SEBASTIÃO MAURO BEZERRA DUARTE

**Avaliação antropométrica e de composição corporal em
mulheres sedentárias pós-menopausa com Doença
Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) submetidas à
atividade física**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

São Paulo

2015

SEBASTIÃO MAURO BEZERRA DUARTE

**Avaliação antropométrica e de composição corporal em
mulheres sedentárias pós-menopausa com Doença
Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) submetidas à
atividade física**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Duarte, Sebastião Mauro Bezerra

Avaliação antropométrica e de composição corporal em mulheres sedentárias
pós-menopausa com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) /
Sebastião Mauro Bezerra Duarte. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira.

Descritores: 1.Doença hepática gordurosa não alcoólica 2.Exercício
3.Antropometria 4.Composição corporal 5.Dieta hiperlipídica

USP/FM/DBD-136/15

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é “muito” para ser insignificante”.

Charlie Chaplin

*Aos meus pais José Pedro Duarte e
Maria Luzinete Bezerra Duarte pelo
amor incondicional e por não medirem
esforços para que eu chegasse a esta
etapa de minha vida.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira, Professora Associada do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pelo seu profissionalismo e exemplo de ética, agradeço pela orientação profissional e pessoal durante a execução deste trabalho.

Ao Dr. José Tadeu Stefano, pesquisador do Laboratório de Gastroenterologia Clínica e Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), meu amigo e incentivador, pela oportunidade, empenho, confiança e paciência durante as correções do texto desta dissertação.

À toda equipe do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) em especial à Dra. Ana Lucia de Sá, Thalita Dassouki e Luiz Perandini, pelo empenho, paciência e cuidado com as pacientes do estudo.

À Maria Beatriz Sobral, nutricionista e aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pela participação e ajuda nos atendimentos mensais.

Aos residentes e funcionários do Ambulatório de Doença hepática gordurosa não alcoólica (A2MG700) da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), pelo cuidado e presteza ao encaminharem as pacientes para participarem deste estudo.

Ao Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em especial ao estatístico Márcio Augusto Diniz, pelas análises realizadas e sugestões.

Ao Prof. Dr. Joel Faintuch, à Dra. Rejane Mattar, à Profa. Dra. Wanda Regina Caly e ao Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo, pelas sugestões dadas no exame de qualificação, que com certeza contribuíram para qualidade científica desta dissertação.

À Vilma de Jesus Libério, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) pela disponibilidade e prestatividade.

À minha prima Maria Iraildes Ferreira, proprietária da empresa Maria Iraildes Bolos Decorados, por ter permitindo que eu me ausentasse inúmeras vezes durante a execução deste trabalho. Obrigado pela paciência e tolerância.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro concedido.

À todas as pacientes do Ambulatório de Doença hepática gordurosa não alcoólica (A2MG700) da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), pela colaboração e disposição em participar deste estudo.

Esta tese está de acordo com:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	i
LISTA DE SÍMBOLOS.....	iii
LISTA DE FÓRMULAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).....	1
1.2. DHGNA e Síndrome Metabólica (SM).....	3
1.3. DHGNA e Menopausa	4
1.4. DHGNA e Dieta.....	5
1.5. DHGNA e Atividade Física.....	8
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. Objetivo Geral	11
2.2. Objetivos Específicos.....	11
3. MÉTODOS.....	12
3.1. Casuística.....	12
3.2. Determinação do tamanho da amostra.....	15
3.3. Considerações Éticas.....	15
3.4. Critérios de Inclusão.....	16
3.5. Critérios de Exclusão.....	16
3.6. Avaliação Nutricional.....	17
3.7. Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal.....	17
3.7.1. Parâmetros Antropométricos.....	17

3.7.2.	Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância Multicompartimental.....	20
3.8.	Orientação Nutricional.....	22
3.9.	Avaliação do Consumo Alimentar.....	22
3.9.1	Avaliação Clínica.....	24
3.9.1.1.	Variáveis Clínico-laboratoriais.....	24
3.9.1.2.	Métodos de Dosagens Laboratoriais.....	26
3.9.1.3.	HOMA (Homeostatic Model Assessment).....	27
3.10.	Protocolo de Treinamento Físico.....	27
3.10.1.	Metodologia Ergoespirometria.....	28
3.10.1.1.	Avaliação Cardiorespiratória.....	28
3.10.1.2.	Determinação do Limiar Anaeróbio Ventilatório.....	30
3.10.1.3.	Determinação do Ponto de Compensação Respiratória.....	30
3.10.2.	Protocolo de Treinamento Aeróbio.....	31
3.10.3.	Análise Estatística.....	32
4.	RESULTADOS.....	33
5.	DISCUSSÃO.....	44
6.	CONCLUSÕES.....	56
7.	ANEXOS.....	57
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartatoaminotransferase
BIA	bioimpedância
CA	circunferência abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CT	colesterol total
DCV	doença cardiovascular
DHA	Doença hepática alcoólica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DLP	Dislipidemia
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica
EROs	espécies reativas de oxigênio
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
FC _{rec}	frequência cardíaca de recuperação
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FXR	<i>farnesoid X receptor</i>
GCT	gordura corporal total
GGT	gama glutamiltransferase

HAS	hipertensão arterial
HbA1c	hemoglobina glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IMC	índice de massa corpórea
Kcal	quilocalorias
LA	limiar anaeróbio
LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LAV	limiar anaeróbio ventilatório
LDL-C	lipoproteína de baixa densidade
MME	massa muscular esquelética
PCR	ponto de compensação respiratória
PGC	porcentagem de gordura corporal
RI	resistência à insulina
SM	síndrome metabólica
TG	triglicérides
TSH	hormônio estimulante da tireoide
VE	ventilação pulmonar
VLDL-C	lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
<	menor que
=	igual a
±	mais ou menos que
Δ	delta
μg/ dL	micrograma por decilitro
μU/ mL	micro unidades por mililitro
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetros
g	gramas
g/ dL	grama por decilitro
IU/ L	unidade internacional por litro
kg	quilogramas
L/ min	litros por minuto
m	metros
mEq/ L	miliequivalentes por litro
mg/ dL	miligrama por decilitro
mL/ kg.min	mililitros por quilo por minuto
mL/ min	mililitros por minuto
mmHg	milímetro de mercúrio
mmol/ L	milimol por litro

ng/ dL	nanograma por decilitro
O ₂	oxigênio
°C	graus Celsius
seg	segundos
U/ L	unidade por litro

LISTA DE FÓRMULAS

CO_2	dióxido de carbono
PETO_2	pressão parcial de oxigênio ao final da expiração
PETCO_2	pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
VCO_2	produção de dióxido de carbono
VE/ VCO_2	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/ VO_2	valores de equivalente ventilatório de oxigênio
VO_2	consumo de oxigênio
$\text{VO}_{2\text{pico}}$	consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma da distribuição das pacientes sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) eleitas para participar do estudo.....16
- Figura 2.** Análise do consumo alimentar médio diário em quilocalorias (Kcal) relatado pelas pacientes sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) durante o período de intervenção dietética nos grupos DIETA e TREINO.....27

LISTA DE TABELA

Tabela 1.	Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC).....	18
Tabela 2.	Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para indivíduos idosos (acima de 65 anos).....	19
Tabela 3.	Classificação da Circunferência abdominal (CA).....	19
Tabela 4.	Critérios Diagnósticos para Diabetes Mellitus.....	23
Tabela 5.	Análise inter-grupos das comorbidades associadas à Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	33
Tabela 6.	Análise inter-grupos das variáveis antropométricas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	34
Tabela 7.	Análise inter-grupos das variáveis bioquímicas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	35
Tabela 8.	Análise inter-grupos das variáveis ergoespirométricas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	36

Tabela 9.	Avaliação intra-grupo das variáveis antropométricas pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	37
Tabela 10.	Avaliação inter-grupos das variáveis antropométricas pós intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	38
Tabela 11.	Avaliação intra-grupo das variáveis bioquímicas pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	39
Tabela 12.	Avaliação inter-grupos das variáveis bioquímicas pós- intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	41
Tabela 13.	Avaliação intra-grupo das variáveis ergoespiométricas pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA.....	42
Tabela 14.	Avaliação inter-grupos das variáveis ergoespiométricas pós intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós- menopausa com DHGNA.....	43

RESUMO

Duarte SMB. *Avaliação antropométrica e de composição corporal em mulheres sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) submetidas à atividade física* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das formas mais comuns de doença hepática, acometendo cerca de 20 a 30% da população adulta, sendo mais frequente em indivíduos obesos (70 a 80%). Os principais fatores de risco associados à doença são os componentes da Síndrome metabólica. Até o momento, não há um tratamento farmacológico específico para a DHGNA e modificações no estilo de vida com redução de peso e exercício físico são sempre preconizados. Existem poucos dados sobre o impacto da atividade física e uma estratégia nutricional ideal no tratamento da DHGNA. Visto a necessidade de elucidar o impacto da atividade física e a busca por uma estratégia nutricional ideal no tratamento da DHGNA, propusemos um estudo randomizado controlado avaliando os efeitos de uma dieta hipocalórica e hiperproteica e do exercício físico aeróbio associado a esta dieta nos parâmetros metabólicos e antropométricos de mulheres sedentárias pós-menopausa. Foram incluídas 40 mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA, que possuíam biópsia hepática em um período igual ou menor que 2 (dois) anos. Essas pacientes foram randomizadas em 2 grupos: grupo TREINO: treinamento aeróbio associado à dieta hipocalórica e hiperproteica e grupo DIETA: somente dieta hipocalórica e hiperproteica e, acompanhadas por um período de 6 meses. Na análise intra-grupo das variáveis antropométricas nos períodos pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio não foram

observadas diferenças significativas em ambos os grupos. Na análise intra-grupo das variáveis bioquímicas, o HDL mostrou-se estatisticamente diferente ($p= 0,004$) no grupo TREINO. Na análise inter-grupos das variáveis bioquímicas observamos um aumento significativo para HDL-C ($p= 0,036$) no grupo TREINO. Na análise intra-grupo das variáveis ergoespiométricas observamos diferença significativa para as variáveis $VO_{2\text{máx}}$ Relativo ($p= 0,04$), Tempo LA ($p= 0,001$), Tempo PCR ($p= 0,003$) e Tempo Pico ($p= 0,001$) no grupo TREINO. Na análise inter-grupo das variáveis ergoespiométricas a análise das variáveis $VO_{2\text{máx}}$ Relativo ($p= 0,042$), Tempo LA ($p= 0,011$), Tempo PCR ($p= 0,002$) e Tempo Pico ($p= 0,007$) foram estatisticamente diferentes. Nossos dados mostram uma estreita relação entre a intervenção nutricional, exercício aeróbio e a melhora da DHGNA. Apesar do tempo proposto de exercício semanal ter sido relativamente pequeno, nossos dados mostram que tanto a dieta hipocalórica e hiperproteica quanto o tratamento com exercício aeróbio duas vezes por semana associado a esta dieta podem ser eficazes para o tratamento da DHGNA em mulheres sedentárias pós-menopausa. Salientamos a importância do exercício aeróbio associado à dieta hipocalórica e hiperproteica para o aumento do HDL-C sérico e melhora da aptidão cardiorrespiratória neste grupo de mulheres. Consideramos que ambos os tratamentos podem ser recomendados de acordo com a particularidade de cada indivíduo, respeitando suas dificuldades e limitações.

Descritores: doença hepática gordurosa não alcoólica; exercício físico; antropometria; composição corporal; dieta hiperlipídica.

ABSTRACT

Duarte SMB. *Anthropometric evaluation and body composition in sedentary postmenopausal women with Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) submitted to physical activity* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

The Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common form of liver diseases, affecting approximately 20-30% of the adult population and is more common in obese individuals (70-80%). The main risk factors associated with the disease are the components of the Metabolic syndrome. To date, there is no specific pharmacological treatment for NAFLD and changes in lifestyle with weight reduction and exercise are always recommended. Few data exist on the impact of physical activity and optimal nutritional strategy for the treatment of NAFLD. Seen the need to elucidate the impact of physical activity and the search for an ideal nutritional strategy in the treatment of NAFLD, we proposed a randomized controlled trial evaluating the effects of a hypocaloric high-protein diet and aerobic exercise associated with this diet on metabolic and anthropometric parameters in sedentary postmenopausal women. 40 sedentary postmenopausal women with NAFLD who had liver biopsy for a period equal to or less than 2 (two) years were included. These patients were randomized into 2 groups: TRAINING group: aerobic training with hypocaloric high-protein diet and DIET group: only hypocaloric high-protein diet, and followed for a period of six months. In intra-group anthropometric variables pre and post dietary intervention or aerobic exercise analysis, no significant differences were observed in both groups. In intra-group analysis of

biochemical variables, HDL was statistically different ($p= 0.004$) on the TRAINING group. In inter-group analysis of biochemical variables observed a significant increase in HDL-C ($p= 0.036$) on TRAINING group. In the analysis of intra-group ergospirometric variables significant differences were observed for the variables Relative $VO_{2\max}$ ($p= 0.04$), Time at VAT ($p= 0.001$), Time at RCP ($p= 0.003$) and Time at peak ($p= 0.001$) in TRAINING group. In the analysis of inter-group ergospirometric variables Relative $VO_{2\max}$ ($p= 0.042$), Time at VAT ($p= 0.011$), Time at RCP ($p= 0.002$) and Time at peak ($p= 0.007$) were significantly different. Our data shows a close relationship between nutrition intervention, aerobic exercise and improvement of NAFLD. Although the proposed weekly exercise time was relatively small, our data show that both a low-calorie diet and protein levels as treatment with aerobic exercise twice a week associated with this diet may be effective for treating NAFLD in postmenopausal women sedentary. Stress the importance of aerobic exercise associated with low-calorie and high-protein diet for the increase in serum HDL-C and improves cardiorespiratory fitness in this group. We believe that both treatments may be recommended according to the particularity of each individual, respecting their difficulties and limitations.

Descriptors: nonalcoholic fatty liver disease; physical activity; anthropometry; body composition; diet, high-fat.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das formas mais comuns de doença hepática, relacionada primordialmente ao aumento progressivo da obesidade no mundo. Inicialmente, foi considerada uma hepatopatia benigna, contudo, atualmente, sabe-se que é uma doença multifatorial que envolve fatores ambientais e genéticos e pode evoluir para formas mais graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (1).

A DHGNA abrange um espectro de alterações hepáticas que variam desde um simples depósito de gordura no interior dos hepatócitos, sem inflamação ou fibrose (esteatose simples), até casos de esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e CHC em pacientes sem história de etilismo (2, 3).

A DHGNA está associada à componentes da Síndrome metabólica (SM): Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), resistência à insulina (RI), hipertensão arterial sistêmica e principalmente a obesidade abdominal (visceral), dislipidemia [hipertrigliceridemia, níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)]. Pode também estar associada à procedimentos cirúrgicos como *bypass* jejuno-ileal, desnutrição calórico-proteica, nutrição parenteral prolongada, uso de drogas, endocrinopatias, uso de medicamentos e exposição a toxinas (4-6).

Devido ao aumento progressivo da obesidade, a DHGNA tem se tornado cada vez mais frequente em todas as populações, principalmente no mundo ocidental e tem sido definida pelos especialistas como uma doença do mundo moderno (4, 6). Nos países industrializados, a DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica. Na população adulta sua prevalência varia de 20 a 30% (7) e ocorre em 10 a 15% dos indivíduos normais e em 70 a 80% dos indivíduos obesos (8). Nos Estados Unidos (EUA) é a doença hepática mais prevalente, cerca de 30% da população possui esteatose, o que equivale a 60 milhões de indivíduos, superando a hepatite C (1,3-2,0%), a doença hepática alcoólica (1%) e a hepatite B (0,3-0,4%) (9). No oriente sua prevalência também é elevada. Na China varia de 11,7 a 15%, sendo sua maioria do sexo masculino com idade inferior a 50 anos (10), na Coreia afeta 16% da população acima de 20 anos (11) e no Japão este número atinge 29% dos indivíduos saudáveis (12).

Variações na prevalência e na gravidade da DHGNA são observadas entre diferentes populações. Estas variações dependem, entre outros fatores, do gênero, idade e etnia. Indivíduos jovens do sexo masculino apresentam maior risco (2 a 3 vezes) de desenvolver DHGNA e EHNA, porém, após os 60 anos, a probabilidade de desenvolver EHNA é maior no sexo feminino. Indivíduos hispânicos apresentam maior prevalência de DHGNA do que aqueles de outras etnias (8).

A EHNA propriamente dita foi descrita na década de 80 por Ludwig e colaboradores (5) e definida como uma entidade clínico-patológica

caracterizada por alterações histológicas que se assemelham às aquelas encontradas na doença hepática alcoólica (DHA), como: esteatose macro e microvesicular, infiltrado inflamatório lobular misto e balonização hepatocelular em área da veia centrolobular (Zona III), podendo apresentar fibrose pericelular, corpúsculos de Mallory e cirrose. Esses aspectos morfológicos são indiferenciáveis da DHA, no entanto, ocorre em indivíduos cujo consumo diário de álcool é inferior a 20 g para mulheres e 40 g para homens (13).

A prevalência exata da EHNA ainda permanece desconhecida, principalmente devido ao curso silencioso e assintomático na maior parte dos indivíduos. Estima-se que a EHNA está presente em 2-3% da população geral (14) e em 37% dos indivíduos com obesidade mórbida (15). Essa doença está presente no mundo inteiro, porém, é mais frequente em países em que a obesidade é mais comum. Nos EUA e Canadá é encontrada em 7-11% dos indivíduos que realizam biópsia hepática (16) e no Japão é diagnosticada em apenas 1,2% das biópsias (17).

1.2. DHGNA e Síndrome Metabólica (SM)

A obesidade, SM e DM2 são fatores patogênicos estritamente relacionados à DHGNA. A forte associação de DHGNA com outras características da SM (obesidade, obesidade central, diabetes, dislipidemia, hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica) suportam a hipótese de

que a SM é um fator importante para predisposição desta doença (18).

Alguns estudos demonstraram associação significativa entre RI ou SM e DHGNA (19-21). Cerca de 90% dos pacientes com DHGNA apresentam uma ou mais características da SM, e, aproximadamente 33% têm a síndrome completa (22).

Estudos recentes apontam a hiperinsulinemia e a RI como fatores patogênicos da DHGNA (23-25). Marchesini e colaboradores (1999), utilizando o método de avaliação do modelo de homeostase (HOMA) (26), demonstraram que a RI está associada à presença de DHGNA independentemente do IMC, da distribuição de gordura corpórea ou da tolerância à glicose (27).

Segundo Hamaguchi e colaboradores (2005), a SM não só aumenta em 4 a 8 vezes o risco de desenvolvimento de DHGNA, como também, está associada a menor regressão da doença hepática (19).

1.3. DHGNA e Menopausa

A DHGNA é muito frequente em mulheres pós-menopausa e, geralmente, está associada a fatores de risco bem conhecidos, tais como, obesidade, SM e RI (28). Na menopausa ocorre uma diminuição da capacidade do fígado de oxidar os ácidos graxos, aumentando a lipogênese e o acúmulo excessivo de gordura hepática, levando a inflamação (29). Além disso, a deficiência de estrógeno causa uma redistribuição da gordura

corporal, com acúmulo de gordura visceral, o que pode influenciar no desenvolvimento e progressão da DHGNA (30).

A realização de atividade física, mesmo que pequena, no período da menopausa ajuda a evitar mudanças no perfil lipídico e no ganho de peso (31). Estudo experimental com ratas ovariectomizadas evidenciou que a ausência de estrógeno pode estimular o acúmulo de gordura hepática e que com um programa de treinamento físico é possível reduzir a gordura hepática e abdominal (32). Mulheres na pós-menopausa apresentam maior resposta ao exercício físico. Tem sido demonstrado que a realização de exercícios físicos, tais como esportes de intensidade moderada, atividade recreativa ou andar de bicicleta está associado à redução de gordura corporal e visceral em mulheres pós-menopausa (33, 34). Exercícios de intensidade moderada como, caminhada ou 45 minutos de exercício aeróbio 5 dias por semana, também podem resultar em melhora da RI nestas mulheres (35, 36).

1.4. DHGNA e Dieta

A estratégia nutricional perfeita para o tratamento da DHGNA ainda não está bem definida (37). No entanto, o único consenso é que o consumo excessivo de carboidratos e lipídios é prejudicial. Na tentativa de se estabelecer um tratamento eficaz para a esteatose hepática e para a EHNA, diversos estudos têm avaliado o papel da ingestão de lipídios, de

carboidratos, de proteínas, de ácidos graxos e das calorias totais da dieta, porém, a composição ideal dessa dieta ainda não foi estabelecida (38-40).

Atualmente, o papel da perda de peso tem sido bastante discutido no tratamento da DHGNA. Esta abordagem tende a melhorar as enzimas do fígado e melhorar a RI (41, 42). Estudo publicado por Scaglioni e colaboradores (2013) observou redução de 8 % do peso corporal, diminuição significativa das aminotransferases e dos depósitos de lipídios no fígado após 3 meses de dieta hipocalórica associada a exercício físico diário (43). Um estudo recente publicado pelo nosso grupo demonstrou que pacientes com EHNA submetidos à dieta hiperproteica com redução moderada de calorias por um curto período de tempo apresentaram melhora de todas as frações lipídicas e redução das enzimas hepáticas (44). Esses dados corroboram os de outros estudos que mostram a importância da restrição calórica e do aumento da ingestão de proteína no tratamento da SM e na melhora da histologia hepática (37, 45). No entanto, até o momento existem poucos estudos avaliando a relação entre ingestão de proteínas e DHGNA.

Alguns mecanismos são propostos para explicar os efeitos benéficos da dieta hiperproteica na EHNA, um deles é o catabolismo de aminoácidos, processo que requer energia. A alta ingestão de proteínas pode desencadear um aumento da oxidação lipídica hepática através do aumento de gasto energético hepático. Por outro lado, tem se demonstrado que a taurina, um derivado do aminoácido cisteína, se associa ao FXR (*farnesoid X receptor*), um ácido biliar conjugado, para reduzir o acúmulo de lipídico

hepático e inflamação, diminuindo o estresse de retículo endoplasmático associado à EHNA. Há evidências que a suplementação de taurina pode servir como tratamento preventivo para DHGNA (46).

Recentemente, Bortolotti e colaboradores (2011) observaram que mulheres obesas sedentárias, que consumiam 60 g/ dia de proteína de soro de leite apresentavam redução de 20% nos lipídeos intra-hepáticos. No entanto, esta mudança não foi associada a alterações no peso ou composição corporal (47). Em particular, o uso de soro de leite e a ingestão de proteína de soja na dieta têm mostrado prevenir ou retardar o acúmulo de gordura hepática (47, 48). Estudos em animais de experimentação têm constatado que a isoflavona, uma substância encontrada na soja, reduz a gordura hepática após sua ingestão, melhorando a DHGNA. No entanto, estudos de intervenção em humanos ainda não foram realizados (49, 50).

A ingestão excessiva de carboidratos e gorduras, incluindo refrigerantes, dietas gordurosas e nutrientes ricos em colesterol tem demonstrado ser responsável tanto pelo desenvolvimento da SM (51) como pelo acúmulo de ácidos graxos no fígado (52), importantes preditores da DHGNA (53). Com o intuito de determinar a contribuição da composição de macronutrientes da dieta no desenvolvimento e tratamento da EHNA vários estudos vêm sendo realizados, mas, até o momento, os resultados apresentados são conflitantes (54, 55).

Os açúcares têm se mostrado responsável por desencadear a DHGNA. O consumo de bebidas adoçadas com sacarose, glucose e

principalmente frutose podem ser responsáveis pelo aumento do acúmulo de gordura visceral (56). Diversos estudos comprovam que essas bebidas aumentam o risco de doenças cardiovasculares e metabólicas em pacientes com sobrepeso (54, 55, 57, 58). O mecanismo de metabolização da frutose que leva a deposição de gordura ectópica no fígado ainda não está totalmente elucidado. O que se postula é que a frutose seja um forte indutor de lipogênese *de novo*, resultando na produção aumentada de ácidos graxos saturados e induzindo a ativação de genes lipogênicos, levando assim, ao acúmulo de lipídeos hepáticos (59). O consumo de frutose também pode contribuir para a progressão do estado inflamatório da esteatose hepática para EHNA induzindo o crescimento bacteriano no intestino delgado com um concomitante aumento dos níveis de endotoxinas na veia porta (60).

1.5. DHGNA e Atividade Física

Nos dias atuais, o termo sedentarismo passou a ser empregado para definir pessoas que se exercitam muito pouco e que mantêm um comportamento induzido por hábitos decorrentes de confortos proporcionados pela vida moderna (61). Em contrapartida, a Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte classifica como indivíduos ativos aqueles que gastam, no mínimo, 1500 a 2000 Kcal semanais além do gasto energético despendido no dia-a-dia (61). Tem sido demonstrado que o sedentarismo é um fator importante na predisposição da SM, obesidade e

DM2 (62, 63). Estudos mostram que pessoas que mantêm um estilo de vida fisicamente ativo são menos propensas a desenvolver RI e DM2 (64, 65).

Já é consenso que modificações de estilo de vida, incluindo redução de peso e atividade física, melhoram os fatores de risco para DHGNA (66, 67). Há evidências que a atividade física além de produzir efeitos metabólicos benéficos, independente da perda de peso (42, 68), reduz os níveis de glicemia (69).

Os efeitos da atividade física, treinamento aeróbio e de força (musculação) no tratamento da DHGNA vem sendo avaliado em ensaios clínicos e estudos observacionais (70-72). Dois estudos encontraram efeitos benéficos do treinamento de força em pacientes com DHGNA, mas os resultados em relação à redução da esteatose foram conflitantes (68, 73). No entanto, um ensaio clínico randomizado controlado com pacientes com DM2 demonstrou que o treinamento de força e o treinamento aeróbio são igualmente eficazes na redução do teor de gordura hepática (74). Recentemente, Bradford e colaboradores (2014) realizaram uma revisão sistemática incluindo 34 estudos e mostraram que mudanças no estilo de vida, combinando dieta saudável com restrição calórica e atividade física, são eficazes na redução das enzimas hepáticas e da esteatose, além de melhorar a RI (75). Outro estudo randomizado controlado em mulheres com DHGNA pós-menopausa mostrou que a combinação de exercício aeróbio e dieta com redução de carboidrato é mais eficaz do que o exercício ou a dieta sozinhos (76).

Estudos avaliando a intensidade do exercício físico e seus efeitos na DHGNA são melhores conduzidos em indivíduos do sexo masculino, uma vez que dados da literatura revelam que os mesmos aderem melhor a este tipo de intervenção. Evidências sugerem que em indivíduos do sexo masculino a atividade física de alta intensidade está associada com diminuição do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes (77-79) e, também, mostra uma relação inversa entre atividade física de alta intensidade e gravidade da DHGNA (80). Com base nos dados da literatura podemos inferir que a dieta associada à atividade física possui a capacidade de reduzir o peso corporal e que esse fator parece ser importante no tratamento tanto da SM quanto da DHGNA. No entanto, os dados do impacto da atividade física e os efeitos da intensidade do exercício em mulheres com DHGNA ainda são escassos e os estudos disponíveis apresentam curto período de acompanhamento.

Visto a necessidade de elucidar o impacto da atividade física e a busca por uma estratégia nutricional ideal no tratamento da DHGNA, propusemos um estudo randomizado controlado avaliando os efeitos de uma dieta hipocalórica e hiperproteica e do exercício físico aeróbio associado a esta dieta nos parâmetros metabólicos e antropométricos de mulheres sedentárias e pós-menopausa por um período de seis meses.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos de uma dieta hipocalórica e hiperproteica e do exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a eficácia de uma dieta hipocalórica e hiperproteica para o tratamento de mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA;
2. Avaliar a eficácia do exercício aeróbio realizado duas vezes por semana associado a uma dieta hipocalórica e hiperproteica em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA;
3. Avaliar os parâmetros antropométricos e bioquímicos pré e pós-intervenção dietética e exercício físico aeróbio;
4. Avaliar a aptidão cardiorrespiratória pré e pós-intervenção dietética e exercício físico aeróbio nesta população.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Casuística

Neste estudo prospectivo, randomizado foram incluídas 44 (quarenta e quatro) mulheres sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), matriculadas no Ambulatório de Doença hepática gordurosa não alcoólica (A2MG700) da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que possuíam biópsia hepática em um período igual ou menor que 2 (dois) anos, indicada de acordo com o protocolo de rotina assistencial de atendimento do serviço. Essas pacientes foram randomizadas em 2 grupos: grupo TREINO (21): treinamento aeróbico associado à dieta hipocalórica e hiperproteica e grupo DIETA (23): somente dieta hipocalórica e hiperproteica e, acompanhadas por um período de 6 meses. Durante o estudo duas pacientes do grupo TREINO desistiram por incompatibilidade de horário para realização de atividade física 2 vezes por semana e, no grupo DIETA, uma paciente desistiu por não conseguir aderir a dieta proposta e outra foi excluída porque colocou balão gástrico antes do término do estudo. Finalizaram o protocolo: grupo TREINO (n=19) e grupo DIETA (n=21) conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da distribuição das pacientes sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) eleitas para participar do estudo.

A randomização foi feita de forma eletrônica em um gerador de sequência aleatória no qual foi possível produzir uma sequência de números inteiros distribuídos em 2 colunas. A primeira coluna representando o grupo DIETA e a segunda o grupo TREINO. O gerador de sequência aleatória pode ser visualizado no link: <https://www.random.org/sequences/>.

Foi esclarecido à paciente que, se randomizada para o grupo DIETA, esta não poderia praticar exercício físico no período de 6 meses. Porém, para não desmotivá-la, foi informado que após o período de protocolo a mesma poderia treinar 3 (meses) no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LACRE).

Todas as pacientes foram submetidas a avaliações antropométricas e de composição corporal antes e após 6 meses do protocolo estabelecido. Nestes períodos, também foram analisadas as variáveis clínicas e laboratoriais.

Para evitar viés na conclusão do estudo as pacientes que estavam em uso de medicação para tratamento de comorbidades e doenças associadas foram orientadas a manter o uso das mesmas até o final do protocolo. Salientamos que nenhuma das pacientes incluídas fazia uso de terapia de reposição hormonal. A relação destes medicamentos é apresentada no anexo A.

3.2. Determinação do tamanho da amostra

Para determinação do tamanho amostral foi considerado o teste Mann-Whitney com hipótese unilateral em que as variações entre os valores pré e pós-tratamento para cada grupo foram comparadas para um nível de significância de 5% e um poder de 95%.

De acordo com a meta-análise realizada por Kelley e colaboradores (2004) (81) em mulheres pré e pós-menopausa submetidas a exercício aeróbio, houve um aumento estatisticamente significativo de aproximadamente 3% do HDL-C sérico quando comparadas ao grupo controle. Baseando-se neste trabalho, foi estipulado que uma diferença de 10% entre as variações do grupo TREINO em relação ao grupo DIETA seria considerada clinicamente significativa. Desta forma, o número de pacientes necessários para detectar uma diferença significativa entre os dois grupos do nosso estudo foi de 38 pacientes, ou seja, 19 para cada grupo.

Supondo que haveria uma perda de aproximadamente 15% dos pacientes ao longo do estudo, optou-se pelo total de 44 pacientes.

3.3. Considerações Éticas

Todas as pacientes ou seus representantes legais foram devidamente informados quanto ao objetivo da pesquisa, dos riscos envolvidos e dos benefícios advindos de seu resultado. As que concordaram,

assinaram o Consentimento Pós-informação de acordo com as normas aprovadas pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 5 de dezembro de 2012, sob o protocolo de pesquisa 164.116 (Anexos B e C).

3.4. Critérios de Inclusão

- Mulheres adultas sedentárias, pós-menopausa e de qualquer raça,
- Idade entre 40 a 70 anos,
- Presença de DHGNA,
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.5. Critérios de Exclusão

- Presença de alcoolismo (mulher >20 g de etanol/ dia), tóxico dependência, esquistossomose, hepatite B ou C e outras hepatopatias crônicas,
- Não autorização médica para prática de atividade física,
- Recusa em participar do estudo,

- Sem disponibilidade para comparecer às consultas e/ou as atividades físicas 2X/ semana no período de 6 meses,
- Mudança significativa dos hábitos dietéticos e/ ou de exercícios nos últimos 3 meses que resultaram em perda de peso >5%,
- Insuficiência cardíaca, hipertensão arterial não controlada, arritmia ou alterações do segmento ST no eletrocardiograma,
- Qualquer limitação física que impediria a correta execução dos exercícios e/ ou dos testes de avaliação propostos.

3.6. Avaliação Nutricional

As pacientes foram avaliadas pelo nutricionista, responderam um questionário de anamnese e outro de frequência alimentar e foram submetidas à avaliação antropométrica e de composição corporal.

3.7. Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal

3.7.1. Parâmetros Antropométricos

- **Peso:** O peso corporal (kg) foi aferido por balança digital acoplada ao estadiômetro (Biospace, modelo BSM370®, Gangnam-gu, Seoul,

Coreia), estando as participantes da pesquisa descalças e com roupas leves.

- **Altura:** A altura (m) foi determinada por estadiômetro (Biospace, modelo BSM370®, Gangnam-gu, Seoul, Coreia), graduado em centímetro com esquadro móvel, para posicionamento sobre a cabeça, estando as mesmas descalças, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente.
- **Índice de Massa Corpórea:** A obesidade foi avaliada pelo *Índice de Quetelet* ou Índice de Massa Corpórea (IMC), que é definido como o peso do indivíduo (kg) dividido pela sua altura (m) elevada ao quadrado segundo a OMS, 1997 (82) (Tabela 1). As pacientes idosas (acima de 65 anos) foram classificadas de acordo com os padrões de IMC estabelecidos por Lipschitz (1994) (83) (Tabela 2).

Tabela 1. Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC)

IMC (Kg/ m²)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5-24,9	Eutrofia
25,0-29,9	Pré- obesidade
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

FONTE: Organização Mundial da Saúde (OMS), 1997 (82)

Tabela 2. Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) para indivíduos idosos (acima de 65 anos)

IMC (Kg/ m²)	Classificação
< 22	Baixo- peso
22- 27	Eutrofia
>27	Obesidade

FONTE: Lipschitz (1994) (83)

- **Circunferência abdominal (CA):** A circunferência abdominal foi determinada entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, segundo Lean e colaboradores (1995) (84), utilizando fita plástica não elástica com 0,7 cm de largura. A CA foi classificada de acordo com os critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica (85).

3.7.2. Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância Multicompartimental

A análise da composição corporal permite a quantificação de grande variedade de componentes corporais, tais como, água, proteínas, gordura, glicogênio, minerais, bem como, da massa corporal magra e gorda. Por definição, a massa corporal magra é composta por músculos, ossos e órgãos vitais, sendo a principal responsável pelo consumo energético diário. De modo geral, quanto maior a massa magra do indivíduo, mais energia ele estará queimando tanto em repouso como durante a atividade física. Já a massa corporal gorda é composta pelo tecido gorduroso que em quantidades adequadas é essencial para funções orgânicas, tais como: proteção dos órgãos vitais contra choques, isolamento térmico, produção de hormônios e reserva energética (86).

Nos últimos anos, a bioimpedância elétrica (BIA) vem sendo bastante utilizada para avaliação da composição corporal. A BIA utiliza as propriedades elétricas do organismo para esta avaliação. Basicamente consiste em

administrar uma corrente elétrica entre dois pontos do indivíduo e medir a oposição à passagem da corrente. Esta oposição depende da composição dos tecidos por onde passa a corrente (tecido adiposo é mais resistente à corrente elétrica).

O exame foi realizado no equipamento Biospace (modelo InBody720®, Seoul, Coreia), que utiliza um método de medição direta segmentar com multifrequência e sistema de eletrodos tetrapolar com oito pontos táteis, sendo quatro posicionados na plataforma da balança digital incorporada ao aparelho, que fica em contato com os pés. Os demais eletrodos localizados na parte superior do equipamento entram em contato com as mãos do paciente para fazer a leitura final. Dessa forma, obtêm-se a análise da composição corporal (massa magra e massa livre de gordura corporal) e balanceamento da massa magra de cada segmento corporal (braços, tronco e pernas).

As pacientes receberam orientações para realização do exame de BIA, que consistiu em jejum de 3 horas, abstinência alcoólica e de cafeína por pelo menos 24 horas. Além disso, as pacientes foram orientadas a não praticar exercício físico nas últimas 24 horas que precediam o teste, usar roupas leves, esvaziar a bexiga antes do exame e informar o uso de algum medicamento diurético.

3.8. Orientação Nutricional

Após avaliação nutricional as pacientes foram orientadas a utilizar uma dieta hipocalórica e hiperproteica. As mesmas foram acompanhadas mensalmente.

As calorias totais foram calculadas com o software Avanutri 4.0 (Avanutri, Rio de Janeiro, Brasil). A partir daí foi preparado uma dieta com redução de 500 kcal do total ingerido por cada paciente diariamente. As calorias foram divididas em 35% de proteínas, 25% de lipídeos e 40% de carboidratos. A dieta foi adaptada a partir de estudos que demonstraram que o uso de dietas hiperproteicas é seguro e bem tolerado por até um ano (87, 88). A distribuição desses macronutrientes durante o dia foi feita de acordo com as atividades diárias de cada paciente.

3.9. Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar na prática clínica é realizada com a finalidade de fornecer subsídios para o desenvolvimento e a implantação de planos nutricionais. Para obter informações sobre o consumo alimentar foi utilizando o diário alimentar, que é um instrumento de automonitoração no qual o paciente registra os alimentos e a quantidade que foram consumidos, os horários e locais das refeições. Esse registro faz com que o paciente adquira maior consciência sobre diversos aspectos da sua doença e exerça disciplina e controle. Foi utilizado o registro de 3 (três) dias,

onde cada paciente preencheu a cada mês, em folhas apropriadas fornecidas na consulta precedente, dados referentes aos horários e locais de todas as refeições realizadas em três dias diferentes (dois dias da semana e um dia do final de semana). Contando com o auxílio de seus responsáveis, relataram os alimentos ingeridos, descreveram as preparações, citaram as marcas comerciais e as quantidades consumidas. Estes dados embasaram a avaliação da ingestão média dessas pacientes no período avaliado. Durante o atendimento mensal, estes registros foram revisados e as calorias e os nutrientes foram calculados e as informações oferecidas anteriormente aprimoradas. Foram corrigidos eventuais deslizes ou esquecimentos de anotações por parte das pacientes conferindo maior veracidade das informações registradas. A partir destes registros analisamos a aderência das pacientes à dieta observando o consumo médio em Kcal ao longo do protocolo conforme apresentado na Figura 2.

Figura 2. Análise do consumo alimentar médio diário em quilocalorias (Kcal) relatado pelas pacientes sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) durante o período de intervenção dietética nos grupos DIETA e TREINO.

3.9.1. Avaliação Clínica

3.9.1.1. Variáveis Clínico-laboratoriais

Idade, sexo, peso, altura, IMC, DM2 [definida pelos critérios da *American Diabetes Association* (85) (Tabela 3)], Síndrome metabólica (de acordo com os critérios da *International Diabetes Foundation* (85) (Tabela

4), resistência à insulina (avaliada pelo índice HOMA-IR), perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos) foram analisados.

Tabela 3. Critérios Diagnósticos para Diabetes *Mellitus*

Glicemia de Jejum	Classificação
70 – 99	Normal
100 – 125 mg/ dL	Alteração glicemia de jejum
>126 mg/ dL	Diabetes <i>Mellitus</i>
Teste oral de tolerância à glicose (75g) >200 mg/ dL em 120 minutos	Diabetes <i>Mellitus</i>

FONTE: *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (85)*

Tabela 4. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica

Circunferência abdominal	Homens > 97 cm; Mulheres > 80 cm
Triglicerídeos	> 150 mg/ dL ou uso de medicações para reduzir LDL
HDL	Homens < 40 mg/ dL e Mulheres < 50 mg/ dL
Pressão Arterial	135/ 80 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva
Glicemia de jejum	> 100 mg/ dL

O preenchimento de 3 dos 5 critérios caracteriza a SM.

FONTE: *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (85)*

3.9.1.2. Métodos de dosagens Laboratoriais

A coleta de sangue venoso periférico foi realizada após 12 horas de jejum para a determinação de todas as dosagens laboratoriais descritas a seguir.

Glicemia: A concentração plasmática de glicose foi determinada em analisador automático, modelo Cobas Integra da Roche, pelo método enzimático colorimétrico utilizando a hexoquinase. O intervalo de referência considerado para os valores normais de glicemia é de 70 a 100 mg/ dL.

Insulina: a concentração plasmática da insulina foi determinada pelo método de radioimunoensaio, utilizando o kit HI-14K da Linco Research, Inc. (EUA). Os valores são expressos em $\mu\text{U/ mL}$. Foram considerados valores normais em jejum 5-15 $\mu\text{U/ mL}$. O menor nível de insulina que pode ser detectado por este método é de 2 $\mu\text{U/ mL}$.

Lípides plasmáticos: as dosagens de colesterol total (CT), HDL-C e triglicérides (TG) foram realizadas em sistema automatizado COBAS MIRA, utilizando kits enzimáticos comerciais da Roche (Mannheim, Alemanha). A concentração de colesterol nas frações LDL-C e VLDL-C foram determinadas pela equação de Friedewald (1972) (89), onde $\text{VLDL-C} = \text{TG} / 5$ e $\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$.

Bilirrubinas totais e frações: as determinações de bilirrubinas totais e frações foram realizadas pelo método colorimétrico automatizado modificado de Jendrassik Groff.

Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT): as concentrações séricas de AST, ALT, FA e GGT foram determinadas por método cinético automatizado.

3.9.1.3. HOMA (*Homeostatic Model Assessment*)

A sensibilidade à insulina nos pacientes foi avaliada pelo índice HOMA-IR de acordo com a equação:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia (mmol/ L)} \times \text{insulina (\mu U/ mL)} / 22,5$$

O ponto de corte do qual se definiu a resistência insulínica, foi 2,5
(26)

3.10. Protocolo de Treinamento Físico

Após serem classificadas sedentárias as participantes do estudo receberam orientações individualizadas e motivacionais quanto a prática de exercício físico regular, programada, orientada e supervisionada por um educador físico.

3.10.1. Metodologia da Ergoespirometria

3.10.1.1. Avaliação Cardiorrespiratória

Os testes foram realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, que possui adequadamente toda a infraestrutura necessária para o desenvolvimento operacional do projeto. A temperatura, umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica foram controladas e monitoradas durante os exames.

Inicialmente foi realizado um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Em seguida, a pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório com esfigmomanômetro coluna de mercúrio. As participantes do estudo realizaram um teste ergométrico, em esteira rolante (*Centurion200, Micromed, Brasília, Brasil*), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ ou inclinação) até a exaustão.

Todas as participantes foram avaliadas em ambiente com temperatura controlada (20-22° C) e pelo menos duas horas após a refeição.

Além disso, elas foram orientadas a não ingerir bebidas cafeínadas e não fazer exercício físico nas 24 horas antecedentes ao exame.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as doze derivações simultâneas (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6).

A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o paciente posicionado na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi feita através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}) e pela estimativa dos limiares ventilatórios [limiar anaeróbio ventilatório (LAV) e ponto de compensação respiratória (PCR)].

Simultaneamente ao teste de esforço, cada participante do estudo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (*Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath*, Leipzig, Alemanha), através de um sistema de válvula e sensor onde a ventilação pulmonar (VE) foi medida a cada expiração. Através de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram analisadas as frações expiradas de O_2 e CO_2 , respectivamente, a cada ciclo respiratório.

A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2).

O VO_{2pico} foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 segundos de esforço. O término do esforço ocorreu quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. Para confirmar a ocorrência do VO_{2pico} , pelo menos dois dos três critérios a seguir deveriam ser atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 (aumento menor do que 150

mL/ min); (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,10; e/ ou (3) atingir uma FC de pelo menos 10 bpm abaixo da FC máxima predita pela idade (90).

3.10.1.2. Determinação do Limiar Anaeróbio Ventilatório

O limiar anaeróbio ventilatório foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios (91, 92):

- 1) Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração (PET_{O_2}) mais baixo, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2);
- 2) Perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2);

3.10.1.3. Determinação do Ponto de Compensação Respiratória

O ponto de compensação respiratória foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios (93):

- 1) Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/ VCO_2) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo;
- 2) Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PETCO_2) mais alto antes de começar a diminuir.

3.10.2. Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio

As sessões de treinamento ocorreram sempre sob a supervisão de, pelo menos, um educador físico. O local de treinamento foi o Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE – HCFMUSP).

Após as avaliações iniciais, as pacientes com DHGNA alocadas no grupo TREINO foram submetidas a 24 semanas de treinamento aeróbio. O treinamento foi realizado duas vezes por semana, numa intensidade correspondente ao intervalo entre o LAV e 10% abaixo do PCR. O controle da intensidade do treinamento foi realizado pela resposta da FC (Polar® FT2, Kempele, Finlândia). A duração das sessões de treinamento foi de 30 a 50 minutos, com o aumento de 10 minutos a cada 4 semanas. Antes de iniciar o treinamento, foi realizado um aquecimento por 5 minutos de caminhada na esteira, sendo o mesmo procedimento realizado ao final do treinamento para o desaquecimento. Ao final de cada sessão de treinamento aeróbio, as pacientes foram orientadas a realizarem seis exercícios de alongamento como estratégia de desaquecimento. De maneira a verificar a aderência das

voluntárias ao treinamento, foi solicitado o preenchimento de lista de presença a cada sessão de treino.

3.10.3. Análise Estatística

As análises foram realizadas pelo programa R Core Team (2013) (94) e os resultados apresentados na forma de média e desvio padrão ($DP \pm$), sendo adotado como nível de significância $p < 0,05$. Foram avaliadas variáveis antropométricas, metabólicas, cardiorrespiratórias e nutricionais em cada grupo estudado.

Para análise das variáveis pré e pós-intervenção foram utilizados os testes t e teste Mann-Whitney. Para avaliar se houve melhora individual ao longo do tempo, intra-grupo, foram utilizados o teste t e o teste Wilcoxon.

Para a análise inter-grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney e teste t. Para avaliar as comorbidades e as variáveis qualitativas para cada tempo foi utilizado o teste de Fisher.

4. RESULTADOS

4. Resultados

O presente estudo foi composto por 40 mulheres sedentárias e pós-menopausa (21 no grupo DIETA e 19 no grupo TREINO) com DHGNA e idade média de $54,6 \pm 9$ e $56,2 \pm 7,9$ anos respectivamente. Na análise das comorbidades associadas, o DM2 representou 71,4% do grupo DIETA e 84,2% do grupo TREINO, a hipertensão arterial (HAS) 52,4% do grupo DIETA e 63,7% do grupo TREINO e a Dislipidemia (DLP) 80,9% do grupo DIETA e 73,7% do grupo TREINO. A análise inter-grupos das comorbidades pré-intervenção não revelou diferenças significativas (Tabela 5).

Tabela 5. Análise inter-grupos das comorbidades associadas à Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Comorbidade	DIETA (n=21)		TREINO (n=19)		Significância
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
	%	%	%	%	
DM2	71,4	28,6	84,2	15,8	0,46
HAS	52,4	47,6	63,7	36,3	0,54
DLP	80,9	19,1	73,7	26,3	0,71

DM2= Diabetes *Mellitus* tipo 2; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP= Dislipidemia.

A análise inter-grupos das variáveis antropométricas, bioquímicas e ergoespiométricas nos grupos DIETA e TREINO pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio demonstrou diferenças significativas apenas para a Albumina ($p= 0,007$) (Tabelas 6, 7 e 8).

Tabela 6. Análise inter-grupos das variáveis antropométricas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n= 21)	TREINO (n= 19)	Significância
IMC (kg/ m ²)	32,1±5	34,2±4,5	0,17
CA (cm)	102,8±10,1	106,1±9,3	0,28
GCT (Kg)	32,8±9,1	37,9±7,4	0,06
PGC (%)	42,1±7,3	45,3±4,5	0,2
MME (kg)	23,7±3,4	24,6±2,8	0,41

IMC= Índice de Massa Corporal; CA= Circunferência Abdominal; GCT= Gordura Corporal Total; PGC= Porcentagem de Gordura Corporal; MME= Massa Muscular Esquelética.

Tabela 7. Análise inter-grupos das variáveis bioquímicas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)	TREINO (n=19)	Significância
HOMA-IR	2,9±1,3	3,7±3,7	0,85
Colesterol (mg/ dL)	201,5±35,6	210,3±45,8	0,5
HDL-C (mg/ dL)	50,2±12,2	50,4±12,7	0,97
LDL-C (mg/ dL)	119,6±31,6	131,3±41,6	0,32
VLDL-C (mg/ dL)	31,2±9,1	27,1±7,4	0,14
TG (mg/ dL)	156,4±45,2	142±48,2	0,34
ALT (IU/ L)	38,9±30,5	51,5±33	0,14
AST (IU/ L)	33,4±25,3	40±27	0,19
Insulina (μU/ mL)	19,6±8,1	24,1±12,1	0,17
GGT (IU/ L)	59,4±56,8	65,8±71	0,7
Glicemia (mg/ dL)	111±24	118,5±42	0,67
HbA1c (%)	6,4±1,4	6,8±1,8	0,3
FA (U/ L)	74±27,9	81,7±31,4	0,35
Creatinina (mg/ dL)	4,8±10	4,2±14,1	0,81
Ferritina (ng/ dL)	231,7±350,5	210,5±259	0,98
Ferro (μg/ dL)	91,7±25,8	90,9±25	0,93
Albumina (g/ dL)	4,7±0,2	4,4±0,26	0,007*
Bilirrubina total (mg/ dL)	0,5±0,2	0,7±0,5	0,12
Uréia (mg/ dL)	31,5±6,6	34,2±19,3	0,55
Proteínas totais (g/ dL)	7,5±0,3	7,4±0,5	0,73
Potássio (mEq/ L)	4,4±0,3	4,4±0,5	0,52
Sódio (mEq/ L)	140,5±2,5	140±3,1	0,68
Tempo de protrombina (seg)	12,6±1,6	13,7±1,6	0,2
TSH (μU/ mL)	2,3±1,4	3,2±2,5	0,44

HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment; HDL-C= Lipoproteína de alta densidade; LDL-L= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; TG= Triglicérides; ALT= Alanina Aminotransferase; AST= Aspartato Aminotransferase; GGT= Gama Glutamil Transferase; HbA1c= Hemoglobina Glicada; FA= Fosfatase Alcalina; TSH= Hormônio Estimulante da Tireoide.

*Significância estatística (p<0,05).

Tabela 8. Análise inter-grupos das variáveis ergoespirométricas pré-intervenção dietética ou exercício físico aeróbico em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)	TREINO (n=19)	Significância
VO2 _{máx} Relativo (mL/ kg.min)	22,1±5,1	19,1±4,2	0,08
VO2 _{máx} Absoluto (L/ min)	1,7±0,4	1,6±0,2	0,35
Tempo LA (min)	4,8±1	4,4±0,8	0,19
Tempo PCR (min)	9,1±2,7	9,1±1,5	1
Tempo Pico (min)	11,5±2,6	11,2±1,8	0,7
Δ FC _{Rec} 1 (min)	22,6±8	21,6±10,4	0,84
Δ FC _{Rec} 2 (min)	37,1±12	31,9±10,2	0,2

VO2_{máx} Relativo= Quantidade de oxigênio que cada quilo de músculo consegue consumir; VO2_{máx} Absoluto= Quantidade de oxigênio que todo corpo consegue consumir; Tempo LA= Tempo do Limiar Anaeróbico; Tempo PCR= Tempo do Ponto de Compensação Respiratória; Tempo Pico= Medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício; Δ FC_{Rec} 1= Delta da Frequência Cardíaca no 1º minuto de recuperação; Δ FC_{Rec} 2= Delta da Frequência Cardíaca no 2º minuto de recuperação.

*Significância estatística (p<0,05).

Na Tabela 9 apresentamos a análise intra-grupo das variáveis antropométricas nos períodos pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbico, na qual avaliamos a evolução destas variáveis do período pré para o período pós-intervenção, tanto para o grupo DIETA quanto para o grupo TREINO. Não foram observadas diferenças significativas em ambos os

grupos, porém, as variáveis IMC e CA apresentaram uma tendência de significância no grupo TREINO.

Tabela 9. Avaliação intra-grupo das variáveis antropométricas pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)			TREINO (n=19)		
	Pré	Pós	Significância	Pré	Pós	Significância
IMC (kg/ m ²)	32,1±5	31,8±4,8	0,35	34,2±4,5	33,6±4,6	0,064
CA (cm)	102,8±10,1	106±24,5	0,7	106,1±9,3	104,2±8,8	0,054
GCT (Kg)	32,8±9,1	32,4±8,6	0,5	37,9±7,4	36,9±7,3	0,18
PGC (%)	42,1±7,3	42±7,2	0,4	45,6±4,5	44,3±4,4	0,12
MME (kg)	23,7±3,4	23,6±3,5	0,27	24,6±2,8	24,6±2,6	0,96

IMC= Índice de Massa Corporal; CA= Circunferência Abdominal; GCT= Gordura Corporal Total; PGC= Porcentagem de Gordura Corporal; MME= Massa Muscular Esquelética.

*Significância estatística (p<0,05).

Na análise inter-grupos das variáveis antropométricas pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio nos grupos DIETA e TREINO não foram observadas diferenças significativas, independente do tipo de intervenção (Tabela 10).

Tabela 10. Avaliação inter-grupos das variáveis antropométricas pós intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)	TREINO (n=19)	Significância
IMC (kg/ m ²)	31,8±4,8	33,6±4,6	0,77
CA (cm)	106±24,5	104,2±8,8	0,27
GCT (Kg)	32,4±8,6	36,9±7,3	0,88
PGC (%)	42±7,2	44,3±4,4	0,81
MME (kg)	23,6±3,5	24,6±2,6	0,48

IMC= Índice de Massa Corporal; CA= Circunferência Abdominal; GCT= Gordura Corporal Total; PGC= Porcentagem de Gordura Corporal; MME= Massa Muscular Esquelética.

*Significância estatística (p<0,05).

Na análise intra-grupo das variáveis bioquímicas, avaliamos a evolução destas variáveis do período pré para o pós-intervenção, tanto para o grupo DIETA quanto para o grupo TREINO. Não observamos diferenças significativas no grupo DIETA, porém, no grupo TREINO, a variável HDL mostrou-se estatisticamente diferente (p= 0,004) (Tabela 11).

Tabela 11. Avaliação intra-grupo das variáveis bioquímicas pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbico em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)			TREINO (n=19)		
	Pré	Pós	Significância	Pré	Pós	Significância
HOMA-IR	2,9±1,3	2,7±1,2	0,66	3,7±3,7	3,6±3,8	0,72
Colesterol (mg/ dL)	201,5±35,6	201,3±43	0,93	210,3±45,8	210,4±48,3	0,79
HDL-C (mg/ dL)	50,2±12,2	51±15,2	0,72	50,4±12,7	60±24,4	0,004*
LDL-C (mg/ dL)	119,6±31,6	118,8±44,5	0,97	131,3±41,6	121±50	0,19
VLDL-C (mg/ dL)	31,2±9,1	32±13	0,73	27,1±7,4	28,3±10	0,66
TG (mg/ dL)	156,4±45,2	169±73	0,35	142±48,2	152±64,2	0,88
ALT (IU/ L)	38,9±30,5	36,1±18,4	0,86	51,5±33	44,4±37,5	0,14
AST (IU/ L)	33,4±25,3	29,1±12,3	0,88	40±27	40,2±38,4	0,86
Insulina (μU/ mL)	19,6±8,1	20±9	0,84	24,1±12,1	22,2±14,2	0,13
GGT (IU/ L)	59,4±56,8	50,8±30,7	0,84	65,8±71	59±67	0,42
Glicemia (mg/ dL)	111±24	110,2±19,1	0,67	118,5±42	119,3±42,7	0,86
HbA1c (%)	6,4±1,4	6,1±0,6	0,34	6,8±1,8	6,8±2	0,6
FA (U/L)	74±27,9	76±24,6	0,95	81,7±31,4	84,2±29,4	0,5
Creatinina (mg/ dL)	4,8±10	4,7±0,14	0,9	4,2±14,1	3,7±12	0,95
Ferritina (ng/ dL)	231,7±350,5	255±229,2	0,83	210,5±259	208,3±226,6	0,18
Ferro (μg/ dL)	91,7±25,8	82±19,1	0,47	90,9±25	97,4±41,8	0,42
Albumina (g/ dL)	4,7±0,2	5,3±1,3	0,12	4,4±0,26	4,3±0,6	0,89
Bilirrubina total (mg/ dL)	0,5±0,2	0,45±0,3	0,35	0,7±0,5	0,67±0,4	0,68
Uréia (mg/ dL)	31,5±6,6	32±7,8	0,94	34,2±19,3	31,5±9	0,59
Proteínas totais (g/ dL)	7,5±0,3	6,9±1,5	1	7,4±0,5	7,4±0,3	0,32
Potássio (mEq/ L)	4,4±0,3	4,5±0,4	0,72	4,4±0,5	4,4±0,4	0,59
Sódio (mEq/ L)	140,5±2,5	141,5±2,6	0,4	140±3,1	140,3±3,4	0,86
Tempo de protrombina (seg)	12,6±1,6	13,3±0,5	0,48	13,7±1,6	12,9±1,7	0,62
TSH (μU/ mL)	2,3±1,4	2,6±1,7	0,23	3,2±2,5	2,5±1,4	0,63

HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment; HDL-C= Lipoproteína de alta densidade; LDL-L= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; TG= Triglicérides; ALT= Alanina Aminotransferase; AST= Aspartato Aminotransferase; GGT= Gama Glutamil Transferase; HbA1c= Hemoglobina Glicada; FA= Fosfatase Alcalina; TSH= Hormônio Estimulante da Tireoide.

*Significância estatística (p<0,05).

A análise inter-grupos das variáveis bioquímicas pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio nos grupos DIETA e TREINO demonstrou aumento significativo para HDL-C ($p= 0,036$) no grupo TREINO. Não se observou significância estatística para as outras variáveis (Tabela 12).

Tabela 12. Avaliação inter-grupos das variáveis bioquímicas pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbico em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)	TREINO (n=19)	Significância
HOMA-IR	2,7±1,2	3,6±3,8	0,98
Colesterol (mg/ dL)	201,3±43	210,4±48,3	0,82
HDL-C (mg/ dL)	51±15,2	60±24,4	0,036*
LDL-C (mg/ dL)	118,8±44,5	121±50	0,39
VLDL-C (mg/ dL)	32±13	28,3±10	0,82
TG (mg/ dL)	169±73	152±64,2	0,64
ALT (IU/ L)	36,1±18,4	44,4±37,5	0,64
AST (IU/ L)	29,1±12,3	40,2±38,4	0,92
Insulina (μU/ mL)	20±9	22,2±14,2	0,43
GGT (IU/ L)	50,8±30,7	59±67	0,54
Glicemia (mg/ dL)	110,2±19,1	119,3±42,7	0,68
HbA1c (%)	6,1±0,6	6,8±2	0,27
FA (U/ L)	76±24,6	84,2±29,4	0,67
Creatinina (mg/ dL)	4,7±0,14	3,7±12	0,8
Ferritina (ng/ dL)	255±229,2	208,3±226,6	0,69
Ferro (μg/ dL)	82±19,1	97,4±41,8	0,47
Albumina (g/ dL)	5,3±1,3	4,3±0,6	1,2
Bilirrubina total (mg/ dL)	0,45±0,3	0,67±0,4	0,9
Uréia (mg/ dL)	32±7,8	31,5±9	0,46
Proteínas totais (g/ dL)	6,9±1,5	7,4±0,3	0,44
Potássio (mEq/ L)	4,5±0,4	4,4±0,4	0,51
Sódio (mEq/ L)	141,5±2,6	140,3±3,4	0,67
Tempo de protrombina (seg)	13,3±0,5	12,9±1,7	0,42
TSH (μU/ mL)	2,6±1,7	2,5±1,4	0,4

HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment; HDL-C= Lipoproteína de alta densidade; LDL-C= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; TG= Triglicérides; ALT= Alanina Aminotransferase; AST= Aspartato Aminotransferase; GGT= Gama Glutamil Transferase; HbA1c= Hemoglobina Glicada; FA= Fosfatase Alcalina; TSH= Hormônio Estimulante da Tireoide.

*Significância estatística (p<0,05).

Na análise intra-grupo das variáveis ergoespirométricas nos períodos pré e pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio nos grupos DIETA e TREINO observamos diferença significativa para as variáveis VO2_{máx} Relativo ($p= 0,04$), Tempo LA ($p= 0,001$), Tempo PCR ($p= 0,003$) e Tempo Pico ($p= 0,001$) no grupo TREINO. Não encontramos diferenças significativas em nenhuma das variáveis do grupo DIETA (Tabela 13).

Tabela 13. Avaliação intra-grupo das variáveis ergoespirométricas pós-intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n=21)			TREINO (n=19)		
	Pré	Pós	Significância	Pré	Pós	Significância
VO2 _{máx} Relativo (mL/ kg.min)	22,1±5,1	20,8±4,9	0,43	19,8±3,3	20,4±4,6	0,04*
VO2 _{máx} Absoluto (L/ min)	1,7±0,4	1,6±0,4	0,25	1,6±0,2	1,6±0,34	0,16
Tempo LA (min)	4,8±1	5,1±0,9	0,19	4,3±0,8	5,5±0,8	0,001*
Tempo PCR (min)	9,1±2,7	8,8±1,3	0,21	8,9±1,4	10,5±1,5	0,003*
Tempo Pico (min)	11,5±2,6	11,6±1,6	0,81	11±1,6	12,9±1,8	0,001*
Δ FC _{Rec} 1 (min)	22,6±8	22,2±8,9	0,71	20,6±11,6	22,4±9,1	0,41
Δ FC _{Rec} 2 (min)	37,1±12	35,7±10	0,96	31,6±10,2	32,4±12,8	0,67

VO2_{máx} Relativo= Quantidade de oxigênio que cada quilo de músculo consegue consumir; VO2_{máx} Absoluto= Quantidade de oxigênio que todo corpo consegue consumir; Tempo LA= Tempo do Limiar Anaeróbio; Tempo PCR= Tempo do Ponto de Compensação Respiratória; Tempo Pico= Medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício; Δ FC_{Rec} 1= Delta da Frequência Cardíaca no 1º minuto de recuperação; Δ FC_{Rec} 2= Delta da Frequência Cardíaca no 2º minuto de recuperação.

*Significância estatística ($p<0,05$)

Na Tabela 14 apresentamos a análise inter-grupo das variáveis ergoespirométricas pós intervenção dietética ou exercício físico aeróbico nos grupos DIETA e TREINO. A análise das variáveis $VO_{2\text{máx}}$ Relativo ($p= 0,042$) Tempo LA ($p= 0,011$), Tempo PCR ($p= 0,002$) e Tempo Pico ($p=0,007$) foram estatisticamente diferentes.

Tabela 14. Avaliação inter-grupos das variáveis ergoespirométricas pós intervenção dietética ou exercício físico aeróbico em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA

Variável	DIETA (n= 21)	TREINO (n= 19)	Significância
$VO_{2\text{máx}}$ Relativo (mL/ kg.min)	20,8±4,9	20,4±4,6	0,042*
$VO_{2\text{máx}}$ Absoluto (L/ min)	1,6±0,4	1,6±0,34	0,07
Tempo LA (min)	5,1±0,9	5,5±0,8	0,011*
Tempo PCR (min)	8,8±1,3	10,5±1,5	0,002*
Tempo Pico (min)	11,6±1,6	12,9±1,8	0,007*
Δ FC _{Rec} 1 (min)	22,2±8,9	22,4±9,1	0,68
Δ FC _{Rec} 2 (min)	35,7±10	32,4±12,8	0,79

$VO_{2\text{máx}}$ Relativo= Quantidade de oxigênio que cada quilo de músculo consegue consumir; $VO_{2\text{máx}}$ Absoluto= Quantidade de oxigênio que todo corpo consegue consumir; Tempo LA= Tempo do Limiar Anaeróbico; Tempo PCR= Tempo do Ponto de Compensação Respiratória; Tempo Pico= Medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício; Δ FC_{Rec} 1= Delta da Frequência Cardíaca no 1º minuto de recuperação; Δ FC_{Rec} 2= Delta da Frequência Cardíaca no 2º minuto de recuperação.

*Significância estatística ($p<0,05$).

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

A DHGNA é muito frequente em mulheres pós-menopausa e pode estar associada aos componentes da SM, bem como, a fatores de risco como obesidade e a RI (28). Após a menopausa sugere-se que o metabolismo dos hormônios esteróides sexuais possa desempenhar um papel importante na patogênese da DHGNA (95). Estudos demonstram que a maior prevalência da DHGNA nesta população estaria relacionada às alterações fisiológicas em resposta ao hipoestrogenismo e a mudanças na composição corporal (29, 96) resultando numa maior dificuldade em perder peso e melhorar os parâmetros metabólicos. Estudos avaliando o efeito da mudança do estilo de vida em mulheres pós-menopausa com DHGNA ainda são escassos. Este é o primeiro estudo que avalia a eficácia de uma dieta hipocalórica e hiperproteica e do exercício aeróbio associado a esta dieta em mulheres pós-menopausa com DHGNA. No presente estudo não foram observadas diferenças significativas para as variáveis antropométricas após intervenção dietética ou exercício físico aeróbio em ambos os grupos, porém, no grupo TREINO houve uma redução com tendência de significância estatística das variáveis IMC e CA. Em uma análise evolutiva pré e pós-tratamento o HDL-C mostrou aumento significativo no grupo TREINO e quando comparados os grupos DIETA e TREINO o aumento desta variável continuou estatisticamente significativo. As variáveis ergoespirométricas $VO_{2\text{máx}}$ Relativo, Tempo LA, Tempo PCR e Tempo Pico apresentaram aumento significativo tanto na análise intra quanto na análise inter-grupos.

Em indivíduos com excesso de peso a prevalência de esteatose aumenta proporcionalmente ao aumento do IMC, e é pelo menos duas vezes mais frequente do que em indivíduos eutróficos (97). Na ausência de um tratamento medicamentoso específico para a DHGNA a mudança no estilo de vida é sempre preconizada. A restrição de alguns componentes da dieta tem o propósito de reduzir a gordura corporal e a gordura intra-hepática e, melhorar o perfil metabólico destes pacientes (55). Até a presente data faltam evidências científicas para a recomendação de uma dieta específica para o tratamento da DHGNA. Perda moderada de peso, exercício físico, dietas de baixa caloria, redução da ingestão de carboidratos e ácidos graxos saturados e aumento da ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados têm demonstrado efeitos benéficos no tratamento da DHGNA (51, 98).

No presente estudo a análise intra-grupo das variáveis antropométricas demonstrou diminuição do IMC, da CA, da GCT e da PGC nos dois grupos estudados, porém, sem significância estatística. Este achado reforça evidências científicas relacionadas aos efeitos benéficos da perda de peso na DHGNA. Estudos recentes constataam que a redução significativa do IMC está associada à diminuição da gordura hepática (43) e redução de enzimas como GGT e AST, fatores preditivos de melhora da inflamação lobular e fibrose (41).

Mudanças no estilo de vida, incluindo dietas restritivas e atividade física são recomendadas para redução e controle de peso e, melhora dos

componentes metabólicos. A redução de carboidratos de baixo índice glicêmico promove redução da circunferência abdominal e gordura intra-abdominal, mesmo com pouca ou nenhuma alteração no peso corporal, principalmente em mulheres (99). A restrição calórica e o consumo de proteína são úteis no tratamento da SM e na melhora da histologia hepática, pois reduzem os lipídeos intra-hepáticos, melhoram as frações lipídicas sanguíneas e diminuem as enzimas hepáticas, mesmo sem mudanças significativas no peso corporal (37, 44, 45, 47). Esses dados corroboram nossos achados que demonstram que, mesmo sem apresentar significância estatística, as pacientes do grupo que fizeram uso de dieta hipocalórica e hiperproteica por um período de 6 meses apresentaram redução dos valores das variáveis relacionadas ao peso e a gordura corporal. Trabalhos anteriores, incluindo um de nosso grupo, avaliando restrição calórica e de macronutrientes também apresentaram resultados semelhantes aos encontrados na presente investigação em relação ao peso corporal (43, 44).

O exercício físico também tem se mostrado satisfatório na redução do peso corporal e na melhora da DHGNA, pois, além de produzir efeitos metabólicos benéficos, independente da perda de peso, também possui papel importante na redução do risco cardiovascular, pois altera a composição corporal, melhora a pressão arterial e aumenta a sensibilidade a insulina (68, 100). Dados da literatura que mostram que o exercício físico melhora os parâmetros metabólicos e o DM2 prevenindo o desenvolvimento de DCV (101). Em nosso estudo a redução do IMC foi acompanhada por uma

diminuição de gordura corporal e circunferência abdominal. A diminuição destes parâmetros é de extrema relevância, pois, conforme mencionado anteriormente, diminuem o risco de doenças cardiovasculares. Paralelamente, estudos mostram que a redução do IMC está associada a uma diminuição significativa na gordura hepática em pacientes com EHNA, ressaltando a importância da atividade física e perda de peso para o tratamento da EHNA e SM (75, 102).

Na presente investigação o resultado da análise intra-grupo dos dados bioquímicos para o grupo DIETA demonstrou redução dos níveis de HOMA-IR, colesterol, LDL-C, ALT, AST, glicemia, e HbA1c, porém, sem significância estatística. No entanto, no grupo TREINO observamos aumento significativo do HDL-C, associado à redução, mesmo que sem significância estatística, das variáveis LDL-C, ALT, HOMA-IR, insulina, GGT e ferritina. Tem sido relatado que dietas hipocalóricas e com controle de macronutrientes são eficazes para melhora do perfil lipídico, redução de enzimas hepáticas e redução da glicemia (44), assim como, intervenção nutricional que resulta em perda de peso de pelo menos 5% do peso corporal inicial reduz significativamente a RI, os níveis de GGT, ALT, e gordura visceral (75). Nossos resultados fortalecem o conceito que o exercício físico, além da intervenção dietética, também é benéfico no tratamento da DHGNA. Suzuki e colaboradores (2005) avaliaram o efeito do exercício físico, realizado uma vez por semana por um período de dois anos, em indivíduos do sexo masculino com DHGNA e constataram melhora nos

níveis das aminotransferases após perda de peso corporal de 5% (103). Em outro estudo Sreenivasa Baba e colaboradores (2006) constatam que o tratamento com exercício aeróbio associado à dieta hipocalórica, reduz o IMC e a CA e, conseqüentemente, normalizam os níveis de ALT em pacientes de ambos os sexos com DHGNA (104). No entanto, estudos recentes demonstram que o exercício físico, independente da modalidade, sem associação com dieta é eficaz para redução de enzimas hepáticas e lipídeos intra-hepáticos mesmo com pouca ou nenhuma mudança do peso corporal (68, 105). Embora não tenhamos analisado os lipídeos intra-hepático em nosso estudo, resultados semelhantes foram observados no grupo TREINO. As pacientes que realizaram exercício aeróbio duas vezes por semana associado a uma dieta hipocalórica e hiperproteica apresentaram perda de peso e melhora das enzimas hepáticas, do perfil lipídico e glicêmico. Estes achados reforçam a hipótese de que mudança no estilo de vida melhoram os componentes da SM e da DHGNA.

Redução do LDL-C e aumento do HDL-C é o alvo principal da terapia hipolipemiante. Geralmente, a hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C são os distúrbios das frações lipídicas que mais se associam à presença da esteatose (106). Boza e colaboradores (2005) observaram diminuição significativamente de HDL-C em indivíduos obesos com DHGNA após perda de peso comparando com o grupo sem a doença, sendo esta a única variável da fração lipídica que teve associação com o diagnóstico da DHGNA (107).

Nas mulheres o perfil lipídico sofre variações de acordo com a sua taxa hormonal. Na menopausa, mudanças desfavoráveis nas concentrações de lipídios, especialmente o aumento de triglicérides e redução do HDL-C são comuns (108). Os mecanismos subjacentes às alterações do metabolismo lipídico na menopausa não são claros e exigem estudos mais aprofundados. O que se sabe é que a diminuição do estrógeno na menopausa é um dos principais fatores que alteram este metabolismo (30). Dado que a maioria dos estudos mostra que os níveis totais de HDL-C caem ligeiramente na menopausa e que o exercício físico aeróbio por si só pode melhorar este perfil aumentando as concentrações de HDL-C e reduzindo a gordura hepática em mulheres pós-menopausa (76, 81, 108-110), os nossos resultados corroboram esses achados mostrando um aumento significativo no HDL-C e redução dos níveis de LDL-C nestas pacientes após intervenção associando exercício aeróbio e dieta hipocalórica e hiperproteica. Embora não tenhamos encontrado redução estatisticamente significativa nos níveis de LDL-C, como consequência do exercício aeróbio, não podemos desvalorizar este achado, uma vez que dados da literatura confirmam que redução de 1% do LDL-C reduz o risco de eventos coronarianos (111). Esta redução também está associada a prevenção de DCV em mulheres com deficiência de estrógeno pós-menopausa (108). Indivíduos com intolerância à glicose têm um risco aumentado de DM2 (112) e, portanto, tornam-se um grupo alvo para intervenções destinadas a prevenir o diabetes. Exercício aeróbio aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético e, como resultado melhora a RI, um dos principais mecanismos fisiopatológicos que

causam a DHGNA (73, 113). Evidências científicas apontam que a incidência de diabetes pode ser reduzida em 58% com intervenção no estilo de vida quando comparada ao uso de metformina (114), e também, o exercício por si só pode trazer benefícios no tratamento da DHGNA em pacientes com DM2 (74). Nossos resultados reforçam a hipótese de que intervenções no estilo de vida podem melhorar o perfil hiperglicêmico e a sensibilidade à insulina nessas pacientes.

A principal função da ferritina é transportar ferro e mediar processos inflamatórios agudos (115). Ela pode indicar a reserva de ferro no corpo e o aumento de seus níveis pode ser gerado por diversos fatores e entre eles se encontra a esteatose hepática. As alterações no metabolismo do ferro levam à RI e este fator favorece o surgimento da esteatose hepática. Nos últimos anos, tem-se observado um número expressivo de sobrecarga de ferro hepático associados a sobrepeso, DM2 e hiperlipidemia (116).

No presente estudo observamos diminuição da ferritina após intervenção no grupo TREINO. Este resultado, mesmo sem significância estatística, é de grande importância devido a forte associação da ferritina com fibrose e inflamação em pacientes com DHGNA. Resultados semelhantes aos nossos também demonstraram que o exercício aeróbio, o exercício de força e a dieta com restrição de calorias, gorduras e ferro reduzem os níveis de ferritina sérica em indivíduos com DHGNA, o que parece reduzir o estresse oxidativo no fígado, responsável por formação de espécies reativas

de oxigênio (EROs) e que estimula a peroxidação lipídica, e diminuir a liberação de citocinas inflamatórias (62, 105, 106).

Em nosso estudo os níveis de bilirrubina total, proteínas totais, albumina e tempo de protrombina, pré e pós-intervenção, estavam dentro da faixa de normalidade nos dois grupos. Estes parâmetros são geralmente utilizados para avaliar a reserva hepática e comprovam que todas as pacientes incluídas no estudo apresentavam boa reserva funcional hepática.

O exercício físico e aptidão cardiorrespiratória são fatores que podem determinar diretamente as alterações da gordura hepática além do seu efeito sobre a perda de peso. Em particular, a aptidão cardiorrespiratória está intimamente associada com a função mitocondrial, um importante determinante da oxidação lipídica (117). A associação da capacidade aeróbia máxima ($VO_{2\text{máx}}$), uma estimativa da aptidão cardiorrespiratória, com gordura hepática foi investigada em uma corte transversal de três estudos. Enquanto em um estudo relativamente pequeno nenhuma diferença significativa no $VO_{2\text{máx}}$ foi verificada entre indivíduos com elevada *versus* baixa gordura hepática (118), dois grandes estudos mostraram uma relação próxima entre aptidão cardiorrespiratória, gordura hepática e prevalência de DHGNA (119, 120). No presente estudo, investigamos o efeito da mudança do estilo de vida sobre a aptidão cardiorrespiratória dessas pacientes. No entanto, como já era esperado, não observamos nenhuma mudança significativa nas variáveis ergoespirométricas avaliadas no grupo DIETA, confirmando a hipótese de que sem exercício físico estes parâmetros não se modificam. Em contrapartida, após a intervenção com exercício aeróbio estas

variáveis apresentaram melhora significativa não só para $VO_{2\text{máx}}$ Relativo como para todos os tempos de progressão do exercício. Estes resultados corroboram dados da literatura que mostram forte associação de exercício aeróbio à melhora da capacidade cardiorrespiratória, especialmente por aumentar o $VO_{2\text{máx}}$ em pacientes sedentários, o que representa uma melhor resposta ao tratamento (121).

Após adaptações orgânicas provenientes da prática de exercícios aeróbios, espera-se que o sistema cardiovascular retorne ao estado pré-exercício mais rapidamente. O marcador cardiovascular mais utilizado para discriminação deste fenômeno é a medida da FC durante a recuperação (FC_{rec}) (122). Normalmente, a FC_{rec} apresenta uma queda mais acentuada como efeito do treinamento, retornando mais rapidamente para os valores de repouso (123), no entanto, relato da literatura mostra que a FC_{rec} é mais lenta em indivíduos com o IMC mais alto (124). Resultados semelhantes foram encontrados em nosso estudo, no qual podemos observar que após o período de intervenção com exercício aeróbio houve um aumento da FC_{rec} no primeiro e no segundo minuto. Apesar da escassez de estudos que avaliem estes parâmetros e o fato deste ser o primeiro trabalho que avalia a capacidade cardiorrespiratória e FC_{rec} em pacientes com DHGNA, nossos achados estão de acordo com dados da literatura que mostra melhora na FC_{rec} em pacientes portadores de outras patologias submetidos a exercício aeróbio (125, 126).

A perda de peso quando alcançada, torna o paciente mais motivado e o encoraja a dar continuidade ao tratamento. Para o tratamento

é fundamental que a perda de peso seja contínua. Os pacientes devem ser sempre aconselhados sobre os efeitos benéficos conferidos pela atividade física regular e dieta controlada. Geralmente, os programas de perda de peso são de difícil aderência e o descumprimento do tratamento é prejudicial para o benefício terapêutico. Além disso, a perda de peso é muitas vezes pequena e insustentável em longo prazo, o que muitas vezes acaba por desestimular o paciente.

Considerando as análises inter-grupos do nosso estudo, podemos inferir que os dois tipos de intervenção, treino e dieta hiperproteica e hipocalórica, são igualmente eficazes no tratamento da DHGNA, uma vez que a análise dos dados antropométricos e dos parâmetros bioquímicos, não apresentaram diferenças estatísticas entre os dois grupos, exceto para a variável HDL-C que apresentou aumento estatisticamente significativo no grupo TREINO. Este fato já é bem documentado na literatura e demonstra que intervenções, incluindo dieta associada a atividade física, proporcionam melhora da DHGNA mesmo sem mudanças significativas no peso corporal (42, 68), da mesma forma que o tratamento dietético por si só mostra-se também eficaz, melhorando o perfil lipídico, reduzindo as enzimas hepáticas e promovendo a perda de peso (37, 44, 45).

Em situações em que a perda de peso e a melhora no desempenho cardiorrespiratório são os objetivos, o exercício físico, mesmo quando prescrito sem associação a restrição calórica, confere redução do peso corporal como forma de dose-resposta (127). No entanto, para induzir uma perda de peso corporal mais significativa, melhorar a aptidão

cardiorrespiratória e para evitar que o peso seja recuperado a longo prazo, muitas vezes é necessário aumentar o tempo da prática de exercícios físicos por dia. O consenso sugere que a perda de peso é pouco alcançada com menos 150 minutos de exercício aeróbio por semana. As perdas são atingíveis com mais 150 minutos por semana e perda de peso moderada com resposta significativa nos tempos de progressão do exercício muitas vezes são resultados de 225-420 minutos por semana (127). O interessante é que nossos achados mostram melhora nos tempos de progressão do exercício no grupo TREINO com um tempo de treinamento semanal de 60-100 minutos por semana. Embora, atualmente, não haja nenhuma evidência longitudinal disponível sobre os benefícios da aptidão cardiorrespiratória na DHGNA, a formação da resistência progressiva pode ser útil para o tratamento de comorbidades relacionadas à SM, particularmente a RI (68, 75, 127).

Embora em nosso estudo não tenhamos evidenciado resultados estatisticamente significativos para algumas das variáveis clássicas de valor preditivo da DHGNA, possivelmente, devido ao tamanho da amostra ou ao tempo de intervenção, ressaltamos sua relevância e sua aplicabilidade para a prática clínica. Apesar do tempo proposto de exercício semanal ter sido relativamente pequeno, nossos dados mostram que tanto a dieta hipocalórica e hiperproteica quanto o tratamento com exercício aeróbio duas vezes por semana associado a esta dieta foram eficazes para o tratamento da DHGNA em mulheres sedentárias pós-menopausa. Salientamos a importância do exercício aeróbio associado à dieta hipocalórica e hiperproteica como principal responsável para o aumento do HDL-C sérico e

melhora da aptidão cardiorrespiratória neste grupo de mulheres. Consideramos que ambos os tratamentos podem ser recomendados de acordo com a particularidade de cada indivíduo, respeitando suas dificuldades e limitações.

6. CONCLUSÕES

6. Conclusões

1. A dieta hipocalórica e hiperproteica melhorou IMC, GCT e PGC, LDL-C, ALT, AST, GGT, glicemia, HOMA-IR e colesterol em mulheres sedentárias pós-menopausa com DHGNA, porém, sem significância estatística;
2. O exercício aeróbio duas vezes por semana associado à dieta hipocalórica e hiperproteica resultou no aumento significativo do HDL-C sérico e melhorou IMC, CA, GCT, PGC, LDL-C, ALT, HOMA-IR, GGT e ferritina, porém, sem significância estatística;
3. O exercício aeróbio associado à dieta hipocalórica e hiperproteica aumentou a aptidão cardiorrespiratória em mulheres pós-menopausa com DHGNA em comparação com a dieta hipocalórica e hiperproteica sozinha;
4. Os índices de $VO_{2\text{máx}}$ Relativo e os tempos de progressão do exercício (Tempo LA, Tempo PCR e Tempo pico) demonstraram ser bons preditores de desempenho aeróbio durante o teste progressivo após o período de intervenção com exercício aeróbio associado à dieta hipocalórica e hiperproteica.

7. ANEXOS

7. Anexos

ANEXO A – Medicamentos utilizados pelas pacientes sedentárias pós-menopausa com Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) para tratamento das comorbidades e das doenças associadas durante o estudo.

Metformina	Biperideno	Amitriptilina
Enalapril	Haldol	Domperidona
N-Acetilcisteína	Fernegan	Alopurinol
Omeprazol	Amytril	Glifage
Atenolol	Lipless	Aloxidil
Hidroclorotiazida	Pravastatina	AAS
Sertralina	Paracetamol	Atorvastatina
Sinvastatina	Anafranil	Higroton
Glicazida	Fluoxetina	Clozapina
Pioglitazona	Lozartana	Bromoprida
Puran T4	Ciprallex	Glibenclamida
Lorazepan	Galvus Met	Synthroid
Tramal	Glimepirida	Diovan
Naproxeno	Diltiazem	

ANEXO B**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA****UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE: .....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº ..... SEXO: M F DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
 ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
 BAIRRO: ..... CIDADE: ..... CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL
 LEGAL: .....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc): .....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº ..... SEXO: M F DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
 ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
 BAIRRO: ..... CIDADE: ..... CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL EM MULHERES SEDENTÁRIAS PÓS-MENOPAUSA COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA (DHGNA) SUBMETIDAS À ATIVIDADE FÍSICA.
PESQUISADOR: Prof^a. Dr^a. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
CARGO/FUNÇÃO: Professora doutora da Disciplina de Gastroenterologia – Orientadora permanente do programa de Pós graduação
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 75499
UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Gastroenterologia Clínica
2. **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
SEM RISCO	<u>RISCO MÍNIMO</u>	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR	
3. **DURAÇÃO DA PESQUISA :** 12 meses.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:

A Doença Gordurosa do Fígado (esteatose hepática) é uma doença hepática que pode ocasionar doença crônica no seu fígado, podendo até acarretar cirrose e câncer do fígado se não cuidada. Uma das manifestações frequentes e importante da sua doença são o depósito de gordura no fígado e, está relacionada principalmente com a obesidade. Isto pode prejudicar ou até mesmo impedir a realização de muitas tarefas do seu dia-a-dia e comprometer a sua qualidade de vida. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos do exercício aeróbio associado a uma dieta hipocalórica e hiperproteica ou avaliar os efeitos de uma dieta hipocalórica e hiperproteica na melhora do depósito de gordura no seu fígado para impedir que sua doença progrida para formas mais graves.

Logo, venho por meio deste termo convidá-lo a participar, de forma voluntária, deste estudo. A seguir será feita uma explicação de todos os procedimentos que serão feitos nesta pesquisa.

Levantaremos a sua ficha médica para conhecer a sua doença, os remédios que você toma, analisar seus exames clínicos, verificar se você tem alguma outra doença além da doença hepática gordurosa não alcoólica, além de outras informações médicas que possam ser úteis.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E NÃO ROTINEIROS:

Você passará por avaliações que incluirão:

- consulta com o nutricionista, responderão questionários de avaliação de consumo alimentar, e avaliação de peso, altura e índice de massa corpórea, assim como sua composição corporal de gordura.

- Teste físico na esteira: você irá andar e/ou correr na esteira até ficar bastante cansada para que possamos avaliar sua condição física.

- Treinamento físico: você fará exercícios físicos cuidadosamente planejados, durante 6 meses com uma frequência de duas sessões semanais com duração de 30 minutos no início progredindo no máximo para 60 minutos posteriormente, sob supervisão e acompanhamento de uma equipe especializada (médico, fisioterapeuta e professor de educação física). Os exercícios serão realizados em aparelhos de musculação. Este treinamento será realizado no LACRE (Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia) localizado no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

PROCEDIMENTOS ROTINEIROS:

Serão realizados: coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço, e exame de Bioimpedância

Todos estes procedimentos serão realizados antes do início do estudo e após os seis meses de treinamento físico.

2. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:

- Bioimpedância: o exame de Bioimpedância não ocasiona dor nem mal-estar. Não há desconforto esperado na realização deste exame.
- Exames de sangue: os desconfortos da colheita de sangue serão os mesmos de qualquer outro exame laboratorial, incluindo desconforto no local da punção.
- Treinamento físico: durante o programa de exercícios você poderá sentir dores musculares na primeira semana, o que provavelmente não acontecerá nas semanas seguintes.
- Teste físico na esteira: você poderá sentir um cansaço apenas neste dia e provavelmente desaparecerá no dia seguinte.

3. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:

Você será avaliado e iremos desenvolver um programa de exercícios adequado à sua condição clínica e física. Participando dele com regularidade você poderá melhorar a sua condição física e poderá haver redução do depósito de gordura do seu fígado ou mesmo desaparecimento, o que irá permitir que você faça suas atividades diárias com mais disposição e tenha uma melhora da sua função hepática.

Qualquer sintoma que você sinta durante a prática dos exercícios físicos, você deverá procurar o Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica do Hospital das Clínicas, Prédio dos Ambulatórios, 5 andar, bloco 4B.

4. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO:

Você passará por um programa de exercícios cuidadosamente desenvolvido para a sua condição física e clínica que poderá levar a uma melhora da sua capacidade de executar as tarefas do dia-a-dia e diminuir a sensação de cansaço. Será acompanhado por médicos, fisioterapeutas e professores de educação física durante todo o período. Qualquer sintoma ou mudança na sua condição física poderá ser avaliado e tratado de forma adequada.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

O paciente (ou o seu responsável) terá total liberdade de perguntar sobre todos os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa a fim de que quaisquer dúvidas sejam esclarecidas.

A qualquer momento, você poderá optar por deixar de participar do estudo sem que isso prejudique a continuidade da assistência médica prestada. Caso ocorra algum dano à saúde decorrente da pesquisa, será assegurado o seu direito de receber assistência médica no Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

As suas informações pessoais serão mantidas em segredo. Os dados coletados serão usados apenas para fins de publicação científica.

Não cabe o direito de receber indenização, uma vez que você entrou por sua própria vontade no projeto e tem a liberdade para sair dele quando quiser.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, em relação aos exames e consultas. As despesas com relação a condução serão de responsabilidade do paciente. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa, a qual será financiada com recursos próprios da Disciplina de Gastroenterologia.

**V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E
REAÇÕES ADVERSAS**

Profa. Dr^a Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3115.

Telefone: 3061-7301

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,   de   de 20__.

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador

ANEXO C - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA (DHGNA) SUBMETIDOS À ATIVIDADE FÍSICA
Pesquisador Responsável: Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Sebastião Mauro Bezerra Duarte **CAAE:** 07519112.0.0000.0068
Co-autores: Fabíola Rabelo, Monize Aydar Nogueira, Maria Beatriz Sobral, Rosamar Rezende, Jose Tadeu Stefano, Daniel de Campos Mazo, Ana Lúcia de Sá Pinto, Bruno Gualano, Flair José Carrilho.
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9022
Número do Parecer: 164.116
Data da Relatoria: 05/12/2012
Apresentação do Projeto: Descrição sucinta das justificativas do projeto. O desenho e a metodologia do projeto estão descritos com clareza. Os critérios de participação estão bem definidos.
Objetivo da Pesquisa: Os objetivos do projeto foram definidos com clareza.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos e possíveis benefícios estão bem estabelecidos, com preponderância dos benefícios indiscutível para os sujeitos da pesquisa.
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é atual e pertinente, com metodologia adequada aos objetivos perseguidos e fundamentação científica. O cronograma é adequado e preenche os critérios estatísticos.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: As sugestões elencadas em parecer anterior foram atendidas na íntegra, de modo que o TCLE está totalmente adequado.
Recomendações: Nada a recomendar adicionalmente.
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O projeto é bem qualificado, sendo considerado de acordo por este relator.
Situação do Parecer: Aprovado

São Paulo, 05 de Dezembro de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO D**FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**

Identificação - início do tratamento: __/__/__

Nome: _____

Data de nascimento: _____ idade: _____ Sexo: _____ Profissão: _____

Estado Civil: _____ Fone: _____ RG: _____

Data da Biopsia: _____

Endereço: _____

HISTÓRICO CLÍNICO

	HMF			OBSERVAÇÕES: _____
	Obesidade familiar		Pai	_____
			Mãe	_____
	Diabetes mellitus			_____
	HAS			_____
	Cardiopatias			_____
	Dislipidemias			_____
	Câncer		Gastrointestinal	_____
			Ñ gastrointestinal	_____
	Outros:			_____

	Histórico de peso			OBSERVAÇÕES: _____
	Início de Obesidade		Nunca obeso	
			Sempre obeso	P ao nascer: _____
			0 -13 anos	
			Após 13 anos	P máx: _____
			Após gestação	
			Após evento	P Mín: _____
	Utilizou vários tratamentos:		Sim	P hab: _____
			Não	
Observações sobre tratamentos realizados:				
Medicação:				
Efeitos colaterais:				
Resposta:				

Histórico Médico

	Cardiopatía		Anormalidade respiratória
	Doença coronária		Esteatose hepática
	Diabetes mellitus		Anormalidade endócrina
	Dislipidemias		HAS
	Depressão		Pro. Músc. Esquelético
	Infertilidade		Outros

Hábitos de vida:

Tabagismo _____

Atividade física: _____ nenhuma _____ lazer _____ programada
(frequência _____) qual? _____

Hábitos alimentares:

D – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

C – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

A – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

L – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

J – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

C – Horário: _____ Local: _____

_____

_____

Comportamento alimentar: ( ) Hiperfagia ( ) Comp. Alimentar ( ) Trans. Do comer noturno

ALIMENTO	Frequência
Hortaliça	
Fruta	
Carne	
Frango	
Peixe	
Integrais	
Leguminosas	
Leite	
Queijo	
Iogurte	
Fritura	
Doce	
Açúcar	
Adoçante	
Refrigerante	
Bebida alcoólica	

Líquidos ao dia (especificar o que): _____

Kg de açúcar ao mês: _____

Latas de óleo ao mês: _____

Nº de pessoas na casa: _____

Exame Físico e queixas referente ao TGI

Sintomas	Frequência
Náusea	
Vômito	
Refluxo	
Dor Epigástrica	
Azia / queimação	
Dor abdominal	
Flatulência	
Outros:	
Hábito intestinal:	

ANEXO E – Tabela de avaliação física

DATA																			
PESO																			
IMC																			
CC (umbigo)																			
CA (crista ilíaca)																			
% MM																			
% MGT																			
% TRONCO																			
TBW																			
DIETA																			
ALTURA:																			
DIAGNÓSTICO HEPÁTICO:																			

1º DIA

[illegible]

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências bibliográficas

1. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl 3:S377-84.
2. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem*. 2007;18(3):184-95.
3. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
4. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1578-82.
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
6. Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(5):733-47.
7. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(2):193-8.
8. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):560-78.
9. Yu AS, Keeffe EB. Elevated AST or ALT to nonalcoholic fatty liver disease: accurate predictor of disease prevalence? *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):955-6.

10. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6419-24.
11. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138-43.
12. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*. 2005;22(9):1141-5.
13. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
14. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
15. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600-6.
16. Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology*. 1996;24(4):813-5.
17. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn*. 1992;27(4):521-8.
18. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999;18(6):353-8.

19. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):722-8.
20. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35(2):367-72.
21. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2247-53.
22. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol.* 2008;14(2):185-92.
23. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-50.
24. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):105-17, ix.
25. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.

27. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107(5):450-5.
28. Florentino GS, Cotrim HP, Vilar CP, Florentino AV, Guimarães GM, Barreto VS. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(3):180-5.
29. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5(2):191-203.
30. Lavoie JM, Pighon A. NAFLD, Estrogens, and Physical Exercise: The Animal Model. *J Nutr Metab.* 2012;2012:914938.
31. Hagey AR, Warren MP. Role of exercise and nutrition in menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51(3):627-41.
32. Corriveau P, Paquette A, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Lavoie JM. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. *Maturitas.* 2008;59(3):259-67.
33. Astrup A. Physical activity and weight gain and fat distribution changes with menopause: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S564-7.
34. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(3):323-30.
35. Ready AE, Naimark B, Ducas J, Sawatzky JV, Boreskie SL, Drinkwater DT, et al. Influence of walking volume on health benefits in women post-menopause. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(9):1097-105.

36. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, Tworoger SS, Schwartz RS, Ulrich CM, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res.* 2005;13(3):615-25.
37. Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Randazzo M, Tonzuso A. Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study. *Liver Int.* 2008;28(9):1280-7.
38. de Wit NJ, Afman LA, Mensink M, Müller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(6):1370-3.
39. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(3):401-9.
40. de Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(4):446-52.
41. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg.* 2006;16(10):1278-86.
42. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut.* 2007;56(12):1760-9.
43. Scaglioni F, Marino M, Ciccia S, Procaccini A, Busacchi M, Loria P, et al. Short-term multidisciplinary non-pharmacological intervention is effective in reducing liver fat content assessed non-invasively in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(4):353-8.

44. Bezerra Duarte SM, Faintuch J, Stefano JT, Sobral de Oliveira MB, de Campos Mazo DF, Rabelo F, et al. Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr Hosp.* 2014;29(1):94-101.
45. Schwarz J, Tomé D, Baars A, Hooiveld GJ, Müller M. Dietary protein affects gene expression and prevents lipid accumulation in the liver in mice. *PLoS One.* 2012;7(10):e47303.
46. Gentile CL, Nivala AM, Gonzales JC, Pfaffenbach KT, Wang D, Wei Y, et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(6):R1710-22.
47. Bortolotti M, Maiolo E, Corazza M, Van Dijke E, Schneiter P, Boss A, et al. Effects of a whey protein supplementation on intrahepatocellular lipids in obese female patients. *Clin Nutr.* 2011;30(4):494-8.
48. Yang HY, Tzeng YH, Chai CY, Hsieh AT, Chen JR, Chang LS, et al. Soy protein retards the progression of non-alcoholic steatohepatitis via improvement of insulin resistance and steatosis. *Nutrition.* 2011;27(9):943-8.
49. Kim MH, Kang KS. Isoflavones as a smart curer for non-alcoholic fatty liver disease and pathological adiposity via ChREBP and Wnt signaling. *Prev Med.* 2012;54 Suppl:S57-63.
50. González Cañete N, Durán Agüero S. [Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection]. *Nutr Hosp.* 2014;29(6):1271-82.
51. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):285-300.

52. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4753-61.
53. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:859697.
54. Hashemi Kani A, Alavian SM, Haghighatdoost F, Azadbakht L. Diet macronutrients composition in nonalcoholic Fatty liver disease: a review on the related documents. *Hepat Mon.* 2014;14(2):e10939.
55. Sullivan S. Implications of diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):160-4.
56. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):68.
57. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):283-9.
58. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49(10):1578-83.
59. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2(1):5.

60. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2012;23(3):203-8.
61. Esporte SBdMd. Posição Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Atividade Física e Saúde. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 1996.
62. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia*. 2005;48(11):2254-61.
63. Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetes Care*. 2008;31(2):369-71.
64. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2692-6.
65. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286(10):1218-27.
66. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 2003;26(3):557-62.
67. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1682-98.

68. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60(9):1278-83.
69. Peyrot M, Rubin RR. Modeling the effect of diabetes education on glycemic control. *Diabetes Educ*. 1994;20(2):143-8.
70. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(4):674-88.
71. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000;101(7):828-33.
72. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4382-92.
73. Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):1973-80.
74. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. 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*. 2013;58(4):1287-95.
75. Bradford V, Dillon J, Miller M. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepat Med*. 2014;6:1-10.

76. 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.
77. Yu S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Murray L, study C. What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study. *Heart*. 2003;89(5):502-6.
78. Lee IM, Paffenbarger RS. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151(3):293-9.
79. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA*. 1995;273(15):1179-84.
80. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):460-8; quiz 9.
81. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(10):1148-64.
82. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull*. 1997;53(2):238-52.
83. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
84. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158-61.

85. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
86. Desportiva M, Âmbito. Âmbito Medicina Desportiva. 1995;22-4.
87. Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Long-term effects of a high-protein weight-loss diet. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):23-9.
88. Wycherley TP, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Brinkworth GD. Comparison of the effects of weight loss from a high-protein versus standard-protein energy-restricted diet on strength and aerobic capacity in overweight and obese men. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):317-25.
89. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
90. Poole DC, Wilkerson DP, Jones AM. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(4):403-10.
91. Wasserman K, Whipp BJ, Koysl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973;35(2):236-43.
92. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med*. 1984;5(1):77-88.
93. Skinner JS, McLellan TM, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51(1):234-48.
94. Dean CB, Nielsen JD. Generalized linear mixed models: a review and some extensions. *Lifetime Data Anal*. 2007;13(4):497-512.
95. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):837-58.

96. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1104-10.
97. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):797-801.
98. Tilg H, Moschen A. Weight loss: cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56(2):159-67.
99. Goss AM, Goree LL, Ellis AC, Chandler-Laney PC, Casazza K, Lockhart ME, et al. Effects of diet macronutrient composition on body composition and fat distribution during weight maintenance and weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1139-42.
100. Reinehr T, Schaefer A, Winkel K, Finne E, Toschke AM, Kolip P. An effective lifestyle intervention in overweight children: findings from a randomized controlled trial on "Obeldicks light". *Clin Nutr.* 2010;29(3):331-6.
101. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008;118(3):277-83.
102. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of Weight Loss on MRI Estimation of Liver Fat and Volume in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014.
103. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005;43(6):1060-6.

104. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):191-8.
105. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157-66.
106. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(5):588-94.
107. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15(8):1148-53.
108. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-11.
109. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 1990;12(4):321-31.
110. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol*. 2000;151(6):584-93.
111. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1998;97(15):1453-60.

112. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
113. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(1):E151-6.
114. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
115. Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, Watkins J, Xirouchakis E, Pleguezuelo M, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int*. 2011;31(5):730-9.
116. Seo SK, Yun BH, Chon SJ, Lee YJ, Han EJ, Park JH, et al. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in postmenopausal Korean women. *Clin Chim Acta*. 2014;438C:62-6.
117. Broskey NT, Greggio C, Boss A, Boutant M, Dwyer A, Schlueter L, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1852-61.
118. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-8.

119. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):E1065-71.
120. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Biloft E, et al. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2023-30.
121. Matsuo T, Saotome K, Seino S, Eto M, Shimojo N, Matsushita A, et al. Low-volume, high-intensity, aerobic interval exercise for sedentary adults: VO_2max , cardiac mass, and heart rate recovery. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(9):1963-72.
122. Astrand PO, RodhaL K. *Tratado de fisiologia do exercício* 2º ed. Rio de Janeiro 1980.
123. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529-35.
124. Kizilbash MA, Carnethon MR, Chan C, Jacobs DR, Sidney S, Liu K. The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: the CARDIA study. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1592-6.
125. Miossi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DM, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1159-66.
126. Garcia CB, Perandini LA, Seguro LP, Gualano B, Roschel H, Bonfa E, et al. Impaired aerobic exercise capacity and cardiac autonomic control in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2013;22(9):928-31.

127. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(2):459-71.