

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**DIETA COM REDUÇÃO DE CARBOIDRATOS PARA O TRATAMENTO DA
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

MÁRCIA MIRELLY DOS SANTOS SILVA

MACEIÓ-2016

MÁRCIA MIRELLY DOS SANTOS SILVA

**DIETA COM REDUÇÃO DE CARBOIDRATOS PARA O TRATAMENTO DA
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao programa de Pós Graduação em
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Mestre em
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Nassib Bezerra
Coorientador: Prof(a). Dr(a)
Terezinha da Rocha Ataíde

MACEIÓ-2016

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central

Bibliotecária Responsável: Valter dos Santos Andrade

S586d Silva, Márcia Mirelly dos Santos.
Dieta com redução de carboidratos para o tratamento da doença
hepática gordurosa não alcoólica / Márcia Mirelly dos Santos Silva. –
2016.
53 f. : il.

Orientador: Nassib Bezerra Bueno.
Coorientadora: Terezinha da Rocha Ataíde.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de
Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em
Nutrição. Maceió, 2016.

Inclui bibliografia.
Apêndice: f. 45-49.

1. Fígado gorduroso. 2. Dieta – Redução de carboidratos. 3. Metanálise.
I. Título.

CDU: 612.39:616.36

Dedico a Deus, a maior certeza nos momentos de dúvida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, inquestionavelmente a base de todo ser humano, também as amigas nutricionistas Fernanda Brito e Thássia Casado pelo apoio nos momentos de angústia e aflição. Um trabalho que me deu amadurecimento pessoal e profissional, marcante, árduo e bastante intenso.

Também deixo meu agradecimento para ela, uma verdadeira lady, que me trouxe muitos ensinamentos, minha querida professora doutora Terezinha Ataíde e ao Nassib Bueno, indiscutivelmente excelente no que faz, o melhor orientador, um verdadeiro autodidata, paciente e sempre disposto a ouvir. Muito obrigada!

RESUMO GERAL

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica muitas vezes assintomática, causada pelo acúmulo de gordura no fígado, ultrapassando cerca de 5% a 10% do peso do órgão, sem relação com uso abusivo de álcool. Estima-se que em países desenvolvidos a prevalência varie entre 1% a 30% dos adultos. No Brasil, ainda não se sabe qual é a real prevalência da doença. A DHGNA está associada com doenças crônicas como obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e resistência à insulina; esta última aparece em cerca de 75% dos indivíduos portadores desta enfermidade. Embora não se saiba exatamente qual é o mecanismo desencadeador da doença, a proposta aceita é a teoria dos “dois *hits*”, ou seja, acredita-se que o surgimento e o agravamento da doença ocorram em dois momentos. O primeiro “*hit*” seria o acúmulo de gordura no parênquima hepático e o segundo “*hit*” constituiria as agressões causadas por lipopolissacarídeos, vírus ou álcool, que levam ao estresse oxidativo, degradação oxidativa de lipídios e liberação de citocinas inflamatórias, que causam lesão celular, inflamação e fibrose. Esta dissertação está dividida em duas partes: a primeira é um capítulo de revisão narrativa, intitulado: Doença hepática gordurosa não alcoólica: etiologia, progressão, diagnóstico e tratamento, que trata dos principais achados da DHGNA, nos aspectos apresentados. A segunda parte é um artigo original de revisão sistemática com metanálise de cinco ensaios clínicos aleatórios, cujo objetivo foi o de avaliar os efeitos de uma dieta reduzida em carboidratos sobre os níveis sanguíneos das enzimas hepáticas ALT e AST, como desfecho primário, de indivíduos com DHGNA, quando comparados àqueles submetidos à uma dieta sem redução de carboidratos. Nos desfechos secundários, foi investigada melhora do peso corporal, perfil lipídico sérico (colesterol total, triglicerídeos, HDL-c) e glicemia. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle para todas as variáveis analisadas. Embora perceba-se a necessidade de estudos que envolvam dietas mais restritivas, portanto, com maior probabilidade de induzir efeitos benéficos mais robustos e evidenciar melhora plasmática de aminotransferases, no contexto da DHGNA, a metanálise aqui realizada mostrou que não existem evidências disponíveis que apontem um efeito benéfico de dietas reduzidas em carboidratos no tratamento da doença, tomando-se como referência os níveis séricos das aminotransferases.

Palavras-chave: Fígado gorduroso. Redução de carboidratos. Aminotransferases. Metanálise.

GENERAL ABSTRACT

The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical condition often asymptomatic, caused by fat accumulation in the liver, exceeding about 5% to 10% of body weight, unrelated to alcohol abuse. It is estimated that in developed countries the prevalence varies from 1% to 30% of adults. In Brazil, it is not known what the actual prevalence of the disease. NAFLD is associated with chronic diseases such as obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance; the latter appears in about 75% of individuals with this disease. Although it is not known exactly what the triggering mechanism of the disease, the accepted theory is the "two-hit", ie, it is believed that the onset and aggravation of the disease occurs in two stages. The first "hit" would be the accumulation of fat in the liver parenchyma and the second "hit" would constitute aggression caused by lipopolysaccharide, viruses or alcohol, which leads to oxidative stress, oxidative degradation of lipids and release of inflammatory cytokines, which cause cell damage, inflammation and fibrosis. This thesis is divided into two parts: the first is a chapter of narrative review, entitled: non-alcoholic fatty liver disease: etiology, progression, diagnosis and treatment, which addresses the main findings of NAFLD in our way. The second part is an original article of a systematic review and meta-analysis of five randomized clinical trials, whose objective was to evaluate the effects of a diet low in carbohydrates on blood levels of liver enzymes ALT and AST, as the primary outcome of individuals with NAFLD compared to those submitted to a diet without reducing carbohydrates. In the secondary outcomes was investigated improvement of body weight, serum lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-C) and glucose. The results showed no significant differences between the intervention and control groups for all variables. Although realize the need of studies involving more restrictive diets, therefore, most likely to induce more robust benefits and evidence plasma improvement of aminotransferases in the context of NAFLD, the meta-analysis carried out here showed that there is no evidence available to suggest one beneficial effect of diets low in carbohydrates in treating the disease, taking as reference serum aminotransferase levels.

Keywords: Fatty liver. Carbohydrate reduction. Aminotransferases. Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo de Revisão: Da etiologia ao tratamento

Figura 1	Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).....	17
Figura 2	Pirâmide alimentar para dieta mediterrânea.....	20

Artigo de Resultados: Dieta com redução de carboidratos para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. Metanálise de ensaios clínicos aleatórios.

Figura 1	Fluxograma de seleção dos artigos.....	30
Figura 2	Resultado da análise de ALT dos indivíduos.....	32
Figura 3	Resultado da análise de AST dos indivíduos.....	32
Figura 4	Resultado da análise de peso corporal dos indivíduos.....	33
Figura 5	Resultado da análise de triglicerídeos dos indivíduos.....	33
Figura 6	Resultado da análise de colesterol total dos indivíduos.....	33
Figura 7	Resultado da análise de HDL-c dos indivíduos.....	34
Figura 8	Resultado da análise de glicemia dos indivíduos.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fatores etiológicos da DHGNA.....	16
Quadro 2	Definições das formas evolutivas da DHGNA.....	17
Quadro 3	Métodos de imagem para o diagnóstico da DHGNA.....	18

LISTA DE TABELAS

Artigo de Resultados

Tabela 1	Características das populações nos estudos incluídos.....	30
Tabela 2	Risco de viés.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AG – Ácido graxo

ALT - Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

CH - Cirrose hepática

CHC - Carcinoma hepatocelular

CHO – Carboidratos

CoA – Coenzima A

DCV - Doenças cardiovasculares

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

DPM – Diferença ponderada entre médias

EH – Esteatose hepática

EHNA - Esteato-hepatite não alcoólica

GGT – Gamaglutamiltransferase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDLc – Lipoproteína de alta densidade colesterol (*High density lipoprotein cholesterol*)

IMC – Índice de massa corporal

RI - Resistência à insulina

RM – Ressonância magnética

SM - Síndrome metabólica

TC – Tomografia computadorizada

US – Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica: da etiologia ao tratamento.....	14
2.2 Etiologia e progressão.....	15
2.3 Diagnóstico.....	17
2.4 Tratamento.....	18
2.5 Atividade física.....	22
2.6 Considerações finais.....	23
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	24
3.1 Introdução.....	26
4. Métodos.....	27
4.1 Estratégia de busca.....	27
4.2 Extração dos dados.....	28
4.3 Risco de viés.....	29
4.4 Análise dos dados.....	29
5 Resultados.....	29
5.1 Estudos incluídos.....	29
5.1.2 Avaliação do risco de viés.....	31
5.1.3 Análise dos dados.....	32
6 Discussão.....	34
7 Considerações finais.....	35
Referências.....	38
Apêndices.....	41
Apêndice A.....	41
Apêndice B.....	42
Apêndice C.....	43
Apêndice D.....	44
Referências gerais.....	45

1 INTRODUÇÃO GERAL

Considerada a forma mais comum de doença hepática entre adultos e crianças, a prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) vem aumentando ao longo dos anos, paralelamente com a obesidade e a diabetes. Caracterizada por acúmulo de lipídios nas células do parênquima hepático, os hepatócitos, a DHGNA pode acarretar alterações nas enzimas hepáticas e evoluir para esteato-hepatite não alcoólica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Embora não se saiba a etiologia da doença, fatores ambientais e genéticos podem explicar seu surgimento (KONTOGIANNI et al., 2014; THOMA, DAY e TRENELL, 2012).

Devido à facilidade de progressão, várias são as formas evolutivas da doença. A esteatose hepática é caracterizada pelo acúmulo de gordura superior a 5% do peso do fígado, sem processo inflamatório (CHALASANI et al., 2012). A esteato-hepatite não alcoólica, por sua vez, é considerada uma forma clínica mais preocupante, com processo inflamatório instalado, com ou sem fibrose (VUPPALANCHI e CHALASANI, 2009). A cirrose hepática apresenta, além de fibrose, nódulos que alteram a fisiologia do órgão; e, o carcinoma hepatocelular, considerado o estágio final da doença (MAHESHWARI e THULUVATH, 2006; HASHIMOTO e TOKUSHIGE, 2013).

Não há consenso na literatura quanto a melhor forma de tratamento da DHGNA, todavia, várias abordagens terapêuticas têm sido empregadas; o uso de substâncias hipoglicemiantes, antioxidantes, como o resveratrol e a vitamina E, dieta mediterrânea e dietas com restrição ou redução de carboidratos estão entre algumas delas (MILIC et al., 2015). Existem evidências de que dieta reduzida em carboidratos (CHO) pode ser eficaz para o tratamento da DHGNA, atuando na melhora da resistência à insulina presente nos indivíduos acometidos pela doença (TENDER et al., 2007; KANI et al., 2014).

Dietas ricas em CHO podem ser uma ameaça para o fígado, uma vez que estes compostos são rapidamente transformados em ácidos graxos (AG), através do processo de lipogênese; o fígado armazena ácidos graxos excedentes. Tais dietas aumentam a captação de AG pelo órgão, podendo levar à resistência à insulina e à hiperglicemia (POLACOW e JUNIOR, 2007). No estado pós-prandial, a síntese *de novo* de AG depende da disponibilidade de CHO provenientes da dieta, para gerar o precursor acetil coenzima-A (SUNDARAM e YAO, 2010). O excesso de AG permite que o organismo produza triglicerídeos. O aumento na glicemia devido a uma dieta rica em carboidratos estimula a liberação de insulina, que ativa enzimas glicolíticas e lipogênicas, facilitando

o acúmulo de gordura no fígado (SUNDARAM e YAO, 2010). Este acúmulo provoca lesão nas células hepáticas e aumento nos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas, as aminotransferases. Estas enzimas, embora não sejam consideradas boas ferramentas para o diagnóstico, dão indícios da presença da DHGNA (DAS e BALAKRISHNAN, 2011).

A presente dissertação, uma contribuição para o tema ora abordado, é composta de duas partes: a primeira consta de um capítulo de revisão com os principais achados da DHGNA, intitulado: *Doença hepática gordurosa não alcoólica: da etiologia ao tratamento*. A segunda parte é uma metanálise de ensaios clínicos aleatórios, que avaliou o efeito de dietas com redução de CHO nos níveis sanguíneos de aminotransferases, em indivíduos com DHGNA. Ao todo, cinco ensaios clínicos aleatórios foram incluídos na análise. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle nas variáveis analisadas. Isto pode ser explicado pela heterogeneidade elevada entre os estudos e pelo baixo poder estatístico da análise. Acredita-se, também, que dietas mais restritivas que as estudadas possam ser mais eficazes na redução dos níveis destas enzimas. No entanto, no momento, não existem evidências suficientes para recomendar a redução dietética de CHO no contexto da DHGNA.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica: da etiologia ao tratamento

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica de fácil evolução, que geralmente manifesta-se de forma silenciosa, causada pelo excesso de gordura no fígado, ultrapassando 5 a 10% do peso do órgão. Ocorre uma deposição lipídica nas células do parênquima hepático, os hepatócitos, podendo ocasionar alterações nas enzimas hepáticas. Este acúmulo não se relaciona com o uso abusivo de álcool, mas sim com fatores genéticos e ambientais, que podem explicar a etiologia da doença (KONTOGIANNI et al., 2014; THOMA, DAY e TRENELL, 2012).

Globalmente, a DHGNA é a forma mais comum de doença hepática crônica entre adultos e crianças. Embora ainda não se saiba qual é a sua real prevalência no mundo, na população asiática, a prevalência da doença, no ano de 2007, variou entre 5% e 40% (AMARAPURKAR et al., 2007). Na China, a prevalência da DHGNA foi aproximadamente 15% (FAN e FARRELL, 2009).

Na Espanha, em 2010, a prevalência estimada na população geral foi de 25,8%, sendo 33,4% em homens e 20,3% em mulheres, com maior associação com idade, sexo, síndrome metabólica (SM), resistência à insulina (RI) e níveis de alanina aminotransferase (ALT) (CABALLERÍA et al., 2010). Em mulheres espanholas obesas graves, com índice de massa corporal (IMC) acima de 35kg/m², submetidas à cirurgia bariátrica, mais de 89% das pacientes apresentaram DHGNA (CHALASANI et al., 2012; DÍEZ-RODRÍGUEZ et al., 2014). No estudo de Díez-Rodríguez et al. (2014), cerca de metade destas mulheres portadoras de obesidade grave e diagnosticadas com DHGNA (50,4%), preencheram também os critérios para SM. Segundo Wilkins et al. (2013), a maioria dos indivíduos com acúmulo de gordura hepática, mais de 90% deles, apresenta alguma característica da SM; a RI surge em, aproximadamente, 75% desses indivíduos.

A prevalência da DHGNA em crianças tem aumentado, devido ao aumento da obesidade infantil, tornando-se um problema de saúde mundial. No ano de 2006, foi realizada uma revisão retrospectiva de 742 casos de indivíduos entre 2 e 19 anos, cuja prevalência de gordura no fígado foi de 13%; a presença de esteatose macrovesicular, resultante de alterações fisiopatológicas crônicas, que envolvem aumento da síntese e redução da oxidação e da secreção hepática de lipídios, surgiu em uma a cada dez crianças (SCHWIMMER et al., 2006; SILVA e ESCANHOELA, 2009).

Estudos epidemiológicos da DHGNA em crianças e adolescentes são de difícil condução, devido à falta de métodos simples e não invasivos. Todavia, uma recente metanálise, realizada por Anderson et al. (2015), com indivíduos de 1 a 19 anos, mostrou, em todos os estudos analisados, que a prevalência da DHGNA aumenta à medida que há um aumento do IMC. Esta prevalência mostrou-se maior no sexo masculino que no sexo feminino. Dessa forma, pode-se concluir que a obesidade é considerada um fator de risco para o surgimento da DHGNA, também na população infanto-juvenil.

No Brasil, poucos estudos avaliaram a prevalência da DHGNA. Um estudo publicado em 1998, realizado na Bahia, com 217 mulheres obesas assintomáticas, mostrou, em ultrassonografia, uma prevalência de esteatose hepática (EH) em 41,5% delas (ARAÚJO, OLIVEIRA e NUNES, 1998). Outro estudo conduzido por Cotrim e Parise et al. (2011), que levantou dados sobre o perfil clínico e histológico de indivíduos adultos com a DHGNA, nos centros do país, nas 5 regiões, mostrou níveis elevados de ALT, aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamiltransferase (GGT), em 55,8%, 42,2% e 63,1%, dos indivíduos estudados, respectivamente. Neste estudo, foi realizada biópsia hepática em 437 indivíduos, e, dentre eles, 42% apresentaram esteatose isolada, 58% esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e 27% fibrose hepática. A cirrose hepática (CH) foi encontrada em 15,4% dos casos e o carcinoma hepatocelular (CHC) em 0,7%. E mais recentemente um estudo realizado por Cruz et al, 2015, que teve como objetivo estimar a prevalência e avaliar as alterações ecográficas compatíveis com EH em 800 pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia (US) abdominal de rotina em quatro centros de referência em Aracaju, mostrou uma prevalência de 29,1% sendo maior no gênero masculino.

2.2 Etiologia e progressão

Vários fatores estão relacionados com o surgimento da DHGNA. Dentre as causas primárias estão a obesidade e comorbidades (Quadro 1). Assim, a DHGNA apresenta forte relação com a hipertensão arterial sistêmica (HAS), RI, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemias, componentes da SM, também relacionados com doenças cardiovasculares (DCV) (UED e WEEFFORT, 2013). DM2 e RI são as alterações metabólicas mais frequentes em indivíduos com DHGNA. A pré-existência de DM2 é um fator de risco independente para o avanço da DHGNA e mortalidade

(VUPPALANCHI e CHALASANI, 2009; LEITE et al., 2014). Doenças metabólicas e uso de fármacos específicos estão entre as causas secundárias.

Quadro 1. Fatores etiológicos da DHGNA

Fatores etiológicos primários	Fatores etiológicos secundários
Obesidade Síndrome metabólica Resistência à insulina Diabetes mellitus Má alimentação associada ao sedentarismo	Uso de fármacos que induzem esteatose (amiodarona, tamoxifeno, corticoesteroides) Hepatite viral Doença autoimune Doença de Wilson

Fonte: autor

Existem várias definições para as formas evolutivas da DHGNA (Quadro 2; Figura 1). O mecanismo de progressão da esteatose hepática (EH) para a EHNA ainda não está bem estabelecido. Day e James (1998) desenvolveram a teoria dos “dois *hits*”, na qual o ataque inicial seria o acúmulo de gordura no fígado, considerado o primeiro *hit*. Com o órgão vulnerável, abre-se espaço para o segundo *hit*, que são as agressões promovidas por lipopolissacarídeos, vírus ou álcool, desencadeando estresse oxidativo, com a degradação oxidativa de lipídios e a liberação de citocinas, que lesam a célula hepática e induzem a inflamação e fibrose.

Outra teoria assume a possibilidade de que a RI seria o mecanismo principal do acúmulo de gordura hepática. A RI fragiliza o organismo, deixando-o em desequilíbrio e aumentando os níveis de glicose circulante. Como a entrada de glicose no fígado não depende de insulina, a glicemia elevada ocasiona alta captação de glicose pelo órgão, estimulando a lipogênese hepática (NIAZ et al., 2011).

E, ainda, o mecanismo proposto por Wanless e Shiota (2004), que afirmam que a patogênese da DHGNA acontece em quatro momentos: o primeiro, em decorrência da RI; o segundo, caracterizado por peroxidação lipídica e necrose induzida pelo grande acúmulo de lipídios intracelulares; o terceiro, com liberação de lipídios para o interstício; e, por fim, o quarto momento, com formação de processo fibrótico.

Quadro 2. Definições das formas evolutivas da DHGNA

Formas evolutivas	Definição
Esteatose hepática	Simples acúmulo de gordura sem qualquer evidência de inflamação ou fibrose. Apresenta baixo risco de progredir para cirrose e câncer (CHALASANI et al., 2012).
Esteato-hepatite não alcoólica	Presença de inflamação com lesão das células hepáticas, com ou sem presença de fibrose. É considerada a forma clínica mais grave. Suas complicações podem levar o paciente ao quadro de cirrose e, posteriormente, carcinoma hepatocelular. (VUPPALANCHI e CHALASANI, 2009).
Cirrose hepática	O parênquima hepático vai sendo substituído por fibrose, com formação de nódulos que modificam a fisiologia do fígado (MAHESHWARI e THULUVATH, 2006).

Fonte: autor

O conhecimento dos fatores que originam e promovem a progressão da DHGNA se faz importante para a busca da melhor estratégia terapêutica no combate à doença. Para Erhardt et al. (2011), a principal causa da progressão da EH para a EHNA seria o estresse oxidativo.

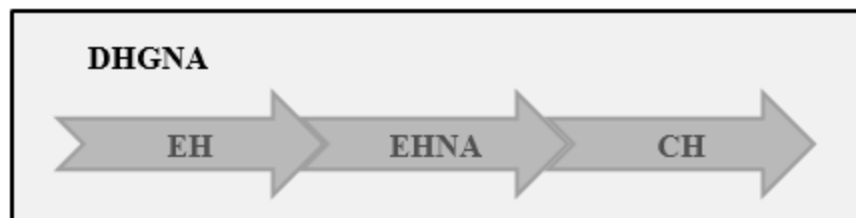


Figura 1. Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

Fonte: autor

EH- esteatose hepática; EHNA- esteato-hepatite não alcoólica; CH- cirrose hepática.

2.3 Diagnóstico

Muitos indivíduos com DHGNA geralmente são assintomáticos e o diagnóstico normalmente se dá através de exames de rotina, de forma inesperada. Todavia, sintomas como dor no quadrante superior do abdômen, icterícia e prurido podem aparecer. Alterações nos níveis de enzimas hepáticas também podem ser sugestivas de DHGNA. Apesar de essas alterações aparecerem com mais frequência em indivíduos com EHNA, nem todos os acometidos apresentam níveis elevados de ALT e AST. Dessa forma, os níveis de aminotransferases, isoladamente, não são bons critérios diagnósticos

(WILKINS et al., 2013; WIECKOWSKA e FELDSTEIN, 2008). Exames de imagem também são muito utilizados para o diagnóstico da DHGNA. No entanto, sua precisão para identificar EH é variável. No Quadro 3 estão alguns dos principais métodos diagnósticos da DHGNA.

Embora bastante invasiva, onerosa e sujeita a erros de amostragem, a biópsia hepática ainda é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA, pois consegue identificar os estágios da doença, diferenciando EH de EHNA e promovendo o estadiamento da inflamação e fibrose (CHALASANI et al., 2012; WIECKOWSKA e FELDSTEIN, 2008).

2.4 Tratamento

Não há consenso na literatura quanto a melhor forma de tratamento de indivíduos com DHGNA. Todavia, muitos fármacos foram testados para o tratamento da EHNA, dentre eles substâncias hipoglicemiantes e tiazolidinedionas, que parecem não ter apresentado o efeito esperado, além de graves efeitos colaterais, como edema, insuficiência cardíaca e redução da densidade óssea (MILIC et al., 2015).

Quadro 3. Métodos de imagem para o diagnóstico da DHGNA

Método diagnóstico	Características
Ultrassonografia (US)	Método não invasivo, não quantitativo, de baixo custo, amplamente disponível. Todavia, a US não faz o diagnóstico diferencial entre esteatose e fibrose, e depende de um avaliador treinado (WILKINS et al., 2013).
Tomografia computadorizada (TC)	Insensível para esteatose leve, o método avalia bem a estrutura do fígado, entretanto, expõe o paciente à radiação ionizante (EL-KADER e ASHMAWY, 2015).
Ressonância magnética (RM)	Método mais sensível que a TC para a avaliação da EH. Técnica simples e precisa para avaliação da DHGNA, que não expõe o paciente à radiação e permite quantificar o teor de gordura acumulado; porém, muitas vezes é inviável, devido ao seu alto custo (WILKINS et al., 2013; EL-KADER e ASHMAWY, 2015).

Uma metanálise realizada por Li et al. (2013), com nove ensaios clínicos aleatórios, que teve como objetivo avaliar os efeitos benéficos ou maléficos da metformina, em doses que variaram entre 0,5 e 3g/dia, em indivíduos adultos, de ambos os sexos, com DHGNA, concluiu que a metformina melhorou as características bioquímicas e metabólicas na EHNA, sendo considerada uma droga promissora para o tratamento da EH. O estudo ainda ressalta que mais estudos com baixo risco de viés, com um longo período de acompanhamento e uma grande amostra devem ser realizados.

Uma vez que a DHGNA está fortemente associada com a RI, SM, obesidade e ao risco para doenças cardiovasculares, mudanças no estilo de vida, particularmente dieta e atividade física, ajudam a controlar a glicemia e a reduzir o excesso de gordura hepática (CHAVES et al., 2012). De acordo com Bozzetto et al. (2012), o tipo e a quantidade de carboidrato dietético também podem influenciar no teor de gordura hepática, pois existe uma relação entre o índice glicêmico dos alimentos e o grau de EH. Alimentos considerados de baixo índice glicêmico apresentam relação inversa com o acúmulo de gordura e também com a RI. Neste mesmo estudo, os autores concluíram que dietas com baixo índice glicêmico não elevam o conteúdo de gordura no fígado, e que este aumento se dá com dietas de alto índice glicêmico, frutose e carboidratos simples.

Embora não se tenha consenso a respeito da melhor dieta para indivíduos com DHGNA, a dieta mediterrânea tem sido amplamente utilizada, principalmente pelos seus efeitos benéficos à saúde, com prevenção dos fatores que levam à síndrome metabólica. Ela é composta por alimentos vegetais e cereais, saladas, legumes, pão, massas, frutas e nozes. O azeite é a principal fonte lipídica, com ingestão moderada de peixes, aves, alimentos lácteos e ovos. Gorduras do tipo animal (utilizadas na manteiga, creme e banha de porco) não se incluem nesta dieta. Estudos apontam que uma modificação no perfil alimentar, com uso da dieta mediterrânea, pode atenuar as agressões que acometem o sistema hepático do indivíduo (ABENAVOLI et al., 2014; MILIC et al., 2015).

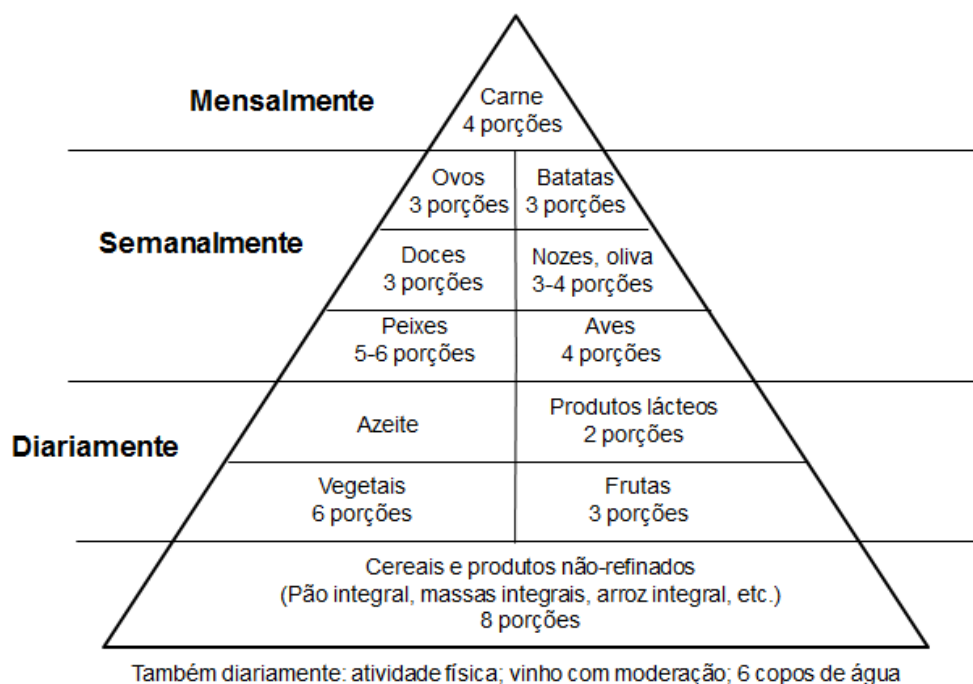


Figura 2. Pirâmide alimentar para a dieta mediterrânea, que prioriza o consumo (diário) de cereais, frutas, vegetais, azeite de oliva e produtos lácteos; orienta consumo semanal de ovos, peixes, batatas e mensal de carne vermelha. A dieta mediterrânea ainda recomenda atividade física diária, consumo moderado de vinho e seis copos de água/dia. Fonte: Abenavoli et al. (2014).

Ryan et al. (2013), analisando a sensibilidade à insulina e o grau de EH em 12 indivíduos diagnosticados com DHGNA, através de biópsia hepática, que usaram dieta mediterrânea, concluíram que houve redução evidente da esteatose hepática e melhora da sensibilidade à insulina, quando comparados com os indivíduos submetidos à dieta controle (baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura). Kontogianni et al. (2014), por sua vez, avaliaram o impacto da adesão à dieta mediterrânea nas características clínicas e histológicas do fígado de 73 indivíduos adultos com sobrepeso e diagnóstico de DHGNA. Os autores concluíram que a adesão à dieta está associada com menor grau de resistência à insulina e de gravidade da DHGNA. Estes achados sugerem que o consumo de dieta mediterrânea é um importante preditor de alterações no teor de gordura hepática em pacientes com DHGNA.

Polifenóis, como o resveratrol, também são estudados no tratamento dietético da DHGNA, atuando como agentes protetores; no entanto, as pesquisas são controversas. Um estudo realizado por Gómez-Zorita et al. (2012), que avaliou o efeito de duas doses graduais de resveratrol (15 e 45 mg/kg) no acúmulo de gordura hepática, em ratos Zucker, e a influência deste polifenol na atividade de enzimas que atuam na lipogênese e na oxidação de ácidos graxos, não encontrou diferenças significativas na atividade das

enzimas lipogênicas. Entretanto, o resveratrol reduziu o acúmulo de triacilglicerol hepático, diminuiu significativamente a formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, mostrando efeito antioxidante, portanto, protetor contra o estresse oxidativo induzido pela obesidade e esteatose.

Um realizado no Iran por Faghihzadeh et al. (2014), com 50 indivíduos diagnosticados com DHGNA, suplementados com 500 mg de resveratrol, uma vez ao dia, durante 12 semanas, orientados a seguir uma dieta balanceada em calorias e praticar atividade física pelo menos 3 vezes por semana, durante 30 minutos, encontrou melhora nos níveis de enzimas hepáticas e citocinas inflamatórias. Os autores ressaltam que mais estudos devem ser realizados com doses diferentes e durações mais longas para ratificar suas aplicações no âmbito clínico. Entretanto, outro estudo recente, conduzido por Chachay et al. (2014), realizado na Austrália com 20 homens com índice de massa corpórea $> 25\text{kg/m}^2$ e risco de doença cardiovascular (circunferência da cintura $> 90\text{cm}$), diagnosticados com DHGNA, através de ultrassom, acompanhados durante 8 semanas, que foram instruídos a manter o consumo alimentar habitual e praticar atividade física, não encontrou efeito benéfico nas variáveis estudadas (RI, gordura abdominal, níveis de lipídios circulantes, atividade antioxidante, ALT e AST). O estudo sugere precaução com o uso terapêutico do resveratrol para o tratamento de obesidade e DHGNA, mas ressalta que mais ensaios clínicos precisam ser realizados para confirmação desses achados e estabelecimento da dosagem adequada de resveratrol.

Embora não haja consenso se nutrientes antioxidantes previnem a DHGNA, uma vitamina antioxidante bastante utilizada para o tratamento desta doença é a vitamina E, capaz de reduzir o estresse oxidativo hepático e o desenvolvimento de fibrose (JUNIOR et al., 2010). Todavia, um estudo prospectivo realizado por Vos e Calvin et al. (2012), com 149 crianças, que teve como um dos objetivos correlacionar dados dietéticos com características da DHGNA, encontrou baixo consumo de vitamina E e fraca associação entre a baixa ingestão de vitaminas E e C e o agravamento da DHGNA. Mesmo assim, os autores ressaltam a necessidade de mais estudos prospectivos para melhor avaliar fatores dietéticos que possam contribuir para a prevenção do avanço da doença.

Erhadrt et al. (2011), por sua vez, encontraram redução dos níveis plasmáticos de vitamina E e carotenoides em indivíduos adultos com EHNA, quando comparados com indivíduos saudáveis, sugerindo que indivíduos acometidos por inflamação hepática necessitam de um aporte maior de antioxidantes, devido ao estresse oxidativo.

Outro estudo, realizado por Sanyal et al. (2010), com 247 adultos com EHNA, divididos nos grupos: 1) pioglitazona (30mg/dia), uma droga utilizada para tratamento da DM2, 2) vitamina E (800UI diárias), e 3) placebo, durante 96 semanas, encontrou melhora significativa da EHNA com uso da vitamina E, em relação ao placebo, e redução dos níveis de AST e ALT, tanto com vitamina E quanto com pioglitazona, em comparação ao grupo placebo.

Uma metanálise realizada por Sarkhy, Hassaini e Nobili (2014), que teve como objetivo avaliar o uso de vitamina E sobre as alterações da DHGNA ou da EHNA, especificamente, em crianças, concluiu que a vitamina E não teve efeito significativo, quando comparada ao placebo, sobre os níveis de ALT. Assim, a vitamina E pode ser um coadjuvante no tratamento da DHGNA; no entanto, mais estudos devem ser realizados para avaliar qual dosagem de vitamina E pode trazer efeitos benéficos ao indivíduo, neste contexto.

2.5 Atividade Física

A atividade física é considerada fator crucial para o tratamento da DHGNA. Estudos apontam que quanto maior o nível de atividade física, menor a prevalência e o risco de complicações da DHGNA. A combinação dieta e atividade física é a melhor forma de prevenção das complicações metabólicas da EH em função do reestabelecimento do metabolismo das lipoproteínas e capacidade do transporte pela mitocôndria de ácidos graxos nos hepatócitos (PINTO et al., 2015; WHITSETT e VANWAGNER, 2015).

Na recente revisão sistemática, realizada por Whitsett e VanWagner (2015), que incluiu 18 artigos e teve como objetivo avaliar a eficácia do exercício como terapia para a DHGNA e os potenciais benefícios no tratamento da RI e aterosclerose, os autores concluíram que o exercício físico de intensidade moderada, tanto do tipo aeróbico como de resistência, apresenta vários benefícios, como a redução de gordura intra-hepática, para pacientes acometidos pela DHGNA. O estudo sugeriu, ainda, que a associação do exercício físico com uma alimentação saudável contribui para a melhora desses pacientes.

Neste sentido, Keating, George e Johnson (2015) sugerem que a prescrição de exercício aeróbico, com intensidade moderada, de 150 a 300 minutos/semana, por, no mínimo, três dias/semana, traz benefícios hepáticos para os indivíduos com DHGNA,

resultantes, da melhora da sensibilidade à insulina e controle glicêmico, além de melhora da aptidão cardiorrespiratória. Os autores também sugerem o binômio dieta e atividade física como o melhor tratamento.

Dessa maneira, a atividade física, nos diferentes graus de intensidade, associada a uma alimentação saudável, é considerada um fator importante para o tratamento da DHGNA.

2.6. Considerações finais

Os diferentes aspectos, como a etiologia e a dietoterapia, por exemplo, relacionados à DHGNA permanecem obscuros para a comunidade científica. O binômio dieta e atividade física ainda é a melhor forma de tratamento da doença, atuando como um agente protetor contra o surgimento e atenuador da progressão da doença. Entretanto, a composição dietética ideal para atingir esse objetivo ainda não está estabelecida. Adicionalmente, o uso de substâncias antioxidantes, como resveratrol e vitamina E, pode atuar como coadjuvantes no tratamento, combatendo o estresse oxidativo associado à doença. Uma apreciação crítica da literatura científica produzida acerca desse tema se reveste de particular importância para guiar os profissionais de saúde na escolha da terapia mais adequada.

2. Artigo Original

Dieta com redução de carboidratos para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. Metanálise de ensaios clínicos aleatórios. Será submetido ao Journal of Gastroenterology.

RESUMO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), comumente associada com a obesidade e síndrome metabólica, altera os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). O tratamento ideal para esta condição ainda não está estabelecido. A redução dos carboidratos (CHO) dietéticos surge como uma alternativa. Este trabalho objetivou conduzir uma revisão sistemática para avaliar os efeitos de uma dieta reduzida em carboidratos sobre os níveis plasmáticos de enzimas hepáticas, em indivíduos com DHGNA. A busca foi realizada até junho de 2016, nas seguintes bases de dados: MEDLINE, *Cochrane Clinical Trials*, LILACS, *Clinicaltrials.gov* e ScIELO, além de bases de literatura cinzenta, sem restrição de datas. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos aleatórios realizados com adultos, diagnosticados com DHGNA, submetidos a uma dieta com redução de CHO quando comparados àqueles sem redução de CHO. Os desfechos primários foram os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas ALT e AST, e os secundários, os perfis lipídico e glicêmico e o peso corporal. Cinco ensaios clínicos aleatórios, com um total de 193 indivíduos, que foram alocados para uma dieta reduzida em CHO ou uma dieta sem redução de CHO, foram incluídos. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa em nenhuma das variáveis analisadas (ALT: DPM 4,80 U/L [IC 95%: -13,30 a 22,89] P = 0,60; AST: DPM 2,19 U/L [IC 95%: -2,54 a 6,92] P = 0,36). O estudo concluiu que dietas reduzidas em CHO não melhoram os níveis sanguíneos de ALT e AST. O baixo número de estudos incluídos e a elevada heterogeneidade reduziram a probabilidade de encontrar diferenças significativas.

PALAVRAS-CHAVE: Enzimas hepáticas. DHGNA. Ensaios clínicos aleatórios. Metanálise.

ABSTRACT: The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), commonly associated with obesity and metabolic syndrome, alter plasma levels of liver enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The ideal treatment for this condition is not yet established. The reducing carbohydrate (CHO) diet is an alternative. This study aimed to conduct a systematic review to assess the effects of a diet low in carbohydrate on plasma levels of liver enzymes in patients with NAFLD. The search was conducted until June 2016 in the following databases: MEDLINE, Cochrane Clinical Trials, LILACS, Clinicaltrials.gov and ScIELO, and gray literature databases, with no blackout dates. Inclusion criteria were randomized controlled trials in adults diagnosed with NAFLD who underwent a diet with reduced CHO compared to those without reduction CHO. The primary outcomes were plasma levels of liver enzymes ALT and AST, and the secondary, the lipid and glycemic profiles and body weight. Five randomized clinical trials with a total of 193 individuals, that have been allocated to a diet low in CHO or CHO diet without reduction, were included. The results showed no significant difference in any of the variables (ALT: DPM 4.80 U / L [95% CI: -13.30 to 22.89] P = 0.60; AST: DPM 2.19 U / L [95% CI: -2.54 to 6.92] p = 0.36). The study found that diets low in CHO do not improve blood levels of ALT and AST. The low number of included studies and high heterogeneity reduced the probability of finding significant differences.

KEYWORDS: Liver enzymes. NAFLD. randomized clinical trials. Meta-analysis.

.

3.1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) caracteriza-se por um acúmulo de gordura, que excede 5 a 10% do peso do fígado. Ela é a forma mais comum de doença hepática e sua manifestação silenciosa é preocupante, uma vez que a evolução para um quadro mais grave pode ocorrer facilmente (KONTOGIANNI et al., 2014). A DHGNA engloba desde esteatose hepática, passando pela fase clínica mais expressiva, com processo inflamatório, denominada esteato-hepatite não alcoólica, até o estágio de cirrose. (VUPPALANCHI e CHALASANI, 2009). Outro fator preocupante é a forte relação existente entre esta doença hepática e doenças crônicas, principalmente obesidade e síndrome metabólica. A resistência à insulina, componente da síndrome metabólica é a alteração mais frequente em indivíduos com esta doença (LEITE et al., 2014).

Neste contexto, embora não haja consenso entre os pesquisadores, vários tratamentos têm sido testados em busca da melhor terapia nutricional para a DHGNA. Existem evidências de que a suplementação com resveratrol atua como agente protetor contra o estresse oxidativo observado em pacientes com a DHGNA (GÓMEZ-ZORITA et al., 2012). De maneira similar, há evidências de que a vitamina E atua reduzindo o estresse oxidativo hepático e o desenvolvimento de fibrose (JUNIOR et al., 2010). A atividade física, por sua vez, é considerada um fator importante para o tratamento da DHGNA; estudos mostram que quanto maior o nível de atividade física, menor a prevalência e o risco de complicações da doença (PINTO et al., 2015; WHITSETT e VANWAGNER, 2015).

Dentre os tratamentos em fase de teste, propõem-se a dieta com redução de carboidratos (CHO). Dietas com alto teor de CHO podem ser danosas para o fígado, uma vez que, através do processo de lipogênese, estes compostos rapidamente se transformam em ácidos graxos (AG) (MILIC et al., 2015). No estado pós-prandial, a síntese *de novo* de AG depende da disponibilidade de CHO provenientes da dieta, para gerar acetil coenzima-A, cujo excedente permite que o organismo produza triglicerídeos. A elevação da glicemia, devida a uma dieta com alto teor de CHO, estimula a liberação de insulina, que influencia a expressão e ativação de enzimas glicolíticas e lipogênicas, promovendo o acúmulo de gordura no fígado (SUNDARAM e YAO, 2010). Assim, estas dietas estão associadas com o aumento da captação de AG pelo fígado, além de hiperglicemia e resistência à insulina (POLACOW e JUNIOR,

2007). Por estas razões, o uso de dietas reduzidas em CHO poderiam ser mais indicadas para indivíduos com DHGNA.

Um dos problemas no acompanhamento de indivíduos com DHGNA é a ausência de um marcador biológico sensível para avaliar a progressão da doença. O acúmulo de gordura causa lesão nas células hepáticas, o que leva a um aumento nos níveis sanguíneos das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), cotidianamente utilizadas como marcadores plasmáticos de lesão hepática. Embora não sejam consideradas boas ferramentas para o diagnóstico da DHGNA, estas enzimas são úteis no prognóstico do surgimento e agravamento da doença (DAS e BALAKRISHNAN, 2011).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos de uma dieta reduzida em CHO sobre os níveis sanguíneos das enzimas hepáticas ALT e AST de indivíduos com DHGNA, quando comparados àqueles submetidos à uma dieta sem redução de CHO.

4. MÉTODOS

Esta metanálise foi descrita de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA). Um protocolo foi publicado na base de dados PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), sob o número de registro CRD42015029635.

4.1 Estratégia de busca

As pesquisas se deram até junho de 2016, nas seguintes bases de dados: MEDLINE, CENTRAL, LILACS, SciELO e *ClinicalTrials.gov*. Outras bases de dados de literatura cinzenta também foram consultadas. São elas: *OpenGrey.eu*, *DissOnline.de*, NYAM.org e *ClinicalEvidence.com*. Não foi realizada busca manual das referências dos artigos incluídos e não houve contato com especialistas da área, para evitar risco de viés de citação. A estratégia de busca abrangeu termos relacionados com a intervenção (dieta reduzida em CHO), com a variável primária (níveis sanguíneos das enzimas hepáticas) e secundárias (perfil lipídico e glicêmico), além de uma estratégia com descritores que aperfeiçoaram a sensibilidade por uma busca de ensaios clínicos aleatórios (ROBINSON e DICKERSIN, 2002). Não houve limitação para ano de

publicação e os artigos que tivessem, ao menos, título ou *abstract* em inglês foram triados. A estratégia de busca completa está descrita no APENDICE A.

4.2 Critérios de Elegibilidade

Somente os ensaios clínicos aleatórios que apresentaram os seguintes critérios foram incluídos: [1] utilizou indivíduos adultos (> 18 anos de idade), com diagnóstico de DHGNA, sem restrição de sexo, raça ou comorbidades, e [2] aleatorizou os indivíduos para dois grupos: dieta com redução de carboidratos *versus* dieta sem redução de carboidratos, por um período mínimo de 2 semanas. A dieta reduzida em CHO foi definida como uma dieta contendo até 45% das necessidades energéticas na forma de carboidratos, considerando o *Acceptable Macronutrient Dietary Range*, proposto pelo Institute of Medicine (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

O estudo objetivou avaliar as diferenças entre os resultados com as dietas prescritas, sem avaliar se houve adesão ou não dos pacientes à dieta. No mínimo, os estudos deviam ter relatado valores médios finais. Os critérios de exclusão foram os seguintes: [1] estudos que apresentaram intervenção com fármacos, e [2] publicações duplicadas de ensaios concluídos.

4.3 Extração dos dados

A obtenção dos artigos foi feita por dois avaliadores. Divergências de opiniões foram resolvidas na reunião de consenso e, quando necessário, solicitada a opinião do terceiro autor. Os artigos potencialmente elegíveis foram reservados para posterior avaliação. O desfecho primário procurado nos estudos foram os níveis sanguíneos das enzimas hepáticas ALT e AST em indivíduos com DHGNA. Nos desfechos secundários, foi observado o peso corporal, perfil lipídico sérico (colesterol total, triglicerídeos, HDL-c) e glicemia. Foram analisadas todas as diferenças nos valores finais entre os grupos.

Todas as informações e dados foram buscados nos artigos publicados e protocolos dos artigos. Os autores foram contatados para obter informações adicionais, caso houvesse necessidade. Nos estudos com mais de dois grupos experimentais, o grupo que melhor se adequou ao estudo foi escolhido. Dúvidas recorrentes durante o andamento do trabalho foram resolvidas consultando, respectivamente o segundo e o

terceiro autores. Uma planilha padrão para o armazenamento de dados foi criada, baseada no modelo da Colaboração Cochrane (HIGGINS e GREEN, 2001).

4.4 Risco de viés

O risco de viés foi analisado de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS, ALTMAN e STERNE, 2012). A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada nas seguintes categorias: geração adequada de sequência, sigilo de alocação, mascaramento dos avaliadores dos resultados e manejo dos dados ausentes. Não foi possível avaliar cegamento dos participantes e/ou pesquisadores, por causa da natureza da intervenção.

4.5 Análise dos dados

Foram comparadas as médias finais de cada parâmetro entre os grupos. Os pesos dos estudos foram atribuídos de acordo com o método do inverso das variâncias (DEEKS, HIGGINS e ALTMAN, 2012) e os cálculos baseados num modelo de efeitos aleatórios (DERSIMONIAN e LAIRD, 1986). O valor de α adotado foi de 5%. Nenhuma imputação foi realizada.

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochran, e a inconsistência foi avaliada usando o índice do I^2 . Um valor de P inferior a 0,10 foi considerado estatisticamente significativo. Não foram realizadas análises de subgrupos e metarregressões, devido ao baixo número de artigos encontrados.

5. RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

Ao todo 4031 possíveis ocorrências foram encontradas, através das buscas nas bases de dados, além de 83 protocolos. Dezoito textos completos foram captados de acordo com os critérios de inclusão e foram selecionados para posterior avaliação. Destes, 13 foram excluídos após análise do texto completo (APENDICE B) e somente um estudo incompleto foi excluído, após análise (APENDICE C), restando cinco estudos para análise qualitativa e quantitativa (Tabela 1). O fluxograma que mostra a busca e seleção dos artigos está exposto na Figura 1.

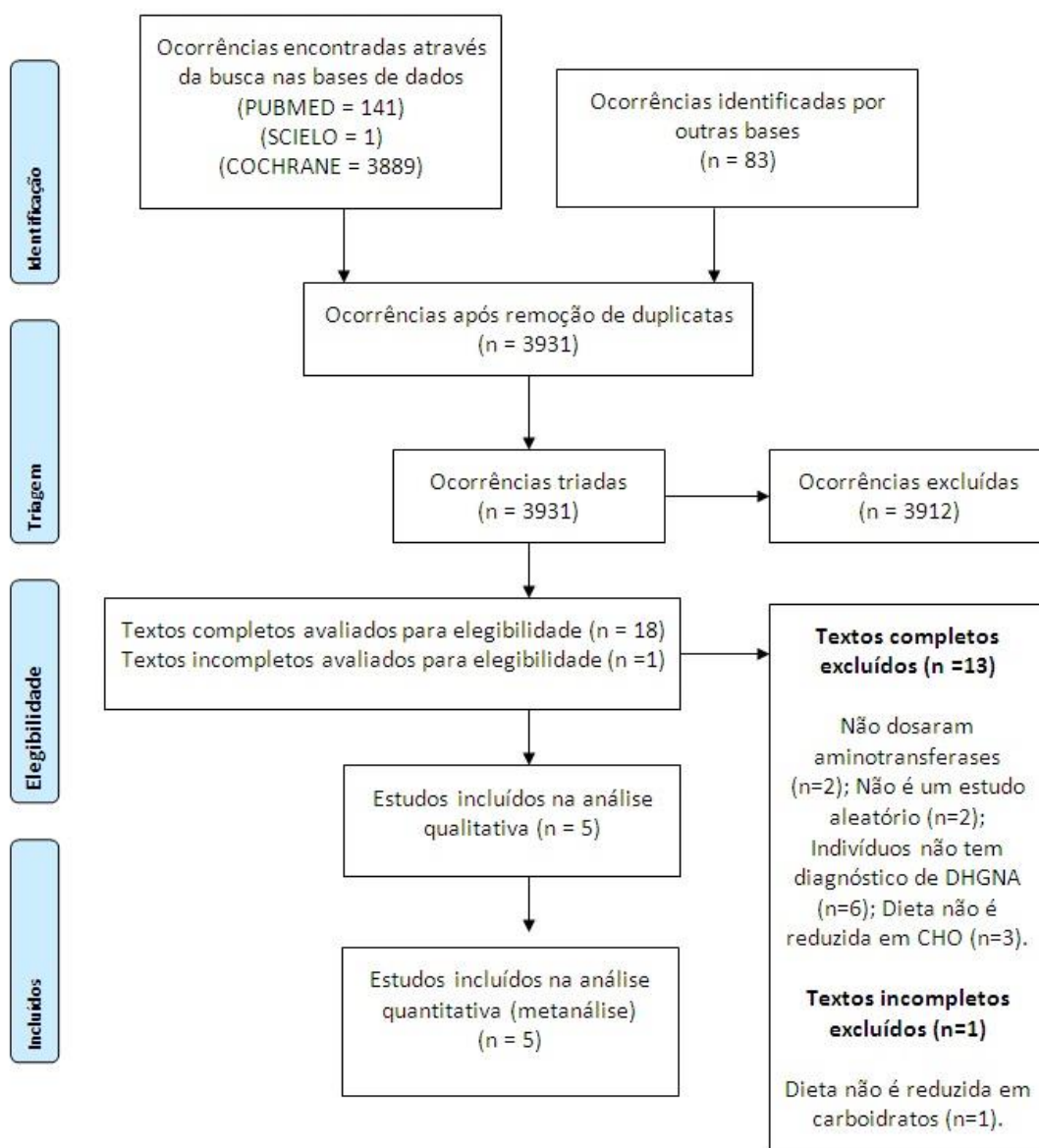
Os cinco estudos incluídos para análise quantitativa apresentaram um total de 193 indivíduos alocados aleatoriamente para um dos grupos (controle ou intervenção).

Dois estudos apresentaram mais de dois grupos de intervenção, sendo assim, foi determinado pelo pesquisador quais grupos mais se adequavam para a análise (APENDICE D).

Tabela 1. Características das populações nos estudos incluídos

Estudo	País	Duração (semanas)	N	Método diagnóstico	CHO (%)	Idade (anos)	IMC (kg/m²)
Kani et al. (2014)	Irã	8	45	Ultrassonografia	45	47,4	27,4
Browning et al. (2011)	EUA	2	18	Ressonância magnética	8	44,6	33,6
De Luis et al. (2010)	Espanha	12	162	Nível de ALT	38	46,8	35,2
Rodríguez- Hernández et al. (2011)	México	24	59	Ultrassonografia	45	45,6	35,7
Ryan et al. (2013)	Austrália	6	12	Ultrassonografia	40	55	32

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos



5.2 Avaliação do risco de viés

O resultado da avaliação do risco de viés dos artigos selecionados é observado na Tabela 2. No resultado final, quatro estudos foram avaliados com risco alto e somente um foi avaliado com baixo risco de viés. Para os critérios de avaliação (geração de sequência, sigilo de alocação, cegamento dos avaliadores e se análise por protocolo ou análise por intenção de tratar), a maioria apresentou risco de viés incerto. Os autores foram contatados via e-mail para maiores esclarecimentos sobre as categorias utilizadas para classificar o risco de viés, todavia, não foi obtida resposta, culminando em risco incerto em boa parte das categorias. Apenas dois estudos relataram a forma pela qual foi realizada a geração de sequência aleatória, e um estudo relatou adequado sigilo da alocação. Três estudos não apresentaram perdas de amostra e um estudo relatou ter feito análise por intenção de tratar, ao qual foi conferido baixo risco de viés nesta categoria.

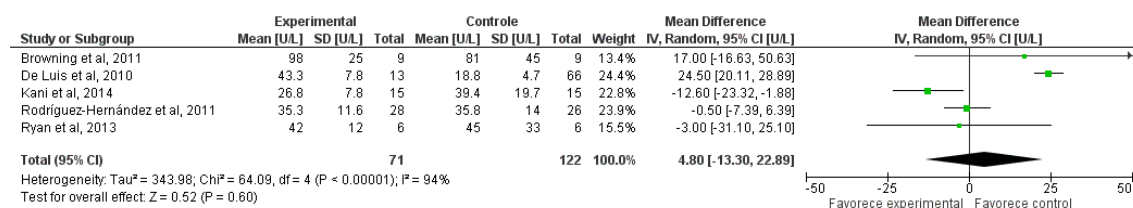
Tabela 2. Risco de viés dos estudos incluídos

Estudo	Geração de sequência	Sigilo da alocação	Cegamento	Dados ausentes	Julgamento final
Kani et al. (2014)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Browning et al. (2011)	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Alto
De Luis et al. (2010)	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Alto
Rodríguez-Hernández et al. (2011)	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Alto
Ryan et al. (2013)	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Alto

5.3 Análise dos dados

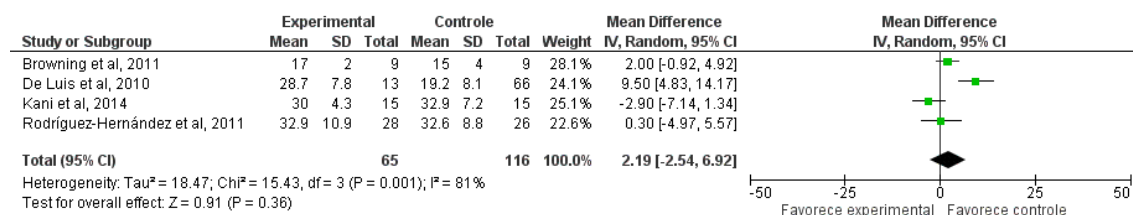
Alanina aminotransferase. Cinco estudos foram utilizados para análise da variável ALT e 193 indivíduos foram alocados para um dos grupos (Figura 2). A análise mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos (Diferença média ponderada (DPM): 4,80 U/L [IC 95%: -13,30 a 22,89] $P = 0,60$; $I^2 = 94\%$; $P < 0,01$). O estudo de De Luis et al., (2010) foi o responsável pela heterogeneidade elevada, toda via, sua exclusão não altera o resultado final (DPM: -3,81 U/L [IC 95%: -12,97 a 5,34] $P = 0,41$; $I^2 = 39\%$; $P = 0,18$).

Figura 2. Resultado da análise de ALT dos indivíduos



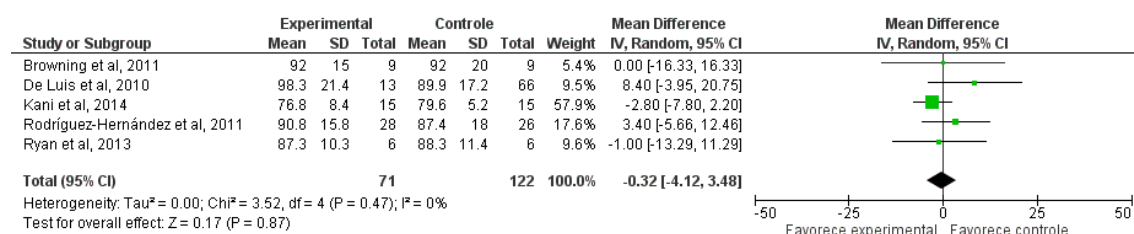
Aspartato aminotransferase. Quatro estudos foram utilizados para análise da variável AST e 181 indivíduos foram alocados para um dos grupos (Figura 3). A análise mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos (DPM: 2,19 U/L [IC 95%: -2,54 a 6,92] $P = 0,36$; $I^2 = 81\%$; $P < 0,001$). A análise também mostrou que o estudo de De Luis et al. (2010) é o responsável pela heterogeneidade elevada entre os estudos, cuja retirada não altera o resultado principal (DPM: 0,08 U/L [-2,98 a 3,14] $P = 0,96$; $I^2 = 42\%$; $P = 0,18$).

Figura 3. Resultado da análise de AST dos indivíduos



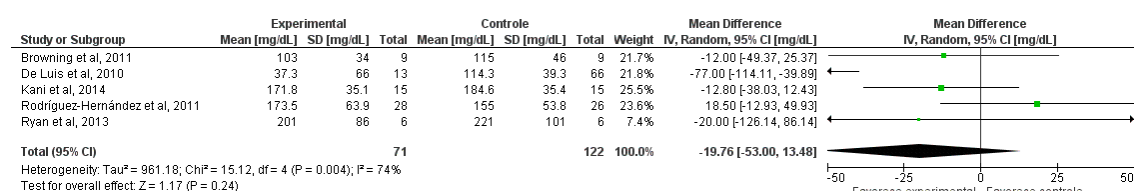
Peso corporal. Cinco estudos (193 indivíduos) foram avaliados (Figura 4) para um dos grupos estudados. A análise mostrou que não houve diferenças significativas entre os grupos com relação à perda de peso (DPM: -0,32kg [IC 95%: -4,12 a 3,48] $P = 0,87$; $I^2 = 0\%$; $P = 0,47$).

Figura 4. Resultado da análise de peso corporal dos indivíduos



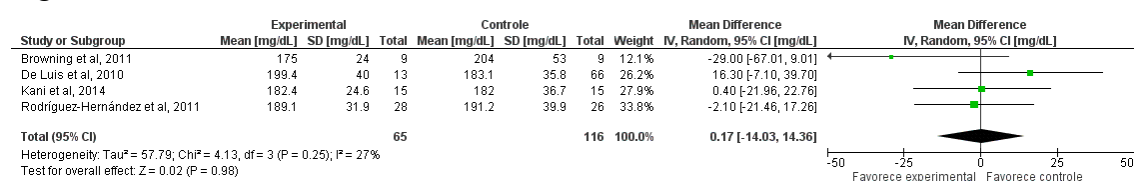
Triglicerídeos. Cinco estudos foram utilizados na análise dos TG (Figura 5) e 193 indivíduos foram alocados para um dos grupos. A figura mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (DPM: -19,76 mg/dL [IC 95%: -53,00 a 13,48] $P = 0,24$; $I^2 = 74\%$; $P < 0,01$). O estudo de De Luis et al. (2010) foi o responsável pela heterogeneidade na análise global, entretanto sua retirada não alterou o resultado final (DPM: -3,47 mg/dL [IC 95% -20,65 a 13,71] $P = 0,69$; $I^2 = 0\%$; $P = 0,44$).

Figura 5. Resultado da análise de TG dos indivíduos



Colesterol total (CT). Para a análise do CT (Figura 6), quatro estudos foram utilizados (181 indivíduos alocados para um dos grupos). A análise que mostrou que também não houve diferença significativa entre os grupos (DPM: 0,17 mg/dL [IC 95%: -14,03 a 14,36] $P = 0,98$; $I^2 = 27\%$; $P = 0,25$).

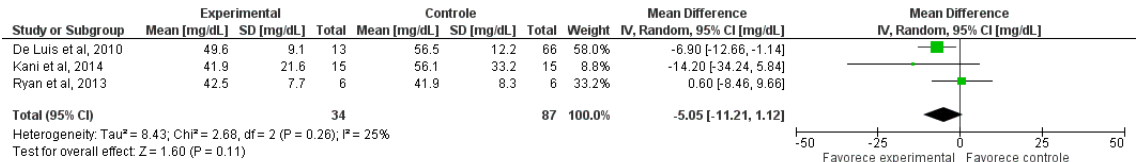
Figura 6. Resultado da análise de colesterol total dos indivíduos



HDL-c. Três estudos foram incluídos para análise do HDL-c e 121 indivíduos foram

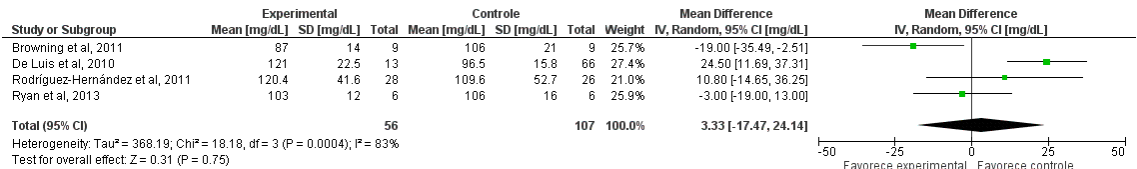
alocados para um dos grupos (Figura 7). A análise mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos (DPM: -5,05 mg/dL [IC 95%: -11,21 a 1,12] $P = 0,11$; $I^2 = 25\%$; $P = 0,26$).

Figura 7. Resultado da análise de HDL-c dos indivíduos



Glicemia. Quatro estudos foram utilizados para análise da variável glicemia e 163 indivíduos foram alocados para um dos grupos (Figura 8). A análise mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos (DPM: 3,33 mg/dL [IC 95%: -17,47 a 24,14] $P = 0,75$; $I^2 = 83\%$; $P < 0,01$). Dessa forma, também não houve melhora deste parâmetro com a utilização de dietas com redução de CHO, no presente contexto. A análise também mostrou uma heterogeneidade elevada entre os estudos, sendo o estudo de De Luís et al., (2010) o responsável pela mesma, contudo, sua exclusão não alterou o resultado final (DPM: -5,73 mg/dL [IC 95% -21,36 a 9,89] $P = 0,47$; $I^2 = 52\%$; $P = 0,13$).

Figura 8. Resultado da análise de glicemia dos indivíduos



6. DISCUSSÃO

Muitos estudos avaliam o uso de dietas com redução de carboidratos em populações de risco para o desenvolvimento da DHGNA (RYAN et al., 2013; RYAN et al., 2007) e vários relatam melhora do grau de inflamação, bem como dos níveis de enzimas hepáticas e do perfil lipídico sérico, nos indivíduos acometidos pela doença (TENDLER et al., 2007; HAUFE et al., 2011). No entanto, a presente metanálise não evidenciou melhora em nenhuma variável analisada, mostrando que somente uma dieta com redução de CHO pode não ser eficaz para melhorar parâmetros bioquímicos séricos de indivíduos com DHGNA. Vale ressaltar que, no julgamento final, quatro entre os cinco estudos analisados apresentaram alto risco de viés, especialmente devido à não

descrição de métodos adequados de sigilo de alocação. Ainda assim, a ausência de sigilo de alocação supostamente favoreceria o aparecimento de diferenças significativas, o que não foi o caso. No entanto, é possível que os autores não tenham realizado sigilo da alocação pelo fato dos estudos serem, em sua maioria, pequenos, possibilitando a aleatorização num único momento, com todos os indivíduos.

As enzimas hepáticas ALT e AST não mostraram diferenças significativas entre os grupos. O estudo de Kani et al. (2014) foi o único que encontrou melhora significativa da ALT no grupo que utilizou uma dieta reduzida em CHO. Esta melhora pode ser explicada pelo fato de que os participantes deste estudo também foram recomendados a manter a prática de atividade física moderada, 30 minutos/dia. É possível que tenha havido um efeito sinérgico entre a dieta reduzida em CHO e atividade física. Estudos recentes mostram que a prática de atividade física atua como fator protetor no desenvolvimento da DHGNA, reduzindo o conteúdo de gordura hepática (PINTO et al., 2015; WHITSETT e VANWAGNER, 2015). Nenhum estudo analisado encontrou melhora significativa da AST. Inclusive, o estudo de De Luis et al. (2010) mostrou melhora desta variável nos participantes que utilizaram a dieta controle. Este estudo diagnosticou seus indivíduos por meio de alteração plasmática da ALT associada com obesidade, excluindo os alcoolistas e aqueles com doenças genéticas e/ou infecciosas, que comprometessem a saúde hepática. Tal método diagnóstico é uma limitação de seu estudo. Embora seja um método pouco invasivo, de baixo custo, e a enzima se apresente alterada em muitos indivíduos com DHGNA, somente a alteração plasmática de aminotransferases não configura um bom marcador para o diagnóstico da doença (LEITE et al., 2014). Por este motivo, este estudo pode ter sido o responsável pela heterogeneidade elevada, quando esta se mostrou presente nas análises. Ainda assim, estudos que utilizaram bons parâmetros para diagnóstico não encontraram diferenças significativas destas variáveis.

Outro ponto que merece ser discutido é a variável glicemia. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, contrariando vários estudos que mostram melhora do perfil glicêmico com o uso de dietas reduzidas em CHO (ACCURSO et al., 2008; SAMAHA et al., 2003). Isso poderia ser explicado pela heterogeneidade entre os estudos incluídos e pelas variações nas quantidades de CHO utilizadas. Enquanto o estudo de Browning et al. (2011) utilizou em torno de 8% da energia proveniente dos CHO em sua dieta intervenção, os estudos de Kani et al. (2014) e Rodríguez-Hernández et al. (2011) utilizaram 45%. Assim, a redução menos drástica

dos CHO dietéticos pode não ser suficiente para induzir os supostos benefícios dessa estratégia dietética.

Dos cinco estudos incluídos, três (BROWNING et al., 2010; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2010; DE LUIS et al., 2010) realizaram controle da ingestão alimentar dos indivíduos, através de ferramentas como recordatório 24 horas e registro alimentar detalhado. Sabe-se que o uso destas ferramentas é limitado, especialmente em populações com excesso de peso, pois o grau de subrelato da ingestão energética é elevado (LINS et al., 2016). Dentre os dois estudos que não realizaram tal controle da ingestão alimentar, o estudo de Ryan et al. (2013) forneceu a maioria dos alimentos (70% da dieta intervenção) gratuitamente para os indivíduos (azeitonas, frutas secas, nozes, peixe e azeite extra-virgem), e ambas as dietas, controle e intervenção, foram preparadas em porções individuais, mostrando cuidado na quantidade de alimentos. Por outro lado, Kani et al. (2014), além de não ter avaliado a ingestão alimentar durante o período de estudo, apenas prescreveu a dieta para os participantes, os quais preparavam suas refeições. Assim, não é possível determinar ao certo o grau de aderência ao plano dietético proposto em praticamente nenhum dos estudos. Isto poderia explicar a ausência de diferença significativa na análise do peso corporal e nas demais variáveis.

Algumas limitações se fazem presentes nesta metanálise. O baixo número de estudos encontrados, bem como estudos com um número pequeno de participantes reduzem o seu poder estatístico. Outra limitação é a variabilidade do tempo dos estudos. Estudos com um período de tempo muito curto (2 e 6 semanas) podem não ter sido suficientes para induzir os efeitos benéficos da dieta. Outro ponto também importante é o uso de vários tipos de dietas utilizadas como dieta controle (dieta *low fat*, dieta *low calorie*). As variações das dietas causam respostas fisiologicamente diferentes. Dietas *low fat*, limitadas a até 20% da energia diária advinda de gorduras, por exemplo, induzem maior liberação de insulina, o que inibe a lipólise e estimula a lipogênese hepática, podendo agravar um quadro de acúmulo de gordura no fígado (SAMAH et al., 2003). Já dietas hipocalóricas parecem reduzir o peso corporal e os depósitos de gordura no fígado, além de induzir melhora dos níveis séricos das frações lipídicas e das enzimas hepáticas (SCAGLIONI et al., 2013; BEZERRA et al., 2014). Portanto, o impacto metabólico de uma dieta do tipo *low calorie* é diferente daquele de uma dieta *low fat*, o que pode ser uma fonte importante de heterogeneidade.

Em conclusão, esta metanálise não encontrou benefícios na utilização de dietas reduzidas em CHO nos níveis séricos das enzimas hepáticas ALT e AST, em pacientes

com diagnóstico de DHGNA. Todavia, sugere-se que ensaios clínicos aleatórios com maior poder estatístico, maior redução de CHO dietético e maior duração devem ser realizados, neste contexto. Os resultados aqui encontrados devem ser analisados com cuidado, principalmente no âmbito clínico. No momento, não existem evidências de que dietas reduzidas em CHO devam ser prescritas por profissionais de saúde com o objetivo de melhorar os níveis plasmáticos das aminotransferases, em indivíduos com DHGNA.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerada a doença hepática mais comum em todo o mundo, muitas informações a respeito da DHGNA ainda são enigmas para a comunidade científica. Dieta e atividade física são recomendadas atualmente para o tratamento da doença, como um binômio que previne o seu surgimento e atenua a sua progressão. Entretanto, a dieta ideal ainda não está estabelecida e o uso de substâncias antioxidantes pode ser um coadjuvante no tratamento da doença. Embora perceba-se a necessidade de estudos que envolvam dietas mais restritivas, portanto, com maior probabilidade de induzir mais efeitos benéficos e evidenciar melhora plasmática de aminotransferases, neste contexto, a metanálise aqui realizada mostrou que não existem evidências disponíveis que apontem um efeito benéfico de dietas reduzidas em carboidratos no tratamento da DHGNA, tomando-se como referência os níveis séricos destas enzimas.

REFERÊNCIAS

- Accurso A. et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. **Nutr Metab (Lond)**. v. 5; n. 9, 2008
- Bezerra, D.S.M et al. Hypocaloric high protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Nutr Hosp.**, v. 29, n. 1, p. 94-101. 2014.
- Browning, J.D. et al. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. **Am J Clin Nutr.**, v. 93, n. 5, p. 1048–1052, 2011.
- Das, S.K.; Balakrishnan, V. Role of cytokines in the pathogenesis of nonalcoholic Fatty liver disease. **Indian J Clin Biochem**, v. 26, n. 2, p. 202-209, 2011.
- De Luis, D.A. et al. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. **Nutr Hosp.**, v. 25, n. 5, p. 730-735, 2010.
- Deeks, J.J.; Higgins, J.P.T.; Altman, D.G. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0* [updated March 2016]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed March 21, 2016.
- DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**. v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986
- Gómez-Zorita, S. et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. **The British journal of nutrition**, v.107, n. 2, p. 202-210, 2012.
- Haufe, S. et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p. 1504-1514, 2011.
- Higgins, J.P.T.; Green, S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
- Higgins, J.P.T; Altman, D.G.; Sterne, J.A.C. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2016]. <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed March 21, 2016.
- Institute of Medicine*. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). **National Academy of Sciences. Food and Nutrition Board**. (2005).
- Junior, I.Z. et al. The vitamin e reduces liver lipoperoxidation and fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis. **Arq Gastroenterol**, v. 47, n.1, 2010.

Kani, A.H. et al. Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial. **Nutrition**, v. 30 p. 814–821, 2014.

Kontogianni, M.D. et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical Nutrition**, v. 33, p. 678-683, 2014.

Leite, N.C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 26, p. 8377-8392, 2014.

Lins, I.L. et al. Energy intake in socially vulnerable women living in Brazil: assessment of the accuracy of two methods of Dietary Intake Recording using Doubly Labeled Water. **J Acad Nutr Diet**. 2016 pii: S2212-2672(16)00231-8. doi: 10.1016/j.jand.2016.02.023.

Milic, S. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 4835–4845, 2015.

Pinto, C.G.S. et al. Atividade física como fator de proteção para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica em homens. **Einstein**, v.13 n. 1, p. 34-40, 2015.

Polacow, V.O.; Junior, A.H.L. Dietas Hiperglicídicas: efeitos da substituição isoenergética de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídios, adiposidade corporal e sua associação com atividade física e com o risco de doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 3, p. 389-400, 2007.

Robinson, K.A.; Dickersin, K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. **Int J Epidemiol.**, v. 31, n. 1, p. 150-153, 2002.

Ryan, M.C. et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. **Diabetes Care**. v. 30, n. 5, p. 1075–1080, 2007.

Ryan, M.C. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v.59, n. 1, p. 138-143, 2013.

Rodríguez-Hernández, H. et al. Decrease of aminotransferase levels in obese woman is related to body weight reduction, irrespective of type of diet. **Annals of Hepatology**, v. 10, n. 4, p. 486-492, 2011.

Samaha, F.F. et al. A low-carbohydrate as compared with a low fat diet in severe obesity. **N Engl J Med.**, v. 348, n. 21, p. 2074-2081, 2003.

Scaglioni, F. et al. Short-Term multidisciplinary non-pharmacological intervention is effective in reducing liver fat content assessed non-invasively in patients with non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 37, n. 4, p. 353-358, 2013.

Sundaram, M.; Yao, Z. Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion. **Nutr. Metab. (Lond)**, v. 7, n. 35, 2010.

Tendler, D. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. **Dig Dis Sci.**, v. 52, n. 2, p. 589–593, 2007.

Vuppalanchi, R. Chalasani, N. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. **Division of Gastroenterology and Hepatology**, v. 49, n. 1, p. 306–317, 2009.

Whitsett, M.; VanWagner, LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. **World J Hepatol.**, v. 7, n. 16, p. 2041-2052, 2015.

APÊNDICES

APENDICE A. Estratégia de busca em todas as bases de dados

MEDLINE (Pubmed)

#1 (((fatty liver) OR non-alcoholic fatty liver disease) OR fatty liver disease Nonalcoholic) OR hepatic steatosis
#2 (((ketogenic diet) OR restricted carbohydrate diet) OR diet low in carbohydrates) OR low carbohydrate diet
#3 (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR clinical trial OR clinical trials)
#4 = #1 AND #2 AND #3

COCHRANE CLINICAL TRIALS

“fatty liver” OR “non-alcoholic fatty liver disease” OR “fatty liver disease Nonalcoholic” OR “hepatic steatosis” AND “ketogenic diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “diet low in carbohydrates” OR “low carbohydrate diet”

LILACS

“fígado gorduroso” OR “doença hepática gordurosa não-alcoólica” AND “dieta cetogênica” OR “dieta restrita em carboidratos” AND “ensaio clínico randomizado” OR “ensaio clínico aleatório”

SCIELO

“fatty liver” OR “non-alcoholic fatty liver disease” OR “fatty liver disease Nonalcoholic” OR “hepatic steatosis” AND “ketogenic diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “diet low in carbohydrates” OR “low carbohydrate diet” AND “randomized controlled trial” OR “randomized clinical trial”

CLINICALTRIALS.GOV

“Fatty liver” OR “non-alcoholic fatty liver disease” OR “fatty liver disease nonalcoholic” OR “hepatic steatosis” AND “ketogenic diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “diet low in carbohydrates” OR “low carbohydrate diet” | Closed Studies | Studies With Results | Interventional Studies

DISSONLINE.DE

“nicht-alkoholische Fettlebererkrankung” AND “Kohlenhydrat-Diät beschränkt”

THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

“fatty liver” OR “non-alcoholic fatty liver disease” OR “fatty liver disease Nonalcoholic” OR “hepatic steatosis” AND “ketogenic diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “diet low in carbohydrates” OR “low carbohydrate diet” AND “randomized controlled trial”

CLINICALEVIDENCE.COM

“fatty liver” OR “non-alcoholic fatty liver disease” OR “fatty liver disease Nonalcoholic” OR “hepatic steatosis” AND “ketogenic diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “diet low in carbohydrates” OR “low carbohydrate diet” AND “randomized controlled trial”

APÊNDICE B. Artigos excluídos após análise completa do texto

Textos completos excluídos após análise	
Lin et al. (2009)	Não dosou aminotransferases (ALT e AST)
Tendler et al. (2007)	Não é um estudo aleatório
Liu et al. (2014)	Não dosou aminotransferases (ALT e AST)
Haufe et al. (2011)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Ryan et al. (2007)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Foster et al. (2010)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Shiffman et al. (2015)	Dieta não é reduzida em carboidratos
Al-Jiffri et al. (2013)	Dieta não é reduzida em carboidratos
Wal et al. (2007)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Goh et al. (2015)	Dieta não é reduzida em carboidratos
Larson-Meyer et al. (2008)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Niemczyk (2015)	Indivíduos sem diagnóstico de DHGNA
Farsad et al. (2013)	Estudo não é aleatório

APÊNDICE C. Artigos incompletos analisados

Textos incompletos excluídos após análise		
Selezneva et al. (2014)	Resumo de congresso	Dieta não é reduzida em carboidratos

APENDICE D. Seleção de grupos para os estudos com mais de dois grupos intervenção

ESTUDO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPOS DE ESCOLHA
Kani et al. (2014)	Sobrepeso - redução de 200Kcal/dia; obeso - redução de 500Kcal/dia. 55% CHO, 30% LIP e 15% PTN.	Sobrepeso – redução de 200Kcal/dia; obeso – redução de 500Kcal/dia. 45% CHO, 35% LIP e 20% PTN.	Redução calórica e de CHO, incorporados 30g de soja/dia.	Estudo não apresentou	1 e 2
De Luis et al. (2010)	Sem DHGNA, dieta de 1500Kcal/dia com baixo teor de lipídios; 53% CHO, 27% LIP e 20% PTN.	Com DHGNA, dieta de 1500Kcal/dia com baixo teor de lipídios; 53% CHO, 27% LIP e 20% PTN.	Sem DHGNA, dieta de 1507Kcal/dia com baixo teor de CHO; 38% CHO, 36% LIP e 26% PTN.	Com DHGNA, dieta de 1507Kcal/dia com baixo teor de CHO; 38% CHO, 36% LIP e 26% PTN.	3 e 4 (na sequência do artigo)

Abreviações: CHO - carboidratos; LIP - lipídio; PTN - proteína; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica. Kcal - quilocalorias.

REFERÊNCIAS GERAIS

- Abd El-Kader, S.M. Ashmawy EMSM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. **World Journal of Hepatology**. v. 7, n. 6, p. 846-858, 2015.
- Abenavoli, L. et al. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. **World J Gastroenterol.**, v. 20, n. 45, p. 16831-16840, 2014.
- Amarapurkar, D.N. et al. Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? **J Gastroenterol Hepatol.**, v. 22; p. 788-793; 2007.
- Anderson, E.L. et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, 2015.
- Araújo, L.M.B.; Oliveira, D.A.; Nunes, D.S. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes & Metabolism*; 24:458-62, 1998.
- Bozzetto, L. et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. **Diabetes care**, v.35, p. 1429–1435, 2012.
- Caballería, L. et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 22, n. 1, p. 24-32, 2009.
- Chachay, V.S. et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 2092–2103, 2014.
- Chalasani, N. et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, 2012.
- Chaves GV. et al. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 3, p. 288-293, 2012.
- Cotrim, H.P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Ann Hepatol.**, v.10, n. 1, p. 33-37, 2011.
- Cruz, J.F. et al. Prevalência e alterações ecográficas compatíveis com esteatose hepática em pacientes encaminhados para exame de ultrassonografia abdominal em Aracaju, SE. **Radiol Bras**. v. 49, n.1, p. 1–5, 2016.
- Day, C.P.; James, O.F.W. Steatohepatitis: A Tale of Two “Hits”? **Gastroenterology**, v. 114, p. 842-845, 1998.

Díez-Rodríguez, R. et al. Insulin resistance and metabolic syndrome are related to non-alcoholic fatty liver disease, but not visceral adiposity index, in severely obese patients. **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, v. 106, n. 8, p. 522-528, 2014.

Erhardt, A. et al. Plasma levels of vitamin e and carotenoids are decreased in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Eur J Med Res.**, v. 16, p. 76-78, 2011.

Faghihzadeh, F. et al. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Nutrition research.** v. 34, n. 10, p. 837–843, 2014.

Fan, J.G.; Farrell, G.C. **Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China.** **Journal of Hepatology.** v. 50, n. 1, p. 204–210, 2009.

Gómez-Zorita, S. et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. **The British journal of nutrition**, v.107, n. 2, p. 202-210, 2012.

Kani, A.H. et al. Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial. **Nutrition**, v. 30 p. 814–821, 2014.

Keating, S.E.; George, J.; Johnson, N.A. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 10, p. 1247-1250, 2015.

Kontogianni, M.D. et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical Nutrition**, v. 33, p. 678-683, 2014.

Leite, N.C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 26, p. 8377-8392, 2014.

Li, Y. et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. **Biomedical reports.** v.1, p. 57-64, 2013.

Maheshwari, A.; Thuluvath, P.J. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? **Am J Gastroenterol**, v. 101, p. 664-668, 2006.

Milic, S. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 4835–4845, 2015.

Pinto, C.G.S. et al. Atividade física como fator de proteção para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica em homens. **Einstein**, v. 13 n. 1, p. 34-40, 2015.

Ryan, M.C. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 138-143, 2013.

Rodríguez-Hernández, H. et al. Decrease of aminotransferase levels in obese woman is related to body weight reduction, irrespective of type of diet. **Annals of Hepatology**, v. 10, n. 4, p. 486-492, 2011.

Sanyal, A.J. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med.**, v. 362, p. 1675–1685, 2010.

Sarkhy, A.A.; Al-Hussaini, AA.; Nobili, V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. **Saudi J Gastroenterol**, v. 20, p. 143-53, 2014.

Schwimmer, J.B. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 118, n. 4 p. 1388-1393, 2006.

Silva, G.H.; Escanhoela C.A.F. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. **Rev. Ciênc. Méd.**, v. 18, n. 5, p. 269-279, 2009.

Thoma, C.; Christopher P. Day C.P.; Trenell M.L. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. **Journal of Hepatology.**, v. 56, p. 255-266. 2012.

Ued, F.V.; Weffort, V.R. Vitaminas antioxidantes no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes obesos. **Rev Paul Pediatr.**, v. 31, n. 4, p. 523-30, 2013.

Vos, M.B. et al. Correlation of Vitamin E, Uric Acid and Diet Composition with histologic features of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 54; n. 1, p. 90-96, 2012.

Vuppalanchi, R. Chalasani, N. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. **Division of Gastroenterology and Hepatology**, v. 49, n. 1, p. 306–317, 2009.

Zamin Jr, I. et al. The vitamin e reduces liver lipoperoxidation and fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis. **Arq Gastroenterol**, v. 47, n. 1, 2010.

Wanless, IR.; Shiota, K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. **Semin Liver Dis**, v. 24, n. 1, p. 99-106, 2004.

Whitsett, M.; VanWagner, L.B. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. **World J Hepatol.**, v.7, n. 16, p. 2041-2052; 2015.

Wieckowska, A.; Feldstein, A.E. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. **Seminars in liver disease**, v. 28, n. 4, p. 386-395, 2008.

Winkins, T. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Management. **American Family Physician**, v. 88, n. 1, 2013.