: -0.29 (25.44 to 4.85) ^b TA: 0.94 (28.45 to 10.3) ^b	TFxTA: 0.999	TF = 100% completaram TA = 100% completaram

Tabela 5.2. Dados de Intervenção de Treino de Força, Grupo de Controle e/ou Treinamento Aeróbico (parte 2 de 2).

Legenda: ^a valores são médias (DP); ^b valores são médias (95% IC); * valores são médias ± DP.

Abreviação: TR = Treino de força; TA = Treino aeróbico; C =Grupo controle; §=teste de pinça; NI= Não Informado; ↔ Comparação entre o mesmo grupo - Intragrupo; ↑ Comparação entre dois grupos diferentes – Intergrupo.

Discussão

A proposta desta revisão sistemática foi investigar o efeito do treino de força isolado sobre a gordura hepática, nas enzimas hepáticas e na resistência à insulina de pacientes com DHGNA.

Em geral, as evidências das intervenções analisadas sugerem que o efeito do treino de força (TF), baseado numa frequência mínima de 3 vezes na semana, com tempo de duração entre oito a dezesseis semanas, resultou na redução significativa da gordura hepática, na comparação entre a linha de base e o final da intervenção, dos indivíduos diagnosticados com DHGNA que participaram do grupo de treino de força. De igual modo, quando comparado o grupo de TF vs o grupo controle, entre o período inicial e final da intervenção, houve redução significativa da gordura hepática.

Nossos achados vão ao encontro de estudos recentes[1][35][36], que propõem efeitos positivos na redução da gordura hepática com relação a intervenção no estilo de vida por meio de exercícios isolados de treino de força e aeróbico ou combinados com terapia dietética em pacientes obesos com DHGNA. Um ECR composto por 1.897 homens com idade ≥ 50 anos e 2.206 mulheres na pós-menopausa, verificou-se que, quanto mais alto o índice de esteatose hepática, uma característica clínica de pacientes com DHGNA, menor é a força muscular em ambos os gêneros⁵⁵, visto tamanha importância que o treino de força apresenta em relação a esteatose hepática.

As revisões sistemáticas elaboradas por Smart et al.[11] e Fu et al.[12], relatam que tanto o exercício aeróbico quanto o exercício resistido, modula o metabolismo lipídico hepático reduzindo o acúmulo de gordura hepática, tendo em vista que o fígado

funciona como um gerenciador central do metabolismo lipídico no organismo, regulando a disponibilidade de substrato para outros tecidos[37].

De acordo com Sechang Oh et al., em seu estudo retrospectivo, a combinação do programa de exercícios resistidos com intervenções dietéticas reduz a gordura hepática[38], entretanto, o exercício isolado, independente da perda de peso, apresenta efeitos benéficos anti-esteatóticos e anti-rigidez no fígado de pacientes com DHGNA[38] mas não nos biomarcadores séricos para esteato-hepatite e fibrose hepática[39].

Na nossa revisão sistemática, os biomarcadores séricos Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST), apresentaram uma redução significativa das enzimas hepáticas, na comparação entre o grupo de TF vs o grupo controle, pós-intervenção [32][33][34]. Outrossim, houve redução significativa das enzimas hepáticas na comparação entre a linha de base até o final da intervenção, dentro do mesmo grupo de TF[32][33][34]. Todavia, os outros estudos selecionados [29][30][31], não apresentaram redução significativa nos valores das enzimas ALT e AST, tanto na comparação dentro do mesmo grupo de treino de força quanto na comparação entre o grupo de treino de força vs o grupo controle ou grupo de treino aeróbico, no período inicial e final da intervenção.

Conforme a revisão sistemática com meta-análise elaborada por Hong et al.[40], a “idade” foi identificada como fator crucial e de ação benéfica nos efeitos provocados pelo exercício nas transaminases, sendo que, o exercício causou uma redução significativa das enzimas ALT/AST em pacientes com idades entre 30-39 e nos níveis de ALT em pacientes com idade entre 40-49 anos. Essa afirmação vai ao encontro dos resultados observados em três estudos [32][33][34] selecionados para essa revisão sistemática, pois esses participantes com idade média entre 45-55 anos apresentaram

melhora do comportamento das enzimas hepáticas após a intervenção de treino de força, levando-nos a considerar que o treino de força pode ter auxiliado nessa melhora.

Segundo o ECR realizado por Gao et al.[41], o exercício a longo prazo, com frequência mínima de três vezes na semana, melhora significativamente as enzimas ALT e a AST de pacientes com DHGNA, entretanto, a intervenção de exercícios a curto prazo (<4 meses) não apresentou melhora nos níveis das enzimas ALT e AST em indivíduos afetados por essa comorbidade[42]. Ademais, os exercícios de treino de força podem reduzir significativamente os níveis de colesterol, triglicerídios e da enzima sérica AST em pacientes com DHGNA[43][44].

Uma meta-análise recente forneceu fortes evidências de que as intervenções no estilo de vida baseadas em exercícios reduzem significativamente o conteúdo lipídico intra-hepático e os níveis sanguíneos de aminotransferases[47]. Por conseguinte, as enzimas hepáticas ALT, AST e a resistência à insulina estão associadas aos graus de esteatose hepática[45][47].

A resistência à insulina e o excesso de triglicerídeos, particularmente os da gordura visceral, são fatores patogênicos no desenvolvimento e progressão da DHGNA[45]. Segundo Silva et al.[48], a diabetes e a avaliação bioquímica relacionada à resistência à insulina, como o HOMA-IR, podem ser empregados como boas ferramentas de rastreamento para esteatose em pacientes obesos severos com DHGNA. Além disso, a atividade física é uma intervenção não farmacológica, que melhora a resistência à insulina, aumentando a fosforilação dos resíduos de tirosina do receptor de insulina e reduzindo o estado inflamatório, tornando o exercício uma opção de tratamento para indivíduos afetados pela DHGNA[50].

Corroborando com as afirmações anteriores, observa-se em nossa revisão sistemática, uma melhora significativa da sensibilidade e resistência à insulina (RI) em três estudos[29][30][31] que compararam o início e final da intervenção dentro do mesmo grupo de treino de força. E, quando compararam o grupo de treino de força com o grupo controle, no final da intervenção proposta, também houve melhora significativa da resistência à insulina[33]. Entretanto, um estudo[32] apresentou melhora na RI mas não foi significativa, na comparação entre o grupo de treino de força vs grupo controle ao final da intervenção.

Esses resultados correlacionam-se com o ECR elaborado por Son, W. M., & Park, J. J[46], que constataram melhora significativa na insulina, glicose no sangue e do HOMA-IR após o programa de treino resistido em mulheres obesas com Síndrome Metabólica, tendo em vista, que essas comorbidades são fatores de risco, conhecidos, por influenciar a gravidade da DHGNA e na progressão para Esteato-Hepatite não-alcoólica. Uma revisão sistemática com meta-análise, formada por 2.652 participantes, expôs que o treinamento de resistência foi associado à melhora da resistência a insulina em indivíduos com esteatose hepática e disfunção metabólica [22].

Outro destaque, na presente revisão sistemática, foi a aderência de 100% dos participantes, com idades entre 38 a 56 anos, participantes dos grupos de treino de força[29][30][31][32][33]. Esse resultado, pode estar relacionado ao estudo de Wang et al.[49] que sugere um programa de atividade física simples, conveniente, fácil de executar, sendo que o formato deve ter um cronograma com tempo exato para que se tenha uma boa aderência entre os indivíduos com DGHNA.

O exercício resistido é uma opção viável para pacientes que não têm motivação em realizar exercícios aeróbicos, ou que apresentam condicionamento cardiovascular restrito e comorbidades limitantes[19][20]. Segundo o guia prático da AASLD[9],

recomendações de exercícios prescritivos individualizados podem aumentar a sustentabilidade e ter benefícios, independentes da perda de peso, para os indivíduos acometidos pela DHGNA, e quanto maior o nível de atividade de treino de força, menor o risco para desenvolver a DHGNA[19].

Em suma, o treino de força pode ser uma boa abordagem para o manejo da DHGNA[47], tal afirmação mostra a importância e a necessidade de mais estudos com foco na intervenção de treino de força, avaliação da esteatose hepática e da força muscular dos pacientes diagnosticados com DHGNA.

Limitações do estudo

Os artigos dessa revisão sistemática apresentavam heterogeneidade nos protocolos de intervenção e nos critérios de diagnóstico e desfechos da DHGNA, sendo assim, esses pontos foram observados como aspectos limitantes para esse estudo. Outro aspecto limitante encontrado, foi o número pequeno da amostra dos ECRs estudados, o que pode não transmitir fortemente a aplicação prática do treino de força no manejo clínico de pacientes com DHGNA.

Conclusão

Os resultados apresentados nessa revisão sistemática indicam que a prática do treino de força pode desempenhar um papel importante na redução da gordura hepática e na melhora da sensibilidade e resistência à insulina, em pacientes adultos diagnosticados com DHGNA. É possível considerar que a prática do treino de força é uma opção de fácil aceitação e constância para pacientes com DHGNA.

Contribuições do autor

Todos os três autores participaram da redação do manuscrito e aprovaram a versão final do manuscrito. DGM e LFF revisaram a literatura e analisaram os dados. LHTR supervisionou todo o processo do estudo.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Financiamentos

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Katsagoni, C. N., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G. V., Panagiotakos, D. B., & Kontogianni, M. D. (2017). Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 68, 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.006>;
- [2] Chiesa C, Andreoli GM, Pacifico L. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* (Rio J) [Internet]. 2019 Jan;95(1):4–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.001>.
- [3] Shaunak M, Byrne CD, Davis N, Afolabi P, Faust SN, Davies JH. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021 Jan;106(1):3-8. doi: 10.1136/archdischild-2019-318063. Epub 2020 May 14. PMID: 32409495.
- [4] Silva, MBB; Tustumi, F; Dantas, ACB; Miranda, BCJ; Pajecki, D; De-Cleva, R; Santo, MA; Nahas, SC. Obesity and severe steatosis: the importance of biochemical exams and scores. *ABCD arq. bras. cir. dig* ; 34(4): e1626, 2021. LILACS | ID: biblio-1360002.
- [5] Chan, K. E., Koh, T. J. L., Tang, A. S. P., Quek, J., Yong, J. N., Tay, P., Tan, D. J. H., Lim, W. H., Lin, S. Y., Huang, D., Chan, M., Khoo, C. M., Chew, N. W. S., Kaewdech, A., Chamroonkul, N., Dan, Y. Y., Noureddin, M., Muthiah, M., Eslam, M., & Ng, C. H.. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. 2022. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(9), 2691–2700. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac321>.
- [6] Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One*. 2017;12:e0173499.
- [7] Le, M. H., Yeo, Y. H., Zou, B., Barnet, S., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2022). Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clinical and molecular hepatology*, 28(4), 841–850. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0239>

- [8] Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(suppl):S5-S16. doi: 10.3350/cmh.2022.0424. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36577427; PMCID: PMC10029964.
- [9] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36727674.
- [10] Stine, J. G., Long, M. T., Corey, K. E., Sallis, R. E., Allen, A. M., Armstrong, M. J., Conroy, D. E., Cuthbertson, D. J., Duarte-Rojo, A., Hallsworth, K., Hickman, I. J., Kappus, M. R., Keating, S. E., Pugh, C. J. A., Rotman, Y., Simon, T. G., Vilar-Gomez, E., Wong, V. W., & Schmitz, K. H. (2023). American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology communications*, 7(4), e0108. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000108>.
- [11] Smart N. A., King N., McFarlane J. R., Graham P. L., Dieberg G.. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Brit. J. Sports Med*. 2018. 52, 834–843. 10.1136/bjsports-2016-096197.
- [12] Fu, L., Zhang, W., Ao, Y., Zheng, Z., & Hu, H. (2022). Efficacy of aerobic and resistance exercises in improving visceral adipose in patients with non-alcoholic fatty liver: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 60(11), 1644–1658. <https://doi.org/10.1055/a-1742-4257>.
- [13] Ye, Y.; Chen, L.L.; Yang, X. P. (2019) The efficacy of resistance training for non-alcoholic fatty-liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 12, 13188–13195.
- [14] Jia, G. Y., Han, T., Gao, L., Wang, L., Wang, S. C., Yang, L., Zhang, J., Guan, Y. Y., Yan, N. N., Yu, H. Y., Xiao, H. J., & Di, F. S.(2018). Effect of aerobic exercise and resistance exercise in improving non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi* =

Chinese journal of hepatology, 26(1), 34–41. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.009>

[15] Charatcharoenwitthaya, P., Karaketklang, K., & Aekplakorn, W.. Muscle strength, but not body mass index, is associated with mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. (2022). *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(5), 2393–2404. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13001>.

[16] Tovo, C. V., Fernandes, S. A., Buss, C., & de Mattos, A. A. (2017). Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: Is there a relationship? A systematic review. *World journal of hepatology*, 9(6), 326–332. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.326>.

[17] Rong, L., Zou, J., Ran, W., Qi, X., Chen, Y., Cui, H., & Guo, J. (2023). Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Frontiers in endocrinology*, 13, 1087260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>.

[18] Kim, B. J., Ahn, S. H., Lee, S. H., Hong, S., Hamrick, M. W., Isales, C. M., & Koh, J. M. (2019). Lower hand grip strength in older adults with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide population-based study. *Aging*, 11(13), 4547–4560. <https://doi.org/10.18632/aging.102068>.

[19] Park, Y., Sinn, D. H., Kim, K., & Gwak, G. Y. (2023). Associations of physical activity domains and muscle strength exercise with non-alcoholic fatty liver disease: a nation-wide cohort study. *Scientific reports*, 13(1), 4724. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31686-6>.

[20] Wang X, Jin X, Li H, Zhang X, Chen X, Lu K, Chu C. Effects of various interventions on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 29;14:1180016. doi: 10.3389/fphar.2023.1180016. PMID: 37063273; PMCID: PMC10090390.

[21] Dianatinasab, A., Koroni, R., Bahramian, M., Bagheri-Hosseiniabadi, Z., Vaismoradi, M., Fararouei, M., & Amanat, S. (2020). The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of exercise science and fitness*, 18(3), 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.06.004>.

- [22] Chai, X. N., Zhou, B. Q., Ning, N., Pan, T., Xu, F., He, S. H., Chen, N. N., & Sun, M. (2023). Effects of lifestyle intervention on adults with metabolic associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1081096. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1081096>.
- [23] Han L, Fu S, Li J, Liu D, Tan Y. Association between grip strength and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 26;9:988566. doi: 10.3389/fmed.2022.988566. PMID: 36091710; PMCID: PMC9458919.
- [24] Babu AF, Csader S, Lok J, Gómez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, Schwab U. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 8;13(9):3135. doi: 10.3390/nu13093135. PMID: 34579012; PMCID: PMC8466505.
- [25] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.3* (atualizado em fevereiro de 2022). Cochrane, 2022. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
- [26] MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- [27] PROSPERO [Internet]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutpage>. Acessado em 2022 (8 mai).
- [28] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- [29] Bacchi, E., Negri, C., Targher, G., Faccioli, N., Lanza, M., Zoppini, G., Zanolini, E., Schena, F., Bonora, E., & Moghetti, P. (2013). Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty

liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(4), 1287–1295. <https://doi.org/10.1002/hep.26393>

[30] Hallsworth, K., Fattakhova, G., Hollingsworth, K. G., Thoma, C., Moore, S., Taylor, R., Day, C. P., & Trenell, M. I. (2011). Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*, 60(9), 1278–1283. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.242073>

[31] Charatcharoenwitthaya, P., Kuljiratitikal, K., Aksornchanya, O., Chaiyasoot, K., Bandidnyamanon, W., & Charatcharoenwitthaya, N. (2021). Moderate-Intensity Aerobic vs Resistance Exercise and Dietary Modification in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Clinical and translational gastroenterology*, 12(3), e00316. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000316>

[32] Shamsoddini, A., Sobhani, V., GhamarChehreh, M. E., Alavian, S. M., & Zaree, A. (2015). Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis monthly*, 15(10), e31434. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.31434>

[33] Takahashi, A., Abe, K., Usami, K., Imaizumi, H., Hayashi, M., Okai, K., Kanno, Y., Tanji, N., Watanabe, H., & Ohira, H. (2015). Simple Resistance Exercise helps Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of sports medicine*, 36(10), 848–852. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549853>

[34] Zelber-Sagi, S., Buch, A., Yeshua, H., Vaisman, N., Webb, M., Harari, G., Kis, O., Fliss-Isakov, N., Izkhakov, E., Halpern, Z., Santo, E., Oren, R., & Shibolet, O. (2014). Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World journal of gastroenterology*, 20(15), 4382–4392. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4382>

[35] Wang X, Jin X, Li H, Zhang X, Chen X, Lu K, Chu C. Effects of various interventions on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 29;14:1180016. doi: 10.3389/fphar.2023.1180016. PMID: 37063273; PMCID: PMC10090390.

[36] Said, M. A., Abdelmoneem, M., Alibrahim, M. C., Elsebee, M. A., & Kotb, A. (2020). Effects of diet versus diet plus aerobic and resistance exercise on metabolic

syndrome in obese young men. *Journal of exercise science and fitness*, 18(3), 101–108.
<https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.03.002>.

[37] Naimimohasses, S., O'Gorman, P., Wright, C., Ni Fhloinn, D., Holden, D., Conlon, N., Monaghan, A., Kennedy, M., Gormley, J., Beddy, P., Finn, S. P., Lysaght, J., O'Sullivan, J., Dunne, M. R., Norris, S., & Moore, J. B. (2022). Differential Effects of Dietary versus Exercise Intervention on Intrahepatic MAIT Cells and Histological Features of NAFLD. *Nutrients*, 14(11), 2198. <https://doi.org/10.3390/nu14112198>.

[38] Oh, S., Tsujimoto, T., Kim, B., Uchida, F., Suzuki, H., Iizumi, S., Isobe, T., Sakae, T., Tanaka, K., & Shoda, J. (2021). Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(3), 100253. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100253>

[39] G., Banini, B., Do, A., & Lim, J. K. (2023). The independent effect of exercise on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Clinical and molecular hepatology*, 29(Suppl), S319–S332. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0366>

[40] Hong, F., Liu, Y., Lebaka, V. R., Mohammed, A., Ye, W., Chen, B., & Korivi, M. (2022). Effect of Exercise Training on Serum Transaminases in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology*, 13, 894044. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.894044>.

[41] Gao, Y., Lu, J., Liu, X., Liu, J., Ma, Q., Shi, Y., & Su, H. (2021). Effect of Long-Term Exercise on Liver Lipid Metabolism in Chinese Patients With NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology*, 12, 748517. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.748517>.

[42] Wang S.T., Zheng J., Peng H.W., Cai X.L., Pan X.T., Li H.Q., Hong Q.Z., Peng X.E. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:66. doi: 10.1186/s12876-020-01204-3.

[43] Xiong, Y., Peng, Q., Cao, C., Xu, Z., & Zhang, B. (2021). Effect of Different Exercise Methods on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *International journal of environmental research and public health*, 18(6), 3242. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063242>

- [44] Babu, A. F., Csader, S., Lok, J., Gómez-Gallego, C., Hanhineva, K., El-Nezami, H., & Schwab, U. (2021). Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(9), 3135. <https://doi.org/10.3390/nu13093135>
- [45] Sheng, Xia; Che, Hui; Ji, Qingming; Yang, Fan; Lv, Jie; Wang, Yueqiu; Xian, Huimin; Wang, Lihong (2018). The Relationship Between Liver Enzymes and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hormone and Metabolic Research*, a-0603-7899–. doi:10.1055/a-0603-7899.
- [46] Son, W. M., & Park, J. J. (2021). Resistance Band Exercise Training Prevents the Progression of Metabolic Syndrome in Obese Postmenopausal Women. *Journal of sports science & medicine*, 20(2), 291–299. <https://doi.org/10.52082/jssm.2021.291>.
- [47] Orci, L. A., Gariani, K., Oldani, G., Delaune, V., Morel, P., &Toso, C. (2016). Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(10), 1398–1411. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.036>
- [48] Silva, MBB; Tustumi, F; Dantas, ACB; Miranda, BCJ; Pajecki, D; De-Cleva, R; Santo, MA; Nahas, SC. Obesity and severe steatosis: the importance of biochemical exams and scores. *ABCD arq. bras. cir. dig* ; 34(4): e1626, 2021. LILACS | ID: biblio-1360002.
- [49] Wang, L., Zhou, H., Liu, Y., Wang, X., Yan, W., Zhang, J., & Ren, H. (2023). Factors influencing adherence to lifestyle prescriptions among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A qualitative study using the health action process approach framework. *Frontiers in public health*, 11, 1131827. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1131827>.
- [50] Van der Windt, D. J., Sud, V., Zhang, H., Tsung, A., & Huang, H. (2018). The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene expression*, 18(2),89–101. <https://doi.org/10.3727/105221617X15124844266408>.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho visou aprofundar os conhecimentos sobre o efeito do treino de força em pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica, através da construção de uma revisão sistemática contemplada com estudos de ensaios clínicos randomizados. A epidemia global de DHGNA encontra-se em crescimento exponencial, provavelmente, por sua estreita associação com as epidemias de obesidade e síndrome metabólica. Essa curva ascendente de casos da doença, possivelmente, tornará a DHGNA como principal indicação para transplante de fígado no mundo, dentro de uma década.

Outro aspecto relevante é a associação entre a DHGNA e o sedentarismo encontrado na maioria dos indivíduos com DHGNA, sendo assim, o treino de força é uma boa opção de tratamento para essa população que apresenta baixa capacidade cardiorespiratória.

Diante disso, definições claras e mais pesquisas são necessárias para ajudar a melhorar a compreensão sobre o efeito do treino de força nos pacientes diagnosticados com DHGNA.

Essa revisão sistemática tenta copilar informações, deixando o conhecimento mais robusto e fidedigno, facilitando assim, a tomada de decisão por parte do profissional de saúde que pretende inserir o indivíduo com DHGNA em um programa de treino de força, visando contribuir na redução da gordura hepática, prevenindo o desenvolvimento de estágios avançados da doença, além da melhora da resistência à insulina e qualidade de vida desse paciente.

Todavia, aconselhamos que os futuros ECRs atinjam um tamanho de amostra expressivo e incorporem nos protocolos: a avaliação da força muscular dos indivíduos diagnosticados com DHGNA e a prescrição e progressão dos exercícios propostos no treino de força isolado, a fim de relatar com precisão a relação do treino de força na melhora da DHGNA e minimizar a heterogeneidade dos estudos.

Em suma, pretendo realizar mais pesquisas com foco no efeito do treino de força em pacientes com DHGNA, pois, essas perspectivas poderão levar a intervenções terapêuticas adicionais no manejo desses pacientes.

MATERIAL SUPLEMENTAR

1.1 Apêndice a1

ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PESQUISA 1

DHGNA OR FATTY LIVER AND MUSCLE STRENGTH

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatoses, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatoses\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatoses\)\) OR \(Steatoses, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\)\) AND \(\(\(\(\(Muscle Strength\) OR \(Strength, Muscle\)\) OR \(Arthrogenic Muscle Inhibition\)\) OR \(Arthrogenic Muscle Inhibitions\)\) OR \(Inhibition, Arthrogenic Muscle\)\) OR \(Muscle Inhibition, Arthrogenic\)\)](#)

PESQUISA 2

DHGNA OR FATTY LIVER AND SARCOPENIA

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatoses, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatoses\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatoses\)\) OR \(Steatoses, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\)\) AND \(\(sarcopenia\) OR \(sarcopenias\)\)](#)

PESQUISA 3**DHGA OR FATTY LIVER AND RESISTANCE TRAINING**

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\)\)\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\) AND \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Resistance Training\) OR \(Training, Resistance\)\) OR \(Strength Training\)\) OR \(Weight-Lifting Strengthening Program\)\) OR \(Strengthening Program, Weight-Lifting\)\) OR \(Strengthening Programs, Weight-Lifting\)\) OR \(Weight Lifting Strengthening Program\)\) OR \(Weight-Lifting Strengthening Programs\)\) OR \(Weight-Lifting Exercise Program\)\) OR \(Exercise Program, Weight-Lifting\)\) OR \(Exercise Programs, Weight-Lifting\)\) OR \(Weight Lifting Exercise Program\)\) OR \(Weight-Lifting Exercise Programs\)\) OR \(Weight-Bearing Strengthening Program\)\) OR \(Strengthening Program, Weight-Bearing\)\) OR \(Strengthening Programs, Weight-Bearing\)\) OR \(Weight Bearing Strengthening Program\)\) OR \(Weight-Bearing Strengthening Programs\)\) OR \(Weight-Bearing Exercise Program\)\) OR \(Exercise Program, Weight-Bearing\)\) OR \(Exercise Programs, Weight-Bearing\)\) OR \(Weight Bearing Exercise Program\)\) OR \(Weight-Bearing Exercise Programs\)\)](#)

PESQUISA 4**DHGA OR FATTY LIVER AND DYNAMOMETER MUSCLE STRENGTH**

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\)\)\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\) AND \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Muscle Strength Dynamometer\) OR \(Dynamometer, Muscle Strength\)\) OR \(Dynamometers, Muscle Strength\)\) OR \(Muscle Strength Dynamometers\)\)](#)

PESQUISA 5

DHGNA OR FATTY LIVER AND PHYSICAL ACTIVITY

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\)\)\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatoses, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatoses\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatoses\)\) OR \(Steatoses, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\)\) AND \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Exercises\) OR \(Physical Activity\)\) OR \(Activities, Physical\)\) OR \(Activity, Physical\)\) OR \(Physical Activities\)\) OR \(Exercise, Physical\)\) OR \(Exercises, Physical\)\) OR \(Physical Exercise\)\) OR \(Physical Exercises\)\) OR \(Acute Exercise\)\) OR \(Acute Exercises\)\) OR \(Exercise, Acute\)\) OR \(Exercises, Acute\)\) OR \(Exercise, Isometric\)\) OR \(Exercises, Isometric\)\) OR \(Isometric Exercises\)\) OR \(Isometric Exercise\)\) OR \(Exercise, Aerobic\)\) OR \(Aerobic Exercise\)\) OR \(Aerobic Exercises\)\) OR \(Exercises, Aerobic\)\) OR \(Exercise Training\)\) OR \(Exercise Trainings\)\) OR \(Training, Exercise\)\) OR \(Trainings, Exercise\)\)](#)

PESQUISA 6

DHGNA OR FATTY LIVER AND FITNESS, PHYSICAL

[\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\)\)\)\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Non-alcoholic Fatty Liver Disease\) OR \(Non alcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(NAFLD\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver Disease\)\) OR \(Fatty Liver, Nonalcoholic\)\) OR \(Fatty Livers, Nonalcoholic\)\) OR \(Liver, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Livers, Nonalcoholic Fatty\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Liver\)\) OR \(Nonalcoholic Fatty Livers\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitis\)\) OR \(Nonalcoholic Steatohepatitides\)\) OR \(Steatohepatitides, Nonalcoholic\)\) OR \(Steatohepatitis, Nonalcoholic\)\) OR \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(fatty liver\) OR \(Liver, Fatty\)\) OR \(Steatohepatitis\)\) OR \(Steatohepatitides\)\) OR \(Steatosis of Liver\)\) OR \(Visceral Steatosis\)\) OR \(Steatoses, Visceral\)\) OR \(Steatosis, Visceral\)\) OR \(Visceral Steatoses\)\) OR \(Liver Steatosis\)\) OR \(Liver Steatoses\)\) OR \(Steatoses, Liver\)\) OR \(Steatosis, Liver\)\)\)\) AND \(\(\(\(\(\(\(\(\(\(\(Fitness, Physical\) OR \(Stamina, Physical\)\) OR \(Physical Stamina\)\) OR \(Endurance, Physical\)\)](#)

PESQUISA 7

RESISTÊNCIA A INSULINA AND DHGNA OR FAT LIVER AND RESISTANCE
TRAINING

<https://pubmed.ncbi.nlm->

[nih.ez41.periodicos.capes.gov.br/?term=longquery1f6d58c93ea9614360a4&sort=&filter=p](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/term=longquery1f6d58c93ea9614360a4&sort=&filter=p)
[ubt.randomizedcontrolledtrial&filter=datasearch.y 10&filter=pubt.randomizedcontrolled](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/term=longquery1f6d58c93ea9614360a4&sort=&filter=p)

[trial&filter=datasearch.y 10](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/term=longquery1f6d58c93ea9614360a4&sort=&filter=p)((((((((((((((((((Resistance Training) OR (Training, Resistance)) OR (Strength Training)) OR (Weight-Lifting Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Lifting)) OR (Strengthening Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Strengthening Program)) OR (Weight-Lifting Strengthening Programs)) OR (Weight-Lifting Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Lifting)) OR (Exercise Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Exercise Program)) OR (Weight-Lifting Exercise Programs)) OR (Weight-Bearing Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Bearing)) OR (Strengthening Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Strengthening Program)) OR (Weight-Bearing Strengthening Programs)) OR (Weight-Bearing Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Bearing)) OR (Exercise Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Exercise Program)) OR (Weight-Bearing Exercise Programs)) (((((((((((((((((((Resistance Training) OR (Training, Resistance)) OR (Strength Training)) OR (Weight-Lifting Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Lifting)) OR (Strengthening Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Strengthening Program)) OR (Weight-Lifting Strengthening Programs)) OR (Weight-Lifting Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Lifting)) OR (Exercise Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Exercise Program)) OR (Weight-Lifting Exercise Programs)) OR (Weight-Bearing Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Bearing)) OR (Strengthening Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Strengthening Program)) OR (Weight-Bearing Strengthening Programs)) OR (Weight-Bearing Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Bearing)) OR (Exercise Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Exercise Program)) OR (Weight-Bearing Exercise Programs)) (((((((((((((((((((Resistance Training) OR (Training, Resistance)) OR (Strength Training)) OR (Weight-Lifting Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Lifting)) OR (Strengthening Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Strengthening Program)) OR (Weight-Lifting Strengthening Programs)) OR (Weight-Lifting Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Lifting)) OR (Exercise Programs, Weight-Lifting)) OR (Weight Lifting Exercise Program)) OR (Weight-Lifting Exercise Programs)) OR (Weight-Bearing Strengthening Program)) OR (Strengthening Program, Weight-Bearing)) OR (Strengthening Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Strengthening Program)) OR (Weight-Bearing Strengthening Programs)) OR (Weight-Bearing Exercise Program)) OR (Exercise Program, Weight-Bearing)) OR (Exercise Programs, Weight-Bearing)) OR (Weight Bearing Exercise Program)) OR (Weight-Bearing Exercise Programs))

1.2 APÊNDICE B1

Artigos selecionados e excluídos da Revisão Sistemática após leitura dos resumos.

		REVISOR 1	REVISOR 2
1	Simple Resistance Exercise helps Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Takahashi, 2015.	SIM	SIM
2	Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Shamsodinni, 2015.	SIM	SIM
3	Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Kate Hallsworth, 2011	SIM	SIM
4	Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. Zelber-Sagi, 2014	SIM	SIM
5	Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). Bacchi E, 2013.	SIM	SIM
6	Moderate-Intensity Aerobic vs Resistance Exercise and Dietary Modification in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. Phunchai Charatcharoenwitthaya, 2021 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7925136/	SIM	SIM
7	Effect of aerobic exercise and resistance exercise in improving non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial Jia, 2018. Estudo não é acessível para análise. Artigo em chinês	NÃO	NÃO
8	Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise Without Caloric Restriction on Abdominal Fat, Intrahepatic Lipid, and Insulin Sensitivity in Obese Adolescent Boys. Lee, 2012. A DHGNA não era um critério de inclusão do estudo	NÃO	NÃO
9	A study on the effect of aerobic exercise and resistance exercise on patients with nonalcoholic fatty liver disease. Fu, 2018. Estudo não é acessível para análise. Artigo em chinês	NÃO	NÃO
10	A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. J Diabetes Metab. Hickman, 2013. Não entra na revisão sistemática porque é um estudo piloto randomizado.	NÃO	NÃO
11	Effect of resistance training on liver fat and visceral adiposity in adults with obesity: A randomized controlled trial. Keating, 2016. O estudo não teve como critério de inclusão pacientes diagnosticados, previamente, com DHGNA.	NÃO	NÃO
12	Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. Slentz, 2011. O diagnóstico da DHGNA não foi critério de inclusão.	NÃO	NÃO

13	Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. O estudo não descreve os exercícios e também não informa se foi aplicado treino de força, informam somente atividade física e o tempo gasto durante a intervenção.	NÃO	NÃO
14	Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. O estudo não refere treinamento de força muscular (apenas aeróbico, caminhada).	NÃO	NÃO
15	Resistance exercise improves autonomic regulation at rest and haemodynamic response to exercise in non-alcoholic fatty liver disease. O estudo não avalia HOMA-IR e a gordura hepática dos indivíduos selecionados.	NÃO	NÃO
16	Volume-dependent effect of supervised exercise training on fatty liver and visceral adiposity index in subjects with type 2 diabetes The Italian Diabetes Exercise Study (IDES). O estudo aplicou exercício de resistido associado ao exercício aeróbico.	NÃO	NÃO
17	High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a <u>randomised</u> controlled trial. O estudo não aplicou treino de força.	NÃO	NÃO
18	Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. O estudo aplicou treino aeróbico e não treino de força.	NÃO	NÃO
19	Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. O estudo aplicou treino aeróbico e não treino de força.	NÃO	NÃO
20	Effects of endurance and endurance-strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity. O estudo não teve como critério de inclusão pacientes diagnosticados, previamente, com DHGNA.	NÃO	NÃO

21	Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. O estudo aplicou exercícios de caminhada.	NÃO	NÃO
22	Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. O estudo avalia pacientes com NASH e aplica exercício aeróbico associado com treino de força.	NÃO	NÃO
23	Exercise training reduces intrahepatic lipid content in people with and people without nonalcoholic fatty liver. O estudo utiliza exercícios resistido associado com exercícios aeróbico.	NÃO	NÃO
24	Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity - A randomized trial. O estudo aplica treinamento intervalado de alta intensidade(hit).	NÃO	NÃO
25	A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. O estudo aplica exercícios aeróbicos de alta intensidade.	NÃO	NÃO
26	Effects of different exercise modalities on novel hepatic steatosis indices in overweight women with type 2 diabetes. O estudo aplica exercício aeróbico associado ao resistido.	NÃO	NÃO
27	Effectiveness of two physical activity programs on non-alcoholic fatty liver disease. a randomized controlled clinical trial. O estudo aplica exercício aeróbico associado ao resistido.	NÃO	NÃO
28	Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. O estudo aplica exercícios aeróbico(caminhada ou corrida) associado ao treino de força.	NÃO	NÃO
29	<u>Effect of progressive resistance exercise training on hepatic Fat in Asian Indians with non-alcoholic fatty liver disease. É um ensaio clínico sem comparador e aplica exercícios aeróbicos também.</u>	NÃO	NÃO

1.3 APÊNDICE C1

Synthesis Without Meta-analysis (SWiM)

Supplementary Table 1: Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) reporting items			
The citation for the Synthesis Without Meta-analysis explanation and elaboration article is Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, Hartmann-Boyce J, Ryan R, Shepperd S, Thomas J, Welch V, Thomson H. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline BMJ 2020;368:16890 doi: http://doi.org/10.1136/bmj.16890			
SWiM is intended to complement and be used as an extension to PRISMA			
SWiM reporting item	Item description	Page in manuscript where item is reported	Others
Item 1: grouping studies for synthesis	1a) Provide a description of, and rationale for, the groups used in the synthesis (e.g., grouping of populations, interventions, outcomes, study design).	Page 41-43	
	1b) Detail and provide rationale for any changes made subsequent to the protocol in the groups used in the synthesis.		
Item 2: describe the standardised metric and transformation methods used	Describe the standardised metric for each outcome. Explain why the metric(s) was chosen, and describe any methods used to transform the intervention effects, as reported in the study, to the standardised metric, citing any methodological guidance consulted.	Page 42-43	
Item 3: describe the synthesis methods	Describe and justify the methods used to synthesise the effects for each outcome when it was not possible to undertake a meta-analysis of effect estimates.	Page 44	
Item 4: criteria used to prioritise results for summary and synthesis	Where applicable, provide the criteria used, with supporting justification, to select the particular studies, or a particular study, for the main synthesis or to draw conclusions from the synthesis (e.g., based on study design, risk of bias assessments, directness in relation to the review question).	Page 43-44	
Item 5: investigation of heterogeneity in reported effects	State the method(s) used to examine heterogeneity in reported effects when it was not possible to do a meta-analysis of effect estimates and its extensions to investigate heterogeneity.	Page 42, 44-45	
Item 6: certainty of evidence	Describe the methods used to assess certainty of the synthesis findings.	Page 44	
Item 7: data presentation methods	Describe the graphical and tabular methods used to present the effects (e.g., tables, forest plots, harvest plots). Specify key study characteristics (e.g., study design, risk of bias) used to order the studies, in the text and any tables or graphs, clearly referencing the studies included.	Page 44, table 1 Page 47, table 2 Page 48-49, table 3 Page 55-56 table 3	
Item 8: reporting results	For each comparison and outcome, provide a description of the synthesised findings, and the certainty of the findings. Describe the result in language that is consistent with the question the synthesis addresses, and indicate which studies contribute to the synthesis.	Pages 45-48	
Item 9: limitation of the synthesis	Report the limitations of the synthesis methods used and/or the groupings used in the synthesis and how these affect the conclusions that can be drawn in relation to the original review question.	Page 62	
PRISMA=Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.			
*If the information is not provided in the systematic review, give details of where this information is available (e.g., protocol, other published papers (provide citation details), or website (provide the URL)).			

