



**INSTITUTO DE
SAÚDE COLETIVA**
Universidade Federal da Bahia

ANNY KAROLINY DAS CHAGAS BANDEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA NO TEMPO LIVRE E
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM ADULTOS
PARTICIPANTES DO ELSA-Brasil**

Salvador

2019

ANNY KAROLINY DAS CHAGAS BANDEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA NO TEMPO LIVRE E
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM ADULTOS
PARTICIPANTES DO ELSA-Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva da Universidade
Federal da Bahia, área de concentração em
Epidemiologia, como requisito para obtenção do grau
de mestre em Saúde Coletiva

Orientador: Dr^o Francisco José Gondim Pitanga

SALVADOR,

2019

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

B214a Bandeira, Anny Karoliny das Chagas.

Associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcóolica em adultos participantes do ELSA-Brasil / Anny Karoliny das Chagas Bandeira -- Salvador: A.K.C.Bandeira, 2019.

74 f.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Gondim Pitanga.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Saúde Coletiva.
Universidade Federal da Bahia.

1. Doença Hepática Gordurosa não Alcólica. 2. Atividade Física. 3. Saúde Pública. 4. Epidemiologia. 5. Prevenção e Controle. I. Título.

CDU 616.36

ANNY KAROLINY DAS CHAGAS BANDEIRA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

ANNY KAROLINY DAS CHAGAS BANDEIRA

Associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcóolica em adultos participantes do ELSA-Brasil.

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 26 de abril de 2019.

Banca Examinadora:

Prof. Francisco José Gondim Pitanga - Orientador - FAGED/UFBA

Profa. Yukari Figueroa Mise - ISC/UFBA

Prof. André Castro Lyra - FAMEB/UFBA

Salvador
2019

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação ao grande inspirador da minha vida, Deus que está comigo em todos os momentos e me concede força na caminhada. A meus pais Elione E Antônio por serem estruturas na minha formação e me guiarem pelo caminho. A meu esposo querido e companheiro Rafael por todo apoio moral, material, espiritual e por dedicar sua vida a andar ao meu lado. A minha amada filha Ana Beatriz e amado filho Miguel por serem meus maiores motivadores para superar obstáculos e por mostrar que devo ser cada dia melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco Pitanga, meu orientador querido, pelas fundamentais contribuições a dissertação e por me orientar com paciência, sabedoria e dedicação,

Aos colegas do programa de pós-graduação do ISC – Instituto de Saúde Coletiva, representados na figura de Camile Cabral, Michele, Andréia, Fernanda que caminharam comigo nos desafios do mestrado.

Aos(as) Professores (as) Yukari, Frederico, Darci, Jainilson Pain, Catarina, Leila, Jorge Iriart, Florisneide, por contribuírem com meu aprendizado e crescimento na saúde coletiva.

Aos professores que integram minha banca, André Lyra, Yukari, Francisco Pitanga por participarem com críticas relevantes e significativas e por serem exemplos de profissionais.

Ao meu primo Thiago Chagas que me apoio na construção do artigo relacionada a outros idiomas e por estar sempre a disposição aos meus chamados.

Ao funcionário do ELSA-Brasil representados na figura de Rosa, Ciro, Lena, as Pricilas Lima e Frago, Yane, Sheila Alvim, Mônica, Helena por todo apoio na busca de conhecimento.

Aos funcionários da secretaria do programa de pós-graduação do ISC, Anunciação, Deise, Sonia pelas explicações nos momentos de consultas e matrícula acadêmica.

RESUMO

Título: Associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos participantes do ELSA-Brasil. Salvador; 2019.

Autor: Anny Karoliny das Chagas Bandeira

Orientador: Drº. Francisco José Gondim Pitanga

Estima-se que a prevalência global da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), diagnosticada por exames de imagem, está em torno de 25,24%. Evidências corroboram que a prática regular de atividade física proporciona melhora nos índices no perfil lipídico, além de controle da obesidade abdominal e resistência à insulina, sendo fatores importantes para o tratamento de DHGNA. O presente estudo tem como objetivo investigar a associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos participantes do ELSA-Brasil. Estudo transversal com dados da linha de base do projeto “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).” A amostra após critérios de inclusão e exclusão foi composta por 12.554 servidores públicos, com idades variando entre 35 e 74 anos, ativos e aposentados de instituições de ensino e pesquisa em seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e Vitória). Para determinar associação entre a atividade física (AF) e DHGNA, foi utilizado regressão logística com a modelagem backward, partindo-se do modelo completo até o ajustado. Foram calculadas as razões de prevalência pelo método robusto e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Foram utilizados testes de correlação linear de Pearson para verificar a ocorrência de associação entre a DHGNA com a atividade física e as co-variáveis. Foram consideradas potenciais fatores de confusão, dislipidemia, sexo, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, Diabetes Mellittus tipo 2, Hipertensão Arterial Sistêmica foram inseridas uma por vez, em um modelo de regressão logística. Na logística final os modelos de regressão incluíam variáveis que alteraram as *odds ratios* não ajustados em pelo menos 10%, não foi encontrado variáveis de confundimento. Foram selecionadas como potenciais variáveis modificadoras de efeito aquelas que na análise estratificada potencializassem a associação principal e indicassem heterogeneidade do efeito através do método de Mantel Haenszel ($\alpha = 0,05$), nas quais foram encontradas as variáveis IMC, sexo,

como possíveis modificadores de efeito da associação AFTL e DHGNA. Para análise do efeito dose-resposta na associação entre AF e derivações da DHGNA foram criadas variáveis *dummies* para comparação entre o grupo de referência (inativo fisicamente) e cada um dos outros estratos da variável AF (pouco ativo, ativo e muito ativo). Foi utilizado intervalo de confiança (95%) as análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Stata, versão 12.0. Os resultados mostraram que o nível de atividade física é baixo (38,7%) e a prevalência de DHGNA é de (39.7%). Ao ser analisada a AF de forma dicotomizada observou-se fator de proteção entre homens e mulheres eutróficos/ sobrepesos. Já entre os obesos a atividade física não se comporta como fator de proteção significativo. Quando foi analisada a AF em quatro categorias observou-se que tanto entre mulheres quanto em homens eutróficos/ sobrepesos quanto mais atividade física maior fator de proteção em relação a DHGNA. Nas mulheres obesas observou-se fator de proteção apenas entre aquelas insuficientemente ativas e muito ativas fisicamente. Não foi observada associação entre AF e DHGNA em homens obesos. Conclui-se que o exercício físico é uma estratégia terapêutica importante para prevenir a doença hepática gordurosa. Nota-se que quanto maior a quantidade de atividade física, em pessoas eutróficas/ sobrepesos mais resposta de proteção a DHGNA tanto em homens quanto em mulheres. No grupo de risco que são os obesos, a atividade física isolada não mostra-se totalmente efetiva, principalmente em homens, uma vez que necessita de outras terapêuticas combinadas para colaborar com a melhora da saúde dos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Doença hepática gordurosa não alcoólica, Atividade Física, Saúde Pública, Epidemiologia, Prevenção e Controle.

ABSTRACT

Title: Association between leisure time physical activity and non-alcoholic fatty liver disease in adults participating in ELSA-Brazil. Salvador; 2019.

Autor: Anny Karoliny das Chagas Bandeira

Advisor: Dr^o. Francisco José Gondim Pitanga

It is estimated that the overall prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), diagnosed by imaging tests, is around 25.24%. Evidences corroborates that the regular practice of physical activity provides improvement on the indexes in the lipid profile, in addition to controlling for abdominal obesity and insulin resistance, being important factors for the treatment of NAFLD. The present study aims to evaluate the association between leisure time physical activity and non-alcoholic fatty liver disease in adults participating in ELSA-Brazil. A cross-sectional study with baseline data from the project "Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil)." The sample after inclusion and exclusion criteria was composed of 12.554 public servants aged between 35 and 74 years old, actives and retirees from teaching and research institutions in six Brazilian capitals (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador and Vitória), conducted between 2008 and 2010. In order to determine the association between physical activity the logistic regression model with the backward modeling was used, starting from the complete model up to the adjusted model. Determine the association between physical activity and NAFLD, the logistic regression model was used. Prevalence ratios were calculated using the robust method and its respective 95% confidence interval. Pearson linear correlation tests were used to verify the occurrence of association between NAFLD and physical activity and covariates. To evaluate the confounding variables, the variables considered potential confounders, dyslipidemia, sex, BMI, CC, type 2 DM, SAH were inserted one at a time, in a logistic regression model. In the final logistic regression models included variables that changed unadjusted odds ratios by at least 10%. There were no confounding variables. In the stratified analysis, potential variables were selected to potentiate the main association and to indicate heterogeneity of the effect through the Mantel Haenszel ($\alpha = 0.05$) homogeneity test, in which the variables BMI, gender, as possible effect modifiers of the association AF and NAFLD.

For the analysis of the dose-response effect in the association between AF and DHGNA derivations, dummy variables were created for comparison between the reference group (physically inactive) and each of the other strata of the variable AF (little active, active and very active). It was used IC confidence interval (95%). The analyzes were performed using the statistical program Stata, version 12.0. The results showed that the level of physical activity in the sample is low 38.7% and the prevalence of NAFLD is 39.7%. When AF is analyzed in a dichotomized way, a protective factor is observed between eutrophic / overweight men and women. Among the obese, physical activity does not behave as a significant protective factor. When AF was analyzed in four categories, it was observed that both among women and in overweight / eutrophic men, the more physical activity, the higher the protection factor compared to NAFLD. In obese women, a protective factor was observed only among those who were insufficiently active and very physically active. The dose-response effect was not observed in obese men. It is concluded that physical exercise is an important therapeutic strategy to prevent fatty liver disease. It is noticed that the greater the amount of physical activity in eutrophic / overweight individuals the more protective response to NAFLD in both men and women. In the risk group that are obese, isolated physical activity is not fully effective, especially in men, since it requires other combined therapies to collaborate to improve the health of individuals.

KEYWORDS: Non-alcoholic fatty liver disease, Physical Activity, Public Health, epidemiology, prevention and control.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1. As diferentes apresentações da doença hepática gordurosa não alcóolica.....	19
TABELA 2 - Característica dos participantes do ELSA-Brasil entre 2008 a 2010.....	62
TABELA 3 Associação entre atividade física dicotomizada com DHGNA estratificada por sexo e IMC.....	64
TABELA 4 Associação entre atividade física por quatro categorias com DHGNA estratificada por sexo e IMC.....	64
FIGURA 1. Análise do modelo preditivo da associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Doença Hepática não Alcólica, 2008-2010.....	36
FIGURA 2. Figura 2. Modelo teórico da associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Doença Hepática não Alcólica, 2008-2010.....	37

Lista de abreviações

AF	Atividade física
AFTL	Atividade física no tempo livre
AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
ASP	Aspartato aminotransferase
CC	Circunferência da cintura
CONEP	Comissão Nacional de ética
DCV	Doenças cardio vasculares
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabete mellitus
EHNA	Esteato Hepatite não alcoólica
ELSA	Estudo longitudinal da saúde do adulto
EUA	Estados unidos da America
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão Arterial sistemica
HCC	carcinoma hepatocelular
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade Física
GH	Hormônio de crescimento
NASH	Esteato hepatite não alcoólico
NAFL	fígado gorduroso não alcoólico- inglês
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNM	Ressonância magnética nuclear
SM	Síndrome metabólica
USG	Ultra sonografia
TC	Tomografia computadorizada
TG	Triglicerídeos séricos
VHC	Vírus da hepatite c
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	15
1.2 Problema e problemática.....	15
1.3 Relevância do estudo.....	16
1.4 Questão de Investigação.....	17
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Geral.....	17
2.2 Específicos.....	17
3 HIPÓTESES.....	17
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
4.1 Doença hepática gordurosa não alcóolica.....	18
4.1.1 Definição e etiologia.....	18
4.1.2 Epidemiologia.....	19
4.1.3Trajetória metabólica.....	22
4.1.4 Diagnóstico.....	24
4.1.5Biomarcadores.....	24
4.1.6 Fatores associados.....	26
4.2 Atividade física	28
4.2.1História e etiologia.....	28
4.2.2 Epidemiologia.....	29
4.3 Benefícios da atividade física DHGNA.....	32
5 MODELO PREDITIVO.....	35
6 MODELO TEORICO.....	36
7 METODOLOGIA	38
7.1Delineamento do estudo.....	38
7.2Critérios de elegibilidade.....	38
7.2.1Critério de inclusão.....	38
7.2.2Critério de exclusão.....	38
7.3 Amostra.....	39
7.4 Produção dos dados.....	39

7.4.1 Variáveis selecionadas para estudo.....	39
7.5 Plano de análise de dados.....	43
7.6 Aspectos éticos.....	44
8 RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÃO.....	44
8.1 Elaboração de artigo científico.....	44
REFERÊNCIAS	

1. INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é uma condição clínico-patológica caracterizada por depósito de lipídios no hepatócito do parênquima hepático, que ocorre em indivíduos que não têm história de ingestão etílica significativa (PAUL ANGULO, 2002). O termo genérico DHGNA inclui desde a esteatose hepática benigna até a esteato hepatite não alcoólica, apresentando achados histopatológicos importantes, que incluem esteato-necrose e corpúsculos de Mallory, e quando não tratada, progride para fibrose, cirrose e insuficiência hepatocelular (ADAMS; TALWALKAR, 2006).

Na população mundial, 10 a 24% dos adultos de ambos os sexos apresentam diagnóstico positivo para DHGNA (LIMA et al., 2008). O indivíduo com DHGNA apresenta níveis séricos de triglicerídeos, HDL-C (Lipoproteína de Alta Densidade tipo C) e circunferência da cintura (CC) alterados, além de serem em sua maioria, fisicamente inativos o que potencializa ainda mais a doença hepática, uma vez que a prática regular de atividade física mostra efeito favorável na melhoria do perfil lipídico (LIRA, 2010).

Em uma grande Coorte latina, que investiga a incidência de Doenças Crônicas não transmissíveis em funcionários Públicos Federais, Harada et al, (2019) observou que a DHGNA esteve presente em 2.625 (36,5%), sendo 1.634 (22,7%) com DHGNA leve, 845 (11,7%) com moderada e 146 (2,0%) com DHGNA grave (HARADA et al., 2019).

Observa-se a existência de uma forte associação positiva entre a prevalência de algumas doenças metabólicas comuns e a gravidade da esteatose hepática. Obesidade, intolerância à glicose e Diabetes Mellitus tipo 2 foram 5,3 vezes, 3,6 vezes e 4,0 vezes respectivamente, mais comuns entre os indivíduos com esteatose mais grave, em comparação com os controles sem esteatose. No mesmo grupo, a prevalência de hipertrigliceridemia foi sete vezes mais frequente do que no grupo controle e cerca de três vezes maior do que no grupo com esteatose leve. Entre os indivíduos com obesidade por esteatose grave, o metabolismo da glicose diminuído e a hiperlipidemia estavam presentes em mais de 50% dos

pacientes. Estes achados foram acompanhados pela presença de um aumento estatisticamente significativo na média do IMC (CLARK, 2006).

Pode-se relacionar a DHGNA aos hábitos de vida não saudáveis, como má alimentação e baixo nível de atividade física. A atividade física (AF) é definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético acima dos níveis de repouso e pode ser representada por atividades domésticas, no trabalho, no tempo livre e de deslocamento. Já o exercício físico que é uma atividade física previamente planejada, orientada e proposta para a manutenção ou melhora dos componentes da aptidão física relacionada a saúde (resistência aeróbia, resistência anaeróbia e força muscular, flexibilidade e composição corporal), realizada repetidamente. Portanto, o exercício físico é uma subcategoria da atividade física. (CASPERSEN; CHRISTENSON, 1985)

A AF, sobretudo quando analisada no domínio do tempo livre, apresenta efeito de proteção contra doenças crônicas e fatores de risco cardiovascular, incluindo diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial e marcadores inflamatórios. (WILLETT; RIMM, 2001) (LESSA, 2010)

Com base na importância da atividade física a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda para adultos (18-64 anos) pelo menos 150 min/semana de AF aeróbica moderada ou 75 min/semana de atividade aeróbica vigorosa ou uma combinação equivalente e atividades aeróbicas em ciclos de pelo menos 10 min de duração, para se obter benefícios sobre a saúde cardiovascular. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). A OMS faz uma recomendação genérica de atividade física, logo é necessário personalizar essa prática para cada indivíduo ou grupo específico com seu ritmo de vida e aspectos específicos de saúde.

Há mudanças significativas a nível metabólico e orgânico quando se realiza a prática da AF (COLBERG et al., 2010). Quando se aumenta o nível de AF existe um melhor controle dos níveis glicêmicos em função da utilização de glicose no tecido muscular, glicogênese hepática, captação insulino-independente, controle de peso, estimulação das proteínas GLUT e a proteína quinase ativada. Além disso, o aumento da AF reduz os níveis pressóricos, aumenta o HDL-C e reduz a incidência de diabetes (KOKKINOS., 2008). Evidências corroboram que a prática regular de AF proporciona melhora nos índices no perfil lipídico (SILVA et al., 2016), além de

controle da obesidade abdominal e resistência a insulina, sendo fatores importantes para o tratamento de DHGNA (COTRIM, 2009).

Diante dos fatos sobre DHGNA esse estudo torna-se relevante, pois as pesquisas sobre efeito protetor da atividade física em relação a DHGNA possuem lacunas científicas a serem elucidadas. A investigação da DHGNA iniciando-se na prevenção até o tratamento, pode ser subsídio para reduzir a mortalidade e morbidade de indivíduos, utilizando mudanças no estilo de vida. A análise dos fatores de riscos pode auxiliar na relação de diversas doenças crônicas não transmissíveis diminuindo o nível de adoecimento na sociedade. Além disso, o conhecimento adquirido pode minimizar a prevalência da DHGNA na população por meio de políticas públicas voltadas para atividade física, melhorando o estado de saúde global dos indivíduos.

Assim, com base nas evidências apresentadas anteriormente o presente estudo buscou responder a seguinte questão de investigação. Existe associação entre atividade física em tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)?

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

2.1.1 Investigar a associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos participantes do ELSA-Brasil.

2.2 Específicos

2.2.1 Identificar a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica na população de estudo.

2.2.2 Verificar a existência de efeito dose resposta na associação da atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica.

3. HIPÓTESE

A atividade física no tempo livre apresenta associação inversa com doença hepática gordurosa não alcoólica e traz benefícios para a saúde dos adultos participantes do ELSA- Brasil.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Doença hepática gordurosa não alcóolica

4.1.1 Definição e etiologia

Ludwig (1980) propôs o termo esteato hepatite não alcoólica (EHNA) para identificar pacientes que não faziam uso abusivo de álcool e que apresentavam evolução clínica da doença no fígado quando comparada à doença hepática alcoólica, sendo a EHNA considerada um componente da DHGNA. A história natural da DHGNA não é conhecida em detalhes, podendo ser determinada pela gravidade da lesão histopatológica. Na maioria das vezes os indivíduos apresentam somente esteatose e a progressão para esteato hepatite ou fibrose hepática depende de fatores relacionados ao indivíduo e ao ambiente (ÂNGULO., 2007) (SAAD et al., 2006).

A esteatose hepática, ou "fígado gorduroso", é o simples acúmulo de gorduras nas células do fígado. A esteato-hepatite não alcoólica é uma DHGNA onde a presença da esteatose está relacionada a uma inflamação no fígado (hepatite). (STÉFANO., 2010) Assim, a esteatose hepática ("fígado gorduroso") e o esteato hepatite não alcóolico são apresentações diferentes da DHGNA, sendo que a primeira pode evoluir para a segunda. A cirrose de causa indefinida (criptogênica) onde observa-se acúmulo de gordura, mas não há sinais de inflamação ativa, também está classificada como DHGNA.(STÉFANO., 2010). A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínica patológica na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicerídeos no fígado, sem consumo de álcool e pode ser categorizada histologicamente em fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) ou esteato hepatite não alcoólico (NASH) (CHALASANI et al., 2018) (Tabela 1).

Tabela 1. As diferentes apresentações da doença hepática gordurosa não alcoólica

Derivações da DHGNA	Definição
Fígado gorduroso não alcoólico ou esteatose hepática não alcoólica.(NAFL)	Definida como a presença de mais que 5% de gordura no fígado sem evidências de lesão hepatocelular na forma de balonização
Esteato-hepatite não alcoólica (NASH/EHNA)	Definida como a presença de 5% de gordura no fígado associada inflamação com lesão hepática com ou sem fibrose
Cirrose NASH	Presença de cirrose com histologia atual ou evidência anterior de esteato e/ou gordura no fígado
Cirrose Criptogênica	Presença de cirrose sem etiologia óbvia. Em pacientes com cirrose criptogênica, são geralmente encontrados fatores de risco metabólicos como obesidade e síndrome metabólica.

Fonte: PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, 2018

A EHNA é a forma de maior importância clínica, e com maior potencial de evolução da DHGNA (MCCULLOUGH., 2006). Existem evidências crescentes de que pacientes com EHNA, especialmente aqueles com algum grau de fibrose, correm maior risco de resultados adversos, como cirrose e mortalidade relacionada ao fígado (BYRNE; TARGHER, 2015).

4.1.2 Epidemiologia

A DHGNA é uma doença frequente, em geral assintomática, mas de amplo espectro e com potencial de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (COTRIM, 2009). Estima-se que a prevalência mundial da DHGNA seja de 10-24% em várias populações, podendo chegar a 50-75% em obesos (SASS DA, CHANG P, 2005). O “fígado gorduroso” ocorre em 70% dos pacientes com sobrepeso e em praticamente 100% dos obesos mórbidos (BENCHIMOL et al., 2007). É a doença hepática mais comum nos Estados Unidos, acometendo 15-20% daquela população. (BENCHIMOL et al., 2007) Segundo Soler et al.,(2008) a prevalência da DHGNA

no ambulatório do Hospital Universitário Pedro Ernesto, no rio de janeiro, era de 37%, o que está dentro do estimado para a população mundial. A DHGNA foi um achado comum nos pacientes obesos e não houve predomínio de qualquer dos sexos.

Em países industrializados, a DHGNA tem prevalência estimada em 20 a 30%, e tem aumento significativo da frequência da doença em países em desenvolvimento (TARANTINO et al., 2007). Estima-se que entre 10% a 51% dos indivíduos eutróficos, sejam portadores de DHGNA, por esta razão tem sido considerada a doença de fígado mais frequente da atualidade, ocorrendo em qualquer idade, incluindo crianças e adolescentes, estando relacionada a diversos fatores de riscos (COTRIM., 2009).

Aproximadamente 10% a 25% dos pacientes com doença hepática assintomática desenvolvem EHNA, e 5% a 8% deles desenvolverão cirrose hepática dentro de 5 anos (MILIĆ; ŠTIMAC, 2012). Além disso, 12,8% dos pacientes com cirrose hepática desenvolverão carcinoma hepatocelular (HCC) dentro de 3 anos (WHITE., et al 2012).

Em meta-análise publicada em 2016 sobre a epidemiologia da DHGNA os pesquisadores estimaram que a prevalência global de DHGNA diagnosticada por exames de imagem variava em torno de 25,2%. A maior prevalência de DHGNA é relatada do Oriente Médio, 31,8% e na América do Sul, 30,4% enquanto a menor prevalência é relatada na África 13,5% (YOUNOSSI et al., 2016)

Em se tratando do padrão ouro para diagnóstico de DHGNA, que é a biópsia hepática, existem dados epidemiológicos relacionando a prevalência de EHNA por intermédio desse procedimento. A prevalência de EHNA em pacientes que fizeram biópsia hepática por suspeita clínica "é estimada em 59,1% e a prevalência de EHNA em pacientes que fizeram biópsia hepática sem "indicação clínica" (biópsia aleatória para doadores) é estimada entre 6,7% a 29,8%. A biópsia do fígado apesar de padrão ouro para análise da DHGNA, não é viável para estudos populacionais por ser cara e invasiva (YOUNOSSI et al., 2016).

Em países asiáticos foram publicados estudos de incidência relacionadas à DHGNA. Em um desses estudos, os pesquisadores acompanharam 11.448 sujeitos por 5 anos e estimaram a incidência de DHGNA, documentada por ultrassonografia, foi de 12% (SUNG et al., 2016). Em outro trabalho desenvolvido com 635 sobreviventes da bomba atômica de Nagasaki que foram acompanhados por 11,6 anos, a incidência de DHGNA documentada por ultrassom foi de 19,9 por 1.000 pessoas-ano (TSUNETO et al., 2010). Em uma metanálise recente os autores estimaram que a incidência regional de DHGNA na Ásia era 52,34 por 1.000 pessoas-ano, enquanto a incidência no Ocidente foi estimada em cerca de 28 por 1.000 pessoas-ano (YOUNOSSI et al., 2016).

Os coeficientes de incidência da DHGNA na população geral dos países ocidentais são menos relatadas. Em um estudo da Inglaterra usando a Classificação Internacional de Doenças pesquisadores relataram a incidência para DHGNA de 29 por 100.000 pessoas-ano. Dada a imprecisão de codificação administrativa como CID-10, este estudo provavelmente subestima a verdadeira incidência de DHGNA (WHALLEY et al., 2007).

A prevalência da DHGNA pode variar de acordo com a idade, sexo e etnia. (MCMAHON, 2009) De fato, tanto a prevalência de DHGNA quanto o estágio da doença hepática parecem aumentar com a idade. (KYUNG et al., 2004) Embora controverso, ser do sexo masculino tem sido considerado um fator de risco para a DHGNA. Além disso, a prevalência de EHNA em homens é 2 vezes maior do que em mulheres (FATTAHI et al., 2016).

As pesquisas sobre a etnia e seu impacto na DHGNA evoluíram ao longo dos anos. No Dallas Heart Study, 2004 a prevalência de esteatose hepática foi de 45% em hispânicos, 33% em caucasianos não-hispânicos e 24% em afro-americanos (BROWNING et al., 2004). Em populações nativas do Alasca a prevalência da DHGNA entre os índios americanos parecem ser menores (0,6% - 2,2%), essas proporções precisam ser confirmadas (BIALEK et al., 2008).

4.1.3 Trajetória metabólica

O fígado é o local de produção e armazenamento de glicogênio, da gliconeogênese e da degradação de insulina. Sendo assim, o fígado participa dos mecanismos fisiopatológicos no metabolismo glicídico (LEITE et al., 2008).

O metabolismo lipídico no fígado é um processo complexo que envolve, entre outros, a síntese e secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), corpos cetônicos, bem como altas taxas de oxidação dos ácidos graxos, síntese e esterificação. As principais funções do tecido hepático é captar, montar e secretar os lipídios, nas suas diferentes frações, e contribuir no fornecimento de triacilglicerol (TAG) para geração e reposição energética (LIRA., 2010).

O início da DHGNA se caracteriza pelo aumento do conteúdo intracelular devido ao desequilíbrio entre a síntese e a degradação de triglicerídeos (BENCHIMOL et al., 2007). Os ácidos graxos livres (AGL) normalmente circulam entre o fígado e os adipócitos periféricos, sem qualquer acúmulo apreciável de lipídeos nos hepatócitos. Há duas vias principais para armazenamento, mobilização e metabolismo de AGL no fígado: formação de triglicerídeos e subsequente excreção como lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e b-oxidação mitocondrial para formar acetilCoa, que pode ainda ser oxidada no ciclo dos ácidos tricarboxílicos, ou pode ser convertida em corpos cetônicos. O aumento do fluxo e/ou síntese endógena de AGL pode levar ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos se a b-oxidação mitocondrial e a produção e secreção de VLDL forem insuficientes para lidar com a carga de AGL (GAEMERS et al., 2006).

A teoria até hoje aceita foi proposta por DAY; JAMES, (1998) e se refere à teoria dos dois hits ou duas causas. Essa teoria aponta a resistência insulínica como condição inicial (first hit) para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito (esteatose) e o estresse oxidativo como segundo estímulo (second hit) para o desenvolvimento da inflamação e fibrose (esteato hepatite) (MINCIS., et al 2006).

A hiperinsulinemia (first hit) favorece a lipogênese hepática e a lipólise periférica o que leva a um aumento excessivo do aporte de ácidos graxos ao fígado, com isso há um prejuízo na exportação de triglicérides pelo hepatócito. A esteatose hepática pode ser resultante de uma combinação de fatores como: deficiências na

lipólise pós-prandial relacionada à insulina com aumento de ácidos graxos livres (AGL), excesso de carboidratos na dieta, resultando em nova síntese hepática de ácidos graxos, falha na beta-oxidação mitocondrial e depleção de adenosina trifosfato, além de um mecanismo deficiente de transporte de triglicérides (DAY, C. P., SAKSENA, 2002) (DAY; JAMES, 1998).

É importante lembrar que a DHGNA é caracterizada pelo acúmulo de triglicerídeos, que são formados a partir da esterificação de AGL(ácidos graxos) e glicerol dentro do hepatócito. No fígado os AGLs surgem a partir de três distintas fontes: a lipólise (hidrólise de AGL e glicerol a partir de triglicérides) no tecido adiposo, fontes alimentares, e de lipogênese. (POSTIC et al., 2008).

Esses estoques de lipídeos podem atingir níveis tóxicos, o que gera um aumento de estresse oxidativo com formação de radicais livres, associado a uma lesão mitocondrial. A peroxidação lipídica anormal resultará em dano hepático direto, com inflamação e até mesmo fibrose (BENCHIMOL et al., 2007).

A DHGNA está associada a um substancial aumento do risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (MARY E. RINELLA, 2015). Pesquisas demonstram que a gordura elevada do fígado, causada pela DHGNA, está associada ao aumento da espessura na mília íntima carotídea (DICK et al., 2013), e calcificação da artéria coronária (WHITSETT; VANWAGNER, 2015), medidas do risco de doenças cardiovasculares (DCV). Além disso, o tecido adiposo visceral mostrou ser um dos principais preditores de gordura no fígado e também está associado ao aumento do risco de DCV (ROSSI et al., 2009).

Estudos recentes mostram que a DHGNA pode ser explicada pela variação genética, pode ser relacionada ao gene PNPLA-3 e proteína fosfolipase tipo patatina. (DONGIOVANNI et al., 2013) Em um estudo de coorte retrospectivo os autores observaram que 18% dos pacientes com EHNA tinham parentes de primeiro grau similarmente afetado (WILLNER et al., 2001). Já em estudo de agregação de crianças com excesso de peso com e sem DHGNA, após ajuste para idade, sexo, raça, IMC e a hereditariedade, Schwimmer et al., relataram que a fração de gordurosa hepática medida por ressonância magnética (RNM) foi 38,6% e fígado gorduroso estava presente em 18% dos membros da família de crianças com DHGNA na ausência de níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e obesidade (SCHWIMMER et al., 2009)

4.1.4 Diagnóstico

A biópsia hepática é atualmente o exame padrão ouro para identificar a presença de esteato-hepatite (EH) e fibrose em pacientes com DHGNA, mas é reconhecido que a biópsia é limitada pelo alto custo, amostragem de erro e morbimortalidade relacionada ao procedimento (G. MUSSO; CASSADER, 2010). A biópsia do fígado faz diagnóstico da DHGNA e sua diferenciação entre esteatose e esteato hepatite, permitindo determinar a gravidade da doença e a possibilidade de firmar o prognóstico (KLEINER et al., 2005).

Os níveis séricos de aminotransferase e exames de imagem, tais como ultras-sonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RM), não refletem de maneira plena o espectro da histologia dos pacientes com DHGNA, todavia é muito utilizado em pesquisas de base epidemiológica (G. MUSSO; CASSADER, 2010). O método mais utilizado é a USG por ser a mais disponível entre os exames de imagem e apresentar baixo custo além de permitir avaliação semi quantitativa da intensidade da doença (SAADEH et al., 2002) (MINCIS, M.; MINCIS., 2006).

Existem evidências que confirmam a ultrassonografia como uma importante ferramenta não invasiva que apresenta similaridades com a tomografia computadorizada, principalmente onde as áreas de gordura intra-abdominal são maiores (EIFLER, 2013). Os aspectos positivos da ultrassonografia modo-B, como sendo rotineiramente disponível e completamente segura, faz com que a mesma seja uma valiosa ferramenta em contextos clínicos e grandes estudos populacionais (CHILOIRO et al., 2008). Entretanto, a ultrassonografia convencional de modo B apresenta limitações, incluindo avaliação subjetiva e dependência de outros exames (HERNAEZ et al., 2011).

4.1.5 Biomarcadores

As principais alterações laboratoriais que são encontradas em pessoas com DHGNA são os níveis das enzimas hepáticas, principalmente aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gamaglutamiltransferase (Gama GT), ferritina (ÂNGULO., 2002).

Níveis altos das enzimas hepáticas, principalmente a AST, indicam inflamação hepática e risco cardiovascular (CONCEPTS et al., 2010). Em contrapartida a Gama GT desempenha importante função no sistema de defesa antioxidante e níveis elevados são marcadores de estresse oxidativo e inflamação subclínica (LEE et al., 2007).

Níveis elevados das transaminases correlacionam-se a graus moderados e graves de DHGNA, (FRANZESE et al., 1997) especialmente as taxas elevadas de AST, que sinalizam a evolução da esteatose hepática em esteato hepatite. (PATTON et al., 2006) A vantagem dos testes sorológicos baseia-se na combinação de parâmetros demográficos e laboratoriais para identificar a presença de gordura hepática com baixo custo (POPA., 2017).

No Brasil, enzimas hepáticas elevadas são detectadas em aproximadamente 20% dos pacientes com DHGNA. (PARISE., 2002) Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) podem estar normais ou moderadamente elevados (1,5 a 2 vezes o limite normal superior) com uma relação $AST / ALT < 1$, indicando que essas enzimas são pobres marcadores de esteatose hepática (KOTRONEN et al., 2007). Em um grande estudo, Marchesini et al., incluíram 799 indivíduos obesos e observaram que os níveis médios de ALT e AST aumentaram com a classe de obesidade e excederam os limites normais em 21% dos indivíduos (MARCHESINI et al., 2005). Além disso, os níveis de fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase podem variar, mas independentemente do IMC (THAMER et al., [s.d.] 2005).

Níveis baixos de adiponectina estão intimamente associados com esteatose hepática não alcoólica em indivíduos obesos saudáveis (TARGHER et al., 2004). A avaliação combinada do nível sérico de adiponectina, o modelo de avaliação da homeostase - escore de resistência à insulina e o nível sérico de colágeno tipo 7S no soro podem prever 90% dos casos de EHNA em estágio inicial (SHIMADA et al., 2007). Outros marcadores metabólicos que devem ser avaliados incluem o perfil lipídico soro pró-aterogênico, ácido úrico (20% dos pacientes com DHGNA têm hiperuricemia), microalbumina na urina, proteína C-reativa de alta sensibilidade, níveis de ferritina sérica (1,5 vezes maior que o normal em EHNA), bem como os níveis de glicose em jejum, insulina, pró-insulina e peptídeo-C (MONSOUR et al.,

2012). As concentrações plasmáticas da proteína C reativa de alta sensibilidade, fibrinogênio e atividade do inibidor do ativador do plasminogênio-1 são menores em indivíduos saudáveis não obesos, intermediárias em indivíduos com excesso de peso e não esteatóticos e maiores em pacientes obesos, comprovados por biópsia EHNA (TARGHER et al., 2008). Além disso, variações na microbiota intestinal foram recentemente associadas tanto à obesidade quanto à DHGNA (ATTAR; THIEL, 2013).

4.1.6 Fatores associados

Os mais frequentes fatores de risco primários são a obesidade, o Diabetes Mellitus tipo 2 e a hiperlipidemia. Como estes fatores frequentemente se associam à síndrome metabólica (SM) (hipertensão arterial, obesidade, hiperglicemia e dislipidemia, HDL-C baixo, colesterol total e triglicérido alto) a DHGNA tem sido considerada como mais um dos componentes desta síndrome (FATTAHI et al., 2016).

As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas: hipercolesterolemia (LDL-C \geq 160 mg/dl); hipertrigliceridemia (TGs \geq 150 mg/dl); hiperlipidemia mista (TG \geq 400 mg/dl e Colesterol total \geq 200 mg/dl); HDL-C baixo (HDL-C homens $<$ 40 mg/dl e mulheres $<$ 50 mg/dl) (XAVIER et al., 2014). A dislipidemia é considerada um dos mais frequentes e importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA, existindo uma relação entre os níveis de triglicérides, SM e a gravidade da doença hepática (COTRIM et al., 2005).

Entre os fatores de risco secundários são citadas as cirurgias abdominais como as de derivação biliodigestivas, gastroplastia ou bypass jejuno-ileal, a ressecção extensa do intestino delgado; as drogas, e entre elas a amiodarona, nifedipina, tamoxifeno, cloroquina, corticosteróides e estrógenos e a exposição crônica a produtos químicos (FARRELL., 2003), bem como a lipodistrofia, a doença de Wilson, a abetalipoproteinemia, a tirosinemia, a doença de Weber-Christian e a doença celíaca; além do vírus C da hepatite (VHC). (DAY; JAMES, 1998)

É evidenciada a maior prevalência de diagnóstico de DHGNA em indivíduos obesos com circunferência da cintura aumentada (CARVALHO et al., 2011). Em sua pesquisa Carvalho, verificou-se que, após o ajuste para potenciais fatores de confusão, três variáveis permaneceram independentemente associadas à EH,

circunferência abdominal(CA) – risco muito elevado; HDLc e o excesso de peso. De acordo com este modelo a CA é fator fortemente associado à ocorrência de EHNA (CARVALHO, 2011). Todo o espectro da obesidade, variando de excesso de peso, obeso e gravemente obeso, está associado com DHGNA, tendo como único tratamento efetivo comprovado a perda de peso.(SASAKI et al., 2014;SUBICHIN et al.,2015).

Tais dados sugerem que a obesidade, especificamente associada a área abdominal, promove desequilíbrio da reposta da insulina, leptina, GLP-1, adiponectina, as quais podem modificar o padrão da reposta metabólica da lipólise favorecendo o desenvolvimento da DHGNA (LONARDO et al., 2006). Pesquisadores apontam que a obesidade abdominal demonstrou ser um importante fator de risco para EHNA, inclusive de maior importância que a gordura corporal (ZELBER et al., 2008)..

Em estudo clínico realizado por Caldwell et al(2008) os autores observaram que 41,3% dos casos de DHGNA no Brasil estavam associados à síndrome metabólica (SM) e cerca de 66% à hiperlipidemia. Dos pacientes com DHGNA, 44% eram obesos, e dentre estes, 27% dos que apresentavam DHGNA tinham fibrose avançada ou cirrose a biópsia hepática (CALDWELL et al., 2008).

Nos grandes obesos que fizeram cirurgia bariátrica e biopsia hepática, a SM foi diagnosticada em 57% dos 145 pacientes. Nos pacientes não diabéticos a prevalência da SM foi de 48%, dentre aqueles submetidos a biopsia hepática que apresentavam o diagnóstico mais amplo de EHNA, a prevalência da SM subiu para 67% dos 81 em que foi avaliado em 71% quando a EH foi diagnosticadas e 75% naqueles cujo o diagnostico foi realizado mediante a presença de fibrose (OLIVEIRA., 2006)

Existe ainda, uma estreita relação entre obesidade, SM e o desenvolvimento da DHGNA, pois muitos pacientes apresentam componentes múltiplos da SM, apresentando-se mesmo em pacientes com ou sem sobrepeso ou obesidade (ZIVKOVIC et al., 2007).

Em grupos de alto risco as características da SM não são apenas altamente prevalentes em pacientes com DHGNA, mas os componentes da SM também

aumentam o risco de desenvolvimento de doenças hepáticas (YOUNOSSI et al., 2011). Esta associação bidirecional entre DHGNA e componentes da SM tem sido fortemente estabelecida. Nesse contexto, existe uma variedade de condições estabelecidas (obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia) e emergentes condições (apnéia do sono, câncer colorretal, osteoporose, psoríase, endocrinopatias e síndrome dos ovários policísticos independente da obesidade) que estão associados DHGNA (FUJIOKA, 2015).

Existe uma prevalência muito alta de DHGNA em indivíduos com DM tipo 2 Leite et al, sugeriram que cerca de um a dois terços dos diabéticos têm DHGNA (LEITE et al., 2008). É também importante lembrar a importância da associação bidirecional entre DHGNA e DM tipo 2. Nesse contexto, ambas comorbidades podem se desenvolver quase simultaneamente em um paciente, o que confunde a prevalência da DHGNA em pacientes com DM tipo 2 (LEITE et al., 2008).

As dislipidemias, que são os níveis elevados de TG, ou LDL elevados, ou baixo HDL, também são comuns em pacientes com DHGNA. A prevalência da DHGNA em indivíduos com dislipidemia é estimada em 50%, (ASSY et al., 2000) a porcentagem de prevalência DHGNA para aqueles com menor colesterol total, baixo triglicérides, e maiores níveis de HDL-C foi de 33,41%, em contrapartida a prevalência no grupo com indivíduos com maior porcentagem de colesterol total e TG, menor HDL foi de 78,04% (WU et al., 2016).

4.2 Atividade física

4.2.1 História e Etiologia

A atividade física sempre esteve presente na humanidade de diversas formas começando pela pré-história onde o homem dependia de sua força, velocidade e resistência para sobreviver. Na Grécia, a atividade física era desenvolvida com fins bélicos (treinamento para guerra), e na Europa do século XIX surgiu a atividade física escolar na forma de jogos, danças e ginástica. No Brasil, os programas de educação “atividade física” têm início alicerçados em bases médicas, procurando formar o indivíduo “saudável” com uma boa postura e aparência física (PITANGA., 2002).

Com a era da revolução industrial, o desenvolvimento de novas tecnologias permitiu que as pessoas reduzissem a quantidade de trabalho físico necessário para realizar muitas tarefas na vida diária. Com a disponibilidade de novos dispositivos continuou a decrescer o trabalho físico e os gastos com energia humana. Os efeitos de algumas dessas tecnologias na atividade física são óbvias (por exemplo, motores a vapor, a gás e elétricos; trens; carros; caminhões), enquanto outros são mais sutis e complexos (por exemplo, televisões, computadores, entretenimento eletrônico, internet e dispositivos de comunicação sem fio). O uso de muitas dessas tecnologias tem sido impulsionado pelo objetivo de aumentar a produtividade individual do trabalhador e reduzir as dificuldades físicas e incapacidades causadas pelo trabalho pesado contínuo (BOOTH et al., 2008). Embora a revolução tecnológica tenha sido de grande benefício para muitas populações em todo o mundo, tem um custo importante em termos de contribuição para inatividade física, e consequente epidemia mundial de doenças crônicas não transmissíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Em 2009, a inatividade física foi identificada como o quarto principal fator de risco para doenças crônicas não-transmissíveis e estas representaram mais de 3 milhões de mortes evitáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Nessa trajetória a AF ganha importância biológica, social e emocional em prol da saúde dos indivíduos. Algumas teorias demonstram a necessidade da realização da AF. Por exemplo, a teoria relacionada ao estilo de vida, que caracteriza as causas das doenças como comportamental, sendo que as principais hipóteses seriam o estresse, o sedentarismo, o uso de álcool, o hábito de fumar e a alimentação inadequada, estando ligadas diretamente às doenças crônico-degenerativas e até mesmo à teoria do genoma humano, que preconiza os aspectos genéticos como possíveis participantes das redes multicausais na determinação das doenças (TESH., 1988).

4.2.2 Epidemiologia

Muito pouco é conhecido sobre os hábitos de atividade física de pessoas que vivem em países em desenvolvimento, embora se pudesse argumentar que o lazer representa pequena proporção da atividade total. O século XX marcou nitidamente um sedentarismo progressivo e levou a altas prevalências em todo o mundo, mesmo

em países desenvolvidos, onde alcançaria 40-60% dessa população (REGO et al., 1990). Blair e colaboradores, conduziram 2.196 homens adultos com Diabetes tipo II, observaram que a AF protegeria contra mortalidade em todos os níveis de IMC em homens com diabetes (BLAIR et al., 2002). Indivíduos que deixam de ser inativos fisicamente e passam a ser moderadamente ativos no tempo de lazer diminuem o risco de morte, com redução de 28% para homens e de 35% para as mulheres (BLAIR et al., 2002).

Dados provenientes de 2.783 homens e 5.018 mulheres maiores de 65 anos de idade da Pesquisa Nacional de Saúde dos Estados Unidos de 1992 determinaram a prevalência de atividade física regular, que naquele estudo foi definida como a participação em atividades físicas no tempo livre por três ou mais vezes por semana e por mais de 30 minutos nas últimas duas semanas. Com esses parâmetros, os autores encontraram uma prevalência de atividade física regular de 37% no sexo masculino e 24% no sexo feminino. As atividades mais comumente realizadas foram a caminhada (69% dos homens e 75% das mulheres) e a jardinagem (45% dos homens e 35% das mulheres) (YUSUF et al., 1996).

Os principais estudos sobre epidemiologia da atividade física investigam a relação entre sedentarismo, como fator de risco, ou estilo de vida ativo fisicamente, como fator de proteção, para agravos cardiovasculares e outras comorbidade (KOHL., 2001).

No mundo, 31,1% dos adultos acima de 18 anos são fisicamente inativos. Este valor representa a proporção nos países estudados, levando em conta os tamanhos das populações. A frequência da inatividade variou muito entre as regiões: 27,5% das pessoas estão inativas na África, 43,3% nas Américas, 43,2% no leste do Mediterrâneo, 34,8% na Europa, 17,0% no sudeste da Ásia, e 33,7% no oeste do Pacífico. As mulheres são mais inativas 33,9% do que os homens 27,9% (HALLAL et al., 2012). Além disso, existem grandes diferenças entre países, por exemplo, a proporção de inativos de ambos sexos combinados variaram de 4,7% em Bangladesh para 71,9% em Malta (HALLAL et al., 2012). Adultos com idade de 60 anos ou mais do sudeste da Ásia são muito mais ativos do que indivíduos da mesma idade de todas as outras regiões do mundo, e realmente mais ativos do que os

adultos jovens (com idade entre 15 e 29 anos) das Américas ou leste Mediterrâneo, Europa e o Oeste Pacífico (TROST et al., 2003).

Em relação ao domínio específico da atividade física no tempo livre, o mesmo é mais frequente em pessoas de alta renda do que em pessoas com baixa renda, todavia ao se referir a inatividade física total, a mesma é mais comum em países de alta renda do que naqueles de baixa renda (HALLAL et al., 2005). No Brasil, a prevalência de inatividade física aumentou muito em pessoas com baixa renda entre 2002 e 2007 (KNUTH, et al., 2010). A hipótese de que o padrão social pode estar mudando é reforçada pela queda da atividade física ocupacional (geralmente maior em pessoas com baixa renda do que naquelas com alta renda) e aumento da atividade física de lazer também em países em desenvolvimento, que é mais comum em pessoas com alta renda do que naquelas com baixa renda (KNUTH; HALLAL, 2009).

Andar a pé é uma forma comum, acessível e barata de atividade física e é um componente importante da atividade física total em populações adultas (MONTEIRO et al., 2003). Intervenções têm sido implementada para aumentar os níveis populacionais de caminhada e demonstraram a eficácia dessa atividade (OGILVIE et al., 1990).

A caminhada é a AF mais realizada em diferentes regiões do mundo: 57% na África, 65,6% nas Américas, 66,9% no Mediterrâneo Oriental, 66,8% na Europa, 67,2% no sudeste da Ásia e 65% no oeste pacífico. Além disso, padrões de andar dificilmente diferem em homens e mulheres e entre grupos etários. Este achado é parcialmente explicado pela medição de todos os tipos de caminhada, ou seja, recreativo, para transporte e ocupacionais (HALLAL et al., 2012).

A participação em atividade física de intensidade vigorosa tem benefícios significativos a saúde que foram reconhecidos no Recomendações globais da OMS de 2010. Entre adultos que relatam atividade física de intensidade vigorosa em três ou mais dias por semana observam-se grandes diferenças entre regiões: 38% de indivíduos na África relatam tal atividade, 24,6% nas Américas, 43,2% no Mediterrâneo oriental, 25,4% na Europa, 43,2% no sudeste da Ásia e 35,3% no oeste do Pacífico. Dentro de cada faixa etária, os homens são mais propensos a participar em atividade física de intensidade vigorosa do que as mulheres. A participação diminui com a idade (HALLAL et al., 2012).

No estudo ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica relacionada à saúde do adulto com 15.105 participantes, a prevalência de atividade física no tempo de lazer (AFTL) entre os homens foi de 44,1% e entre as mulheres de 33,8%, superior em relação a outros estudos realizados no Brasil (PITANGA et al., 2016). Em um estudo realizado na cidade de Salvador, Bahia, Brasil com adultos negros, os pesquisadores encontraram uma prevalência de AFTL de apenas 9,6% (PITANGA et al., 2012). Em São Paulo, Brasil a prevalência de AFTL foi observada em 22,5% (FLORINDO et al., 2009). Em relação à condição ambiental para realização da atividade física, apenas 47,5% dos homens e 37,6% das mulheres alegaram possuir um contexto ambiental favorável. Quando questionados sobre a oportunidade de realizar atividades físicas 47,7% dos homens relataram condições mais favoráveis e as mulheres apenas 37,8% (PITANGA et al., 2016).

Nesta mesma coorte multicêntrica ELSA- Brasil, os maiores graus de educação e renda familiar foram associados ao aumento da atividade física no tempo livre (AFTL) em ambos os sexos. Nesse estudo a frequência do AF foi menor nos fumantes atuais e maior em homens e mulheres aposentados. A proporção de AFTL foi menor em homens e mulheres que estavam com sobrepeso, obesos e os que possuíam obesidade abdominal. Entre os homens e mulheres, ser mais escolarizados, ter alta renda familiar, viver em ambientes com condições e oportunidades de atividade física e serem aposentados apresentou associação positiva com AFTL, enquanto ser fumante atual, ser obeso e ter obesidade abdominal foram negativamente associados com a AFTL (PITANGA et al., 2016).

4.3 Benefícios da atividade física para doença hepática gordurosa não alcóolica.

Modificação do estilo de vida que consiste em AF e conseqüentemente perda de peso tem sido defendida para tratar pacientes com DHGNA. Os dados gerados até hoje demonstram que a perda de peso total é a chave para a melhoria nas características histopatológicas da EHNA (CHALASANI et al., 2018). Em uma meta-análise de oito ensaios controlados randomizados, quatro com histologia pós-tratamento, os adultos que foram capazes de perder pelo menos 5% do peso corporal tiveram melhora na esteatose hepática, enquanto que a redução de 7% do peso corporal foi associada com a melhora do esteato hepatite (EH) (MUSSO et al.,

2012). Estes dados foram suportados por um estudo prospectivo com biópsias hepáticas pareadas em 261 pacientes (VILAR-GOMEZ et al., 2015). Nesse ensaio, o efeito dose-resposta foi demonstrado já que quanto maior o grau de perda de peso, mais significativa foi a melhora histopatológica da DHGNA, de tal forma que a perda de peso foi associada à melhora em todos os recursos EHNA, incluindo a inflamação do hepatócito e fibrose. No entanto, é importante notar que pacientes que perdem 5% do peso corporal estabilizam ou melhoram a fibrose na maioria dos casos. Infelizmente, apenas 50% dos pacientes conseguiram uma perda de peso desta magnitude (VILAR-GOMEZ et al., 2015).

A perda de peso geralmente reduz a EH, associada com aumento da atividade física. Perda de peso de pelo menos 3% a 5% do peso corporal parece ser necessária para melhorar a esteatose, mas uma maior perda de peso (7% -10%) é necessária para melhorar a maioria das características histopatológicas da NASH, incluindo a fibrose. Atividade física isolada em adultos com DHGNA pode prevenir ou reduzir a EH, mas sua capacidade de melhorar outros aspectos da histologia do fígado permanece desconhecida (CHALASANI et al., 2018).

O aumento do nível de atividade física proporciona melhor controle dos níveis glicêmicos em função da utilização de glicose no tecido muscular, gliconeogênese hepática, captação insulino-independente, controle de peso, estimulação das proteínas GLUT ou gamaglutamiltransferase e a proteína quinase ativada (COLBERG et al., 2010).

Lonardo et al,(2006) trazem o efeito protetor da AF, especialmente na utilização de ácidos graxos livres como substrato de energia no metabolismo. Isso acontece, pois há uma variedade de eventos estressores hepáticos que dependem dos níveis de circulação de hormônios, expressão hepática dos receptores desses hormônios e a secreção do hormônio do crescimento (GH) (LONARDO et al., 2006), uma vez que a concentração de GH associa-se aos níveis das transaminases e o desenvolvimento da EH em homens. Assim, deve-se considerar que o GH possui significativa relação com hábitos alimentares, prática regular de atividade física e fatores alvos no tratamento da EH (LEUNG et al., 2010).

A prática regular de atividade física proporciona melhora nos índices de HDL-C, que é acompanhada por uma diminuição na concentração de triglicerídeos

(FROM et al., 2016). O principal tratamento relacionado a DHGNA é a atividade física com a perda de peso e controle dos fatores de risco metabólicos (CONCEPTS et al., 2010)(ADAMS; TALWALKAR, 2006). Estudos com treinamento físico demonstraram que o aumento do HDL-C e a diminuição nos TG são observados mais frequentemente do que a diminuição dos níveis de colesterol total ou LDL-C (DURSTINE; GRANDJEAN., 2002).

Sung et al.,(2016) demonstraram em uma grande população coreana que a frequência de exercício físico de 5 vezes por semana, consistindo de exercício moderado com cargas leves, andar de bicicleta a um ritmo constante ou jogar tênis por pelo menos 10 minutos, foi associado ao maior benefício na prevenção da DHGNA, independente do IMC ao longo do seguimento de 5 anos (SUNG et al., 2016). Os efeitos do exercício na EHNA subjacente são menos claros, mas a partir de uma grande avaliação retrospectiva de pacientes com DHGNA comprovados por biópsia, exercício de intensidade moderada (equivalentes metabólicos [METs] de 3.0-5.9) ou exercício total por semana não foi associado com melhora na gravidade ou fibrose da EHNA. Contudo, pacientes que encontraram atividade vigorosa (6 METs) tiveram melhora sobre a EHNA e benefício sobre a fibrose (KISTLER et al., 2011).

Relacionado a biomarcadores em uma recente meta-análise, Kistler et al., (2011) sugeriram melhora na EH com exercício, mas sem melhora nos níveis de ALT. A duração ideal e intensidade do exercício permanece indeterminado. No entanto, os dados apontaram que os pacientes que mantiveram atividade física por mais de 150 minutos / semana ou aumentaram seu nível de atividade em mais de 60 minutos / semana apresentaram decréscimo mais acentuado em aminotransferases séricas, independente do peso (BURINI., 2009) A maioria dos pacientes com DHGNA estavam envolvidos em atividades físicas mínimas (KISTLER et al., 2011)

O benefício adicional da AF vigorosa pode ser devido ao aumento do gasto calórico ou a intensidade em si que altera a deposição de gordura. A acumulação de gordura no fígado é o resultado de um desequilíbrio entre os fatores que regulam a deposição de triglicerídeos e aqueles que mobilizam ácidos graxos e a exportação de triglicerídeos (G. MUSSO; CASSADER, 2010).

Neste contexto, o aumento da prática de exercício físico, principalmente o exercício aeróbio vigoroso e contínuo, tem sido considerado uma das melhores estratégias não-farmacológicas para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, metabólicas e hepáticas (TEODORO et al., 2010).

Evidências sugerem a importância da atividade aeróbica moderada com agente de prevenção na não instalação da DHGNA, em função do restabelecimento no metabolismo das lipoproteínas e aumento no transporte mitocondrial de ácidos graxos nos hepatócitos (LIRA., 2010). A atividade física aumenta a síntese de proteínas e reduz a degradação muscular, que é comumente observada em pessoas com imobilização de membros e sedentárias. É sabido que o aumento da massa magra aumenta a absorção de glicose e ajuda a proteger contra DHGNA (PERSEGHIN et al., 2007).

Existem indícios bastantes significativas que atividade física potencializa a eficiência do sistema imunológico, fato que pode reduzir a incidência de diversas doenças. Por outro lado, a adoção de estilo de vida ativo fisicamente, irá proporcionar mudança de comportamento dos indivíduos. Além disto, poderíamos proporcionar modificações no meio ambiente, mediante a criação de espaços adequados para prática de atividade física (PITANGA, 2002).

Desta maneira, as políticas públicas de promoção a atividade física devem ser baseadas em todos os benefícios biopsicossocial, comportamentais e indiretamente ambientais possibilitado por essa prática e assim estariam contribuindo para proximidade com a saúde na sua integralidade.

5. MODELO PREDITIVO

O processo concreto do adoecimento pode ser apreendido, numa primeira aproximação, como série fenomênica a um só tempo singular e particular, com grande variação entre indivíduos (ou espécimes), a despeito da existência de características comuns aos diversos casos de uma mesma doença. (VIEIRA-DA-SILVA, 2009). O modelo preditivo, em geral, serve para identificar padrões e para inferências sobre aspectos específicos dos dados (variáveis preditivas) por meio da análise e associação dos diversos aspectos encontrados nos dados (variáveis

preditoras).(COSTA et al., 2012) Conhecer a distribuição dos fatores de risco em grupos populacionais é uma das estratégias para a redução de importantes problemas de saúde pública (BLOCH; RODRIGUES; FISZMAN, 2006).

A DHGNA ocorre por diversas exposições: sociais, econômicas, biológicas e comportamentais. (figura 1)

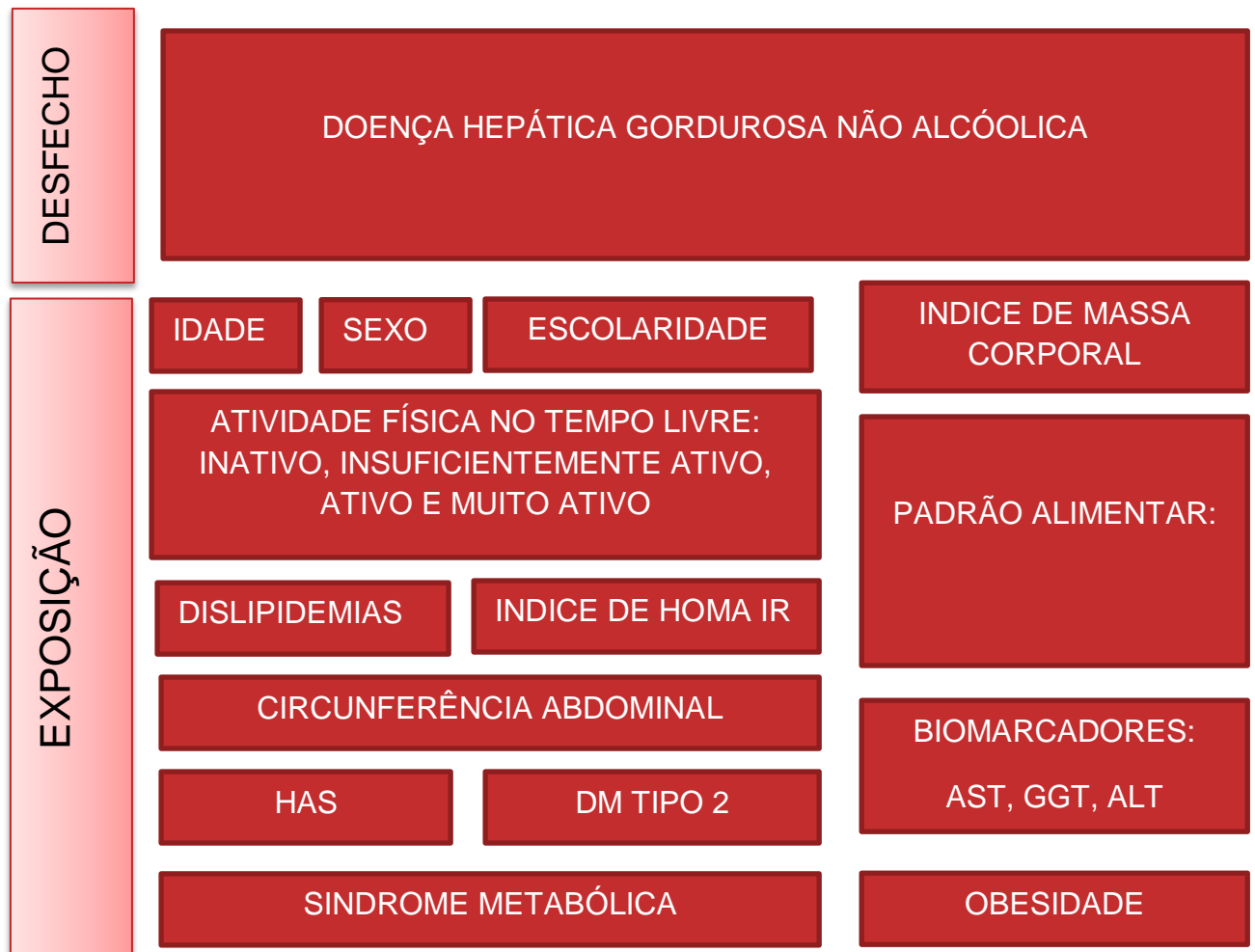


Figura 1. Análise do modelo preditivo da associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Doença Hepática não Alcólica, 2008-2010

6. MODELO TEÓRICO

Múltiplos fatores ocasionam a DHGNA, as características da síndrome metabólica (SM) não são apenas altamente prevalente em pacientes com DHGNA,

mas componentes da SM também aumentam o risco de desenvolver DHGNA. (YOUNOSSI et al., 2011) A obesidade (índice de massa corporal [IMC] excessivo e circunferência abdominal) é o fator de risco mais comum e bem documentado para a DHGNA. (SASAKI et al., 2014) Nesse contexto, o DM tipo 2 e a DHGNA podem se desenvolver quase simultaneamente em pacientes. (BYRNE; TARGHER, 2015) A dislipidemia: Níveis séricos elevados de triglicérides, baixos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade e colesterol total elevados também são comuns em pacientes com DHGNA. (ASSY et al., 2000) Em relações as questões sociais, de fato, tanto a prevalência de DHGNA quanto o esteato hepatite parecem aumentar com a idade. (FRITH et al., 2009) Embora controverso, o sexo masculino tem sido considerado um fator de risco para a DHGNA. (PARK et al., 2004)

Modificação de estilo de vida que consiste em dieta e atividade física leva a perda de peso e tem sido defendida para tratar pacientes com DHGNA. Os melhores dados gerados até o momento demonstram que a perda de peso total é a chave para melhorar as características histopatológicas da EHNA (MUSSO et al., 2012). A figura 2 mostra um constructo teórico das relações conceituais de exposição de variáveis entre AFTL e DHGNA.

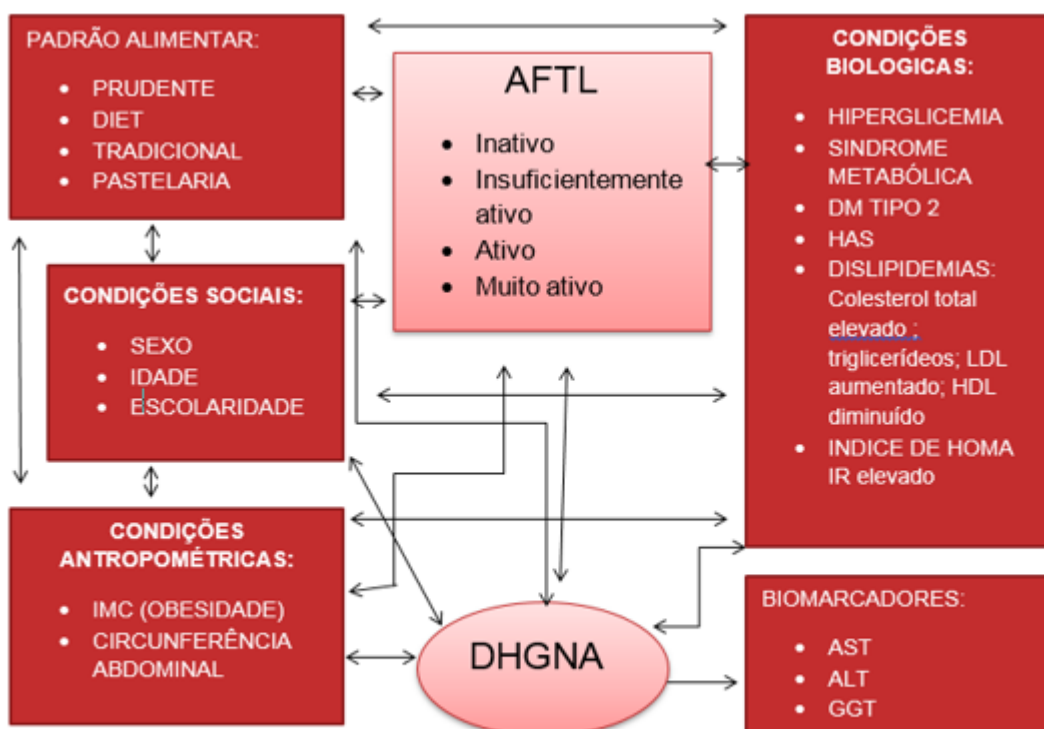


Figura 2. Modelo teórico da associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Doença Hepática gordurosa não Alcoólica, 2008-2010

7. METODOLOGIA

7.1 Delineamentos do Estudo

Estudo transversal com dados da linha de base do “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”, entre 2008 -2010. Este se constitui em uma investigação prospectiva multicêntrica em seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e Vitória). O objetivo do ELSA-Brasil é investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares de doenças crônicas não transmissíveis. O seguimento da coorte para identificação de eventos incidentes e prevalentes já completou dez anos.

7.2 Critérios de elegibilidade

7.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os participantes que na linha de base fizeram ultrassonografia hepática, para identificar a doença hepática gordurosa não alcóolica e que foram submetidos a novos testes de biomarcadores específicos da DHGNA que são: Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT) e também responderam ao Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) no domínio de tempo livre para analisar a atividade física.

7.2.2 Critérios de exclusão

Foram utilizados como critérios de exclusão, o consumo de álcool auto-relatado acima de 210 g por semana para homens e 140 g por semana para mulheres de 2008 a 2010; e a doença hepática autorreferida;

7.3 Amostra

Foi constituída por todos os participantes da linha de base do Estudo longitudinal da saúde do adulto, que são 15.105 servidores, com idade entre 35 e 74 anos, ativos e aposentados das seis instituições de ensino e pesquisa, em 3 regiões Nordeste, Sul e Sudeste: Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), Universidade de São Paulo (USP) e a Universidades Federal da Bahia (UFBA/ISC), Espírito Santo (UFES), Minas Gerais (UFMG) e Rio Grande do Sul (UFRGS) .

Todos os participantes foram submetidos a uma ultrassonografia convencional de fígado tipo B para avaliação da DHGNA. Ao mesmo tempo, foram coletados dados de biomarcadores, como os níveis séricos de lipídios e enzimas hepáticas associados à DHGNA (FEDELII et al., 2013).

Após os critérios de inclusão e exclusão permaneceram 12.554 participantes sendo 6.723 (55.3%) mulheres. Por ser um estudo multicêntrico, o ELSA-Brasil apresenta uma importante diversidade de fenótipos com informações sobre um grande número de fatores sociodemográficos, comportamentais, clínicos e laboratoriais que podem influenciar o perfil lipídico (SILVA et al., 2016).

7.4 Produção dos dados

Os dados foram coletados por uma equipe de entrevistadores e avaliadores treinados e foram certificadas por um conselho de controle de qualidade capaz de realizar o protocolo do estudo em qualquer centro de pesquisa do ELSA-Brasil (SCHMIDT et al., 2015).

7.4.1 Variáveis selecionadas para o estudo

Variável dependente: A DHGNA foi diagnosticada por meio de USG através de ultra som hepático usando critérios padronizados.

A US abdominal foi realizada com Scanner de alta resolução de modo B (SSA-790A, Aplio XG; Toshiba Medical System, Tóquio, Japão) e um transdutor de matriz convexa (modelo PVT-375BT). A esteatose hepática foi definida com base na

avaliação da atenuação hepática em imagens do modo B de US abdominal, perda de definição do diafragma e má delimitação da arquitetura intra-hepática (MILL et al., 2013). Ausência de esteatose (grau 0) foi definido como atenuação hepática normal com visualização de diafragma. A presença de esteatose foi classificada como leve (grau 1: >50% de visualização do diafragma); moderado (grau 2: <50% de visualização do diafragma); ou grave (grau 3: baixa ou nenhuma visualização do diafragma) como previamente validado (GOULART et al., 2015).

A DHGNA para fins de análise foi dicotomizada em 0 = ausência da DHGNA e 1 = como presença da doença hepática

Variável principal: A atividade física foi analisada com um instrumento validado o questionário internacional de atividade (IPAQ) longo que consiste de questões relativas à frequência e duração das atividades (leve, moderado ou vigoroso) que são desenvolvidos no trabalho, indo de lugar para lugar (deslocamento) em atividades domésticas e durante o lazer (PARDINI et al., 2001).

No ELSA-Brasil, apenas os domínios do tempo de lazer e de deslocamento foram avaliados. A atividade física foi medida em minutos por semana multiplicando a duração de cada uma das atividades realizadas pelas respectivas frequências semanais.

Para efeito deste estudo utilizou-se a seguinte categorização para atividade física apenas no tempo livre: 0 = inativo fisicamente (menos que 10 minutos de qualquer atividade física na semana); 1 = pouco ativo (de 10 minutos a menos de 150 minutos de caminhada/moderada por semana e/ou de 10 minutos a menos que 60 minutos de atividades vigorosas por semana e/ou de 10 minutos a menos que 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 2 = fisicamente ativo (mais ou igual que 150 minutos de caminhada/atividade moderada por semana e/ou mais ou igual que 60 minutos de atividades vigorosas por semana ou mais ou igual que 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 3 = muito ativo (mais ou igual que 150 minutos de atividades vigorosas por semana, ou mais ou igual que 60 minutos de atividades vigorosas por semana mais 150 minutos por semana de qualquer combinação entre caminhada e moderada. Além da análise em 4 categorias, a variável atividade física foi também dicotomizada considerando-se

como insuficientemente ativos aqueles classificados como inativos e pouco ativos, e como ativos aqueles classificados como fisicamente ativos e muito ativos.

As co-variáveis do estudo foram coletadas por meio de entrevistas face a face. As características socio-demográficas foram: sexo; idade (em anos); escolaridade. A escolaridade foi classificada como fundamental incompleto, fundamental completo, nível médio ou superior. Os indicadores antropométricos foram o índice de massa corporal (IMC) obtido pela divisão do peso corporal em quilos pelo quadrado da estatura em metros, e também circunferência da cintura (CC) em centímetros. O peso corporal e a altura em pé foram aferidos de acordo com padrões e critérios técnicos consolidados (FEDELII et al., 2013).

O peso corporal foi medido sem sapatos, com vestimenta de peso insignificante. Foi usado uma balança eletrônica, Toledo®, com uma capacidade de até 200 Kg. Tomou-se a altura em pé que utilizando-se um estadiômetro da marca SECA® com o participante posicionado em pé diretamente de costas para o estadiômetro, descalço (em um ângulo de 45 °) e com a cabeça no plano de Frankfurt. A circunferência da cintura foi obtida colocando uma fita inelástica sobre o ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca no lado direito, ou no umbigo. Normas e técnicas recomendadas (PITANGA et al., 2016). Os critérios e padronização dos pontos anatômicos foram observados em todas as etapas da avaliação antropométrica.

Os seguintes pontos de corte foram adotados: Para IMC foram categorizados em eutrófico e sobrepeso (18,5 a 29,9) e obeso (≥ 30), ajustado dessa forma evidenciando o grupo de obesos como grupo de maior risco para DHGNA. A obesidade abdominal foi determinada pela circunferência da cintura com os seguintes pontos de corte: para mulheres ≥ 88 e para homens ≥ 92 (MANCINI et al., 2016).

Os biomarcadores específicos e gerais que foram utilizados: os específicos AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; GGT = gama-glutamilttransferase; Os gerais, as lipoproteínas LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; HDL-C = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicéridos ; VLDL-C = lipoproteína de densidade muito baixa e o índice HOMA-IR.

Todos os parâmetros laboratoriais foram dosados em amostras de sangue coletadas no centro de investigação local, após um jejum médio de 12 horas

(mínimo de 10 e máximo de 14 horas). As amostras foram enviadas, por empresa especializada em transporte de material biológico congelado, para análise no laboratório central do ELSA-Brasil em São Paulo, e processadas utilizando o analisador automático ADVIA 1200 (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, EUA) (FEDELII et al., 2013). Níveis plasmáticos de lipoproteína-colesterol total e de lipoproteína alta densidade e triglicérides foram determinados por métodos enzimáticos. Os TG foram dosados por meio do método colorimétrico de glicerol-fosfato peroxidase. O LDL-C foi estimado pela Equação de Friedewald e, quando o TG foi superior a 400 mg/dL utilizou-se a dosagem por métodos enzimáticos colorimétrico homogêneo sem precipitação. A dosagem de HDL-C foi realizada utilizando o método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação (SCHMIDT, et al. 2013). Os resultados de HDL-C, LDL-C e TG foram analisados a partir dos pontos de corte para níveis mínimos desejáveis de HDL-C, sendo ≥ 40 mg/dL para homens e ≥ 50 mg/dL para mulheres. Para LDL-C considerou-se valores inferiores a 160 mg/dL e para TG níveis inferiores a 150 mg/dL (XAVIER et al., 2014). A insulina de jejum foi determinada por imunoenzimática ensaio (ELISA). A avaliação do modelo de homeostase resistência à insulina (HOMA-IR) foi calculada como $HOMAIR = [glicemia \text{ de jejum (mg / dL)} \times insulina \text{ em jejum } (\mu\text{UI / mL})] / 22,5$ e resistência à insulina foi definida como $HOMA-IR > 2,7$ como previamente validado. (BUGIANESI et al., 2005)

Os parâmetros hepáticos foram: o intervalo normal de ALT: 10 a 35 UI / l para homens e 10 a 31 UI / l para mulheres; Intervalo normal de AST: 9 a 43 UI / l para homens e 9 a 36 UI / l para mulheres; e faixa normal de GGT: até 30 UI / l para homens e até 24 UI / l para mulheres (FEDELII et al., 2013).

As características clínicas analisadas foram: Hipertensão (HAS) Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, Dislipidemia. A dislipidemia, constituída por pessoas com, TG acima do normal (hipertrigliceridemia elevada) ou LDL-C acima do normal (hipercolesterolemia isolada) ou HDL-C baixo (XAVIER et al., 2014). A hipertensão arterial foi auto refererida e uso de anti-hipertensivos. O Diabetes Mellitus foi definido como glicemia de jejum > 126 mg / dl ou tratamento com medicação anti hiperglicemiante (EGÍDIO et al., 2018).

7.5 Plano de análise dos dados

As variáveis foram descritas pela média e a caracterização das variáveis foi apresentada em frequências relativas e absolutas, a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Todas as variáveis foram categorizadas e analisadas com aplicação do teste qui-quadrado.

Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,10$ na análise bivariada não ajustada foram selecionadas para a análise multivariada. Na análise saturada foi utilizado o método de seleção de variáveis com a modelagem *backward*, partindo-se do modelo completo até o ajustado.

Para determinar a associação entre a atividade física e a DHGNA, foi utilizado regressão logística. Foram calculadas as razões de prevalência pelo método robusto e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Foram utilizados testes de correlação linear de Pearson para verificar a ocorrência de associação entre a DHGNA com a atividade física e as co-variáveis.

Para avaliar as variáveis de confundimento, as co variáveis consideradas potenciais fatores de confusão foram dislipidemia, sexo, IMC, CC, DM tipo 2, HAS foram inseridas uma por vez, em um modelo de regressão logística. Na logística final os modelos de regressão incluíam variáveis que alteraram as *odds ratios* não ajustados em pelo menos 10%. Não houve variáveis de confundimento.

Foram selecionadas como potenciais variáveis modificadoras de efeito aquelas que na análise estratificada potencializassem a associação principal e indicassem heterogeneidade do efeito através do teste de homogeneidade pelo método de Mantel Haenszel ($\alpha = 0,05$), nas quais foram encontradas as variáveis IMC, sexo, como possíveis modificadores de efeito da associação AFTL e DHGNA.

Para análise do efeito dose-resposta na associação entre AFTL e derivações da DHGNA, foram criadas variáveis *dummies* para comparação entre o grupo de referência (inativo fisicamente) e cada um dos outros estratos da variável AF (insuficientemente ativo, ativo e muito ativo). Foi utilizado o teste de Mantel Haenszel

para avaliar a homogeneidade dos valores da OR entre os estratos de cada variável com nível de significância de 0,05. Foi utilizado intervalo de confiança (95%).

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Stata, versão 12.0.

7.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética (CONEP) Nº protocolo 027-05/CEP-ISC e Comitês Locais de Ética. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. O estudo foi desenhado conforme aspectos éticos e bioéticos de acordo com as normas vigentes. O estudo foi realizado tendo como base a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nesse sentido o uso de

procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.(NACIONAL; RESOLUÇÃO, 2003)

8 RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

8.1 Elaboração de artigo científico

Optou-se por apresentar os resultados, discussão e conclusão da dissertação em forma de artigo científico intitulado “ Associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcóolica em adultos participantes do Elsa-Brasil, respondendo a questão de investigação e os objetivos do estudo.

Considerando que a metodologia do artigo foi igual a da dissertação, o manuscrito contém tópicos que podem estar em duplicidade. Ressalta-se que o artigo está pronto para ser submetido para apreciação pelo conselho editorial do periódico Clinics In Liver Disease, inclusive já formatado de acordo com as suas respectivas normas específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, L. A.; TALWALKAR, J. A. Diagnostic Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. v. 55905, p. 34–38, 2006.
- ASSY, N. et al. Fatty Infiltration of Liver in Hyperlipidemic Patients. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 45, n. 10, p. 1929–1934, 2000.
- ATTAR, B. M.; THIEL, D. H. VAN. Current Concepts and Management Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.
- BENCHIMOL, A. K. et al. Esteatoepatite Não Alcoólica Induzida por Rápida Perda de Peso em Uso de Balão Intragástrico – Um Relato de Caso. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;**51/4**, v. 51, n. 4, p. 631–634, 2007.
- BLAIR, S. N.; CHENG, Y.; HOLDER, J. S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits ? **Official Journal of the American College of Sports Medicine**, p. 379–399, 2002.
- BLOCH, K. V.; RODRIGUES, C. S.; FISZMAN, R. Epidemiologia dos fatores de risco para hipertensão arterial – uma revisão crítica da literatura brasileira. n. July 2014, 2006.
- BOOTH, F. W. et al. Reduced physical activity and risk of chronic disease : The biology behind the consequences Reduced physical activity and risk of chronic disease : the biology behind the consequences. **Eur J Appl Physiol**, n. April, 2008.
- BROWNING, J. D. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1387–1395, 2004.
- BUGIANESI, E. et al. Plasma Adiponectin in Nonalcoholic Fatty Liver Is Related to Hepatic Insulin Resistance and Hepatic Fat Content , Not to Liver Disease Severity. v. 90, n. December, p. 3498–3504, 2005.
- BURINI, R. C. C. DE F. C. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional Physical activity to prevent and treat. v. 22, n. 6, p. 937–946, 2009.
- BYRNE, C. D.; TARGHER, G. Review NAFLD : A multisystem disease. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 1, p. S47–S64, 2015.
- CARVALHO, M. D. S. A. DE. Esteatose hepática e seus fatores associados: um estudo em pacientes atendidos ambulatorialmente. 2011.
- CARVALHO, J. O. S. É. A. M. et al. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for hepatic steatosis. n. October 2010, p. 487–494, 2011.
- CASPERSEN, C. J.; CHRISTENSON, G. M. Physical Activity , Exercise , and Physical Fitness : Definitions and Distinctions for Health-Related Research. n. April, 1985.
- CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328–357, 2018.

CHILOIRO M, RIEZZO G, CHIARAPPA S, ET AL. Relationship among fatty liver, adipose tissue distribution and metabolic profile in moderately obese children: an ultrasonographic study. **Curr Pharm Des**, 2008.

CLARK, J. M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. v. 40, n. March, p. 5–10, 2006.

COLBERG, S.R; SIGAL R.J; FERMHALL, B; REGENSTEINER, J.G; BLISSMER, B.J; RUBIN, R.R, CHASAN-TABER, L; ALBRIGHT, A.L; BRAUN, B. Exercise and Type 2 Diabetes. p. 2282–2303, 2010.

CONCEPTS, C. et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. p. 1341–1350, 2010.

COSTA, E. et al. Mineração de Dados Educacionais: Conceitos, Técnicas, Ferramentas e Aplicações. v. d, p. 1–29, 2012.

COTRIM, H.P.; CARVALHO, F.M.; SIQUEIRA, A. C. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. v. 294, p. n.13, 1618-1620, 2005.

COTRIM, H. P. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: História Natural. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, p. 46–47, 2009.

DAY, C. P., SAKSENA, S. Non-alcoholic steatohepatitis : Definitions and pathogenesis. **J Gastroenterol Hepatol**, p. 17:S384, 2002.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Steatohepatitis: A Tale of Two “Hits”? v. 114, n. 4, p. 842–845, 1998.

DICK, T. J. M. et al. The effect of obesity on the association between liver fat and carotid atherosclerosis in a multi-ethnic cohort. **Atherosclerosis**, v. 226, n. 1, p. 208–213, 2013.

DONGIOVANNI, P.; ANSTEE, Q. M.; VALENTI, L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH : Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment Lipid droplets Bacterial products. p. 5219–5238, 2013.

DURSTINE, J. L.; GRANDJEAN, P. W. Lipids , Lipoproteins , and Exercise. 2002.

EGÍDIO, J.; PAULO DE OLIVEIRA, RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JUNIOR, S. V. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. [s.l: s.n.].

EIFLER, R. V. O papel da ultrassonografia na medida da gordura subcutânea e visceral e sua correlação com a esteatose hepática *. v. 46, n. 5, p. 273–278, 2013.

FARRELL, G. C. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 18, n. 2, p. 124–138, 2003.

FATTAHI, M. R. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease ; A Population-Based Study. **Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, n. 2, p. 131–137, 2016.

FEDELII LIGIA G et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. v. 47, n. Supl 2, p. 63–71, 2013.

FLORINDO, A. A. et al. Epidemiology of Leisure , Transportation , Occupational , and Household Physical Activity : Prevalence and Associated Factors. n. September, 2009.

FRANZESE, A. et al. Liver Involvement in Obese Children Ultrasonography and Liver Enzyme Levels at Diagnosis and During Follow-up in an Italian Population. v. 42, n. 7, p. 1428–1429, 1997.

FRITH, J. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older People. p. 607–613, 2009.

FROM, E. et al. Effects of Endurance Exercise Training on Plasma HDL Cholesterol Levels Depend on Levels of Triglycerides. **Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, p. 1226–1233, 2016.

FUJIOKA, K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. p. 1021–1032, 2015.

G. MARCHESINI, S. AVAGNINA, E.G. BARANTANI, A.M. CICCARONE, F. C.; E. DALL'AGLIO, R. DALLE GRAVE, P.S. MORPURGO, F. TOMASI, AND E. V. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. n. May, p. 3–10, 2005.

G. MUSSO; CASSADER, R. G. AND M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management : an update. **obesity reviews**, n. January, 2010.

GAEMERS IC, G. A. Novos esclarecimentos sobre a patogênese da doença gordurosa não-alcoólica do fígado. **Curr Opin Lipidol**, p. 17:268-73., 2006.

GOULART, A. C. et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive hepatic ultrasound score for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Sao Paulo Med J**, v. 133, n. 2, p. 115–124, 2015.

HALLAL, P. C. et al. Physical activity in adults from two Brazilian areas : similarities and differences Nível de atividade física em adultos de duas áreas do Brasil : semelhanças e diferenças. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 21, n. 2, p. 573–580, 2005.

HALLAL, P. C. et al. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247–257, 2012.

HARADA, P. H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease presence and severity are associated with aortic stiffness beyond abdominal obesity: The ELSA-Brasil. **Atherosclerosis**, v. 284, p. 59–65, 1 maio 2019.

HERNAEZ, R. et al. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. p. 1082–1090, 2011.

IRA R. WILLNER, M.D., BRADFORD WATERS, M.D., S. RAJ PATIL, M.D., ADRIAN REUBEN, M. B. B. S.; JOSEPH MORELLI, M.D., AND CAROLINE A. RIELY, M. D. Ninety Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis : Insulin Resistance , Familial Tendency , and Severity of Disease. v. 96, n. 10, 2001.

JEFFREY B. SCHWIMMER^{1, 2}, MANUEL A. CELEDON¹, JOEL E. LAVINE^{1, 2}, RANY SALEM³, N.; CAMPBELL³, NICHOLAS J. SCHORK³, MASOUD SHIEHMORTEZA⁴, TAKESHI YOKOO⁴, A. C.; MICHAEL S. MIDDLETON⁴, AND C. B. S. Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. v. 136, n. 5, p. 1585–1592, 2009.

KISTLER, K. D. et al. Physical Activity Recommendations, Exercise Intensity, and Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diehl,. v. 2010, n. 3, p. 460–468, 2011.

KLEINER, D. E. et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. p. 1313–1321, 2005.

KNUTH, A. G. et al. Changes in physical activity among Brazilian adults over a 5-year period. **BMJ Open**, 2010.

KNUTH, A. G.; HALLAL, P. C. Temporal Trends in Physical Activity : A Systematic Review. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 2, n. c, p. 548–559, 2009.

KOHL, H. M. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 2001.

KOTRONEN, A. et al. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. v. 92, n. 9, p. 3490–3497, 2007.

KYUNG SIK PARK, M.D., YEONG SEOK LEE, M.D., HEO WON PARK, M. D. et al. Factors Associated or Related to with Pathological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **The Korean Journal of Internal Medicine**, p. 19:19-26, 2004.

LEE, D. S. et al. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome ,. p. 127–133, 2007.

LEITE, N. C. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. p. 113–119, 2008.

LESSA, F. J. G. P. I. ; I. Artigo Original Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Pressão Arterial. p. 480–485, 2010.

LEUNG, K. et al. Estrogen Regulation of Growth Hormone Action. v. 25, n. 5, p. 693–721, 2010.

LIMA, G. et al. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular Nonalcoholic. v. 21, n. 2, p. 94–100, 2008.

LIRA, F. S. Regulação Do Metabolismo Hepático De Lipídios: Impacto Do Exercício Físico Sobre a Esteatose Hepática Não-Alcoólica. **Revista Mackenzie de Educacao Fisica e Esporte**, v. 9, n. Pedersen 2009, p. 132–135, 2010.

- LONARDO, A. et al. ' Endocrine NAFLD ' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. v. 44, p. 1196–1207, 2006.
- LUDWIG J , VIGGIANO TR , MCGILL DB, O. B. . Esteato-hepatite não-alcoólica: experiências da Mayo Clinic com uma doença até então não identificada. 1980.
- MARCIO C. MANCINI, CINTIA CERCATO , ALEXANDER BENCHIMOL, J. E. N. S. B. H. M. E. DE M. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. [s.l: s.n.]. v. 4
- MARY E. RINELLA, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 313, n. 22, p. 2263–2273, 2015.
- MCCULLOUGH, A. J. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. v. 40, n. March, p. 17–29, 2006.
- MCMAHON, B. Chronic Liver Disease among Alaska-Native People, 2003-2004. v. 2008, n. February, p. 2003–2004, 2009.
- MILIĆ, S.; ŠTIMAC, D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Steatohepatitis : Epidemiology , Pathogenesis , Clinical Presentation and Treatment. p. 158–162, 2012.
- MINCIS, M.; MINCIS, R. Esteatose e esteato-hepatite não alcoólicas. v. 3, p. 48, 2006.
- MONSOUR, H. P. et al. Fatty Liver : A Link to Cardiovascular Disease – Its Natural History , Pathogenesis , and Treatment. **MDCVJ**, n. 3, p. 21–25, 2012.
- MONTEIRO, C. A. et al. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil , 1996 – 1997. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 14, n. 4, p. 1996–1997, 2003.
- MUSSO, G. et al. Impact of current treatments on liver disease , glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Diabetologia**, p. 885–904, 2012.
- NACIONAL, C.; RESOLUÇÃO, D. S. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. v. 17, n. Supl 1, p. 33–41, 2003.
- OGILVIE, D. et al. Interventions to promote walking : systematic review. **BMJ Open**, n. June 2007, 1990.
- OLIVEIRA, C. P. Alterações hepáticas em grandes obesos : avaliações clínico-laboratoriais e histopatológicas antes do tratamento cirúrgico da obesidade. 2006.
- PARDINI, R. et al. Validation of the international physical activity questionnaire (IPAQ version 6): pilot study in Braziln young adults. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 9, n. 3, p. 45–51, 2001.
- PARISE, E. R. Esteatose hepática. **Atheros**, v. 13, n. 2, p. 52–55, 2002.
- PATTON, H. M. et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease : A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research. n. October, 2006.

- PAUL ANGULO. Nonalcoholic fatty liver disease. v. 346, n. 16, p. 1221–1231, 2002.
- PAUL ANGULO. GI Epidemiology : nonalcoholic fatty liver disease. p. 883–889, 2007.
- PERSEGHIN, G. et al. Habitual Physical Activity Is Associated With Intrahepatic Fat Content in Humans. **Pathophysiology/Complications**, v. 30, n. 3, 2007.
- PETER KOKKINOS. Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention : Current Recommendations. p. 26–29, 2008.
- PITANGA, F. J. G. Epidemiology, physical activity and health. **Revista Brasileira Ciência e Movimento**, v. 10, n. 3, p. 49–54, 2002.
- PITANGA, F. J. G. et al. Fatores sociodemográficos associados aos diferentes domínios da atividade física em adultos de etnia negra. v. 15, n. 09804, p. 363–375, 2012.
- PITANGA, F. J. G. et al. Factors associated with leisure time physical activity among ELSA-Brasil participants: Ecological model. **Preventive Medicine**, v. 90, p. 17–25, 2016.
- POPA C, C. L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. **Hepatol Int.**, p. 11 (1): 70-78., 2017.
- POSTIC, C. et al. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance : lessons from genetically engineered mice Find the latest version : Science in medicine Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin. v. 118, n. 3, p. 829–838, 2008.
- REGO, R. A. et al. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de são paulo, sp (brasil). metodologia e resultados preliminares*. **REV SAUDE PUBLICA SAO PAULO**, 1990.
- ROSSI, A. P. et al. Predictors of Ectopic Fat Accumulation in Liver and Pancreas in Obese Men and Women. **Obesity**, v. 19, n. 9, p. 1747–1754, 2009.
- S.H. CALDWELL, L.A.R. FREITAS, S.H. PARK, M. L. V. M.; C.A. DAVIS, J.A. REDICK, J.T. PATRIE, H.P. COTRIM, V. M. R. L.; C.K. ARGO, A. M. A.-O. FIXATION TEMPERATURE ALTERS INTRAMITOCHONDRIAL CRYSTALS (IMC) IN HUMAN NASH: IMPLICATIONS FOR MITOCHONDRIAL CHANGES IN STEATOHEPATITIS. p. 2–3, 2008.
- SAAD, M J A, C. J. B. . Doenças Associadas à Resistência à Insulina/ Hiperinsulinemia, Não Incluídas na Síndrome Metabólica. v. 50, 2006.
- SASAKI, A. et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease : current and potential future treatments. v. 5, n. October, p. 1–6, 2014.
- SASS DA, CHANG P, C. K. **Doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão clínica.**, 2005.
- SCHMIDT, M. I. et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2015.

SHERIF SAADEH, ZOB AIR M. YOUNOSSI, ERICK M. REMER, TERRY GRAMLICH, JANUS P. ONG, MAJA HURLEY, KEVIN D. MULLEN, JAMES N. COOPER, AND M. J. S. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty. p. 745–750, 2002.

SHIMADA, M. et al. Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level , HOMA-IR , and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis. p. 1931–1938, 2007.

SILVA, R. C. DA et al. Physical Activity and Lipid Profile in the ELSA-Brasil Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz de Doença Coronária Estável. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. Supl 2, p. 1–59, 2014.

STÉFANO GONÇALVES JORGE. **Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), Dr**, 2010.

STEPHANIE R. BIALEK; JOHN T. REDD; AUDREY LYNCH; TARA VOGT; SHARON LEWIS; CHARLTON WILSON; BETH P. BELL. **Doença hepática crônica entre duas populações de pacientes indígenas americanos no sudoeste dos Estados Unidos, 2000-2003**, 2008.

SUBICHIN, M. et al. Liver disease in the morbidly obese : a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 1, p. 137–141, 2015.

SUNG, K. et al. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over 5 years of follow up: effect of exercise. **Journal of Hepatology**, 2016.

SYLVIA NOBLE TESH. **Hidden arguments : political ideology and disease prevention policy**. [s.l: s.n.].

TARANTINO, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease : Further expression of the metabolic syndrome. v. 22, p. 293–303, 2007.

TARGHER, G. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in. p. 700–703, 2004.

TARGHER, G. et al. NASH Predicts Plasma Inflammatory Biomarkers Independently of Visceral Fat in Men. v. 16, n. 6, p. 4–9, 2008.

TEODORO, B. G. et al. A Influência da Intensidade do Exercício Físico Aeróbio no Processo Aterosclerótico the Atherosclerotic Process. v. 16, n. 8, p. 382–387, 2010.

THAMER, C. et al. Elevated Serum GGT Concentrations Predict Reduced Insulin Sensitivity and Increased Intrahepatic Lipids. [s.d.].

TROST, S. G. et al. Correlates of adults' participation in physical activity: Review and update. **MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®**, n. April 2016, 2003.

TSUNETO, A. et al. Fatty liver incidence and predictive variables. **Hypertension Research**, v. 33, n. 6, p. 638–643, 2010.

VIEIRA-DA-SILVA, L. M. Equidade em saúde : uma análise crítica de conceitos
Health equity : a critical analysis of concepts. p. 217–226, 2009

VILAR-GOMEZ, E. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly.
Gastroenterology, p. 367–378, 2015.

WHALLEY, S. et al. Hepatology outpatient service provision in secondary care : a
study of liver disease incidence and resource costs. v. 7, n. 2, p. 119–124, 2007.

WHITE, D. L.; KANWAL, F.; SERAG, H. B. E. L. SYSTEMATIC REVIEWS AND
META-ANALYSES Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk
for Hepatocellular Cancer , Based on Systematic Review. **YJCGH**, v. 10, n. 12, p.
1342–1359.e2, 2012.

WHITSETT, M.; VANWAGNER, L. B. Physical activity as a treatment of non-alcoholic
fatty liver disease: A systematic review. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 16, p.
2041–2052, 2015.

WILLETT, W. C.; RIMM, E. B. Physical Activity and Television Watching in Relation
to Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Men. v. 161, p. 1542–1548, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. GLOBAL HEALTH RISKS GLOBAL HEALTH
RISKS WHO Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.
WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global recommendations on physical activity for
health. 2011.

WU, F.-Z. et al. Differential Effects of Bariatric Surgery Versus Exercise on Excessive
Visceral Fat Deposits. **Medicine**, v. 95, n. 5, p. e2616, fev. 2016.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of
Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. **YJCGH**, v. 9, n. 6,
p. 524–530.e1, 2011.

YUSUF H.R.; CROFT J.B.; GILES W.H.; ANDA R.F.; CASPER M.L.; CASPERSEN
C.J.; JONES D.A. Leisure-time physical activity among older adults. **Arch Intern
Med** 1996;, 1996.

ZELBER-SAGI, S. et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty
liver disease: A population-based study. **Hepatology**, v. 48, n. 6, p. 1791–1798,
2008.

ZIVKOVIC, A. M.; GERMAN, J. B.; SANYAL, A. J. Comparative review of diets for
the metabolic syndrome : implications for nonalcoholic fatty liver disease 1 – 3.
American Society for Nutrition, p. 285–300, 2007.

ZOBAIR M. YOUNOSSI, AARON B. KOENIG, DINAN ABDELATIF, YOUSEF
FAZEL, LINDA HENRY, AND M. W.; NONALCOHOLIC. global epidemiology of
nonalcoholic fatty liver disease. v. 64, n. 1, p. 73–84, 2016.

ARTIGO

CLINICS IN LIVER DISEASE

CLINICS IN LIVER DISEASE

ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE FÍSICA NO TEMPO LIVRE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM ADULTOS PARTICIPANTES DO ELSA-Brasil

Anny Karoliny das Chagas Bandeira^a, Sheila Alvim, Maria da Conceição Chagas de Almeida, Helena Fraga Maia , Francisco José Gondim Pitanga^b

a Departamento de saúde coletiva; Universidade Federal da Bahia

b Departamento de educação; Universidade Federal da Bahia

PALAVRAS CHAVES: Doença hepática gordurosa não alcóolica; Atividade Física; Saúde Pública; Epidemiologia; Prevenção e Controle.

FRASES CHAVES:

- A prevalência global da doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), diagnosticada por exames de imagem, está em torno de um quarto da população mundial.
- A DHGNA é uma condição clínico-patológica caracterizada por depósito de lipídios no hepatócito do parênquima hepático, que ocorre em indivíduos que não tem ingestão etílica significativa.
- A obesidade, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 foram características mais comuns entre os indivíduos com DHGNA.
- Pode-se relacionar a DHGNA aos hábitos de vida não saudáveis, como má alimentação e baixo nível de atividade física.
- A prática regular de AF proporciona melhora nos índices no perfil lipídico, além de controle da obesidade abdominal e resistência a insulina, sendo fatores importantes para o tratamento de DHGNA

INTRODUÇÃO

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínica patológica na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicerídeos no fígado, sem consumo de álcool.¹ O termo genérico DHGNA inclui desde a esteatose hepática benigna até a esteato hepatite não alcoólica, apresentando achados histopatológicos importantes, que incluem esteato-necrose e corpúsculos de Mallory, e quando não tratada, progride para fibrose, cirrose e insuficiência hepatocelular.²

Estima-se que a prevalência global da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), diagnosticada por exames de imagem, está em torno de 25,24%. A maior prevalência de DHGNA é relatada do Oriente Médio, 31,79% e na América do Sul, 30,45% enquanto a menor prevalência é relatada na África, 13,48%.³ A DHGNA é o distúrbio hepático muito comum em países industrializados, que afeta em torno de 45% da população, enquanto que a esteato hepatite não alcoólica (EHNA) afeta 5% da população mundial.¹⁻⁴

Em uma grande Coorte latina, que investiga a incidência de Doenças Crônicas não transmissíveis em funcionários Públicos Federais, Harada et al, observou que a DHGNA esteve presente em 2.625 (36,5%), sendo 1.634 (22,7%) com DHGNA leve, 845 (11,7%) com moderada e 146 (2,0%) com DHGNA grave.⁵

A obesidade, intolerância à glicose e Diabetes Mellitus tipo 2 foram 5,3 vezes, 3,6 vezes e 4,0 vezes, respectivamente mais comuns entre os indivíduos com esteatose mais grave. Estes achados foram acompanhados pela presença de um aumento estatisticamente significativo na média do índice de massa corporal (IMC).⁶

O indivíduo com DHGNA apresenta níveis séricos de triglicerídeos, HDL-C e circunferência da cintura (CC) alterados, além de serem em sua maioria, fisicamente inativos o que potencializa ainda mais a doença hepática, uma vez que a prática regular de atividade física mostra efeito favorável na melhoria do perfil lipídico.⁷

Pode-se relacionar a DHGNA aos hábitos de vida não saudáveis, como má alimentação e baixo nível de atividade física (AF). Há mudanças significativas a nível metabólico e orgânico quando se realiza a prática da AF.⁸ Quando se aumenta o nível de AF existe um melhor controle dos níveis glicêmicos em função da utilização

de glicose no tecido muscular, glicogênese hepática, captação insulino-independente, controle de peso, estimulação das proteínas GLUT e a proteína quinase ativada. Além disso, o aumento da AF reduz os níveis pressóricos, aumenta o HDL-C e reduz a incidência de diabetes.⁹

A AF sobretudo quando analisada no domínio do tempo livre, apresenta efeito de proteção contra doenças crônicas e fatores de risco cardiovascular, incluindo Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial e marcadores inflamatórios.¹⁰⁻¹¹

Diante dos fatos sobre DHGNA esse estudo torna-se relevante, pois as pesquisas sobre efeito protetor da atividade física em relação a DHGNA possuem lacunas científicas a serem elucidadas. A análise dos fatores de riscos pode auxiliar na relação de diversas doenças crônicas não transmissíveis diminuindo o nível de adoecimento na sociedade. Além disso, o conhecimento adquirido pode minimizar a prevalência da DHGNA na população por meio de políticas públicas voltadas para atividade física, melhorando o estado de saúde global dos indivíduos.

Assim, com base nas evidências apresentadas anteriormente o presente artigo tem como objetivo investigar a associação entre atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica em adultos participantes do ELSA-Brasil e verificar a existência de efeito dose resposta na associação da atividade física no tempo livre e doença hepática gordurosa não alcoólica.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo e amostra

Estudo transversal com dados da linha de base do “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”, entre 2008 -2010. O ELSA-Brasil se constitui em uma investigação prospectiva multicêntrica em seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e Vitória). O ELSA-Brasil apresenta uma importante diversidade de fenótipos com informações sobre um grande número de fatores sociodemográficos, comportamentais, com o objetivo de investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares de doenças crônicas não transmissíveis.¹²

A linha de base do Estudo longitudinal da saúde do adulto é composta por 15.105 servidores, com idade entre 35 e 74 anos, ativos e aposentados das seis instituições de ensino e pesquisa em 3 regiões Nordeste, Sul e Sudeste: Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), Universidade de São Paulo (USP) e a Universidades Federal da Bahia (UFBA/ISC), Espírito Santo (UFES), Minas Gerais (UFMG) e Rio Grande do Sul (UFRGS) . Após os critérios de inclusão e exclusão permaneceram no presente estudo 12.554 participantes.

Foram incluídos todos os participantes que na linha de base fizeram ultrassonografia hepática, para identificar a doença hepática gordurosa não alcóolica e que foram submetidos a novos testes de biomarcadores específicos da DHGNA que são: Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase(AST) e gama-glutamil transferase (GGT) e também responderam ao Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), no domínio de tempo livre para analisar a atividade física.

Foram utilizados como critérios de exclusão, consumo de álcool auto relatado acima de 210 g por semana para homens e 140 g por semana para mulheres, além de, outras doenças hepáticas auto referidas.

Produção dos dados

Os dados foram coletados por uma equipe de entrevistadores e avaliadores treinados e foram certificadas por um conselho de controle de qualidade capaz de realizar o protocolo do estudo em qualquer centro de pesquisa do ELSA-Brasil.¹³

Variáveis selecionadas para o estudo

Variável dependente: A DHGNA foi diagnosticada por meio de USG através de ultra-som hepático usando critérios padronizados.

A US abdominal foi realizada com Scanner de alta resolução de modo B (SSA-790A, Aplio XG; Toshiba Medical System, Tóquio, Japão) e um transdutor de matriz convexa (modelo PVT-375BT). A esteatose hepática foi definida com base na avaliação da atenuação hepática em imagens do modo B de US abdominal, com perda de definição do diafragma e má delimitação da arquitetura intra-hepática.¹⁴ A ausência de esteatose (grau 0) foi definido como atenuação hepática normal com visualização de diafragma. A presença de esteatose foi classificada como leve (grau

1: >50% de visualização do diafragma); moderado (grau 2: <50% de visualização do diafragma); ou grave (grau 3: baixa ou nenhuma visualização do diafragma) como previamente validado. A DHGNA para fins de análise foi dicotomizada em 0 = ausência da DHGNA e 1 = como presença da doença hepática

Variável independente: A atividade física foi analisada pelo questionário internacional de atividade (IPAQ), versão longa o que consiste de questões relativas à frequência e duração das atividades (leve, moderada ou vigorosa) que são desenvolvidos no trabalho, indo de lugar para lugar (deslocamento) em atividades domésticas e durante o lazer.¹⁵ No ELSA- Brasil apenas os domínios do tempo de lazer e deslocamento foram avaliados. A atividade física foi medida em minutos / semana multiplicando a duração de cada uma das atividades realizadas pelas respectivas frequências semanais.

Para efeito deste estudo utilizou-se a seguinte categorização para atividade física apenas no tempo livre: 0 = inativo fisicamente (menos que 10 minutos de qualquer atividade física na semana); 1 = pouco ativo (de 10 minutos a menos de 150 minutos de caminhada/moderada por semana e/ou de 10 minutos a menos que 60 minutos de atividades vigorosas por semana e/ou de 10 minutos a menos que 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 2 = fisicamente ativo (mais ou igual que 150 minutos de caminhada/atividade moderada por semana e/ou mais ou igual que 60 minutos de atividades vigorosas por semana ou mais ou igual que 150 minutos por semana de qualquer combinação de caminhada, moderada e vigorosa); 3 = muito ativo (mais ou igual que 150 minutos de atividades vigorosas por semana, ou mais ou igual que 60 minutos de atividades vigorosas por semana mais 150 minutos por semana de qualquer combinação entre caminhada e moderada. Além da análise em 4 categorias, a variável atividade física foi também dicotomizada considerando-se como insuficientemente ativos aqueles classificados como inativos e pouco ativos, e como ativos aqueles classificados como fisicamente ativos e muito ativos.

As co-variáveis do estudo foram coletadas por meio de entrevistas face-a-face. As características socio-demográficas foram: sexo; idade (em anos); escolaridade. A escolaridade foi classificada como fundamental incompleto, fundamental completo, nível médio ou superior. Os indicadores antropométricos

foram o IMC obtido pela divisão do peso corporal em quilos pelo quadrado da estatura em metros, e também CC em centímetros. O peso corporal e a altura em pé foram aferidos de acordo com padrões e critérios técnicos consolidados.¹⁶

O peso corporal foi medido sem sapatos, com vestimenta de peso insignificante. Foi usado uma balança eletrônica, Toledo®, com uma capacidade de até 200 Kg. Tomou-se a altura em pé que utilizando-se um estadiômetro da marca SECA® com o participante posicionado em pé diretamente de costas para o estadiômetro, descalço (em um ângulo de 45 °) e com a cabeça no plano de Frankfurt. A circunferência da cintura foi obtida colocando uma fita inelástica sobre o ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca no lado direito, ou no umbigo.¹⁷ Os critérios e padronização dos pontos anatômicos foram observados em todas as etapas da avaliação antropométrica.

Os seguintes pontos de corte foram adotados: Para IMC foram categorizados em eutrófico e sobrepeso (18,5 a 29,9) e obeso (≥ 30). A obesidade abdominal foi determinada pela circunferência da cintura com os seguintes pontos de corte: para mulheres ≥ 88 e para ≥ 92 .¹⁸

Os biomarcadores específicos e gerais que foram utilizados: os específicos AST, ALT, GGT, Os gerais, as lipoproteínas LDL-C, HDL-C; triglicédeos (TG); VLDL-C e o índice HOMA-IR.

Todos os parâmetros laboratoriais foram dosados em amostras de sangue coletadas no centro de investigação local, após um jejum médio de 12 horas (mínimo de 10 e máximo de 14 horas). As amostras foram enviadas, por empresa especializada em transporte de material biológico congelado, para análise no laboratório central do ELSA-Brasil em São Paulo, e processadas utilizando o analisador automático ADVIA 1200 (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, EUA).¹⁶ Níveis plasmáticos de lipoproteína-colesterol total e de lipoproteína de alta densidade e triglicérides foram determinados por métodos enzimáticos. Os TG foram dosados por meio do método colorimétrico de glicerol-fosfato peroxidase. O LDL-C foi estimado pela Equação de Friedewald e, quando o TG foi superior a 400 mg/dL utilizou-se a dosagem pelo método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação. A dosagem de HDL-C foi realizada utilizando o método enzimático

colorimétrico homogêneo sem precipitação.¹⁹ Os resultados de HDL-C, LDL-C e TG foram analisados a partir dos pontos de corte para níveis mínimos desejáveis de HDL-C, sendo ≥ 40 mg/dL para homens e ≥ 50 mg/dL para mulheres. Para LDL-C considerou-se valores inferiores a 160 mg/dL e para TG níveis inferiores a 150 mg/dL.²⁰ A insulina de jejum foi determinada por imunoenzimática ensaio (ELISA). A avaliação do modelo de homeostase resistência à insulina (HOMA-IR) foi calculada como $HOMAIR = [glicemia \text{ de jejum (mg / dL)} \times \text{insulina em jejum } (\mu\text{UI / mL})] / 22,5$ e resistência à insulina foi definida como $HOMA-IR > 2,7$ como previamente validado.²¹

Os parâmetros hepáticos foram: o intervalo normal de ALT: 10 a 35 UI / l para homens e 10 a 31 UI / l para mulheres; Intervalo normal de AST: 9 a 43 UI / l para homens e 9 a 36 UI / l para mulheres; e faixa normal de GGT: até 30 UI / l para homens e até 24 UI / l para mulheres.¹⁶

As características clínicas analisadas foram: Hipertensão (HAS), Diabetes Mellitus (DM), e Dislipidemia. A dislipidemia, constituída por pessoas com TG acima do normal (hipertrigliceridemia elevada) ou LDL-C acima do normal (hipercolesterolemia isolada) ou HDL-C baixo.²⁰⁻²² A pressão arterial foi aferida utilizando-se um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM 705CPINT) após um período de repouso de 5 minutos, com o sujeito sentado numa sala silenciosa, com temperatura controlada (20 ° C - 24 ° C). Três medidas foram realizadas em intervalos de 1 min. A média das duas últimas medidas foi utilizada para as análises.²³ O diabetes Mellitus foi definido como glicemia de jejum > 126 mg / dl ou tratamento com medicação anti hiperglicemiante.²⁴

Análise dos dados

As variáveis foram descritas pela media e a caracterização das variáveis foi apresentada em frequências relativas e absolutas, a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a normalidade da distribuição de cada uma das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Todas as variáveis foram categorizadas e analisadas com aplicação do teste qui-quadrado.

Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,10$ na análise bivariada não ajustada foram selecionadas para a análise multivariada. Na análise saturada foi

utilizado o método de seleção de variáveis com a modelagem *backward*, partindo-se do modelo completo até o ajustado.

Para determinar a associação entre a atividade física e a DHGNA, foi utilizado regressão logística. Foram calculadas as razões de prevalência pelo método robusto e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Foram utilizados testes de correlação linear de Pearson para verificar a ocorrência de associação entre a DHGNA com a atividade física e as co-variáveis.

Para avaliar as variáveis de confundimento, as co variáveis consideradas potenciais fatores de confusão foram dislipidemia, sexo, IMC, CC, DM tipo 2, HAS foram inseridas uma por vez, em um modelo de regressão logística. Na logística final os modelos de regressão incluíam variáveis que alteraram as *odds ratios* não ajustados em pelo menos 10%. Não houve variáveis de confundimento.

Foram selecionadas como potenciais variáveis modificadoras de efeito aquelas que na análise estratificada potencializassem a associação principal e indicassem heterogeneidade do efeito através do teste de homogeneidade pelo método de Mantel Haenszel ($\alpha = 0,05$), nas quais foram encontradas as variáveis IMC, sexo, como possíveis modificadores de efeito da associação AF e DHGNA.

Para análise do efeito dose-resposta na associação entre AFTL e derivações da DHGNA, foram criados variáveis *dummies* para comparação entre o grupo de referência (inativo fisicamente) e cada um dos outros estratos da variável AF (insuficientemente ativo, ativo e muito ativo). Foi utilizado o teste de Mantel Haenszel para avaliar a homogeneidade dos valores da OR entre os estratos de cada variável com nível de significância de 0,05. Foi utilizado intervalo de confiança (95%).

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Stata, versão 12.0.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética (CONEP) nº do protocolo 027-05/CEP-ISC e Comitês Locais de Ética. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado. O estudo foi desenhado conforme aspectos éticos e bioéticos de acordo com as normas vigentes. O estudo foi realizado tendo como base a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Nesse sentido o uso de procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro. ²⁵

Resultados

As características descritivas da amostra esta apresentada na Tabela 2. A amostra foi formada na sua maioria por mulheres (55,3%), com idades variando entre 34 a 50 anos (46,5%). A maioria dos participantes possuíam nível superior completo (52,8%), apresentavam IMC classificado como eutrófico/sobrepeso (77%), possuíam circunferência da cintura elevada (51,5%), e em sua maioria não estavam com resistência insulínica (69,9%). O biomarcador com maior predominância foi gama glutamiltransferase (GGT) (47,6%). Em relação ao perfil lipídico, HDL-C baixo (49,4%) foi o mais predominante nos que possuíam DHGNA. Entre as comorbidades avaliadas nesse estudo 35,4% eram hipertensos, 42,9% eram diabéticos e 41,6% possuíam dislipidemia. O nível de atividade física nessa amostra foi baixo e estimado em 38,7%.

A prevalência de DHGNA foi de (39,7%) entre homens e mulheres, a esteatose hepática de grau leve foi de (23,6%), moderado (13%) e elevado (3%). A prevalência da DHGNA entre as mulheres é de (34,3%) e entre os homens de (46,4%).

Tabela 2 Características dos participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2008 a 2010

	n (%)	
Sexo		
Feminino	6.723	55,3%
Masculino	5.441	44,7%
Idade		
34 a 50	5.662	46,5%
51 a 59	3.848	31,6%
>60	2.654	21,8%
Escolaridade		
Até fundamental incompleto	707	5,8%
Fundamental completo	828	6,8%
Médio completo	4.205	34,5%
Superior Completo	6.424	52,8%

Índice de massa corporal		
Eutrófico/sobrepeso	9.365	77%
Obeso	2.795	23%
Circunferência abdominal		
Normal	5.899	48,5%
Elevado	6.265	51,5%
Índice de Homa ir		
Normal	8.505	69,9%
Elevado	3.659	30%
Hipertensão		
Normotenso	7.853	64,6%
Hipertenso	4.298	35,4%
Diabete Mellitus		
Não diabético	6.947	57,1%
Diabético	5.215	42,9%
Dislipidemia		
Não dislipidêmico	7.099	58,4%
Dislipidêmico	5.065	41,6%
Marcadores Hepáticos		
AST	1.566	12,9%
ALT	1.848	15,2%
GGT	5.795	47,6%
Padrão Alimentar		
Pastelaria	2.891	23,8%
Diet	536	4,4%
Prudente	3.094	25,5%
Tradicional	5.616	46,3%
Atividade física		
Insuficientemente ativo	5.112	42,9%
Pouco ativo	2.235	18,7%
Ativo	2.867	23,9%
Muito ativo	1.763	14,7%
Atividade física dicotomizada		
Inativo	7.347	61,4%
Ativo	4.630	38,7%

Conforme evidenciado na Tabela 3, nota-se que ao analisar a atividade física de forma dicotomizada, foi demonstrada a existência de fator de proteção para DHGNA em mulheres e homens eutróficos/sobrepeso. Já entre os obesos independente do sexo a atividade física não se comporta como fator de proteção significativo.

Tabela 3 Associação entre atividade física no Tempo Livre dicotomizada com DHGNA estratificada por sexo e IMC entre os participantes do Elsa Brasil, 2008 a 2010

Atividade física/IMC	Feminino		Masculino	
	Eutrófico/ Sobrepeso	Obeso	Eutrófico/ Sobrepeso	Obeso
Inativo	1	1	1	1
Ativo	0.75(0.66-0.86)	0.87(0.69- 1.10)	0.82(0.72-0.92)	0.80(0.61-1.06)

Ponto de corte do IMC <30 eutrófico/ sobrepeso, IMC>= 30 obeso

De acordo com Tabela 4, ao ser categorizada a atividade física em quatro níveis, observou-se efeito dose-resposta tanto em mulheres quanto em homens eutróficos/sobrepesos, ou seja, quanto mais ativo fisicamente maior fator de proteção em relação a DHGNA. Com relação aos obesos, ressalta-se que apenas no estrato das mulheres insuficientemente ativas ou muito ativas existe fator de proteção para DHGNA. Já entre os homens obesos não foram observadas associações em nenhum dos estratos analisados.

Tabela 4 Associação entre atividade física no Tempo Livre por categorias com DHGNA estratificada por sexo e IMC entre os participantes do Elsa Brasil, 2008 a 2010

Atividade física/ IMC	Feminino		Masculino	
	Eutrófico/ sobrepeso	Obeso	Eutrófico/ sobrepeso	Obeso
Inativo	1	1	1	1
Insuficientemente ativo	0.87 (0.73-1.03)	0.75 (0.57-0.98)	0.92 (0.77-1.10)	1.01 (0.70-1.46)
Ativo	0.74 (0.63-0.88)	0.90 (0.69-1.18)	0.83 (0.71-0.97)	0.91 (0.63-1.29)
Muito ativo	0.68 (0.55-0.84)	0.59 (0.38-0.90)	0.75 (0.63-0.89)	0.67 (0.45-1.01)

Ponto de corte do IMC <30 eutrófico e sobrepeso IMC>= 30 é obeso

DISCUSSÃO

Foi analisado a associação entre AFTL e DHGNA em participantes do ELSA-Brasil. A prevalência geral da DHGNA foi de 39,7%. Em países industrializados, a prevalência da DHGNA é estimada entre 20% a 30%, e tem aumento significativo da frequência da doença em países em desenvolvimento.²⁶ Relacionado a progressão da patologia entre 10% a 25% dos pacientes com doença hepática assintomática

desenvolvem EHNA, e 5% a 8% deles desenvolverão cirrose hepática dentro de 5 anos.²⁷ Além disso, 12,8% dos pacientes com cirrose hepática desenvolverão carcinoma hepatocelular dentro de 3 anos.²⁸

No presente estudo, aqueles com DHGNA possuem em sua maioria obesidade, circunferência da cintura elevada, maior índice de DM tipo 2, resistência a insulina e HDL-C baixo.

A prevalência do EH (esteato hepatite) na população geralmente esta associada a obesidade e a resistência à insulina.²⁹ Sendo os dois fatores de risco mais comumente encontrados nesse tipo de doença hepática, aumentando de 16,4% na população de peso normal para 75,8% em pacientes obesos que não utilizam álcool.²⁹ A maior prevalência DHGNA é diagnosticada em indivíduos obesos e com circunferência da cintura aumentada. A circunferência da cintura é uma medida considerada fator de risco metabólico e de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A obesidade identificada por meio do índice de massa corporal [IMC] excessivo é a mais comum e bem documentado fator de risco para DHGNA.³⁰ Todo o espectro da obesidade, variando de sobrepeso, obeso e gravemente obeso, está associado com DHGNA.³¹⁻³²

Em indivíduos com DM tipo 2 existe uma prevalência muito alta de DHGNA de fato, alguns estudos sugeriram que cerca de um a dois terços dos diabéticos têm DHGNA.³³ É também importante lembrar a importância da associação bidirecional entre DHGNA e DM tipo 2. Nesse contexto ambas comorbidades podem se desenvolver quase simultaneamente em um paciente, o que confunde a prevalência da DHGNA em pacientes com DM tipo 2.³³

A prevalência da DHGNA em indivíduos com dislipidemia é estimada em 50%.³⁴ No entanto, a porcentagem de prevalência DHGNA para aqueles com menor colesterol total, menor TG e maiores níveis de HDL-C foi de 33,4%, enquanto que a prevalência no grupo com maior porcentagem de colesterol total, TG elevados e baixo HDL-c foi de 78%.³⁵

Além dos parâmetros relacionado aos lipídios, alguns biomarcadores hepáticos são indicadores mensuráveis da DHGNA, dentre os marcadores

analisados nessa amostra (ALT, AST, GGT), o gamaglutamiltransferase (GGT) se mostrou mais predominante entre os participantes.

As principais alterações laboratoriais que são encontradas em pessoas com DHGNA são os níveis das enzimas hepáticas, principalmente AST, ALT e Gama GT, ferritina.³⁶ Níveis altos das enzimas hepáticas, principalmente a AST, indicam inflamação hepática e risco cardiovascular.³⁷ As taxas de GGT elevadas foi associada com Diabetes Mellitus tipos 2 e hipertrigliceridemia e a resistência a insulina foram significativamente associados com enzimas hepáticas elevadas, particularmente com ALT e GGT.³⁸ O aumento das enzimas no plasma são simplesmente devido ao vazamento de enzimas dos hepatócitos gordurosos, ou à necrose ou apoptose das células do fígado observada na DHGNA.³⁹

Entre os participantes do presente estudo a metade da amostra era insuficientemente ativo, o nível de atividade física era baixo e apenas uma pequena parcela dessa população praticava atividade vigorosa.

No mundo 31,1% dos adultos acima de 18 anos são fisicamente inativos. As mulheres são mais inativas 33,9% do que os homens 27,9%.⁴⁰ Uma vez que AF tem o papel protetor contra o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade central, bem como contra outros riscos e fatores relacionados a DHGNA, como hipertensão arterial e dislipidemia.⁴¹ O aumento da frequência de AF também pode ser eficaz para diminuição da DHGNA na população.

Além disto, no presente estudo observou-se efeito dose resposta na associação entre atividade física e DHGNA tanto em mulheres quanto em homens eutrófico/sobrepeso, o fato de ser muito ativo fisicamente aumenta o fator de proteção para ambos os sexos. Não se encontra muitos estudos tratando de dose resposta na associação de AF com DHGNA, todavia em DCV (doenças cardiovasculares) alguns achados são encontrados.

Pesquisadores encontraram a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e escores de risco cardiovascular principalmente em indivíduos do sexo masculino. Ou seja, quanto mais AF, menor o risco de eventos cardiovasculares.¹⁷ Okura et al, descreveu que as atividades físicas de moderada a

alta intensidade promovem uma maior proteção para a doença cardiovascular do que atividades físicas realizadas em baixa intensidade.⁴²

Na mesma direção dos resultados aqui apresentados, Kistler et al, abordaram a relação da intensidade e duração da atividade física que são mais eficazes para melhorar a EHNA. Os pacientes que dobraram o tempo de atividade vigorosa recomendado diminuíram ainda mais as chances de fibrose avançada mesmo após ajustamento para variáveis de confundimento.⁴³ No Japão, em um estudo retrospectivo sobre atividade física vigorosa de 1.149 pacientes com doença hepática gordurosa mostrou efeito significativo na diminuição da progressão do esteato hepatite (EH).⁴⁴

Em um estudo recente de 48 pacientes com sobrepeso e obesidade comparou esquemas de exercícios aeróbicos de várias doses e intensidades.⁴⁵ Os pacientes foram aleatoriamente designados para baixa intensidade / alto volume, alta intensidade / baixo volume, baixa intensidade / baixo volume, ou nenhum exercício. Cada grupo de exercício experimentou uma redução significativa na gordura do fígado, mas não houve diferença significativa entre os diferentes regimes. Isso levou à conclusão de que o exercício aeróbico, mesmo se realizado em baixa intensidade e baixo volume, teria um efeito benéfico na redução da gordura hepática.⁴⁵

Foi evidenciado no presente estudo que entre as mulheres obesas muito ativas e insuficientemente ativas a AF era fator de proteção para a DHGNA, em contrapartida as mulheres ativas não apresentou significância.

Em um estudo com 387 mulheres obesas, residentes da cidade de Salvador Bahia, com faixa etária de 21 a 75 anos, foi observado que mulheres obesas que praticam atividades físicas de moderada a alta intensidade adquirem um maior efeito protetor para as doenças cardiovasculares.⁴⁶ Outro estudo procurou analisar a associação entre IMC, aptidão cardiorrespiratória e síndrome metabólica em 200 mulheres com faixa etária entre 18 e 40 anos, demonstrou que o IMC, a aptidão cardiorrespiratória e o nível de atividade física são variáveis importantes para reduzir a prevalência e incidência da síndrome metabólica.⁴⁷

Em um estudo longitudinal acompanhou 233.676 homens e mulheres no período entre 2002 e 2014 e destes, 29.014 indivíduos (22,5%) desenvolveram esteatose hepática durante o acompanhamento da coorte. Houve associações entre atividade física e a esteatose hepática, nos quatro grupos de exercícios (0, 1-2, 3-4 e ≥ 5 vezes por semana) sendo sem exercício como grupo de referência. Houve fortes tendências para melhora da EH em todo grupos de exercícios com uma maior associação de proteção entre aqueles que se exercitavam mais de 5 vezes por semana.⁴⁸

Outro achado do presente estudo foi que a AF não apresentou proteção para DHGNA em homens obesos, evidenciando a necessidade de múltiplas terapias ou/e terapias combinadas para tratar obesos com DHGNA.

Pesquisadores relataram o baixo nível de atividade física em homens demonstrando o significativo desenvolvimento da EH, sendo que indivíduos inativos apresentaram razão de chance de 10,6 maiores em apresentar EH que os ativos fisicamente, evidenciando efeito ainda mais complexo em função do ajuste pela idade, em que a razão de chance foi superior a 11,00 vezes. O ajuste em função do IMC nos adultos inativos apresentou a razão de chance de 9,84 maior que os ativos e, ao ajustar pela presença de síndrome metabólica, foi de 9,77.⁴⁹

Promrat et al, demonstrou em 48 semanas de intervenção no hábito nutricional, associado à prática de exercício físico em indivíduos obesos com esteatose hepática não alcoólica, foram importantes na melhora da função hepática. Como houve ingestão controlada pelo peso corporal inicial (1000-1200 kcal / dia se a massa corporal fosse inferior a 90 kg), a dieta foi padronizada com 25% de gordura e intervenção supervisionada do programa de atividade física era realizada pela caminhada em intensidade moderada. Os participantes receberam pedômetros e foram estimulados a aumentar gradualmente a sua caminhada até atingir 10.000 passos por dia. Outras atividades, como ciclismo, dança aeróbia e trabalho de força muscular também foram realizados. Após as 48 semanas os indivíduos reduziram 9,3% do seu peso, enquanto que o grupo controle apresentou decréscimo de 0,2% (p= 0,003). A EH não alcoólica melhorou significativamente no grupo de intervenção em comparação ao grupo controle, sugerindo que a redução de peso através de mudança no estilo de vida, melhorou a histologia hepática.⁵⁰

Como a maioria dos pacientes com DHGNA apresenta sobrepeso ou obesidade, a redução de peso, seja por restrição alimentar ou/e por aumento da atividade física habitual ou por ambos, é altamente recomendada.⁵⁰ Além disso, modificações no estilo de vida na forma de moderada restrição calórica e perda de peso também têm sido consistentemente associadas à redução do estresse oxidativo.⁵¹ A perda de peso geralmente reduz a EH, associada com aumento da atividade física. Perda de peso de pelo menos 3% a 5% do peso corporal total melhora a esteatose, mas uma maior perda de peso (7%-10%) melhorar a maioria das características histopatológicas da EHNA, incluindo fibrose.¹

O presente estudo, de corte transversal, tem as limitações que lhe são inerentes com a exposição e doença mensurada em determinado instante do tempo, dificultando a afirmação de relação causa-efeito em função da ambiguidade temporal, a amostra não extrapola características para população brasileira.

CONCLUSÃO

A atividade física é uma estratégia terapêutica importante para prevenir a doença hepática gordurosa não alcoólica. Nota-se que quanto maior a quantidade da atividade física, em pessoas eutrófica/ sobrepeso mais resposta de proteção a DHGNA tanto em homens quanto em mulheres. No grupo de risco que são os obesos, a atividade física isolada principalmente entre os homens não se mostra totalmente efetiva uma vez que necessita de outras terapêuticas combinadas para colaborar com a melhora da saúde dos indivíduos.

Os resultados deste estudo podem dar contribuições a saúde pública e sociedade, pois aborda a importância da AF como terapia de prevenção e tratamento para DHGNA e mostra benefícios em prol da qualidade de vida. Recomenda-se outras pesquisas para analisar volume e intensidade da AF associados a desdobramentos da DHGNA.

REFERENCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367
2. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2006;55905:34-38.
3. Zobair M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry and MW, Nonalcoholic. gobar epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
4. Ryan B. Perumpail Robert J. Wong, Aijaz Ahmed SAH. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome : US Experience. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):3129-3135. doi:10.1007/s10620-015-3821-7
5. Harada PH, Bensenõr IJM, Drager LF, Goulart AC, Mill JG, Lotufo PA. Non-alcoholic fatty liver disease presence and severity are associated with aortic stiffness beyond abdominal obesity: The ELSA-Brasil. *Atherosclerosis*. 2019;284:59-65. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2019.02.005
6. Clark JM. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. 2006;40(March):5-10.
7. Lira FS. Regulação Do Metabolismo Hepático De Lipídios: Impacto Do Exercício Físico Sobre a Esteatose Hepática Não-Alcoólica. *Rev Mackenzie Educ Fis e Esporte*. 2010;9(Pedersen 2009):132-135. <http://0-search.ebscohost.com.library.ucc.ie/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=67021884&site=ehost-live>.
8. COLBERG, S.R; SIGAL R.J; FERMHALL, B; REGENSTEINER, J.G; BLISSMER, B.J; RUBIN, R.R, CHASAN-TABER, L; ALBRIGHT, A.L; BRAUN B. Exercise and Type 2 Diabetes. 2010:2282-2303. doi:10.1249/MSS.0b013e3181eeb61c
9. Peter Kokkinos. Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention : Current Recommendations. 2008:26-29.
10. Lessa FJGPI; I. Artigo Original Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Pressão Arterial. 2010:480-485.
11. Willett WC, Rimm EB. Physical Activity and Television Watching in Relation to Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Men. 2001;161:1542-1548.
12. Silva RC da, Diniz M de FHS, Alvim S, Vidigal PG, Fedeli LMG, Barreto SM. Physical Activity and Lipid Profile in the ELSA-Brasil Study. *Arq Bras Cardiol*. 2016. doi:10.5935/abc.20160091
13. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.

doi:10.1093/ije/dyu027

14. Nascimento LR, del Carmen Bisi Molina M, Faria CP, de Sá Cunha R, Mill JG. Reproducibility of arterial pressure measured in the ELSA-Brasil with 24-hour pressure monitoring. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):113-121. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003825
15. Matsudo SM, Matsudo VKR, Barros Neto TL. Atividade física e envelhecimento: aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Med do Esporte*. 2001;7(1):2-13. doi:10.1590/S1517-86922001000100002
16. Fedelil Ligia G, Vidigal PG, Leite CM, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. 2013;47(Supl 2):63-71. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003807
17. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida M da C, Molina M del CB, Aquino EML. Factors associated with leisure time physical activity among ELSA-Brasil participants: Ecological model. *Prev Med (Baltim)*. 2016;90:17-25. doi:10.1016/j.ypmed.2016.06.020
18. Marcio C. Mancini, Cintia Cercato, Alexander Benchimol JENSBHME de M. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016*. Vol 4.; 2016.
19. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(suppl 2):37-47. doi:10.1590/S0034-8910.2013047003780
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(Suppl 2):1-59. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.09-2015-VYT-13-BR-J
21. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma Adiponectin in Nonalcoholic Fatty Liver Is Related to Hepatic Insulin Resistance and Hepatic Fat Content, Not to Liver Disease Severity. 2005;90(December):3498-3504. doi:10.1210/jc.2004-2240
22. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). 2016:568-576. doi:10.1016/j.jacl.2015.12.029
23. Francisco José Gondim Pitanga SMAM, Maria da Conceição C. Almeida ALP, Aquino M del CBM and EM. Association between leisure-time physical activity and sedentary behavior with cardiometabolic health in the ELSA-Brasil participants. *SAGE Open Med*. 2019;7:205031211982708. doi:10.1177/2050312119827089
24. Egídio J, Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior SV. *Diretrizes Da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*.; 2018.
25. Nacional C, Resolução DS. Diretrizes e normas regulamentadoras de

- pesquisas envolvendo seres humanos. 2003;17(Supl 1):33-41.
26. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease : Further expression of the metabolic syndrome. 2007;22:293-303. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04824.x
 27. Milić S, Štimac D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Steatohepatitis : Epidemiology , Pathogenesis , Clinical Presentation and Treatment. 2012:158-162. doi:10.1159/000336669
 28. White DL, Kanwal F, Serag HBEL. SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer , Based on Systematic Review. *YJCGH*. 2012;10(12):1342-1359.e2. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.001
 29. Bellentani S, Chiara CS, Masutti F, Croce SL, Brandi G. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. 2000;(December 2013). doi:10.1002/hep.20734
 30. Carvalho JOSÉAM, Barengo NOËLC, Tuomilehto J, O RDCÇÃ, Santos RD. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for hepatic steatosis. 2011;(October 2010):487-494. doi:10.3109/07853890.2011.554428
 31. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease : current and potential future treatments. 2014;5(October):1-6. doi:10.3389/fendo.2014.00164
 32. Subichin M, D M, Clanton J, et al. Liver disease in the morbidly obese : a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-141. doi:10.1016/j.soard.2014.06.015
 33. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. 2008:113-119. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x
 34. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty Infiltration of Liver in Hyperlipidemic Patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-1934.
 35. Wu F-Z, Huang Y-L, Wu CC, et al. Differential Effects of Bariatric Surgery Versus Exercise on Excessive Visceral Fat Deposits. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2616. doi:10.1097/MD.0000000000002616
 36. PAUL ANGULO. Nonalcoholic fatty liver disease. 2002;346(16):1221-1231.
 37. Concepts C, Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2010:1341-1350.
 38. G. Marchesini, S. Avagnina, E.G. Barantani, A.M. Ciccarone FC, E. Dall'Aglio, R. Dalle Grave, P.S. Morpurgo, F. Tomasi and EV. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. 2005;(May):3-10. doi:10.1007/BF03347199

39. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and Fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):437-443. doi:10.1016/S0016-5085(03)00907-7
40. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380(9838):247-257. doi:10.1016/S0140-6736(12)60646-1
41. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes : a systematic review and dose – response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(7):529-542. doi:10.1007/s10654-015-0056-z
42. Okura T, Nakata Y, Tanaka K. Effects of Exercise Intensity on Physical Fitness and Risk Factors for Coronary Heart Disease. 2003;11(9):1131-1139.
43. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al. Physical Activity Recommendations, Exercise Intensity, and Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2011;2010(3):460-468. doi:10.1038/ajg.2010.488.Physical
44. Nagamatsu T. Impact of physical activity on nonalcoholic steatohepatitis in people with nonalcoholic simple fatty liver: A prospective cohort study. *Prev Med (Baltim)*. 2016. doi:10.1016/j.ypmed.2016.04.020
45. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1247-1250. doi:10.1586/17474124.2015.1075392
46. Penas C, Pitanga S, Lessa I, Freitas L De. Atividade física como fator de proteção para comorbidades cardiovasculares em mulheres obesas comorbidity in obese women. 2010;12(5):324-330. doi:10.5007/1980-0037.2010V12N5P324
47. Thompson JL, Herman CJ, Allen P, et al. Associations Between Body Mass Index, Cardiorespiratory Fitness, Metabolic Syndrome, and Impaired Fasting Glucose in Young, Urban Native American Women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(1):45-54. doi:10.1089/met.2006.0015
48. Sung K, Ryu S, Lee J, Kim J, Sarah H, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over 5 years of follow up: effect of exercise. *J Hepatol*. 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.026
49. Giuliano De Sá Pinto C, Marega M, Maluf De Carvalho JA, et al. Atividade física como fator de proteção para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica em homens Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. *einstein*. 2015;13(1):34-40. doi:10.1590/S1679-45082015AO2878
50. Kittichai Promrat David E Kleiner, Heather M Niemeier, Elizabeth Jackvony M, Kearns, Jack R Wands, Joseph Fava and RRW. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2010;51(1):121-129. doi:10.1002/hep.23276.Randomized

51. Angelico F, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Weight loss is associated with improved endothelial dysfunction via NOX2-generated oxidative stress down-regulation in patients with the metabolic syndrome. 2012:219-227.
doi:10.1007/s11739-011-0591-x