

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA NA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LIFESTYLE MODIFICATIONS FOR NONALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES, Rosângela Mathias¹

BARBOSA, Aurélio de Melo²

SUEN, Vivian Marques Miguel³

1. Médica (especialista em Clínica Médica, especializações lato sensu gastropediatria, regulação em sistema de saúde, nutrologia em andamento), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, rosangela.fernandes@goias.gov.br

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

3. Médica, doutora, professora da Divisão de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

RESUMO: *Tecnologia:* Intervenção de mudança no estilo de vida (dieta, exercícios). *Indicação:* doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). *Pergunta clínica:* Intervenções de mudança no estilo de vida, comparados a nenhum tratamento ou placebo, são eficazes no tratamento de DHGNA para modificar indicadores metabólicos, reduzir mortalidade e prevenir complicações relacionadas à esteatose hepática? *Métodos:* Foi feito levantamento bibliográfico na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. As revisões sistemáticas foram avaliadas com a ferramenta "AMSTAR 2 - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2". *Resultados:* Foram selecionadas 4 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. *Conclusão:* As evidências disponíveis não são suficientes para confirmar ou refutar que as modificações do estilo de vida têm efeitos benéficos de longo prazo sobre a DHGNA. Protocolos com dieta mediterrânea, jejum intermitente ou exercícios aeróbicos são benéficos para reduzir parâmetros metabólicos em pessoas com DHGNA.

Palavras-chave: Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Estilo de Vida Saudável. Revisão Sistemática.

ABSTRACT: *Technology:* Lifestyle change intervention (diet, exercise). *Indication:* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clinical question:* Are lifestyle change interventions, compared to no treatment or placebo, effective in NAFLD treatment to modify metabolic indicators, reduce mortality and prevent complications related to hepatic steatosis? *Methods:* A bibliographic survey was carried out in the PUBMED database, following predefined search strategies. Systematic reviews were evaluated using the tool "AMSTAR 2 - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2". *Results:* 4 systematic reviews that met the inclusion criteria were selected. *Conclusion:* The available evidence is not sufficient to confirm or refute that lifestyle modifications have long-term beneficial effects on NAFLD. Protocols such as a Mediterranean diet, intermittent fasting, or aerobic exercise are beneficial in reducing metabolic parameters in people with NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Healthy Lifestyle. Systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews" versão 2.

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EHGNA: esteato-hepatite gordurosa não-alcoólica.

ES: effect size ou tamanho de efeito.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

HR: Hazard ratio.

IMC: Índice de massa corporal.

MD: mean difference ou diferença média.

NOS: Newcastle-Ottawa Scale, escala de avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

RA: risco absoluto.

RD: risk difference ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluto (redução absoluta de risco).

RS: revisão(ões) sistemática(s).

TIAI: treinamento intervalado de alta intensidade.

WMD: weighted mean difference ou diferença de média ponderada.

INTRODUÇÃO

Contexto

Diretrizes estadunidenses¹ conceituam a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) como esteatose, com 5% ou mais de infiltração de gordura em exames de imagem ou histológicos, não associada ao etilismo, drogadição ou infecção viral, com exclusão de outros distúrbios do fígado, como doença hepática alcoólica, hepatite viral e doença de Wilson.²

A DHGNA e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) relacionam-se à pandemia de obesidade e diabetes, que são seus principais fatores de risco. Mais de 70% dos pacientes com cirrose compensada têm sobrepeso ou obesidade e esta leva a piores desfechos, visto que obesos com cirrose compensada enfrentam um risco quase 3 vezes maior de descompensação que as pessoas com peso ideal.^{2,3}

O custo anual dos cuidados dos problemas associados à obesidade é estimado em 147 bilhões de dólares nos Estados Unidos da América (EUA) e 21 bilhões de dólares na Austrália. A EHNA é a principal causa de cirrose, doença hepática descompensada, carcinoma hepatocelular e, provavelmente, de transplante de fígado nos EUA em 2020. Em pacientes com EHNA estabelecida, a sobrevida de 10 anos é estimada em 60 a 70%, aproximadamente.^{2,4}

Globalmente, em 2017, a cirrose hepática causou mais de 1,32 milhões de mortes [1,27; 1,45; IC95%] (em mulheres cerca de 440.000 óbitos [416.000; 518.000; IC95%], representando 33,3% do total, e em homens, 883.000 [838.000; 967.000; IC95%], 66,7%), em comparação com menos de 899.000 mortes [829.000; 948.000; IC95%] em 1990, um aumento aproximado de 49,5%, maior que o aumento proporcional da população mundial (44,4% nesse período). Globalmente, em 2017, as mortes devido à cirrose constituíram 2,4% [2,3; 2,6; IC95%] do total de óbitos em comparação com 1,9% [1,8; 2,0; IC95%], em 1990.⁵

A prevalência padronizada por idade de cirrose compensada e descompensada devido a EHNA aumentou mais do que para qualquer outra causa de cirrose (em 33,2% para cirrose

compensada e 54,8% para cirrose descompensada) durante o período de 1990 a 2017. O número de casos prevalentes mais do que dobrou para cirrose compensada devido à EHNA e quase triplicou para cirrose descompensada devido à EHNA.⁵

A EHNA causou quase 1,2 mortes [1,05; 1,3; IC95%] por cirrose para cada 100.000 habitantes em 1990, que aumentaram para cerca de 1,6 [1,4; 1,7; IC95%] em 2017, um aumento de 32% na mortalidade. Cerca de 57,6% (68.000) dessas mortes ocorreram em homens e 42,4% (50.000) ocorreram em mulheres, em 2017. Em nível regional, a proporção de mortes por EHNA foi maior nas regiões da América Latina, com a maior proporção na América Latina Tropical (22,6%) e na América Latina Andina (22,2%). A proporção mais baixa foi na região de alta renda da Ásia-Pacífico (4,7%). Em nível nacional, a proporção de mortes devido a EHNA foi maior no Equador (25,2%) e menor em Cingapura (2,7%).⁵

O excesso de nutrição e o estilo de vida sedentário estão associados ao espectro da DHGNA em animais e humanos. Portanto, nutrição saudável orientada e prática de atividade física servem como importante via terapêutica para prevenção e tratamento.^{6,7}

A composição da dieta tem um impacto importante na patogênese da DHGNA e diferentes macronutrientes da dieta influenciam as vias, mediadores e magnitude das mudanças induzidas pelo ganho de peso no conteúdo aumentado de triglicerídeos intra-hepáticos. O consumo excessivo de gordura e açúcares são os principais fatores de risco principais da doença metabólica humana. A gordura saturada e a frutose são os principais componentes da dieta que estimulam o acúmulo de lipídios hepáticos e a progressão para EHNA, enquanto a gordura insaturada, colina, antioxidantes e dietas ricas em proteínas parecem desempenhar um papel protetor.^{6,7}

A modificação do estilo de vida é o tratamento padrão, mas há poucas evidências de que melhore a fibrose hepática, o desfecho recomendado para estudos em EHNA.⁴

Os dados epidemiológicos sobre os fatores de risco dietéticos para DHGNA de estudos de base populacional são escassos. A maioria dos estudos em humanos são observacionais e retrospectivos, permitindo inferências limitadas sobre associações causais. A partir dos

estudos disponíveis, observou-se associações positivas claras de DHGNA com a ingestão de carne vermelha e processada. Níveis mais baixos de ácidos graxos poliinsaturados hepáticos também foram associados com DHGNA em um estudo transversal.⁷

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não existe PCDT do Ministério da Saúde para tratamento da DHGNA.

As diretrizes europeias de manejo da DHGNA recomendam dieta e atividade física como o melhor tratamento para a esteatose. Não recomendam qualquer tratamento farmacológico, visto que não existem drogas avaliadas em ECR fase III ou aprovados por reguladores.⁸

Diretrizes estadunidenses afirmam que o tratamento de DHGNA consiste em tratar a doença hepática e as comorbidades metabólicas associadas, como obesidade, dislipidemia, pré-diabetes e DM2. Os pacientes com DHGNA sem EHNA tem excelente prognóstico hepático. Tratamentos que visem melhorar a doença hepática devem se limitar aos casos de EHNA. Recomendam que a perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática, principalmente através de dieta hipocalórica associada ou não à prática de exercícios físicos, sendo necessária redução de 3-5% do peso corporal. Já redução maior que 10%, pode ser necessária para melhorar necroinflamação hepática. Um protocolo de atividade física sem dieta parece reduzir a esteatose, mas o efeito sobre aspectos histológicos hepáticos são desconhecidos.¹

Objetivo

Investigar os efeitos de protocolos de mudança de estilo de vida, com dieta e/ou exercícios, no tratamento da DEHNA.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Intervenções de mudança no estilo de vida, comparados a nenhum tratamento ou placebo, são eficazes no tratamento de DHGNA para modificar indicadores metabólicos, reduzir mortalidade e prevenir complicações relacionadas à esteatose hepática?

P: Pacientes com esteatose hepática

I: Mudança de estilo de vida

C: Intervenção não ativa(intervenção falsa, placebo)

O: Mortalidade, eventos adversos, qualidade de vida, cirrose, transplante de fígado, descompensação, mudança nos parâmetros metabólicos

S: Revisão sistemática (de ensaios clínicos e/ou de estudos observacionais) com meta-análise.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁹

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliaram os desfechos de eficácia e segurança da mudança de estilo de vida com dieta saudável e atividade física, no tratamento de DEHNA.

A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria ter sido publicada nos últimos dois anos (2019 a 2021) e cobrir o maior número de ECR. Na escolha das revisões sistemáticas, foi feita a tentativa de selecionar aquelas que incluíssem todos os estudos experimentais disponíveis na literatura. As revisões da Colaboração Cochrane tinham preferência na escolha, pela qualidade metodológica.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e *Cochrane Library* em 4 de agosto de 2021, conforme o quadro 1.

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 55 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 8 publicações. Estas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 4 RS¹⁰⁻¹³ para compor a revisão rápida, pois atendiam aos critérios de

inclusão.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

| Estratégia na base PUBMED | Resultados |
|---|------------|
| ("life style"[MeSH Terms] OR ("life"[All Fields] AND "style"[All Fields]) OR "life style"[All Fields] OR "lifestyle"[All Fields] OR "lifestyles"[All Fields] OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields])) AND ("non alcoholic fatty liver disease"[MeSH Terms] OR ("non alcoholic"[All Fields] AND "fatty"[All Fields] AND "liver"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "non alcoholic fatty liver disease"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "alcoholic"[All Fields] AND "fatty"[All Fields] AND "liver"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "non alcoholic fatty liver disease"[All Fields]) AND "systematic"[Filter] | 55 |

Fonte: os próprios autores.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2¹⁴, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

| | |
|-------------------|---|
| Estudo | Buzzetti <i>et al.</i>¹¹ |
| Objetivo | Avaliar os benefícios e danos, comparadamente, de diferentes intervenções no estilo de vida no tratamento da DHGNA |
| Métodos | RS de 59 ECR (n= 3631 participantes) na síntese qualitativa e 28 ECR na meta-análise, evidências avaliadas através do sistema GRADE, com análise do risco de viés através do RoB da Cochrane. |
| Conclusões | Protocolos terapêuticos de aconselhamento nutricional e exercícios físicos não promoveram diminuição estatística significativa da mortalidade num período de 24 meses. Em intervenção com acompanhamento de 2-24 meses, desfechos importantes, como mortes, eram raros e não houve complicações relacionadas ao fígado, como cirrose hepática descompensada, transplante de fígado, câncer hepático ou mortes devido a hepatopatias. |
| Limitações | Os dados provêm de ECR com curto período de acompanhamento (2 a 24 meses) dos participantes e tamanho amostral pequeno, o que gerou evidências de incerteza considerável sobre o efeito das intervenções em qualquer um dos resultados de desfechos clínicos. Futuros estudos experimentais devem ter melhor planejamento, com grande tamanho amostral e período de acompanhamento de 10 anos, visto que as complicações relacionadas ao fígado se desenvolvem ao longo de 8 a 28 anos. |
| Evidência | RS de alta confiabilidade (conforme AMSTAR-2 ⁸) |

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

| | |
|-------------------|--|
| Estudo | Yin <i>et al.</i>¹² |
| Objetivo | Estimar os efeitos do jejum intermitente em adultos com DHGNA. |
| Métodos | RS e meta-análise de 6 ECR (n= 417 participantes no grupo intervenção, n= 278 no grupo controle, n= 695 no total), avaliados através do RoB da Cochrane. |
| Conclusões | O jejum intermitente, comparado ao controle, promove diminuição estatística significativa de peso corporal, IMC, das enzimas TGP/ALT e TGO/AST. Todavia, não apresenta diferença significativa do controle na circunferência da cintura, glicemia de jejum, modelo homeostático de avaliação da resistência insulínica – HOMA-IR, insulina de jejum, valores de rigidez hepática mensurados por elastografia ultrassonográfica, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL. |
| Limitações | Número pequeno de ECR e tamanho amostral limitado podem ter afetado os resultados. Quatro estudos eram de jejum religioso e apenas dois eram, de fato, ECR, o que é razão importante para a heterogeneidade. |
| Evidência | RS de confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2 ⁸) |

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

| | |
|-------------------|---|
| Estudo | Akhlaghi <i>et al.</i>¹³ |
| Objetivo | Avaliar a associação entre dieta mediterrânea e esteatose hepática em pacientes com DHGNA. |
| Métodos | RS e meta-análise de 6 ECR (n= 272 participantes, sendo 179 do sexo masculino e 93, feminino), avaliados através do RoB da Cochrane, e 7 estudos observacionais (n= 16.823, sendo 7.732 homens e 9.091 mulheres), avaliados através da NOS. |
| Conclusões | <p>Na meta-análise dos estudos observacionais, houve associação inversa entre dieta mediterrânea e DHGNA.</p> <p>Os efeitos combinados de 4 ECR não mostraram um efeito significativo da dieta mediterrânea sobre a esteatose hepática, mas, na análise de subgrupo, os estudos avaliaram por espectroscopia de ressonância magnética revelaram eficácia da dieta mediterrânea na esteatose hepática, já por método de ultrassom, não.</p> <p>A dieta mediterrânea obteve efeito de redução estatística significativa no IMC, massa corporal, triglicerídeos plasmáticos e modelo homeostático de avaliação da resistência insulínica (HOMA-IR), mas sem efeito significativo na circunferência da cintura, frações de colesterol, glicose de jejum, insulina de jejum, AST/TGO, ALT/TGP e GGT.</p> |
| Limitações | <p>Havia vários fatores de confusão na análise de estudos observacionais. Os estudos (inclusive experimentais) usaram diferentes métodos para diagnóstico ou estimativa da gravidade da DHGNA ou recrutaram pacientes com vários níveis de esteatose hepática, e essas diferenças também podem ter comprometido a homogeneidade dos achados.</p> <p>Heterogeneidade também foi observada na intervenção dietética: houve diferença entre os ensaios clínicos randomizados na definição de dieta mediterrânea, estratégia de dieta no grupo intervenção (por exemplo, com ou sem restrição calórica), estratégia de dieta no grupo de controle (por exemplo, dieta pobre em gordura ou regular) e períodos de intervenção.</p> |
| Evidência | RS de confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2 ⁸) |

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

| | |
|-------------------|---|
| Estudo | Xiong et al.¹⁰ |
| Objetivo | Avaliar a eficácia de exercícios na DHGNA. |
| Métodos | RS com meta-análise de 18 ECR (n= 1250 participantes), com ROB predominantemente moderado ou alto, sendo que avaliaram TIAI (2 ECR), exercício aeróbico (15 ECR) e exercício aeróbico combinado a treinamento com carga (1 ECR), comparadas a controle de sedentários em um período de acompanhamento mínimo de 8 semanas. |
| Conclusões | Exercícios aeróbicos podem melhorar significativamente 7 indicadores metabólicos: triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, ALT/TGP, AST/TGO e IMC. Não melhora a GGT. Exercícios aeróbicos combinados a treinamento com carga obtêm melhora estatística significativa em triglicerídeos, exercícios com carga podem reduzir significativamente os níveis de triglicerídeos e AST/TGO, TIAI pode melhorar significativamente o nível de ALT/TGP. Porém esses métodos de treinamento não melhoraram os outros parâmetros nos ECR. |
| Limitações | Alguns estudos incluídos não descreveram claramente a intensidade dos exercícios, por isso, não foi possível a análise de subgrupo por intensidade. Há possibilidade de não inclusão (perda) de estudos válidos e não publicados. A avaliação do grau de gordura hepática por métodos apropriados não foi uma medida utilizada nos estudos. |
| Evidência | RS de confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2 ⁸) |

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Revisão sistemática | Item do AMSTAR-2 | | | | | | | | | | | | | | | | Confiabilidade |
|-------------------------------|------------------|---|---|----|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| Buzzetti et al. ¹¹ | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Yin et al. ¹² | S | N | S | S | S | S | N | SP | S | N | S | N | N | S | S | S | Muito baixa |
| Akhlaghi et al. ¹³ | S | N | S | SP | S | N | N | SP | S | N | S | N | N | N | S | S | Muito baixa |
| Xiong et al. ¹⁰ | S | N | S | SP | S | S | N | S | S | N | S | N | N | S | S | S | Muito baixa |

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Foram analisadas quatro revisões sistemáticas com meta-análise, contudo, informações sobre efeitos de longo prazo foram descritas em uma RS¹¹ apenas, produzida pela Colaboração Cochrane.

O estudo de Buzzetti *et al.*¹¹ é uma RS de alta confiabilidade, conforme avaliação do AMSTAR-2¹⁴, que incluiu 59 ECR (n= 3631 participantes) na síntese qualitativa e 28 ECR na meta-análise, cujo risco de viés de *performance* foi considerado alto, para a maioria dos estudos, devido à falta de cegamento dos participantes (avaliado pela ferramenta Cochrane RoB – *risk of bias*). Tinha a intenção de elaborar meta-análise de rede para as variáveis de interesse. Avaliou os efeitos de benefícios e malefícios de diferentes intervenções no estilo de vida para tratamento da DHGNA.¹¹

A RS¹¹ da relata que:

- uma intervenção de aconselhamento dietético e de exercícios físicos não promoveu redução estatisticamente significativa da mortalidade em um período de acompanhamento de 24 meses (controle de nenhuma intervenção ativa, RA= 23%; grupo intervenção, RA= 14% [2; 92] IC95; RD= 9% [-21; +69] IC95%; HR= 0,63 [0,07; 4,06] IC95%; GRADE: muito baixa certeza da evidência; 1 ECR, n= 265);
- durante um período de acompanhamento de 2 a 24 meses, resultados clinicamente importantes, como mortes, eram raros e nenhum dos participantes desenvolveu complicações relacionadas ao fígado, como cirrose hepática descompensada, transplante de fígado, câncer hepático ou mortes devido a hepatopatias. Entretanto, isso ocorreu porque os participantes dos ECR foram acompanhados por um período de tempo muito curto, e o tamanho amostral era pequeno, o que gerou evidências de incerteza considerável sobre o efeito das intervenções em qualquer um dos resultados clínicos. Futuros ECR bem planejados são necessários, com grande tamanho amostral e período de acompanhamento de, pelo menos, 5-10 anos, visto que as complicações relacionadas ao fígado se desenvolvem ao longo de 8 a 28 anos.

O estudo de Yin *et al.*¹² é uma RS de confiabilidade muito baixa, conforme avaliação do AMSTAR-2¹⁴, que incluiu 6 ECR (n= 417 participantes no grupo intervenção e n= 278 no controle, total n= 695) com risco alto de viés. Fez meta-análise para as variáveis de interesse. Comparava jejum intermitente com controle (nenhuma intervenção nutricional ou diferente tipo de intervenção) em pacientes com DHGNA.¹²

Conforme as meta-análises,¹² em período de curto prazo de acompanhamento (30 dias a 12 semanas) e comparado ao controle, o jejum intermitente:

- promove redução estatisticamente significativa de massa corporal (MD= -2,45 kg [-3,98; -0,91] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 525), de IMC (MD= -0,50 kg/m² [-0,93; -0,07] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 680), da enzima TGP/ALT (MD= -10,54 U/L [-14,01; -7,08] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 194), da enzima TGO/AST (MD= -11,31 U/L [-14,30; -8,32] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 194);
- não promove redução estatisticamente significativa na circunferência da cintura (MD= -0,36 cm [-1,46; +0,75] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 426), na glicemia de jejum (MD= -0,04 mg/dl [-2,69; +2,78] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 465), no modelo homeostático de avaliação da resistência insulínica – HOMA-IR (MD= -0,39 [-1,08; +0,31] IC95%; $i^2= 85,8\%$; n= 238), na insulina de jejum (MD= -2,14 mg/dL [-6,44; +2,15] IC95%; $i^2= 93,6\%$; n= 238), nos valores de rigidez hepática mensurados por elastografia ultrassonográfica (MD= -0,05 kPa [-0,76; +0,86] IC95%; $i^2= 93,6\%$; n= 343), triglicérides (MD= -14,54 mg/dl [-34,85; +5,76] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 466), colesterol total (MD= -6,47 mg/dl [-19,04; +6,09] IC95%; $i^2= 36,7\%$; n= 466), colesterol HDL (MD= -0,00 mg/dl [-0,10; +0,09] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 466), colesterol LDL (MD= 0,12 mg/dl [-6,21; +6,46] IC95%; $i^2= 0,0\%$; n= 466).

O estudo¹² conclui que, em curto prazo, o jejum intermitente é benéfico para o controle do peso e melhora das enzimas hepáticas, mas a sua viabilidade e segurança a longo prazo deve ser avaliada em ECR adicionais. Não foi demonstrada melhora da fibrose hepática ou controle específico da esteatose hepática.

O estudo de Xiong *et al.*¹⁰ é uma RS de muito baixa confiabilidade, conforme avaliação do AMSTAR-2¹⁴, que fez meta-análise de 18 ECR (n= 1250 participantes), com ROB de

moderado a alto para a maioria, sendo que 2 estudos avaliaram TIAI, 15 investigaram exercício aeróbico, 1 ECR avaliou exercício aeróbico combinado a treinamento com carga e 2 avaliaram o exercício de treinamento com carga. Essas intervenções foram comparadas a controle de nenhum exercício praticado (sedentarismo) em um período de acompanhamento mínimo de 8 semanas, em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.¹⁰

Segundo a RS¹⁰, comparados ao controle, esses métodos de exercício tiveram efeitos diferentes sobre oito índices da doença hepática gordurosa não alcoólica, fornecendo alguma referência para o estabelecimento da prescrição de exercícios para os pacientes:

- os exercícios aeróbicos podem melhorar significativamente os indicadores metabólicos: triglicerídeos (WMD= -0,53 [-0,68; -0,39] IC95%, $i^2= 38\%$), colesterol total (WMD = -0,39 [-0,55; -0,23] IC95%, $i^2= 47\%$), LDL (WMD= -0,47, IC 95%: [-0,68; -0,26] IC95%, $i^2= 87\%$), HDL [WMD= 0,12 [0,05; 0,18] IC95%, $i^2= 70\%$), ALT/TGP (WMD= -6,14 [-10,99; -1,29] IC95%, $i^2= 84\%$), AST/TGO (WMD = -5,73 [-9,08; -2,38] IC95%, $i^2= 88\%$) e IMC (WMD= -0,85 [-1,19; -0,51] IC95%, $i^2= 0\%$), mas não na GGT;
- exercícios aeróbicos combinados a treinamento com carga (1 ECR, n=12 participantes) obtêm melhora estatística significativa em triglicerídeos (WMD= -0,80 [-1,55; -0,05] IC95%), sem melhora significativa nos outros índices;
- exercícios com carga podem reduzir significativamente os níveis de triglicerídeos (WMD= -0,56 [-0,85; -0,28] IC95%; $i^2= 0\%$) e AST/TGO (WMD = -2,58 [-4,79; -0,36] IC95%, $i^2= 0\%$), mas não os outros parâmetros;
- TIAI pode melhorar significativamente o nível de ALT/TGP (WMD= -6,20 [-9,34; -3,06] IC95%), mas não os outros indicadores metabólicos.

A RS com meta-análise de Akhlaghi *et al.*¹³ tem muito baixa confiabilidade, conforme avaliação do AMSTAR-2¹⁴, e incluiu 6 ECR (n= 272 participantes, sendo 179 do sexo masculino e 93, feminino), com alto risco de vies devido ao não mascaramento, e 7 estudos observacionais (n= 16.823, sendo 7.732 homens e 9.091 mulheres), com alta qualidade na escala NOS, que comparavam dieta mediterrânea com controle (nenhuma intervenção

nutricional ou diferente tipo de intervenção) em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.¹³

Conforme o estudo, houve uma associação inversa entre dieta mediterrânea e DHGNA (ES = 0,95 [0,90; 1,00] IC95%; p= 0,05) nos estudos observacionais. Apenas 4 ECR testaram o efeito da dieta mediterrânea na esteatose hepática, mas o método de avaliação não era idêntico: 2 ECR usaram ultrassom hepático e outros 2, usaram espectroscopia de ressonância magnética. Os efeitos combinados da dieta mediterrânea não mostraram um efeito significativo (ES = -0,57 [-1,36; 0,23] IC95%; p= 0,16; 4 ECR), mas na análise de subgrupo, estudos que examinaram a esteatose hepática por espectroscopia de ressonância magnética revelaram eficácia da dieta mediterrânea na esteatose hepática (ES= -4,22 [-6,89; -1,55] IC95%; p<0,002; 2 ECR), mas os ensaios que usaram ultrassom mostraram uma tendência de significância (ES= -0,33 [-0,69; 0,04] IC95%; p= 0,08; 2 ECR).¹³

A dieta mediterrânea também mostrou um efeito decrescente significativo no IMC (ES= -1,23 kg/m² [-2,38; -0,09] IC95%; p= 0,034; 5 ECR), massa corporal (ES= -4,13 kg [-8,06; -0,20] IC95%; p= 0,039; 5 ECR), triglicerídeos plasmáticos (ES= -33,01 mg/dL [-52,84; -13,18] IC95%; p=0,001; 5 ECR) e modelo homeostático de avaliação da resistência insulínica – HOMA-IR (ES= -0,94 [-1,29; -0,58] IC95%; 5 ECR), mas nenhum efeito significativo foi observado na circunferência da cintura, frações de colesterol, glicose de jejum, insulina de jejum, AST/TGO, ALT/TGP e GGT.¹³

Segundo Akhlaghi *et al.*¹³, os dados disponíveis de estudos observacionais e clínicos indicaram uma tendência da dieta mediterrânea como fator de proteção para a esteatose hepática, visto que há melhora nos fatores de risco mais importantes de doença hepática gordurosa não alcoólica (IMC, triglicerídeos séricos e resistência à insulina).

Saeed *et al.*⁶ confirma os achados das RS incluídas nesta revisão: 3 de 5 estudos encontraram melhora estatisticamente significativa da esteatose hepática com intervenção de dieta mediterrânea; um estudo com dieta *low-carb* obteve redução significativa na pontuação de escala de esteatose hepática.

Reddy et al.¹⁵ encontrou evidências que intervenções dietéticas podem reduzir os níveis de citocinas inflamatórias circulantes e aumentar a concentração sérica de adiponectina. Se as intervenções são associadas à suplementação nutracêutica ou farmacológica, há benefícios adicionais.

Gosal et al.¹⁶ afirma que o azeite de oliva e gorduras monoinsaturadas, presentes na dieta mediterrânea parecem exercer um papel importante na prevenção de desfechos ruins da DHGNA, visto seus efeitos sobre os mecanismos relacionados à inflamação e anticancerígenos. Ainda, as gorduras poliinsaturadas das castanhas e sementes previnem a adipogênese hepática.

Segundo a RS de Hydes et al.⁷, os estudos incluídos relatam uma associação entre esteatose hepática e a ingestão aumentada de gordura saturada e de açúcar simples. Os dados sugerem que a gordura saturada pode levar ao aumento do conteúdo de gordura hepática, mesmo no contexto de uma dieta isocalórica.

Estudos e metanálises de terapia farmacológica usando glitazonas ou vitamina E, como terapia adjuvante, indicam que há reversão da esteatose hepática e melhora da fibrose. Esses medicamentos são recomendados para pacientes com doença avançada que falham na modificação do estilo de vida.⁴

A perda de peso pode ser um tratamento eficaz para a EHNA. Em um ensaio clínico de 12 meses de intervenções no estilo de vida, a fibrose melhorou ou estabilizou em pacientes com EHNA que perderam pelo menos 5% do peso corporal total. Apesar de que a dieta e os exercícios podem melhorar os resultados em pacientes com EHNA, a manutenção da perda de peso a longo prazo é difícil de ser mantida. Em um estudo de modificação no estilo de vida em pacientes com EHNA, apenas 50% alcançaram 7% de perda de peso corporal total após 1 ano.³

Apesar das evidências limitadas, a estratégia de modificação do estilo de vida, com mudança nos hábitos alimentares e prática de exercícios físicos de alta intensidade, ainda deve ser a terapia padrão inicial para tratamento da DGHNA.

CONCLUSÃO

As meta-análises de três revisões sistemáticas, incluídas neste estudo, sugerem que a dieta mediterrânea, jejum intermitente e exercícios aeróbicos são benéficos para reduzir parâmetros metabólicos (IMC, peso corporal, triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, ALT/TGP, AST/TGO, GGT etc.), com potencial para controle da síndrome metabólica associada à DHGNA. Os efeitos sobre a esteatose hepática não foram significativos para jejum intermitente e não foram relatados para protocolos de treinamento físico. A dieta mediterrânea parece reduzir a esteatose hepática avaliada por ressonância magnética, mas não quando avaliada por ultrassom. Essas revisões sistemáticas são de muito baixa confiabilidade e os dados provêm de ensaios clínicos de moderado a alto risco de viés.

A única RS de alta confiabilidade sugere que há incertezas sobre os efeitos das intervenções de modificação do estilo de vida sobre a mortalidade e outros desfechos desfavoráveis (cirrose hepática descompensada, transplante de fígado, câncer hepático ou mortes devido a hepatopatias), visto que o período de seguimento nos estudos era curto, 2 anos no máximo, avaliando consequências que levam de 8 a 20 anos para ocorrerem.

As evidências disponíveis não são suficientes para confirmar ou refutar que as modificações do estilo de vida têm efeitos benéficos de longo prazo sobre a doença hepática gordurosa não-alcoólica.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Rosângela não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Vivian não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
2. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017–25.
3. Klebanoff MJ, Corey KE, Samur S, Choi JG, Kaplan LM, Chhatwal J, et al. Cost-effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e190047.
4. Mahady SE, Wong G, Craig JC, George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: A cost utility analysis. *Hepatology*. 2012;56(6):2172–9.
5. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. março de 2020;5(3):245–66.
6. Saeed N, Nadeau B, Shannon C, Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. dezembro de 2019;11(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950283/>
7. Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr*. fevereiro de 2021;8:640557.
8. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 1º de junho de 2016;64(6):1388–402.
9. Silva MT, da Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. junho de 2018;18(1):51.
10. Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of Different Exercise Methods on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. março de 2021;18(6):1–18.
11. Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, Chase TJG, et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. junho de 2021;2021(6). Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013156.pub2>

12. Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* julho de 2021;8:709683.
13. Akhlaghi M, Ghasemi-Nasab M, Riasatian M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations. *J Diabetes Metab Disord.* junho de 2020;19(1):575.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:4008.
15. Reddy AJ, George ES, Roberts SK, Tierney AC. Effect of dietary intervention, with or without co-interventions, on inflammatory markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic literature review. *Nutr Rev.* novembro de 2019;77(11):765–86.
16. Gosal H, Kaur H, Ngassa HC, Elmenawi KA, Anil V, Mohammed L. The Significance of the Mediterranean Diet in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus [Internet].* junho de 2021;13(6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275052/>