



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabolômica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

São José do Rio Preto
2024

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabolômica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora.

Financiadora: CAPES – Demanda Social
Proc. 88882.434372/2019-01

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fatima Pereira de Souza
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Andres Fossey
Coorientador: Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso

São José do Rio Preto
2024

F383a	Ferreira, Maria Fernanda Lopes Análises metabólica do efeito do exercício físico em indivíduos com esteatose hepática / Maria Fernanda Lopes Ferreira. -- São José do Rio Preto, 2024 147 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientadora: Fatima Pereira de Souza Coorientador: Marcelo Andres Fossey 1. Esteatose hepática não alcoólica. 2. Exercício físico. 3. Metabólica. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabolômica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora.

Financiadora: CAPES – Demanda Social
Proc. 88882.434372/2019-01

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Fatima Pereira de Souza
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientadora

Prof. Dr. Alexandre Tanimoto
UNINOVE – Universidade Nove de Julho

Prof^a. Dr^a. Flávia Cristina Rodrigues Lisoni
UNESP – Câmpus de Ilha Solteira

Prof^a. Dr^a. Ana Lucia Barreto
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Madileine Francely Americo
UFMT – Câmpus de Araguaia

São José do Rio Preto
28 de Junho de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais Shirley e Orlando que sempre me deram todo apoio e a base para um bom caráter. Dedico também ao meu namorado Glauber e aos meus amigos que me motivam a seguir em frente e superar os obstáculos que me possibilitam crescer.

EPÍGRAFE

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me ilumina e me garante a vitória em todas as lutas. Sou eternamente grata aos diretores, colegas, professores, participantes do projeto, meus pais e meu namorado, que permitiram que este trabalho fosse realizado.

Minha gratidão também aos professores do Laboratório de Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular (CMBI) da UNESP, em especial ao Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso, Prof. Dr. Marcelo Andres Fossey, Jessica Maróstica, e Jeferson Busso por dividir e conquistar conhecimentos juntos, e pela disposição em me ajudar sempre.

Em especial, gostaria de expressar meus agradecimentos ao Dr. Fabio R. de Moraes e ao Especialista Igor Salvioni pelo suporte fornecido durante a fase experimental. Suas contribuições foram essenciais para a finalização deste trabalho.

Agradeço muito à equipe do Laboratório CMBI e Programa de Pós-graduação em Biofísica Molecular, aos meus colegas de sala pela união, apoio e companheirismo e aos professores pelos ensinamentos.

Agradeço a todos os meus alunos, que diariamente me ensinam que o exercício físico e o esporte sempre valem a pena e que todos, independentemente da dificuldade, conseguem aprender, recebendo, assim, todos os benefícios por isso.

Agradeço imensamente à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza, por me aceitar, acreditar em mim e, de maneira acolhedora, me permitir desbravar o mundo da pesquisa científica, respeitando meu conhecimento, meus limites e meus objetivos.

Reitero meus votos de agradecimentos à banca examinadora da qualificação: Prof^ª. Dr^ª. Gislane Lelis Vilela de Oliveira, Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Americo, Prof^ª. Dr^ª. Lilian Castiglioni, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira e Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza.

Por fim, sou imensamente grata à banca examinadora da defesa: Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza, Prof^ª. Dr^ª. Flávia Cristina Rodrigues Lisoni, Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Americo, Prof. Dr Alexandre Tanimoto, Prof^ª. Dr^ª. Lilian Castiglioni, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira, Prof^ª. Dr^ª. Ana Lucia Barreto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), sob o processo nº 88882.434372/2019-01.

RESUMO

A doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHGDM) é uma crescente causa de doença hepática crônica, multifatorial e associada à epidemia de obesidade em curso. A sua prevalência global está estimada em 25%, dessa forma, a modificação do estilo de vida é, hoje, aceita como a primeira linha para seu tratamento, já que o exercício físico pode ajudar a reduzir o risco de sua progressão. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos do exercício físico em pessoas com a doença hepática gordurosa não alcoólica, verificando dados antropométricos, qualidade de vida e metabólitos presente na urina. Participaram desse estudo 81 pessoas com e sem o diagnóstico da doença estudada, sendo divididos em 4 Grupos: Grupo 1, sem esteatose e praticante de atividade física; Grupo 2, sem esteatose e sedentário; Grupo 3, com esteatose e praticante de atividade física; e Grupo 4, com esteatose e sedentário. Os participantes foram avaliados em três períodos diferentes: no início do estudo; 06 e 12 meses após. Durante tais avaliações foram aferidas as medidas corporais e aplicados os questionários de Qualidade de vida e de Frequência Alimentar; foram coletadas amostras de urina e aplicados exercícios físicos para o Grupo 1 e 3. Os resultados obtidos mostraram que o Grupo 03, com esteatose e praticante de atividades físicas, comparado ao Grupo 04, também com esteatose, porém, sedentários, apresentou melhores resultados, com os seguintes valores de P: 0,009 (Peso Corporal); 0,001(IMC); 0,028 (RCQ) e 0,0002 (Circunferência Abdominal). Quanto aos resultados, foi possível constatar ainda uma melhora na qualidade de vida dos participantes e mudança na frequência do consumo de alimentos que agravam tal doença hepática. Os resultados obtidos das amostras de urina também mostraram uma diferença entre os Grupos estudados quanto aos metabólitos fenilalanina, anserina, trigonelina, glicina, lactato, dimetilamina, creatina fosfato e creatina, evidenciando que o exercício físico pode propiciar a melhora nas vias envolvidas no processo de inflamação. O estudo mostrou também um efeito positivo e significativo para os dados antropométricos, de qualidade de vida, de frequência alimentar e das mudanças nos metabólitos, confirmando a importância e a necessidade da prática de exercício físico como parte do tratamento dessa doença.

Palavras-chave: Exercício físico. Fígado Gorduroso. Antropometria. Metabolômica.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing cause of chronic liver disease, is multifactorial, and is associated with the ongoing obesity epidemic. Its global prevalence is estimated at 25%, therefore, lifestyle modification is now accepted as the first line of treatment for its treatment, as physical exercise can help reduce the risk of its progression. The objective of this study was to evaluate and compare the effects of physical exercise in people with non-alcoholic fatty liver disease, checking anthropometric, quality of life and metabolic data present in urine. 81 people with and without a diagnosis of the disease studied participated in this study, being divided into 4 groups: Group 1, without steatosis and practicing physical activity; Group 2, without steatosis and sedentary; Group 3, with steatosis and practicing physical activity; and Group 4, with steatosis and sedentary. Participants were assessed at three different periods: at the beginning of the study; 06 and 12 months later. During these assessments, body measurements were taken and the Quality of Life and Food Frequency questionnaires were applied; urine samples were collected, and physical exercises were applied to groups 1 and 3. The results collected demonstrated that Group 03, with steatosis and practicing physical activities, compared to Group 04, also with steatosis, but sedentary, presented better results, with the following P values: 0.009 (Body Weight); 0.001(BMI); 0.028 (WHR) and 0.0002 (Abdominal Circumference). Regarding the results, it was also possible to observe an improvement in the quality of life of the participants and a change in the frequency of consumption of foods that aggravate this liver disease. The urine samples also revealed a difference between the groups studied in terms of metabolites, highlighting the theory that physical exercise has the ability to improve the pathways involved in the inflammation process. The study also showed a positive and significant effect on anthropometric data, quality of life and eating frequency, confirming the extreme importance and urgent need for physical exercise as part of the treatment of this disease.

Keywords: Exercise. Fatty Liver. Anthropometry. Metabolomics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Comparação da diferença do peso corporal no início e no final da coleta dos Grupos ativos 1 sem DHGNA com o Grupo 3 com DHGNA.	50
Figura 2: Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos sedentários 2 sem DHGNA e o Grupo 4 com DHGNA.	50
Figura 3: Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos 3 com DHGNA ativos e o Grupo 4 com DHGNA sedentários.	51
Figura 4: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 1 ativo sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.	52
Figura 5: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo ativo 2 sem DHGNA sedentários e o Grupo 4 com DHGNA ativo.	52
Figura 6: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.	53
Figura 7: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal dos Grupos 1 ativos sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.	53
Figura 8: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 2 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA. sedentário.	54
Figura 9: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.	54
Figura 10: Diferença do percentual de gordura entre os Grupos com esteatose, o Grupo 3 ativo e o Grupo 4 sedentários.	55
Figura 11: Diferença do início ao final da Capacidade Física entre o Grupo 1 ativo sem esteatose e o Grupo 3 ativo com esteatose.	59
Figura 12: Diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo 2 sem esteatose e o Grupo 4 com esteatose, ambos sedentários.	59
Gráfico 13: Mostra a diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo 3 ativo com esteatose e o Grupo 4 sedentários com esteatose.	60
Figura 14: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 2 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B). A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto que a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.	63
Figura 15: Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 2 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	64
Figura 16: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	65
Figura 17: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 4 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	66
Figura: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	67

Figura 19: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. **67**

Figura 20: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 3 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. **68**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de amostras que foram coletadas em espectrômetro de RMN.	39
Tabela 2: Distribuição do gênero dos participantes em cada Grupo e InterGrupos.	43
Tabela 3: Análise do Teste Qui-Quadrado InterGrupo para sexo.	43
Tabela 4: Análise da idade dos participantes de cada Grupo.	43
Tabela 5: Análise dos participantes nos níveis socioeconômico de cada Grupo e interGrupos.	44
Tabela 6: Análise do Teste Qui-Quadrado para o nível socioeconômico InterGrupos.	44
Tabela 7: Distribuição da escolaridade dos participantes.	44
Tabela 8: Distribuição da ocupação dos participantes de cada Grupo e interGrupo.	45
Tabela 9: Análise do Teste Qui-Quadrado Para A Situação Ocupacional InterGrupos.	45
Tabela 10: Análise descritiva das três coletas para cada Grupo das medidas antropométricas.	48
Tabela 11: Análise de variância IntraGrupo medidas antropométricas.	49
Tabela 12: Análise IntraGrupo de cada domínio do SF-36 para cada Grupo.	57
Tabela 13: Análise InterGrupo para cada domínio das três coletas.	57
Tabela 14: Análise dos domínios do questionário SF-36 para as três coletas de cada Grupo.	58
Tabela 15: Apresenta os metabolitos encontrados na urina, que foram significativos nas análises do grupo 1 e do grupo 3	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	Colégio Americano de Medicina do Esporte
AF	Atividade Física
AICAR	Aminoidazol Carboxamida Ribonucleotídeo
ALT	Alanina Aminotransferase
AMPK	Proteína Quinase Ativada
ANGPT	Angiopietina 4
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CMIB	Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRF	Aptidão Cardiorrespiratória
DAMPS	Padrões Moleculares Associados a Danos
DHGDM	Doença Hepática Gordurosa associada a Disfunção Metabólica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DNL	Lipogênese de Novo
EHDM	Esteato Hepatite associado a Disfunção Metabólica
EUA	Estados Unidos da América
FFAs	Ácidos Graxos Livres
FGF-21	Fibroblasto Fator 21
FGF21	Fator de Crescimento de Fibroblastos 21
FS-36	Short Form Health Survey-36
G1	Grupo 1

G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
G4	Grupo 4
GGT	Gamaglutamiltransferase
GLUT4	Transportador de Glicose 4
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HFD	Dieta Rica em Gordura
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HSP70	Proteína de choque térmico de 70 kD
HSR	Proteínas de Choque Térmicos
IBILCE	Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Câmpus de SJRP/SP
IL-1β	Interleucina
IL- 6	Interleucina-6
IL-10	Células T Reguladoras
IL-1RA	Antagonista do Receptor de Interleucina-1
IMC	Índice De Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LPL	Atividade Lipase Lipoproteica
LRMN	Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear
M1	Macrófagos 1
M2	Macrófagos 2
MOTS-C	Mitocôndria Modificada-C
NaN3	Azida de sódio, Azida Sódica, Azeto de Sódio, Azoteto de Sódio
NASH	Esteato Hepatite Não Alcoólica
NEFA	Mobilização dos Ácidos Graxos Livres
NF-κB	Transcrição Nuclear Kappa-B

OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNPLA3	Patatin-Like Phospholipase-3
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QQV	Questionário de Qualidade de Vida
QS	Questionário sociodemográfico
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Teste KS	Teste Kolmogorov-Smirnov
TG	Triglicerídeos
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VLDLs	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
VO2 MÁX	Volume de Oxigênio Máximo

LISTA DE SÍMBOLOS

$\leq$ Menor ou Igual

$\geq$ Maior ou Igual

$^{\circ}\text{C}$ Grau Celsius

% Por cento

cm Centímetro

g Gramas

kg quilograma

mg Miligramas

mm Milímetro

n^o Número

μL Amostra de Urina

Th1 Linfócitos T1

Th17 Linfócitos T17

TLR4 Toll-like receptor 4

TNF- α Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)	22
1.2. Exercício físico e doença hepática gordurosa não alcoólica	25
1.3. Metabolômica da urina por ressonância magnética nuclear	31
2 OBJETIVOS	33
3 MATERIAL E MÉTODO	34
3.1 Participantes	34
3.2 Critérios de exclusão	35
3.3 Questionários	36
3.4 Programa de exercícios físicos	36
3.5 Antropometria	36
3.6 Amostras de urina	37
3.7 Análise estatística	38
3.8 Análise estatística entre os Grupos dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
3.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
3.10 Identificação de Metabólitos	41
4 RESULTADO E DISCUSSÕES	43
4.1 Características Sociodemográficas	43
4.2 Dados antropométricos	46
4.3 Análise comparativa do início ao final da coleta dos dados antropométricos.	49
4.4 Análise da qualidade de vida	56
4.5 Análise comparativa do início ao final da coleta do questionário SF-36	58
4.6 Questionário de frequência alimentar	61
4.7 Análise metabólica por ressonância magnética nuclear	63

4.8 Discussão dos Metabólitos	68
5 CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICE A - Questionário Sócio-Demográfico	96
APÊNDICE B – Questionário de Frequência Alimentar Adulto	98
APÊNDICE C – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36	99
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	102
APÊNDICE E – Instruções Para Coleta de Urina- Mulheres	107
APÊNDICE F – Folha de Rosto de Aprovação do CEP / Plataforma Brasil	108
ANEXO 1 – Análise intraGrupo antropométrica, que passaram no teste de normalidade das médias, desvio padrão, erro padrão, valores máximos e mínimos e o valor de P, dos parâmetros peso corporal, IMC, RCQ, circunferência abdominal e percentual de gordura, para as três análises de cada Grupo.	110
ANEXO 2 - Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 1 e o Grupo 3.	111
ANEXO 3 - Valor De R E O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 2 e o Grupo 4.	111
ANEXO 4 – Valor De R e O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 3 e o Grupo 4.	112
ANEXO 5 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 1 e o Grupo 3.	112
ANEXO 6 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 2 e o Grupo 4.	113
ANEXO 7 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 3 e o Grupo 4.	113

ANEXO 8 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 1 e o Grupo 3.	114
ANEXO 9 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 2 e o Grupo 4.	114
ANEXO 10 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 3 Com O Grupo 4.	115
ANEXO 11 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Percentual De Gordura Do Grupo 3 Com O Grupo 4.	115
ANEXO 12 - Análise Descritiva Do Questionário De Qualidade De Vida SF-36, Dos Valores Das Médias, O Desvio Padrão, A Variância De Cada Grupo Para Cada Domínio Em Cada Coleta.	116
ANEXO 13 – Dados Da Frequência De Consumo Dos Alimentos Da Análise Descritiva Da Frequência Alimentar, Que Mostra A Frequência De Consumo De Cada Grupo Em Cada Coleta.	118
ANEXO 14 – Dados InterGrupos Do Teste Do Qui-Quadrado E Kappa Para Os Valores Do Qui-Quadrado, Razão De Verossimilhança, Associação Linear Por Linear E As Medidas Simétricas, Medida De Concordância, Para Cada Coleta De Cada Tipo De Alimento.	122
ANEXO 15- Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	134
ANEXO 16 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 4 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	135
ANEXO 17 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 2 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	136
ANEXO 18 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 2 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi	137

superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.

ANEXO 19 - Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 3 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas. 138

ARTIGO 1138

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHGDM), anteriormente conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença multissistêmica caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado. (Rinella, *et al.*, 2023).

Caracterizada pela presença de acúmulo anormal de lipídios nas células do fígado na ausência de consumo significativo de álcool, a DHGDM é uma crescente causa de doença hepática crônica em todo o mundo. Sua prevalência global é estimada em 25%, sendo maior no Sul da Ásia com 33%, Oriente Médio com 32% e na América do Sul com 30%, e a menor prevalência está na África com 13%. Já a prevalência de Esteatose hepática associada a disfunção metabólica (EHDM) varia entre 6% a 18% entre os obesos mórbidos (Park, Lim, e Park, 2022; Tsuchida *et al.*, 2018; Younossi *et al.*, 2018).

Embora a maioria dos pacientes com DHGDM tenham apenas esteatose sem progressão, uma fração considerável desenvolve EHDM, podendo levar à fibrose, de 20% a 40% dos casos; dos quais, 10% podem progredir para cirrose, sendo que entre 1% e 5% desenvolvem Carcinoma Hepatocelular (CHC). Com o aumento da idade, a prevalência eleva, a idade média desse aumento é de 53 anos, mas a condição pode ocorrer em qualquer idade, inclusive durante a infância e adolescência (Tsuchida *et al.*, 2018; Sebastiani *et al.*, 2015; Z. Younossi *et al.*, 2018; Younossi, *et al.*, 2016)

As complicações metabólicas mais graves como, por exemplo, hiperglicemia/diabetes, dislipidemia/síndrome metabólica e hipoadiponectinemia estão associadas ao desenvolvimento de EHDM e de fibrose hepática (Marra & Lotersztajn, 2013; Takahashi & Fukusato, 2014; Thyfault & Rector, 2020), e os fatores ambientais e genéticos interagem diretamente na causa da DHGDM.

Considera-se importante ressaltar que, no Brasil, ainda não há estudos epidemiológicos completos para NASH, com dados sugerindo sua importância no país, como a análise retrospectiva de quase 10 mil exames de ultrassom de abdômen realizados em um hospital privado em São Paulo, na qual foi detectada esteatose hepática em 19,2% dos casos. Importante ressaltar que esse número está muito próximo do estudo de Parise *et al.* (2003), no qual foi constatada 16% de prevalência de NASH na cidade de Salvador. A avaliação de mais de 3 mil executivos, submetidos ao exame de checkup na cidade de São Paulo, identificou que 32% deles eram portadores de esteatose não alcoólica, relacionada à prevalência de síndrome metabólica e obesidade (Parise *et al.*, 2003; Matteoni, L, Boente, L, Leal, 2011).

1.1. Doença Hepática Gordurosa associada a Disfunção Metabólica (DHGDM)

Pessoas com DHGDM apresentam níveis de triglicerídeos e LDL elevados e o HDL reduzido em exames bioquímicos. Nesse sentido, os sinais da doença estão associados a DHGDM e está comumente associado a outras comorbidades metabólicas, incluindo obesidade, dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono, doenças cardiovasculares e doença renal crônica (Guo, *et al*, 2022; Buzzetti *et al*, 2016).

Dentro desse contexto, os estudos sugerem que a DHGDM é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica e está associada a obesidade, a dislipidemia e a diabetes mellitus do tipo 2. A hipótese mais amplamente aceita implica a resistência à insulina como o principal mecanismo que leva ao acúmulo excessivo de triglicerídeos no fígado e o subsequente desenvolvimento de DHG. Quando a esteatose está presente, alguns propuseram que um segundo ataque ou uma lesão oxidativa adicional seria necessária para manifestar o componente necroinflamatório observado na esteato-hepatite. Nesse sentido, deficiência de antioxidantes, ferro hepático, hormônios lipídicos, incluindo leptina, adiponectina e resistina, e bactérias intestinais foram implicadas como prováveis estressores oxidativos (Guo, *et al*, 2020; Buzzetti *et al*, 2016).

Também, é importante considerar que existem vários mecanismos para identificar indivíduos com DHGDM e EHDM. Nessa área, a biópsia hepática é o padrão-ouro para o diagnóstico; no entanto, é invasivo e tem um custo elevado, tornando inacessível para uso em larga escala. Considerando, portanto, que avaliar a mudança na DHGNA e EHDM requer que os parâmetros de avaliação sejam em série, para comparação da evolução, tanto positiva quanto negativa (Brunner *et al.*, 2019), a biópsia hepática torna-se inviável nesse contexto.

Contudo, várias tecnologias podem ser utilizadas na identificação da DHGDM, incluindo técnicas de imagem tradicionais como: ultrassom, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética. Patologicamente, a DHGDM é frequentemente classificada pelo escore de atividade da doença. Biomarcadores sanguíneos também são usados, tais como os níveis elevados de aspartato ou de alanina aminotransferase (AST ou ALT), e/ou de Gamaglutamiltransferase (GGT), Bilirrubina total e frações, Fosfatase alcalina, Albumina sérica e Fragmentos de citoqueratina-18. Nesse contexto são igualmente utilizados modelos de diagnóstico, como o DHGDM *Fibrosis Score*, que incorpora vários parâmetros clínicos e de sangue. A tabela abaixo demonstra a pontuação de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica, e sua classificação (Brunner *et al.*, 2019).

Item	Classificação
------	---------------

	0
	1
Esteatose	2
	3
	0
Balonamentos de hepatócitos	1
	2
	0
Inflamação do lóbulo	1
	2
	3

(adaptado de Duseja et al 2015).

Ressaltando que, embora tenham menor sensibilidade e especificidade em comparação às ferramentas baseadas em imagem, tais métodos são válidos. Já a EHDM, por definição, requer a presença de inflamação na histologia hepática e atualmente não pode ser diagnosticada de forma confiável sem o uso de biópsia hepática para identificar a inflamação. (Brunner *et al.*, 2019).

A esteatose hepática está ligada a um balanço energético positivo constante associado à obesidade, à expansão da adiposidade e ao armazenamento ectópico de gordura em tecidos não adiposos. Embora seja indubitável que a maior obesidade esteja correlacionada ao armazenamento de gordura intra-hepática no exame de um grande número de pacientes, o grau de gordura intra-hepática entre indivíduos com o mesmo índice de massa corporal (IMC) varia amplamente. Assim, certos polimorfismos genéticos, tais como *patatin-like phospholipase-3* (PNPLA3), diferenças étnicas parecem desempenhar um papel na prevalência de fígado gorduroso nos EUA, sendo as pessoas hispânicas mais afetados que as brancas (Kure *et al.*, 2019 e Thyfault e Rector, 2020; Welsh et al, 2013).

Desse modo, é possível, portanto, encontrar pacientes que, mesmo com peso nos padrões recomendados pelo OMS, desenvolveram a esteatose hepática. Além disso, o maior armazenamento de gordura intra-hepática nem sempre se correlaciona com resultados patológicos como a resistência à insulina, destacando ainda mais a heterogeneidade dessa condição. Portanto, a composição e as espécies lipídicas presentes no fígado além do acúmulo total de triglicerídeos (TG) são outros fatores de extrema importância a serem considerados (Thyfault e Rector, 2020).

Nessa perspectiva, é possível considerar que a esteatose hepática por ser causada por múltiplos níveis de distúrbios metabólicos, já que o armazenamento ectópico de gordura no fígado não é necessariamente patológico, e pode ter sido concebido como resultante de uma

condição transitória, na qual os ácidos graxos livres (FFAs) aumentam drasticamente. (Thyfault e Rector, 2020 e Kure *et al.*, 2019).

Dessa maneira, a resistência sistêmica à insulina contribui para a esteatose por meio da supressão prejudicada da lipólise do tecido adiposo e na entrega sistêmica de FFAs ao fígado durante o jejum e nas condições pós-absortivas. Nessa sequência, o aumento da entrega de FFAs obriga o fígado a aumentar a esterificação de TG e a oxidação, ou ambos. Nesse sentido, a resistência sistêmica à insulina também está associada à hiperinsulinemia, que leva ao aumento de nova lipogênese (DNL) e da síntese hepática de TG, assim, a insulina promove a lipogênese e inibe a lipólise, e também estimula a síntese de lipoproteínas LDL e da lipoproteína lipase de membrana para facilitar a disponibilidade de ácidos graxos no tecido adiposo para a lipogênese. (Thyfault e Rector, 2020).

Considerando, portanto, que a capacidade de livrar o fígado do excesso de substratos também está comprometida na esteatose hepática, já que o fígado prontamente empacota e exporta TG sistemicamente em lipoproteína de densidade muito baixa (VLDLs). Nesse contexto, várias linhas de evidência mostram que a exportação de TG é comprometida com a esteatose hepática, de modo que a exportação de VLDL-TG se torna saturada, apesar do aumento dos lipídios intra-hepáticos (Arvidsson Kvissberg *et al.*, 2022 e Fabbrini & Magkos, 2015).

Nesse contexto, é possível considerar que, embora o excesso de balanço energético, de fatores sistêmicos hormonais e de substrato aumentem a suscetibilidade à esteatose hepática, os mecanismos celulares específicos do fígado provavelmente também afetam esse risco (Thyfault e Rector, 2020).

O fígado, como um órgão metabólico ativo, tem importantes funções de bioenergia e de desintoxicação xenobiótica (compostos químicos não pertencentes a um organismo), e a interrupção de sua função pode levar a diferentes estados patológicos. Realizando o papel fundamental da rede mitocondrial no metabolismo e na produção de energia celular, na regulação da homeostase iônica e na sinalização redox, bem como na remodelação e na adaptação celular. Dessa forma, é possível concluir que a disfunção das mitocôndrias hepáticas tem uma contribuição importante para o desenvolvimento das doenças hepáticas (Stevanović *et al.*, 2020). Nesse sentido, as mitocôndrias são reconhecidas como importantes fontes e alvos de espécies reativas de oxigênio (ROS) associadas a doenças hepáticas.

A degeneração mitocondrial hepática tem sido associada à morte e à inflamação dos hepatócitos, contribuindo de forma direta para os processos degenerativos. Além de possuir um papel central no metabolismo lipídico celular e no estresse oxidativo, sendo a disfunção da rede

mitocondrial proposta como um dos primeiros eventos ocorridos durante o desenvolvimento da DHGDM (Stevanović *et al.*, 2020).

Dessa maneira, é possível considerar que a incapacidade das mitocôndrias de coordenação dos processos metabólicos subcelulares no fígado resulta na regulação prejudicada do metabolismo lipídico hepático e consequentemente no acúmulo de lipídios nos hepatócitos. A perturbação da homeostase da mitocôndria e do retículo endoplasmático que ativa diferentes vias de sinalização relacionadas à progressão da DHGDM leva à sinalização e a alterações metabólicas, como também causa a perda de interações físicas ou funcionais entre essas duas organelas extremamente relevantes e relacionadas ao metabolismo celular (Stevanović *et al.*, 2020; e Arvidsson Kvissberg *et al.*, 2022).

Contudo, as organizações de saúde a defenderem a modificação do estilo de vida, adotando dieta saudável e praticando exercício físico, como base para o tratamento dessa doença. Felizmente, a DHGDM e a EHDM são doenças reversíveis, assim como a fibrose hepática, especialmente antes que a cirrose esteja bem estabelecida. Portanto, o estilo de vida e os hábitos alimentares resultam em uma modificação considerável, seja na prevalência ou na regressão da DHGDM (Choi *et al.*, 2022).

1.2. Exercício físico e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica

A inflamação desempenha papéis diretos e indiretos no desenvolvimento e na progressão de muitas doenças. A citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), de interleucina-1 β (IL-1 β) e de interleucina-6 (IL-6), entre outras, providenciam a adiposidade para o sangue e circulam, estimulando a inflamação em tecidos distantes, como as células inflamatórias residentes nas placas de atheroma ou na interferência inicial com a sinalização da insulina no músculo esquelético em relação à inflamação adiposidade a outros tecidos. Nesse sentido, constitui-se como mecanismo importante por ser a chave que liga o aumento da adiposidade a doenças crônicas associadas à inflamação de baixo grau e à obesidade (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019; Passos *et al.*, 2015).

Além disso, as alterações no tecido adiposo visceral e subcutâneo aumentam o risco de inflamação de baixo grau, sendo o tecido adiposo visceral normalmente de maior atividade inflamatória do que o subcutâneo. Dessa forma, o aumento do tamanho dos adipócitos pode induzir à disfunção tecidual potencialmente desencadeada pelo estresse ao retículo endoplasmático, causado pelo grande volume celular, provocando a disfunção e a produção de proteínas que atuam como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs). Estimulando, dessa maneira, o acúmulo de macrófagos 1 (M1), bem como o de linfócitos T (Th1 e Th17),

criando assim uma inflamação local, que contribui para que sejam alcançados os níveis de inflamação sistêmica. É possível concluir, portanto, que indivíduos com elevado tecido adiposo subcutâneo ou circunferência abdominal possuem níveis mais elevados de biomarcadores de inflamação de combinação, que são a citocina receptores solúveis, e da citocina de proteína na fase aguda. (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019.)

Torna-se imprescindível ressaltar que o exercício físico já é conhecido como um modulador do estado inflamatório, amplamente recomendado como ferramenta na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias relacionadas. Dentro dessa perspectiva, segundo Lemos Muller *et al* (2017), indica alguns dos principais mecanismos sugeridos para os efeitos anti-inflamatórios do exercício são: i-redução da massa de gordura visceral, com subsequente diminuição da liberação de adipocinas inflamatórias e da ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); ii- ativação aguda do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso simpático, causando inibição do TNF- α pelos monócitos; iii-liberação de miocinas, tais como IL-6, pela contração do músculo esquelético, induzindo vários efeitos anti-inflamatórios, tais como a diminuição do TNF- α e o aumento da IL-1RA); vi-aumento da liberação de IL-10 (células T reguladoras); v-redução da infiltração de macrófagos e mudança do fenótipo de macrófago M1 para M2; vi-*downregulation* do *Toll-like* receptor 4 (TLR4), que causa ativação das vias inflamatórias; vii-aumento da capacidade antioxidante, reduzindo assim a atividade dos fatores nucleares dependentes de redox inflamatórios, como a transcrição nuclear kappa-B (NF- κ B); viii-aumento das proteínas de choque térmicos (HSR) e consequentemente da expressão do gene HSP70, diminuindo, assim, a relação HSP70/iHSP70 (Collao *et al.*, 2020).

Lembrando que além de atuarem como principais fontes bioenergéticas de alimentação do músculo esquelético durante o exercício, as mitocôndrias também estão ativamente envolvidas na transmissão dos sinais induzidos pelo exercício para os outros órgãos. Os músculos secretam miocinas, como a irisina e a miocina, em resposta ao exercício que medeiam a comunicação e a coordenação entre órgãos. Embora o efeito do exercício físico na regulação da produção e secreção da mitocôndria modificada-c (MOTS-c) seja desconhecido, seus efeitos benéficos na dieta rica em gordura (HFD) são espelhados pelo MOTS-c (Scheffer & Latini, 2020).

Além disso, é preciso considerar que o MOTS-c aumenta os níveis celulares de aaminidazol carboxamida ribonucleotídeo (AICAR), que é um agonista da AMPK, e ativa a Proteína Quinase Ativada (AMPK), que é um regulador do exercício físico bem descrito. Dessa forma, é preciso considerar o MOTS-c como um grande alvo em potencial no tratamento de

síndromes metabólicas, regulando a fisiologia muscular e gordurosa, e até prolongando a vida saudável (Szymczak *et al.*, 2022; Lee, Kim, e Cohen, 2016).

Com isso, tanto o exercício físico quanto a atividade física (AF) referem-se a movimentos voluntários que gastam mais calorias do que uma posição de repouso, porém o exercício físico é uma forma de AF especificamente planejada, estruturada, repetitiva e regular, que busca melhorar a aptidão cardiorrespiratória, força muscular e resistência, flexibilidade, agilidade, equilíbrio e/ou composição corporal e mudanças fisiológicas agudas e crônicas (Ertek & Cicero, 2012).

Contudo pequenas contribuições de múltiplos mecanismos se acumulam o tempo todo da mesma forma: ocorrendo as adaptações para a atividade física ou exercício físico, além da diminuição da adiposidade visceral, do aumento das miocinas e das adipocinas anti-inflamatórias. Também, observa-se que a melhora da função da barreira intestinal e da composição da microbiota intestinal, bem como a atenuação da glicemia pró e pós prandial e lipídica. Dentro desse contexto, todas essas contribuições atuam como mecanismos potenciais, os quais podem agir individualmente ou induzir à conversão de fenótipos de alta para baixa inflamação. (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019.)

Nesta perspectiva, torna-se imprescindível lembrar que o comportamento sedentário, também conhecido como inatividade física, mantém fortes relações epidemiológicas, fisiológicas e moleculares, associadas à obesidade, à inflamação sistêmica, à resistência à insulina, à diabetes mellitus tipo II e à depressão. Além disso, é necessário ressaltar que o aumento do comportamento sedentário está se tornando um problema crescente na população em geral, já identificado como um fator de risco independente de DHGDM (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

Sob outro prisma, é preciso lembrar que o exercício físico regular já é amplamente aceito como tratamento coadjuvante e ferramenta não farmacológica contra outros recursos isolados, incluídos na NASH, como a esteatose hepática e a inflamação hepática, melhorando a sensibilidade à insulina no fígado e a homeostase da glicose (Passo, *et al.*, 2015).

O estudo realizado por Romero e colaboradores em 2017, mostraram o efeito do exercício físico, importante na redução do tecido adiposo visceral, o qual está diretamente ligado ao fígado, à inflamação e à fibrose, independente da resistência à insulina e da esteatose hepática. É necessário considerar que uma pequena diminuição, cerca de 5% a menos do peso corporal inicial, já pode reduzir a esteatose, beneficiando a saúde em geral com reduções clinicamente significativas nos triglicerídeos, na glicose sanguínea e no risco de

desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardíacas (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

Dessa maneira, é possível concluir que o exercício físico pode produzir resultados significativos na gordura do fígado, independentemente da perda de peso, já que, sem a redução do peso, é possível observar o treinamento aeróbico de curto prazo, segundo os estudos, que demonstram uma redução no conteúdo lipídico hepático, avaliado por ressonância magnética (Choi *et al.*, 2022).

Há também evidências de estudos que constataam que o exercício resistido pode reduzir a gordura hepática, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando a flexibilidade metabólica de participantes com DHGDM, independentemente da perda de peso. Tais estudos sugerem, portanto, que a redução no teor de gordura hepática é possível com o exercício, mesmo na ausência de uma mudança considerável no peso corporal (Farzanegi *et al.*, 2019).

Assim, o exercício físico pode resultar na resolução da DHGDM existente, particularmente quando combinada com a redução do IMC. Dessa maneira, é possível considerar que a manutenção ou a melhoria do exercício físico, mesmo que por um curto período de tempo, pode trazer benefícios na prevenção e na resolução da DHGDM (Xiong *et al.*, 2021).

Considerando a realização de práticas de exercícios físicos, evidências demonstram que o treinamento físico, aeróbio ou resistido, independentemente das reduções de peso, pode reduzir de modo efetivo, os lipídios intra-hepáticos em 20% a 40%. Já os exercícios de alta intensidade, com volume de oxigênio máximo (VO₂ máx.) em 80%, podem reduzir os lipídios intra-hepáticos em 37% em comparação com uma redução de, apenas, 20%, com exercícios de moderada intensidade, 55% do VO₂ máx. A intensidade do exercício pode estar, ainda, relacionada à prevalência da DHGDM avançada, incluindo a EHDm e a fibrose (Thyfault, e R. Scott Rector, 2020).

Os efeitos tanto do exercício físico quanto a capacidade aeróbia regulam, positivamente, as vias oxidativas hepáticas, dadas as demandas de energia exigidas pelo exercício, na captação e na síntese da energia nas vias associadas ao sistema oxidativo do exercício. Já os efeitos do exercício crônico aumentam a capacidade dos musculoesqueléticos de eliminar a glicose muscular, a qual pode desempenhar um papel importante nas adaptações de proteção do fígado (Choi *et al.*, 2022; Gao *et al.*, 2020; Farzanegi *et al.*, 2019).

Desse modo, os efeitos do exercício físico levam à redução dos níveis de insulina e à diminuição do estresse oxidativo, causados pelo sedentarismo e pelo consumo inadequado das calorias. Além disso, é preciso lembrar que o exercício físico foi o único comportamento

associado à diminuição da fibrose avançada à DHGDM, indicando a necessidade de se colocar o exercício físico como ferramenta de tratamento em foco (Heredia *et al.*, 2022).

Além do mais, o exercício regular aumenta a sensibilidade da insulina, no que diz respeito ao transporte de glicose para o músculo e, também, reduz a insulina em jejum e a da alimentação, devido à sensibilidade sistêmica, aprimorada, diminuindo, assim, a capacidade de promover as vias de síntese de lipídios no fígado. Desse modo, esses efeitos sistêmicos atuam na redução da gordura intra-hepática, diminuindo a exposição hepática dos substratos usados para sintetizar lipídios e para reduzir a regulação positiva da transcrição da maquinaria para sintetizar o lipídio (Gao *et al.*, 2020).

O músculo esquelético tem um papel metabólico no corpo humano e serve de local para o armazenamento de glicose, tanto em repouso quanto na prática do exercício físico, é preciso compreender que, durante o exercício físico, atua como fonte de combustível. O músculo utiliza tanto os estoques de glicogênio muscular, quanto a glicose plasmática circulante (Jensen *et al.*, 2011; Merz & Thurmond, 2020b, 2020a).

Dessa maneira, o exercício físico contínuo e regular aumenta a capacidade oxidativa do músculo esquelético e a biogêneses mitocondrial, já o treinamento de resistência promove o tráfego de ácidos graxos dietéticos para uma via de oxidação aumentada do transporte de ácidos graxos de miócitos emparelhados com aumento de ácidos graxos nas mitocôndrias de adultos com peso normal e com sobrepeso (Thyfault & Bergouignan, 2020).

Os níveis de circulantes de IL-6 aumentam rapidamente em respostas a uma sessão aguda de exercício físico. Sua secreção parece ser influenciada pela carga de trabalho mecânico do exercício físico, quando acontece o uso do conteúdo de glicogênio do músculo esquelético e potencialmente, a ingestão de glicose e/ou os níveis de glicose plasmática. Possibilitando, assim, a liberação da IL-6 pelo exercício, que atuará como um sensor de energia e estimulante da mobilização de triacilglicerol intramuscular, da oxidação de ácidos graxos, da translocação de GLUT4 do citosol para a membrana e da melhora da sensibilidade do músculo esquelético à insulina (Piccirillo, 2019).

Nesse sentido, a exigência de captação de glicose para o músculo em exercício físico deve ser, portanto, combinada com taxas aumentadas da produção de glicose hepática para manter a glicemia. Dessa forma, primeiramente, o exercício aumenta a mobilização do glicogênio hepático no plasma, seguido por taxas aumentadas da gliconeogênese durante as sessões de exercícios mais longos. Além disso, ele também aumenta a absorção dos precursores gliconeogênicos: lactato, piruvato e glicerol (Pino-de la Fuente *et al.*, 2022; Trefts *et al.*, 2015).

As alterações da gliconeogênese induzida pelo exercício dependem do aumento do glucagon e da queda da insulina, que ocorrem durante o exercício. Dessa maneira, o exercício estimula uma redução nos processos lisogênicos e um aumento simultâneo na oxidação lipídica, provocando, assim, os efeitos necessários para a prevenção da DHGDM e da redução do armazenamento de lipídios intra-hepáticos (Thyfault & Bergouignan, 2020).

Considerando, portanto, que as alterações no metabolismo hepático durante o exercício são reguladas em partes pelas miocinas liberadas pelo exercício. A IL-6 aumenta a oxidação da gordura hepática e a produção de glicose durante o exercício e, dessa maneira, as miocinas também melhoram o metabolismo lipídico sistêmico. Além disso, durante e imediatamente após o exercício, são liberados hepatócitos hepáticos incluindo FGF21, folistatina e proteínas do tipo angiopoietina 4 (ANGPT), que estão envolvidos na regulação das concentrações de triacilglicerol circulante, na massa e força muscular esqueléticas e no metabolismo (Hu *et al.*, 2020).

Uma sessão aguda de exercício físico aumenta a atividade lipase lipoproteica (LPL), a qual estimula o armazenamento de gordura no tecido adiposo por meio de um aumento no efeito na pressão sistêmica e pela atividade muscular da LPL, ocorrendo, assim, a progressão da absorção de gordura pelo músculo e esse efeito dura de 12-18h após uma única sessão de exercício físico (Del Vecchio *et al.*, 2020).

Ademais, é fundamental observar que, o treinamento físico leva a uma pequena redução na adiposidade mesmo na ausência de perda de peso, porém também diminui duas variáveis com resultados negativos para a saúde metabólica: a adiposidade central e o tamanho das células adiposas quando associadas ao déficit calórico (Laurens, Bergouignan, *et al.*, 2020).

Nesse sentido, estudos sugerem que as alterações induzidas pelo exercício físico na inflamação adiposa são mínimas, a menos que combinadas com restrição calóricas para a perda de peso. Dessa maneira, é possível concluir que as adaptações do tecido adiposo ao exercício contribuem para melhorar a homeostase metabólica sistêmica e o desempenho no exercício (Laurens, Parmar, *et al.*, 2020; Stanford & Goodyear, 2016).

O músculo esquelético provoca o aumento da liberação de IL-6, o crescimento de fibroblasto fator 21 (FGF-21) e de irisina, em resposta ao exercício e também influencia o metabolismo tecidual adiposo, pela capacidade oxidativa e pela captação de glicose. Dentro desse contexto, a IL-6 pode estimular a lipólise do tecido adiposo e a mobilização dos ácidos graxos livres (NEFA) durante o exercício físico, desempenhando um papel importante na redução do tecido adiposo visceral em resposta ao treinamento físico (Chen *et al.*, 2019; Wedell-Neergaard *et al.*, 2019).

Destaca-se o potencial do exercício físico de melhorar a qualidade de vida, o humor e a saúde mental em indivíduos com obesidade e DHGDM. A qualidade de vida é considerada um instrumento útil ao conceito de saúde e estado funcional, contudo, as evidências apresentam uma qualidade de vida prejudicada em pessoas com DHGDM, associada com baixa massa muscular corporal, limitações físicas e bem-estar emocional. Dessa forma, é possível considerar que exercícios físicos focados em diminuição da gordura visceral e no aumento do consumo de oxigênio e da massa muscular poderão beneficiar as perspectivas físicas e mentais (Wang, L. *et al.*, 2022; Samala *et al.*, 2020; Weinstein, 2022).

Relatos na literatura científica da área, evidencia que os sintomas depressivos elevados estão altamente relacionados à inatividade física, tanto em gravidade quanto em frequência, já que muitos estudos mostram uma relação bidirecional entre estilo de vida sedentário e sintomas depressivos, sendo considerada a inatividade física como um fator de risco para sintomas depressivos e vice-versa (Glass Weinstein *et al.*, 2022).

Tal relação de risco pode, portanto, ser explicada pelos fatores potenciais incluindo a presença de diabetes e de obesidade, ambos fatores de risco para DHGDM e depressão. Nesse contexto, outro fator possivelmente relacionado é justamente o aumento das citocinas inflamatórias circulantes tanto na depressão quanto na DHGDM (Shea *et al.*, 2021, 2023).

A inatividade física também é um fator de risco para depressão e NAFLD (Weinstein *et al.*, 2022), contudo, a atividade física é um princípio determinante de controle metabólico, sendo, comumente, recomendado para pessoas com DHGDM, geralmente associado à perda de peso e à mudança dietética (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

1.3. Metabolômica da urina por ressonância magnética nuclear

A urina é um biofluido muito usado na metabolômica, fácil de obter grandes volumes com grandes partes livres de proteínas e de lipídios interferentes e químicos complexos. Atuando como resíduo biológico, a urina normalmente contém substâncias metabólicas dos produtos de decomposição de uma ampla gama de alimentos, bebidas, medicamentos, contaminantes ambientais e de resíduos endógenos (Bouatra, S. *et al.*, 2013).

Os metabólitos são resultados das reações bioquímicas que ocorrem no organismo e desempenham um papel muito importante na conexão das diferentes vias metabólicas que operam dentro de uma célula viva. Dessa maneira, a utilização da RMN tem um papel importante, para avaliar os metabólitos presentes em um biofluido, por exemplo, para subsequentemente identificar mediadores de rotas metabólicas envolvidas em uma doença ou

efeito de tratamento, e assim descrever biomarcadores de doenças ou de efeito de tratamentos (Sasaqui *et al.*, 2018).

A metabolômica é um método de alto rendimento na investigação abrangente de metabólitos endógenos. Sendo um método universal, a RMN é amplamente aplicada por exigir pouca preparação, por ser não destrutivo e também não invasivo para diagnosticar a DHGDM (Chashmnam, S. *et al.*, 2019; Moolla, A. *et al.* 2020).

Considerando, portanto, que a modificação do estilo de vida é aceita atualmente como a primeira linha de tratamento para o manejo da DHGNA, a perda de peso torna-se aliada forte na terapia eficaz para o tratamento da doença.

Nesse sentido, o exercício físico é uma terapia significativa para pacientes com várias doenças crônicas, resultando não apenas no aumento do consumo de energia e de força muscular, mas também, na melhora da composição corporal, da qualidade de vida e vias metabólicas. Esses efeitos são considerados positivos principalmente para pessoas com doenças de síndrome metabólicas, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica.

Contudo, mesmo o exercício físico sendo um dos pilares do tratamento da DHGDM e da EHDM, as evidências ainda deixam grandes lacunas a serem esclarecidas. Por essa razão, torna-se necessário e imprescindível conhecer e compreender os biomarcadores metabólicos envolvidos na progressão da NASH para fibrose hepática, e por terapêuticos, que respondam à modulação e à diminuição do processo inflamatório no fígado pelo exercício físico.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho consiste em avaliar e comparar os efeitos do exercício físico em pessoas com diagnóstico de doença hepática associada a disfunção metabólica. Nesse contexto, o presente trabalho busca alcançar os seguintes objetivos específicos:

- a) Verificar o efeito do exercício físico nos dados antropométricos e nos índices de qualidade de vida;
- b) Realizar o *screening* dos metabólitos existentes na urina gerados sob o efeito do exercício físico e no sedentarismo;
- c) Apontar possíveis biomarcadores terapêuticos envolvidos na modulação do processo inflamatório associado ao exercício físico.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Participantes e seleção da amostra

Trata-se de uma pesquisa quanti-qualitativa, aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do IBILCE (UNESP), com o número do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 46204621.7.0000.5466.

Foram convidados a participar do estudo, 99 pessoas com idade acima de 18 anos e de ambos os sexos, com diagnóstico de esteatose hepática, nos graus leve, moderado e acentuado, diagnosticados por exames de imagem, e/ou que tenham circunferência abdominal acima do recomendado pela OMS, sedentário e/ou ativo. Ainda, incluiu-se pessoas sem esteatose hepática sedentária ou ativas. Relata-se também que 9 pessoas não aceitaram participar da pesquisa e 9 foram excluídos por não completarem a coleta das amostras.

Os participantes foram obtidos através dos alunos da pesquisadora e de amigos e conhecidos dos amigos, realizando um fluente convite. Dessa forma, a amostra final totalizou em 81 participantes, que foram distribuídos em 4 Grupos, conforme interesse dos participantes, eles escolheram qual grupo participar, sendo realizada a coleta das amostras de urina, e o preenchimento dos questionários, no início, após seis e dozes meses, com o término do estudo, no período de janeiro 2023 a dezembro de 2023.

Os quatro Grupos com os 81 participantes foram divididos da seguinte forma:

- Grupo 1: pessoas sem esteatose hepática e ativas; com 22 participantes;
- Grupo 2: pessoas sem esteatose hepática e sedentárias; com 23 participantes;
- Grupo 3: pessoas com esteatose hepática que já praticam ou que iniciarão a prática de exercícios físicos; com 18 participantes;
- Grupo 4: pessoas com esteatose hepática sedentárias; com 18 participantes

Além disso, os Grupos 1 e 2 foram utilizados como sendo os Grupos de controle.

3.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídas nesse estudo, pessoas com e/ou com diagnóstico de cirrose hepática e/ou que façam consumo de álcool, sendo ≤ 20 g para mulheres e ≤ 40 g para os homens. Indivíduos que tiveram ausência superior a 30% no programa de exercício físico e não forneceram as amostras foram excluídos no estudo.

3.3 Questionários

Todos os participantes que se enquadraram nos critérios de inclusão e optaram por participar, responderam alguns questionários, e colheram amostras de urina no início, após seis e 12 meses. Dentre esses questionários estão: Questionário sociodemográfico; Questionário de Frequência Alimentar; Questionário de Qualidade de Vida - SF-36; além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O Questionário sociodemográfico (Apêndice A) foi criado pela própria pesquisadora para identificar o perfil dos participantes. Esse instrumento de pesquisa tem dezoito questões sendo sobre: idade, sexo, cor da pele, naturalidade, estado civil, escolaridade e situação ocupacional, número de pessoas que residem na casa, número de filhos, número de cômodos na casa e renda familiar.

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA), disposto no Apêndice B, é uma ferramenta, na qual é apresentada ao participante uma lista de alimentos, na qual ele(a) é convidado(a) a relatar com que frequência ele (a) consome cada item. Esse questionário pode ajudar a identificar problemas relacionados ao tipo de alimentação do paciente. A aplicação do questionário foi utilizada para analisar os tipos e da frequência dos alimentos consumidos pelos participantes, para relacionar a doença, o estilo de vida e a sua saúde.

Já o Questionário de Qualidade de Vida-SF-36 (Apêndice C) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Consiste num questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados nas seguintes 8 escalas ou domínios: capacidade funcional; aspectos físicos; dor; estado geral da saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais e saúde mental. É um questionário bem desenhado e suas propriedades de medida como reprodutibilidade, validade e suscetibilidade a alterações já foram bem demonstradas em diversos trabalhos (Ware & Sherbourne, 1992).

A tradução para o português do SF-36 e sua adequação às condições socioeconômicas e culturais de nossa população, bem como a demonstração de sua reprodutibilidade e validade, tornam este instrumento um parâmetro de desfecho útil para ser usado em pesquisas. Esse questionário foi aplicado aos participantes para obter a análise qualitativa dos resultados, comparando com os outros dados, até mesmo com os quantitativos.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), disposto no Apêndice D, seguiu o padrão proposto pelo comitê de Ética em Pesquisa do modelo de acordo com o Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012/Resolução 510/2016.

3.4 Programa de exercícios físicos

O programa de exercícios físico incluiu rotinas e sequências de atividades compatíveis às condições de cada participante, as quais foram realizadas ao ar livre e aplicadas pela própria pesquisadora. Foi aplicado teste de força e de capacidade cardiorrespiratória, para avaliar a condição física de cada um.

Os exercícios de fortalecimento muscular que foram aplicados envolvem os músculos do Core, responsáveis por sustentar a estrutura corporal, tais como: elevação pélvica; diversos abdominais para todos os grupamentos musculares do abdômen e extensão da coluna. Ainda, foi realizado o fortalecimento dos membros superiores: peitoral, costas e braços, através dos seguintes exercícios: remada fechada e aberta; crucifixo; supino; tríceps coice e francês; rosca e bíceps martelo. Além do mais, nesse programa, foram realizados exercícios de fortalecimento dos membros inferiores, glúteos, coxas e pernas, tais como: agachamento; agachamento afundo; stiff; sumô; flexão e extensão do quadril.

Nesse programa de exercícios, além do fortalecimento muscular, foram aplicados exercícios cardiorrespiratórios, tais como: corridas, deslocamentos, saltos e agilidades, durante cada sessão, alternados com os de fortalecimento. Durante esse programa de atividades físicas foram seguidas as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM): 150 minutos de atividade aeróbia moderada a intensa por semana, e duas ou mais vezes por semana e atividade de fortalecimento muscular focando nos principais grupamentos musculares. Doze participantes realizaram as sessões duas vezes, enquanto 6 participantes realizaram três vezes na semana, ambos os Grupos com a duração de 60 minutos.

Durante esse período foram avaliados a composição corporal e antropométricas, tais como: IMC e percentual de gordura. Os valores obtidos foram comparados com os valores recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para os riscos de doenças crônicas e de sobrepeso/obesidade.

3.5 Antropometria

A OMS atua como agência especializada para melhorar a saúde e a qualidade de vida da população, trazendo recomendações aos dados antropométricos, como o índice de massa corporal (IMC), definido por essa agência como um preditor do estado nutricional da população. Já a obesidade é determinada pelo cálculo do IMC, ou seja, dividindo-se o peso (em kg) pelo quadrado da altura (em metros) e o resultado revela se o peso está dentro da faixa ideal, abaixo ou acima do desejado. O peso corporal foi checado ao participante subir em uma balança digital, sendo usada a mesma nas três medidas.

A relação da circunferência do quadril com a do abdômen também é orientada pela OMS, que determina a necessidade de aferição da circunferência do abdômen na altura do umbigo e do quadril e na altura da maior circunferência das nádegas, e da divisão desses valores obtidos com uma fita métrica. A classificação indicativa para o risco na saúde é de acordo com a faixa etária e o gênero.

Nesse contexto, segundo a OMS, a medida da circunferência abdominal está diretamente associada ao aumento do risco de obesidade e de doenças cardiovasculares, entre outras também relacionadas ao estilo de vida.

Quanto a esse índice, de acordo com a OMS, a classificação do risco elevado para a circunferência abdominal em homens é ≥ 94 cm para risco elevado e ≥ 102 cm para risco muito elevado; já para as mulheres a classificação é ≥ 80 cm para risco elevado e ≥ 88 cm para risco muito elevado.

Outro parâmetro das recomendações de saúde é o percentual de gordura corporal, no qual é classificado de acordo com a idade e o sexo, podendo ser normal, elevado ou muito elevado o risco de doenças relacionados à obesidade e a doenças cardiovasculares. A estimativa do percentual de gordura foi feita com um adipômetro, e aplicado a equação de Jackson e Pollock (1978), uma das mais utilizadas para homens e mulheres acima de 18 anos. Essa equação utiliza 7 dobras cutâneas, como: torácica, axilar média, tríceps, subescapular, abdominal, supra ilíaca e coxa, além da idade em anos do participante.

3.6 Amostras de urina

A urina foi individualmente coletada no início dos projetos e semestralmente, ou seja, seis e doze meses depois do início da intervenção. Cada participante recebeu instruções de como fazer a coleta da urina (Apêndice E) e, também um recipiente esterilizado para que o próprio participante pudesse colher a primeira urina do dia. Foram coletados de 2 a 5 mL de amostra de urina e entregues à pesquisadora. As amostras foram centrifugadas a 2000 rpm a temperatura de 4°C por 5 minutos para sedimentar qualquer corpo de elevada massa, filtradas em malha de 0,22 μ m, as alíquotas foram acondicionadas em tubos criogênicos estéreis, acrescidas de 0,02% NaN₃ para prevenir de contaminação bactéria e armazenadas a -80°C.-(Overmyer *et al.*, 2015).

Em relação aos instrumentos de aferição, a aquisição dos espectros de ressonância foi realizada com espectrômetro Brucker Avance III HD operado em 600MHz, Magneto Supercondutor UltraShieldPlus, 54mm, de 14,095 Tesla equipado com Criosondas TRpleinverse TCI Cryo, localizado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do

Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular (CMIB) do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE) da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

3.7 Análise estatística

Após a coleta dos dados, os mesmos foram depositados em planilhas do Excel e a análise estatística descritiva foi realizada a partir dos dados do *software* como: Programas: SPSS (IBM, versão 23, 2014), PRISMA (versão 6.10, 2015) e *GraphPad InStat* (3.10, 2009), das medidas de tendência central, de dispersão e de contagens de frequências.

A análise estatística inferencial das variáveis quantitativas foi utilizada por meio do Teste de Kolmogorov Simirnov, o qual verificou a normalidade dos dados. Seguidamente, foram utilizados os seguintes testes: T Pareado, Wilcoxon Sinalizado, ANOVA (com pós teste de Múltiplas Comparações de Tukey-Kramer), Kruskal-Wallis (com pós teste de Múltiplas Comparações de Dunn), ANOVA com medidas repetidas (com pós teste de Tukey) e Friedman (com pós teste de Dunn).

As comparações de frequências foram obtidas com o Teste de Qui-quadrado Clássico. Já o teste de Kappa foi utilizado para verificar a concordância das respostas das questões pareadas.

As análises de correlação foram obtidas pelo método de correlação de Pearson. Os coeficientes de correlação (r) de Pearson foram classificados segundo Dancey e Reidy (2006), da seguinte forma:

$r = 0,10$ até $0,39$ (fraco)

$r = 0,40$ até $0,69$ (moderado)

$r = 0,70$ até 1 (forte)

Em todas as análises foi considerado estatisticamente significativo o P valor $\leq 0,05$. Os Programas utilizados foram o SPSS (IBM, versão 23, 2014), PRISMA (versão 6.10, 2015) e GraphPad InStat (3.10, 2009).

3.8 Análise estatística entre os Grupos dos espectros de RMN

Os espectros foram convertidos em arquivos padrão do tipo “comma separated value” (csv) entre os valores 0.00 e 10.22 ppm. Os sinais da região do sinal residual de água, entre 4.44 e 5.10 ppm, foram excluídos. Dessa forma, foram realizadas comparações binárias entre os grupos e coletas, ou seja, comparamos o perfil metabólico nos espectros de urina para pares de grupos presentes na Tabela 1: G1 vs. G2 (coletas 1 e 2), G1 vs. G3 (coletas 1 e 2), G1 vs. G4 (coleta 1), G2 vs. G3 (coletas 1 e 2), G2 vs. G4 (coleta 1), G3 vs. G4 (coleta 1).

Tabela 1: Número de amostras que foram coletadas em espectrômetro de RMN.

	Coleta 1	Coleta 2	Coleta 3
Grupo 1 (G1)	22	16	-
Grupo 2 (G2)	20	12	1
Grupo 3 (G3)	18	18	11
Grupo 4 (G4)	18	4	-

Fonte: Elaborado pelo autora

Os dados foram carregados no servidor MetaboAnalyst (Pang *et al.*, 2024), uma plataforma online gratuita amplamente utilizada para análise de dados de metabolômica. Para remover ruídos e garantir uma comparação mais precisa entre as amostras, foram realizadas duas etapas de pré-processamento no MetaboAnalyst. Primeiramente, o “Relative Standard Deviation” (métrica em que o desvio padrão é dividido pela média) foi calculado para cada variável metabólica, permitindo identificar e remover aquelas com alta variabilidade relativa em relação à média. Essa etapa de pré-processamento contribui para eliminar artefatos e melhorar a qualidade dos dados. Em seguida, as variáveis foram escalonadas utilizando o método Pareto Scaling, que consiste em dividir cada valor pelo desvio padrão da raiz quadrada da média, ajudando a minimizar o impacto de variáveis com valores extremos e garantindo que todas as características metabólicas contribuam de maneira equitativa para a análise multivariada subsequente.

O MetaboAnalyst oferece uma variedade de ferramentas estatísticas e de aprendizado de máquina para explorar e interpretar conjuntos de dados complexos. Entre as técnicas comumente empregadas estão a Análise de Componentes Principais (PCA), Análise de Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS-DA; Thévenot *et al.*, 2015), Análise de Regressão Logística por Mínimos Quadrados Parciais (sPLS-DA; Lê Cao, *et al.*, 2011), Análise de Componentes Ortogonais por Mínimos Quadrados Parciais (OPLS-DA; Trygg e Wold, 2002) e algoritmo de classificação de *Random Forest*.

A PCA é uma técnica multivariada utilizada para reduzir a dimensionalidade dos dados, identificando padrões e estruturas subjacentes nos conjuntos de dados. Permitindo visualizar a similaridade entre as amostras e destacar grupos ou tendências. O agrupamento é feito de maneira não-supervisionada, ou seja, a variabilidade intrínseca dos sinais de espectro de RMN são usadas sem a informação de qual grupo o espectro representa. Normalmente, ainda mais em amostras de seres humanos, essa técnica apresenta desempenho de separação entre os grupos menor do que as técnicas supervisionadas (PLS-DA, sPLS-DA, OPLS-DA e Random Forest) que maximizam os parâmetros de separação entre os grupos usando de fato essa informação.

A PLS-DA é uma extensão da regressão por mínimos quadrados parciais (PLS) aplicada a problemas de classificação. Ela é usada para identificar e discriminar classes ou grupos de amostras com base em variáveis independentes. A sPLS-DA é uma variação da PLS-DA que lida especificamente com conjuntos de dados de alta dimensionalidade, onde o número de variáveis (por exemplo, características metabólicas) é muito maior do que o número de amostras. Ele seleciona automaticamente um subconjunto de variáveis relevantes para a classificação das amostras. O OPLS-DA é uma técnica relacionada à PLS-DA, mas com uma componente ortogonal que separa a variação explicada da variação não relacionada à classe. Isso ajuda a identificar variáveis metabólicas que são específicas para a diferenciação entre grupos de amostras. Por fim, o Random Forest (Breiman, 2001) é um algoritmo de aprendizado de máquina que constrói uma série de árvores de decisão durante o treinamento e realiza a classificação por votação.

Em seu desenvolvimento, as amostras são distribuídas aleatoriamente em conjuntos de treinamento (66% das amostras) e validação (o restante, 34%). O desempenho do algoritmo treinado é medido no conjunto de validação. Os parâmetros ajustáveis são o número de árvores, entre 500 e 5000, e o número de sinais escolhidos aleatoriamente para criação de cada árvore, que foi manualmente escolhido entre 7, 20 ou 200. A métrica reportada aqui é a maior taxa de acerto que tem o menor número de árvores e sinais utilizados. Os sinais importantes são aqueles com maior frequência de uso ao longo das várias árvores de decisão criadas pelo método. Random Forest é um método robusto, capaz de lidar com dados de alta dimensionalidade e oferecendo como resultado a importância relativa das características para a classificação das amostras.

3.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As amostras de urina foram descongeladas em gelo, sendo que 400 μL foi separado e adicionado a 400 μL de PBS com 20% de D_2O (10% a concentração final de D_2O) contendo 75 μM de DSS- d_6 para referência e normalização dos demais sinais da amostra e azida sódica para evitar a proliferação de microrganismos. Desse montante, 600 μL foi transferido para um tubo de ressonância de 5 mm. As coletas foram realizadas em espectrômetro Bruker Ascend™ de 600 MHz (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Alemanha), equipado com uma sonda tripla inversa TXI-Z de temperatura ambiente, para obtenção de espectros de ^1H -RMN e de dupla ressonância ^1H - ^{-1}H TOCSY (Espectroscopia de Correlação Total) e ^1H - ^{13}C HSQC (Coerência Quântica Única Heteronuclear) de amostras selecionadas aleatoriamente de todos os grupos estudados. Para suprimir os sinais de água e otimizar a qualidade dos espectros de

RMN, realizamos experimentos utilizando o pulso NOESY1DPR (Espectroscopia do Efeito Overhauser Nuclear 1D com Pré-saturação de Relaxação Proton-Proton). Os experimentos foram conduzidos no equipamento descrito acima. Os parâmetros de aquisição incluíram um pulso de 90 graus para excitação de 15,86 μ s, um tempo de relaxamento longitudinal de 4 segundos, um tempo de mistura de 300 milissegundos e um tempo de aquisição de 128 varreduras. Além disso, utilizamos 64 mil pontos de dados complexos em uma largura espectral de 20 ppm, resultando em um tempo de aquisição de 2,73 s. Esses parâmetros foram selecionados para garantir uma supressão eficaz dos sinais de água e uma boa resolução espectral, permitindo uma identificação precisa dos metabólitos presentes nas amostras de urina. Da mesma forma, empregamos a sequência de pulso “excitation sculpting”, especificamente a sequência ZGESGP (Zero-Quantum Gradient Enhanced Spectroscopy with a Gradient Pulse). Os parâmetros de aquisição incluíram um pulso de excitação de 90 graus de 15,86 μ s, um tempo de relaxamento longitudinal de 5 segundos e um tempo de aquisição de 128 varreduras. O atraso para homospoil/recuperação do gradiente foi mantido em 0,2 ms, sendo que o gradiente é aplicado por 1 milissegundos. Utilizou-se 64 mil pontos de dados complexos em uma largura espectral de 20 ppm, resultando em um tempo de aquisição de 2,73 s. Após a aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear, os dados foram processados para extrair informações relevantes sobre os metabólitos presentes nas amostras de urina.

O processamento dos dados foi realizado utilizando o software TopSpin versão 3.2 (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Alemanha). Inicialmente, os sinais de Free Induction Decay (FIDs) foram submetidos à transformada de Fourier para converter os dados do domínio do tempo para o domínio da frequência, permitindo a visualização dos espectros de RMN. Em seguida, foi aplicada uma função de alargamento de linha (“line broadening”) de 1 Hz para melhorar a resolução espectral. Além disso, a técnica de preenchimento de zeros (“zero filling”) foi utilizada para aumentar a resolução digital dos dados, preenchendo os espaços vazios no espectro com zeros, o que resultou em uma melhor qualidade espectral. Os espectros foram referenciados em relação ao sinal do DSS-d6 em 0.0 ppm, que também foram usados para normalizar os demais sinais. Para reduzir a complexidade dos dados e diminuir a sensibilidade a pequenas variações de frequência dos metabólitos, a técnica de *binning* foi aplicada utilizando o software MestReNova, com buckets de 0,004 ppm.

3.10 Identificação de Metabólitos

Após a identificação e análise dos sinais de ressonância magnética nuclear (RMN) considerados relevantes utilizando os métodos supervisionados de sPLS-DA, OPLS-DA e *Random Forest* disponíveis no MetaboAnalyst, esses sinais então, são empregados no software Chenomx (Chenomx Inc.) para a identificação precisa dos metabólitos correspondentes. O MetaboAnalyst oferece uma variedade de técnicas estatísticas e de aprendizado de máquina para explorar e interpretar conjuntos de dados complexos de metabolômica, permitindo a identificação de padrões e características relevantes nos espectros de RMN. Uma vez identificados os sinais de interesse, essas informações são então transferidas para o software Chenomx, que conta com uma vasta biblioteca de espectros de referência de metabólitos. O Chenomx utiliza esses dados para comparar e identificar os metabólitos presentes nas amostras com base em características como espectros de pico, deslocamentos químicos e acoplamentos escalares, proporcionando uma identificação precisa e confiável dos metabólitos de interesse nas amostras de estudo.

Os metabólitos encontrados com o auxílio do software Chenomx, foram confirmados na literatura usando os dados do metaboloma humano de urina (Bouatra *et al.*, 2013), sendo mais uma confirmação de que o metabólito é passível de ser encontrado usando a técnica de RMN.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Características Sociodemográficas

Os dados sociodemográficos mostraram que a maioria dos participantes são mulheres, sendo 69% mulheres e 31% homens. A Tabela 2 mostra a distribuição do sexo dos participantes entre os Grupos e interGrupos, enquanto a Tabela 3, mostra o teste do Qui-quadrado interGrupos.

Tabela 2: Distribuição do gênero dos participantes em cada Grupo e interGrupos.

SEXO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	INTERGRUPOS
MAS	4	10	6	5	25
FEM	18	13	12	13	56
TOTAL	22	23	18	18	81

Fonte: Elaborado pelo autora

Tabela 3: Análise do teste Qui-Quadrado InterGrupo para sexo.

Sexo	Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	3,505 ^a	3	0,320
Razão de verossimilhança	3,578	3	0,311
Associação Linear por Linear	0,210	1	0,647

Fonte: Elaborado pelo autora

As idades dos participantes são de 18 anos a idade mínima, e 79 anos a idade máxima, apresentando uma diferença importante entre as idades. Já a média das idades do Grupo 2 e 3 é de 51,5 anos, apresentando uma semelhança na média de idade. Enquanto a média do Grupo 1 é de 43,6 anos e do Grupo 4 é de 47,3 anos, conforme os dados apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultado da análise da idade dos participantes de cada Grupo.

IDADE	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
Média	43,60	51,52	51,61	47,33
Mediana	45,00	52,00	52,50	47,00
Desvio Padrão	16,52	15,50	11,45	13,79
Variância	273,08	240,53	131,31	190,23
Amplitude	59,0	61,0	38,0	46,0
Mínimo	18,0	18,0	26,0	26,0
Máximo	77,0	79,0	64,0	72,0

Fonte: Elaborado pelo autora

Quanto ao nível socioeconômico dos participantes, o mesmo está classificado no nível médio com 37 participantes e nível médio baixo com 41 participantes. Essa distribuição está descrita na Tabela 5, e a seguir e na Tabela 6 com o teste Qui-quadrado.

Tabela 5: Distribuição dos participantes nos níveis socioeconômico de cada Grupo e InterGrupos.

NÍVEL ECONÔMICO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	INTERGRUPOS
Médio alto					1
Médio	06	09	01	13	37
Médio baixo	15	13	09	05	41
Baixo	01	01	08		02
Total	22	23	18	18	81

Fonte: Elaborado pelo autora

Tabela 6: Análise do Teste Qui-Quadrado para o nível socioeconômico InterGrupos.

NÍVEL SOCIOECONÔMICO	Valor	Gl	Significância Assintótica 0(Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	13,289 ^a	9	0.150
Razão de verossimilhança	13.647	9	0.135
Associação Linear por Linear	9.322	1	0.002

Fonte: Elaborado pelo autora

Os dados revelaram que 33 dos 81 participantes possuem o 2º grau completo, seguido de 14 participantes com o 1º grau incompleto, demonstrando o nível de escolaridade dos participantes, conforme os dados dispostos a seguir na Tabela 7.

Tabela 7: Distribuição da escolaridade dos participantes.

ESCOLARIDADE	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	TOTAL
1º Grau incompleto		04	05	05	14
1º Grau completo	01	02		01	03
2º Grau incompleto	02			02	04
2º Grau completo	06	13	07	07	33
Superior incompleto	03	02	01	01	07
Superior completo	04	02	03	01	10
Pós-graduado	06		02	01	09
Total	22	23	18	18	80

Fonte: Elaborado pelo autora

A situação ocupacional dos participantes revelada pelos dados sociodemográficos apresenta que 39 participantes são assalariados, os quais estão presentes nos 4 Grupos com maior presença e 15 são aposentados, também presentes nos 4 Grupos. Os dados da situação ocupacional estão apresentados na Tabela 8 a e na Tabela 9.

Tabela 8: Distribuição da ocupação dos participantes de cada Grupo e InterGrupo.

SITUAÇÃO OCUPACIONAL	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	INTERGRUPO
Estudante	04				04
Assalariado	10	12	07	10	39
Autônomo	02	04	07	01	12
Proprietário	01			02	03
Aposentado	04	05	04	02	15
Não trabalha, mas recebe benefício		01	01		02
Não trabalha nem recebe benefício				01	01
Atividades domésticas	01	01	01	01	04
Total	22	23	18	17	81

Fonte: Elaborado pelo autora

Tabela 9: Análise do Teste Qui-Quadrado para a Situação Ocupacional InterGrupos.

Situação ocupacional	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	29,122 ^a	24	0.216
Razão de verossimilhança	29.225	24	0.212

Fonte: Elaborado pelo autora

Os dados revelaram que a maioria dos participantes é gênero feminino com idade média entre 43,5 a 51,5 anos, com 2º grau completo, assalariada e com nível médio baixo, seguido de médio.

Tal perspectiva pode ser corroborada por Wang *et al.* (2022), os quais relatam que dados demográficos, parâmetros clínicos e gravidade da doença estão relacionados à qualidade de vida. Também é possível considerar essa correlação identificada nos dados desse trabalho no estudo de Koutny *et al.* (2023), que identifica a prevalência da DHGNA de 40% nos participantes com baixa escolaridade, 33% entre os intermediários e 23% entre aqueles com alta escolaridade.

Nesse sentido, é importante ressaltar a ocorrência da diminuição significativa na DHGNA em indivíduos com ensino superior, destacando o impacto potencial do nível de escolaridade. Seguindo essa perspectiva, em uma análise transversal nos EUA de 2017-2018 com 3.589 participantes, foi observado um menor risco da DHGNA em participantes fisicamente ativos com uma redução de 29% e com escolaridade a nível superior, redução de 35% (Vilar_Gomez *et al.*, 2022).

4.2 Dados antropométricos

Os dados mostrados na tabela 10 quanto aos resultados da análise descritiva antropométrica, no parâmetro peso corporal, o Grupo 1 não teve mudança no peso corporal durante o estudo, mantendo uma média estatística do peso entre 65 e 66 kg. Já o Grupo 2 obteve uma redução na média estatística de quase 5 kg da primeira para a última coleta, ficando entre 80 e 75 kg.

O Grupo 3 também reduziu a média do peso corporal de 99 kg para 95 kg, enquanto o Grupo 4 teve um aumento na média na segunda coleta, de 95 kg para 97 kg e uma redução na terceira coleta para 94 kg, com uma redução de apenas 1kg no final do estudo.

Quanto ao parâmetro IMC, o Grupo 1 não teve mudança no índice de massa corporal mantendo a média estatística entre 24.24 e 23.84, a qual é classificada como em peso normal para as recomendações da OMS, tendo em vista que os participantes são ativos e saudáveis.

Já o Grupo 2 obteve uma redução na média estatística de 29.05 para 27.86, tendo a classificação em sobrepeso. Revelando, dessa forma, que o sedentarismo dos participantes pode estar associado a um aumento no risco de elevar seu IMC e até de adquirir a DHGNA e outras doenças.

O Grupo 3 também reduziu a média estatística do IMC de 35.40 para 33.73, tendo sua classificação no início em obesidade grau II e no final do estudo mudou sua posição para obesidade grau I. Demonstrando, dessa forma, que o efeito do exercício provocou uma mudança positiva na classificação IMC dos participantes com a DHGNA.

Quanto ao IMC do Grupo 4, houve um aumento na média estatística na segunda coleta, de 35.49 para 36.06 e uma redução na terceira coleta, voltando para 35.20, sendo classificado como obesidade grau II de acordo com a OMS.

Além disso, apesar do aumento no ultimo Grupo, os dados coletados revelaram uma diminuição na média geral do IMC dos participantes, principalmente no Grupo 3, que é ativo e com DHGNA.

Quanto ao RCQ dos participantes, o Grupo 1 não teve mudança em sua média estatística, de 0,80 para 0,79, o qual está classificado em moderado para as recomendações da OMS. Já o Grupo 2 obteve um aumento de 0,87 com risco alto para 0,88, apresentando um risco muito alto de acordo com a classificação. Enquanto o Grupo 3 manteve sua média do RCQ em 0.88, classificado em risco muito alto. O Grupo 4 teve uma média estatística de 0,94 para 0,93, sendo classificado também em risco muito alto de acordo com a OMS.

Quanto aos dados da circunferência abdominal, o Grupo 1 não teve mudança em sua média estatística, de 86.20 cm para 86.94 cm, o qual pode estar classificado em uma medida

elevada para as recomendações da OMS. O Grupo 2 obteve uma redução desse parâmetro de 100.20 para 97cm, se classificando em uma média estatística muito elevada. Já o Grupo 3 também reduziu a média estatística da circunferência de 114,67 para 110 cm. Esse Grupo também foi classificado em muito elevado, contudo, o mesmo apresentou uma diminuição significativa na medida, mostrando que o efeito do exercício provocou uma alteração positiva na circunferência abdominal. Enquanto o Grupo 4 teve uma manutenção da média na medida durante o estudo, de 114,11 para 114,91 cm, classificada também em risco muito elevado de acordo com a OMS.

A circunferência abdominal e a gordura do tronco são fatores significativos que tem demonstrado prever a DHGNA, logo a obesidade abdominal também é uma condição que leva a doença hepática gordurosa. Contudo, mesmo o IMC sendo um dos fatores de risco para a doença, ele tem sido questionado por ser limitado em comparação com outras medidas antropométricas – como por exemplo a circunferência da cintura – na identificação de pessoas magras com DHGNA.

No entanto, é preciso discutir e considerar a importância e a contribuição relativa das medidas da composição corporal e antropométrica para a previsão e o acompanhamento da DHGNA (Razmpour *et al.*, 2023). Nesse sentido, nossos resultados demonstram que somente com o exercício físico já foi possível uma modificação positiva na composição corporal, proporcionando um benefício na vida de cada indivíduo.

Dentro dessa discussão, é importante relatar que o Grupo 1 apresentou uma alteração no percentual de gordura corporal de 31.20% para 30.17%, sendo classificado como normal. Já o Grupo 2 obteve uma manutenção de 35.80% para 35.96%, sendo classificado como muito alto. Enquanto no Grupo 3, esse percentual reduziu de 41.15 % para 38.18, sendo classificado como muito elevado.

Desse modo, é possível considerar essa diminuição significativa no percentual de gordura do Grupo 03 como efeito do exercício físico, que provocou uma alteração positiva na massa gorda. Já o Grupo 4 teve uma manutenção da média no percentual de gordura de 41.24 para 41.67%, classificada também em risco muito elevado de acordo com a OMS. A Tabela 10 a seguir apresenta todas essas médias dos Grupos para cada análise antropométrica.

Tabela 10: Resultado da média das três coletas para cada Grupo das análises descritivas das medidas antropométricas.

ANÁLISE DESCRITIVA ANTROPOMÉTRICA												
MÉDIA	INÍCIO G1	MEIO G1	FINAL G1	INÍCIO G2	MEIO G2	FINAL G2	INÍCIO G3	MEIO G3	FINAL G3	INÍCIO G4	MEIO G4	FINAL G4
PESO	65.38	65.45	66.13	80.63	81.13	75.25	99.17	96.41	95.64	95.69	97.30	94.91
IMC	24.24	24.25	23.84	29.08	29.05	27.86	35.40	34.40	33.73	35.49	36.06	35.20
RCQ	0.80	0.79	0.79	0.80	0.87	0.88	0.88	0.88	0.88	0.94	0.94	0.93
CIR ABD	86.20	86.55	86.94	100.20	100.33	97.77	114.67	112.00	110.00	114.11	115.22	114.91
% M.G.	31.20	30.99	30.17	36.80	37.68	35.96	41.15	40.06	38.18	41.24	42.00	41.67

Fonte: Elaborado pelo autora

Nessa perspectiva, o estudo de Koo e colaboradores demonstra que a diminuição da massa muscular foi significativamente associada a DHGNA, relacionando um risco elevado na progressão à cirrose. É preciso considerar também que a baixa massa muscular esquelética é também associada à fibrose independentemente da obesidade ou do controle metabólico (Koo *et al*, 2016).

Dessa maneira, é possível observar que os nossos resultados sobre a composição de massa gorda dos participantes atestam essa diminuição da massa muscular, de acordo com os dados apresentados no início do estudo, os quais estão acima de 32% para mulheres e acima de 25% para homens indicando obesidade na classificação de cada participantes do grupo 3, e com a prática do exercício físico, sofreu uma mudança significativa, permitindo a diminuição desse percentual e também dos fatores de risco dessa doença.

Considerando a análise de variância IntraGrupo para os dados antropométricos, é possível constatar mudanças significativas no Grupo 3, quanto os seguintes parâmetros: peso corporal, IMC, RCQ e circunferência abdominal. Evidenciando, assim, o efeito positivo do exercício físico comparado com o Grupo sedentário, cujo percentual de gordura não sofreu mudança significativa.

Outro resultado significativo foram os percentuais de gordura dos Grupos 2 e do 4, cujos participantes são sedentários, os quais podem, na maioria das vezes, serem reduzidos principalmente pela prática de exercícios físicos, devido à mudança no comportamento dos participantes, como na frequência alimentar apresentada a seguir pela análise de variância IntraGrupo dos parâmetros antropométricos apresentada na Tabela 11.

Tabela 11: Análise de variância IntraGrupo dos dados antropométricos.

TESTE DE VARIÂNCIA INTRAGRUPO				
VALOR DE P	GRUPO1	GRUPO2	GRUPO3	GRUPO4
PESO	0.4738	0.898	0.0009*	0.1931
IMC	0.4719	0.4052	0.001*	0.2535
RCQ	0.6821	0.3839	0.0285*	0.4469
CIRC ABD	0.1075	0.9004	0.0002*	0.1133
%MG	0.0516	0.004*	0.1802	0.0006*

Fonte: Elaborado pelo autora

Com isso, é importante ressaltar que a DHGNA possui uma forte ligação com a obesidade, sendo relatada a prevalência de até 80% entre a população obesa e apenas 1% em indivíduos com IMC normal. Dessa forma, essa mesma ligação foi encontrada no presente estudo, já que seus participantes com a doença apresentaram um IMC acima de 30, indicando a obesidade. Dessa mesma forma, há diversos estudos de relatam a forte relação do aumento do IMC ao aumento na prevalência da DHGNA. Nesse sentido, já é possível considerar que a redução do índice corporal e a manutenção de um controle alimentar podem prevenir o desenvolvimento da DHGNA. (Curran *et al.*, 2020; Rocha *et al.*, 2005; Tahir *et al.*, 2020).

O Anexo 1, apresenta as análises IntraGrupo antropométricas, dos dados da análise descritiva de cada coleta para cada grupo, os quais passaram nos testes de normalidade, dos parâmetros antropométricos.

Dentro dessa perspectiva, é possível concluir que o exercício físico associado à dieta saudável continuará sendo o principal elemento terapêutico no combate ao peso corporal e à doença hepática gordurosa. Dessa maneira, as alterações metabólicas encontradas no estudo Masquio e colaboradores (2023) foram associadas à redução da gordura visceral e da circunferência abdominal.

Diante do exposto, é possível considerar como sólido o efeito da redução da circunferência da cintura na prevenção da doença estudada, já que tanto os resultados aqui apresentados quanto nos estudos citados e estudados, inclusive longitudinais, apresentam com base em evidências fortes o papel importante e necessário para o controle do peso e a redução de comorbidades (Masquio *et al.* 2023).

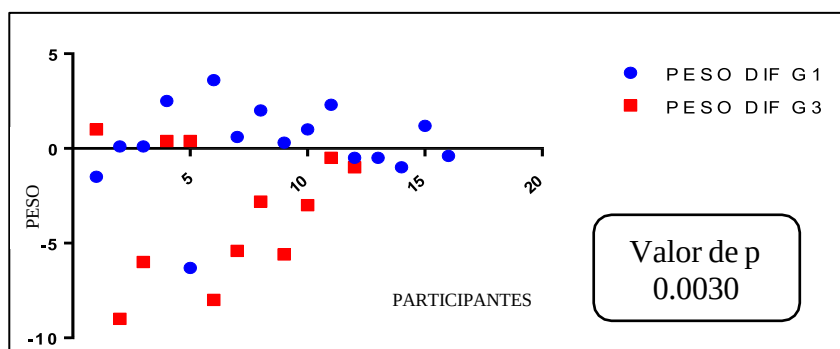
4.3 Análise comparativa do início ao final da coleta dos dados antropométricos

Desse modo, é preciso ressaltar que, na análise comparativa do início e do final do peso corporal entre os Grupos 1 e 3, cujo participantes são ativos sem esteatose e com esteatose respectivamente, para a diferença de peso entre os Grupos, o valor de p é 0.0030. Apresentando,

assim, uma diferença significativa do peso corporal com uma média de - 3.510 Kg entre os participantes do Grupo 3 com esteatose ativos comparado ao Grupo 1, sem esteatose. Nesse sentido, é possível considerar essa diferença como demonstração do efeito do exercício nos participantes com a DHGNA.

Os resultados da figura 1 mostra essa distribuição do peso corporal entre os Grupos. O teste t assumiu que os dados são amostras de populações que seguem pela distribuição gaussianas, e esta suposição é testada usando o método Kolmogorov e Smirnov, onde é apresentado o resumo dos dados no Anexo 2.

Figura 1: Comparação da diferença do peso corporal no início e no final da coleta dos Grupos ativos 1sem DHGNA com o Grupo 3 com DHGNA.

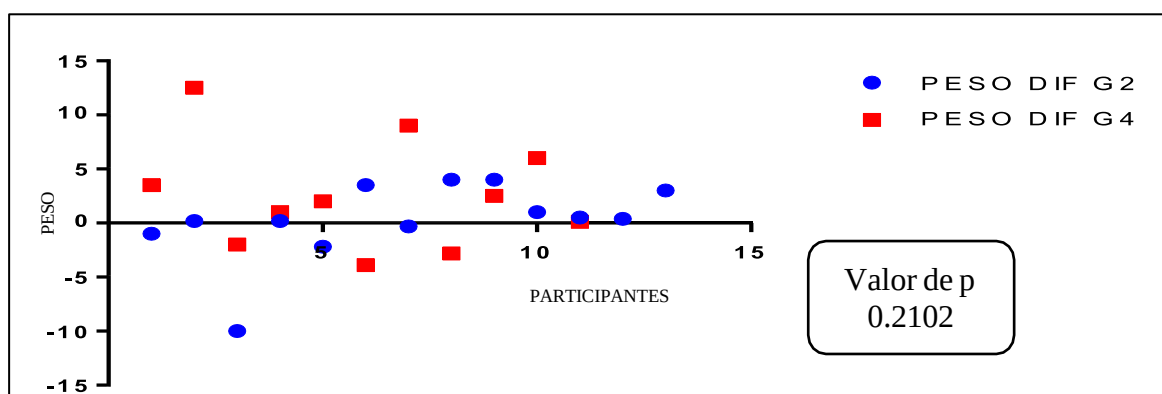


Fonte: Elaborado pelo autora

A comparação entre os Grupos 2 e 4, cujos participantes são sedentários, sem esteatose e com esteatose respectivamente, revela a diferença de peso entre os Grupo, encontrando o valor de p de 0.2102. Indicando, dessa forma, que não houve diferença significativa do peso corporal, com uma média de - 2.545 Kg entre os participantes do Grupo 2, sem esteatose sedentários comparado ao Grupo 4 com esteatose sedentários. Diante do exposto, é possível concluir na possibilidade de uma piora da condição pelo sedentarismo e pela doença já instalada.

Nesse contexto, a figura 2 monstras essa distribuição do peso corporal entre os Grupos e no Anexo 3, apresenta o resumo dos dados e o valor de correlação.

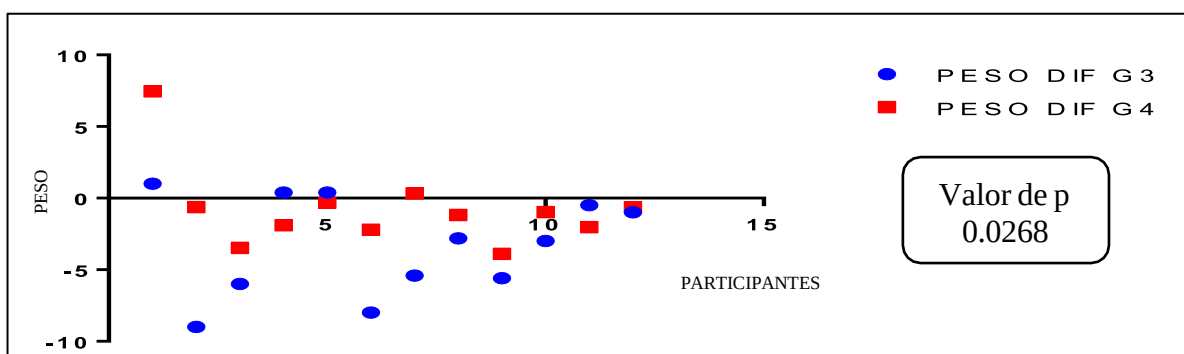
Figura 2 – Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos sedentários 2 sem DHGNA e o Grupo 4 com DHGNA.



Fonte: Elaborado pelo autora

Para os Grupos 3 e 4, cujo participantes possuem esteatose, são sedentários e ativos respectivamente, na diferença de peso entre os Grupos, o valor de p é 0.0268. Apresentando, dessa forma, uma diferença significativa do peso corporal com uma média de - 2.506 Kg entre os participantes do Grupo 3 com esteatose ativos comparado ao Grupo 4 com esteatose sedentários. Vale ressaltar que tal diferença pode ser, portanto, considerada como evidência do efeito do exercício na redução do peso corporal comparado com o Grupo sedentário. Com relação ao resultado mostrado na figura 3, este apresenta essa distribuição do peso corporal entre os Grupos, e no Anexo 4, mostra o valor de r , e o resumo dos dados da média, diferença de pontos, do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença do peso corporal do Grupo 3 com o 4.

Figura 3: Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos 3 com DHGNA ativos e o Grupo 4 com DHGNA sedentários.



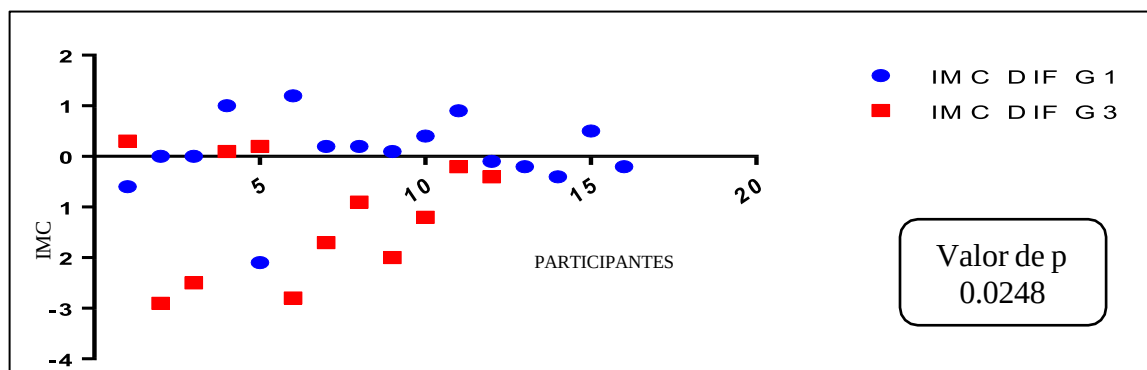
Fonte: Elaborado pelo autora

4.4 Análise comparativa do IMC

A análise comparativa do início e do final do IMC entre os Grupos 1 e 3, cujos participantes são ativos, sem esteatose e com esteatose respectivamente, a diferença entre os Grupos revelou o valor de p 0.0248. Apresentando, assim, uma diferença significativa do IMC com uma média de - 1.267 pontos entre os participantes do Grupo 3 com esteatose ativos comparado ao Grupo 1 também ativo. Vale ressaltar que tal diferença também pode ser, portanto, considerada como evidência do efeito positivo do exercício na DHGNA.

O resultado apresentado na figura 4 mostra a distribuição do peso corporal entre os Grupos, e em Anexo 5, apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença do IMC do Grupo 1 com o Grupo 3.

Figura 4: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 1 ativo sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.

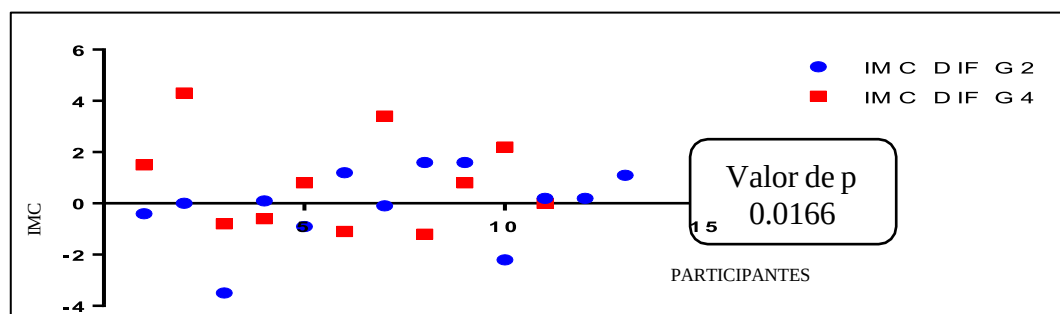


Fonte: Elaborado pelo autora

O IMC comparado entre os Grupos 2 e 4, cujos participantes são sedentários, sem esteatose e com esteatose respectivamente, para a diferença de peso entre os Grupos, o valor de p é 0.0166. Revelando, dessa forma, uma diferença significativa, com uma média de - 2.082 pontos entre os participantes do Grupo 2 sem esteatose sedentários comparado com o Grupo 4 com esteatose sedentários.

A figura 5 a seguir demonstra a distribuição do peso corporal entre os Grupos e no Anexo 6 apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença do IMC do Grupo 2 com o Grupo 4.

Figura 5: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo ativo 2 sem DHGNA sedentários e o Grupo 4 com DHGNA ativo.

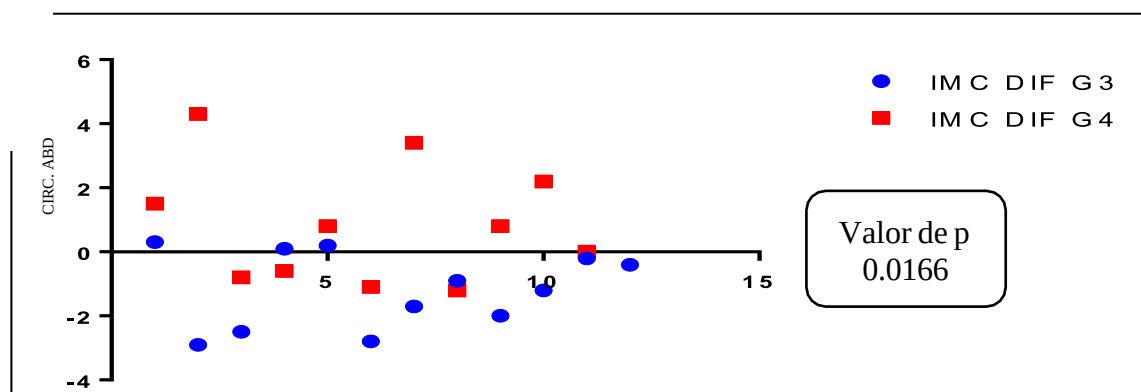


Fonte: Elaborado pelo autora

A comparação dos Grupos 3 e 4, cujos participantes possuem esteatose, são sedentários e ativos respectivamente, revelou a diferença do IMC entre os Grupos, com o valor de p 0.0166. Assim, é possível considerar, portanto, como mais uma constatação do efeito positivo do exercício essa significativa diferença entre os participantes do Grupo 3, com esteatose ativos comparado ao Grupo 4, com esteatose sedentários, com uma média de 2.082 pontos. O resultado da figura 6 mostra essa distribuição do peso corporal entre os Grupos, e no Anexo 7, apresenta

o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença do IMC do Grupo 3 com o Grupo 4.

Figura 6 – Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.

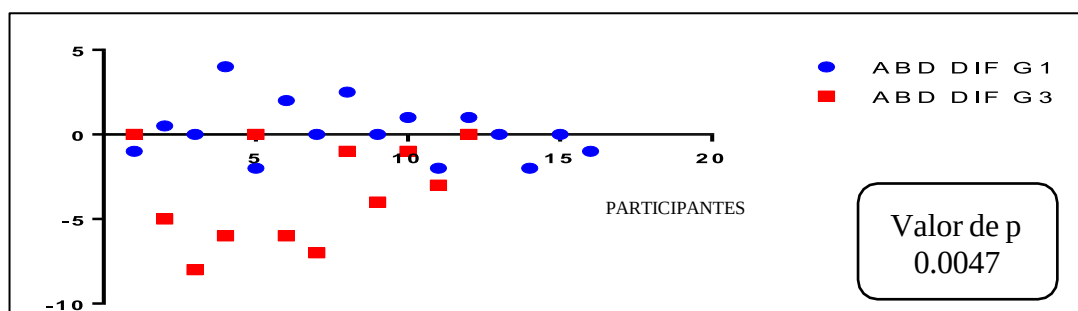


Fonte: Elaborado pela autora.

Com relação a análise comparativa da circunferência abdominal entre os Grupos 1 e 3, cujos participantes são ativos, sem esteatose e com esteatose respectivamente, a diferença da circunferência entre os Grupos revelou o valor de p 0.0047. Revelando, portanto, uma diferença significativa, com uma média de 3.917 cm, entre os participantes do Grupo 3, com esteatose ativos comparado ao Grupo 1, sem esteatose.

A figura 7 mostra essa distribuição da circunferência abdominal entre os Grupos, e o Anexo 8, apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença da circunferência abdominal do Grupo 1 com o Grupo 3.

Figura 7: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal dos Grupos 1 ativos sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.



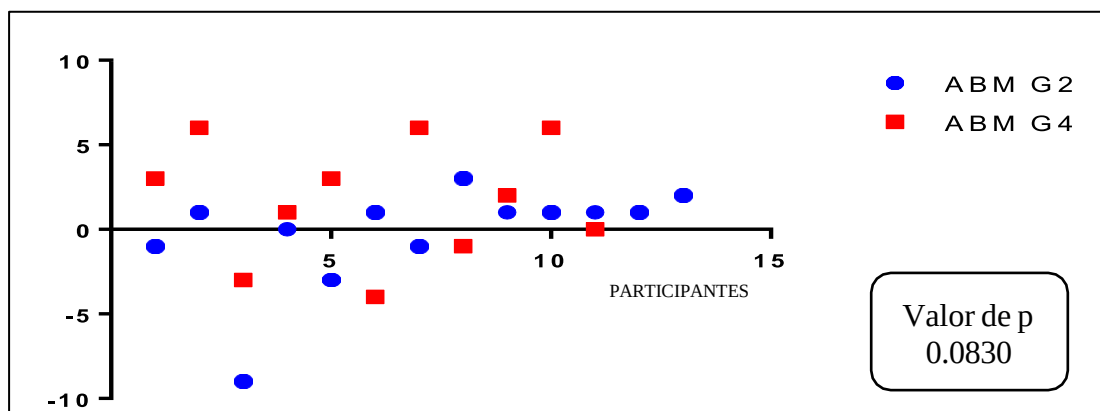
Fonte: Elaborado pela autora

Nesse contexto, a circunferência abdominal entre os Grupos 2 e 4, cujos participantes são sedentários, sem esteatose e com esteatose respectivamente, o valor de p é 0.0830. Demonstrando, assim, uma diferença não significativa entre os participantes do Grupo 2, com

esteatose comparado com o Grupo 4, com esteatose. É necessário considerar, portanto, essa diferença não significativa revelada pelos dados como um possível efeito do sedentarismo.

A figura 8 apresenta a distribuição da circunferência abdominal entre os Grupos, e o Anexo 9, apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença da circunferência abdominal do Grupo 2 com o Grupo 4.

Figura 8 – Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 2 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA. sedentário.

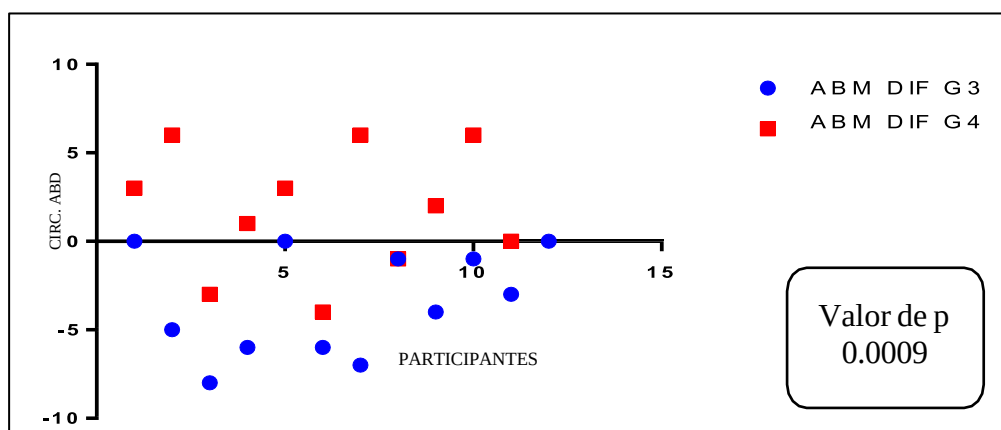


Fonte: Elaborado pela autora.

A comparação dos Grupos 3 e 4, cujos participantes possuem esteatose, são sedentários e ativos respectivamente, a diferença da circunferência abdominal entre os Grupos, tem o valor de p 0.009. Tal comparação revelou, desse modo, uma diferença significativa, com uma média de -5.455 cm, entre os participantes do Grupo 3 com esteatose ativos comparado ao Grupo 4 com esteatose sedentários, relutância do exercício.

A figura 9 demonstra a distribuição do peso corporal entre os Grupos, e o Anexo 10 apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença da circunferência abdominal do Grupo 3 com o Grupo 4.

Figura 9: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedent

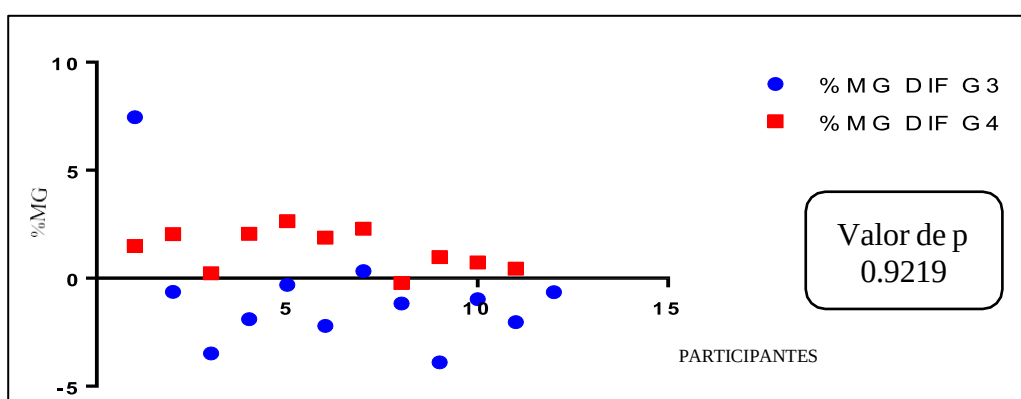


Enquanto a análise comparativa do percentual de gordura entre os Grupos 1 e 3, cujos participantes são ativos, sem esteatose e com esteatose respectivamente, revelou a diferença de peso entre os Grupos, com o valor de p 0.6508. Demonstrando, dessa maneira, uma diferença não significativa, com uma média de 0.4808 entre os participantes do Grupo 3, com esteatose ativos comparado ao Grupo 1, sem esteatose. É preciso ressaltar que, nos Grupos 2 e 4, ou seja, nos Grupos sedentários, o valor de p é 0.8025 apresentando uma diferença não significativa, com uma média de 0.2145. A análise do Grupo 3, ativos com esteatose e do Grupo 4, sedentários com esteatose o valor de p é 0.0368 revelou uma diferença significativa, com uma média de -2.123 para o percentual de gordura.

A figura 10 mostra a distribuição do percentual de gordura entre os Grupos com esteatose, o Grupo 3 e o Grupo 4 e o Anexo11, apresenta o valor de r , e o resumo dos dados do método Kolmogorov e Smirnov para a diferença do percentual de gordura do Grupo 3 com o Grupo 4.

Os dados das análises comparativas da relação entre a cintura e o quadril não revelaram diferença significativa na comparação entre os Grupos 1 e 3, apresentando um valor de p 0.4609. É preciso relatar que também não foi encontrada significância na comparação entre o Grupo 2 e 4 com o valor de p 0.9375, nem na comparação entre o Grupo 3 e 4, com o valor de p 0.9219.

Figura 10 – Diferença do percentual de gordura entre os Grupos com esteatose, o Grupo 3 ativo e o Grupo 4 sedentários.



Fonte: Elaborado pelo autora

Nesse sentido, é possível constatar que os dados apresentados revelaram que o exercício físico, para os participantes com DHGDM, teve significância na relação do peso corporal e na circunferência abdominal, os quais são marcadores importantes de risco de doenças cardiovasculares, além da alteração no percentual de gordura corporal.

Comparando com o Grupo sedentário com esteatose, o Grupo 3 ativo revelou uma melhora nos dados antropométricos. Evidenciando, assim, que o exercício físico pode provocar mudanças físicas e fisiológica, mesmo que pequenas, beneficiando a saúde de uma forma geral dos seus praticantes.

Para Peng e colaboradores (2022), a obesidade aumentou o risco de desenvolvimento da DHGNA, e a obesidade central representa uma ameaça maior à saúde nacional do que a obesidade geral, sendo o aumento na circunferência da cintura e do IMC um risco grande para formação de DHGNA (Peng *et al.*, 2022).

Ressalta-se que os dados do presente estudo mostraram que os participantes com DHGNA apresentaram o peso corporal, o IMC e a circunferência abdominal maior comparado aos que não tem a esteatose hepática.

A revisão sistemática de Younossi, Corey e Lim (2022) limitada apenas à prática do exercício físico, como o presente estudo, mostrou que o exercício físico não reduziu o peso significativamente em comparação ao Grupo controle, mas reduziu sim os níveis de AST.

Nesse sentido, é possível que a perda de peso possa não ter um efeito no índice de massa corporal, mas o efeito do exercício provoca vários benefícios metabólicos, como a aptidão cardiorrespiratória (CRF), que é um indicador fisiológico do consumo máximo de oxigênio em resposta às demandas metabólicas, entre outros. Dessa forma, é possível observar a baixa aptidão cardiorrespiratória para Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica como um preditor de morte prematura e de mortalidade por todas as causas, indicando a extrema importância da adoção de uma rotina de exercícios (Wang, 2022).

4.5 Análise da qualidade de vida

O questionário SF-36 é uma versão curta brasileira para avaliar a qualidade de vida das pessoas, que apresenta uma pontuação de 0 a 100, na qual 0 é considerado ruim e 100 excelente, para os oito domínios a seguir: Limitação Física, Capacidade Física, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental.

A análise IntraGrupo do questionário de qualidade de vida SF-36 revelou apenas uma diferença significativa no domínio Vitalidade para o Grupo 4, cujos participantes são sedentários e possuem DHGNA. É necessário considerar, portanto, que tal alcance pode estar relacionado ao estado emocional em participar do estudo e a algumas mudanças, como hábitos alimentares, por exemplo. Nesse sentido, a Tabela 12 a seguir apresenta os valores de cada domínio de cada Grupo:

Tabela 12: Análise IntraGrupo de cada domínio do SF-36 para cada Grupo.

ANÁLISE INTRAGRUPO SF-36				
VALOR DE P	GRUPO1	GRUPO2	GRUPO3	GRUPO4
CAPACIDADE FUNCIONAL	0.05*	0.26	0.96	0.24
LIMITAÇÃO FÍSICA	0.60	0.26	0.05*	0.26
DOR	0.60	0.56	0.14	0.17
ESTADO DE SAÚDE	0.36	0.69	0.43	0.51
VITALIDADE	0.28	0.34	0.68	0.03*
ASPECTOS SOCIAIS	0.99	0.30	0.56	0.23
ASPECTOS EMOCIONAIS	0.30	0.29	0.73	0.54
SAÚDE MENTAL	0.93	0.26	0.28	0.40

Fonte: Elaborado pelo autora

Com relação a análise InterGrupo do questionário de qualidade de vida SF-36 apresentou uma diferença significativa no domínio Limitação Física nas três coletas, no domínio da dor para as coletas meio e final e o mesmo para o domínio de vitalidade.

Considera-se, portanto, que tais melhoras podem revelar a influência do exercício físico, quando ocorre a melhora da limitação física, resultando dos movimentos realizados, dos alongamentos e da força muscular, proporcionando a uma melhora da dor e conseqüentemente uma maior disposição pela melhora do domínio vitalidade os dados estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Análise InterGrupo para cada domínio das três coletas.

ANÁLISE INTERGRUPO SF-36			
VALOR DE P DO DOMÍNIO	INÍCIO	MEIO	FINAL
LIMITAÇÃO FÍSICA	0.00*	0.0009*	0.001*
CAPACIDADE FÍSICA	0.26	0.16	0.07
DOR	0.06	0.004*	0.02*
ESTADO DE SAÚDE	0.00*	0.09	0.15
VITALIDADE	0.09	0.04*	0.44
ASPECTOS SOCIAIS	0.75	0.05*	0.10
ASPECTOS EMOCIONAIS	0.52	0.21	0.30
SAÚDE MENTAL	0.19	0.15	0.52

Fonte: Elaborado pelo autora

A análise descritiva dos dados do questionário SF-36 mostra uma melhora nos domínios ao longo do estudo. Assim, apenas o domínio limitação física, no Grupo 4, apresentou uma piora comparado à primeira coleta.

Quando avaliamos a análise e comparação dos dados entre os grupos, é possível notar a maior pontuação do Grupo 1 em relação aos demais Grupos. Já o Grupo 2 apresentou maior pontuação comparado aos Grupos 3 e 4. Enquanto o Grupo 3 foi melhor que o Grupo 4.

De acordo com esses resultados, é possível, portanto, defender uma forte correlação entre as condições de saúde e a prática de exercício físico, relacionados à melhora na qualidade de vida. Assim, o anexo 12 mostra a análise descritiva dos valores das médias, desvio padrão, e variância de cada grupo para cada domínio do questionário SF-36. Já a Tabela 14 apresenta a média dos domínios do questionário SF-36 para as três coletas de cada Grupo.

Tabela 14: Análise dos domínios do questionário SF-36 para as três coletas de cada Grupo.

MÉDIA	INÍCIO G1	MEIO G1	FIM G1	INÍCIO G2	MEIO G2	FIM G2	INÍCIO G3	MEIO G3	FIM G3	INÍCIO G4	MEIO G4	FIM G4
CAP FÍS	90.68	90.00	93.00	82.83	85.000	86.923	73.82	71.11	78.63	68.05	63.61	53.63
LIM FÍS	89.77	81.59	90.00	76.09	90.21	86.53	64.70	84.72	90.90	77.77	65.28	59.09
DOR	74.81	74.90	84.00	70.96	73.56	73.84	60.29	65.61	69.27	56.94	52.83	55.81
SAÚDE	67.50	59.54	63.33	57.04	58.15	58.46	53.35	51.77	60.63	45.30	48.78	48.81
VITALIDADE	66.27	69.54	73.66	64.78	66.08	72.69	68.52	66.66	73.18	49.44	51.94	61.36
SOCIAL	81.56	82.38	90.00	81.65	81.67	93.26	82.35	69.72	76.13	77.01	67.36	70.45
EMOCIONAL	84.32	84.14	86.66	78.26	85.50	89.743	84.312	74.071	79.922	68.51	62.96	69.69
SAÚDE MENTAL	74.18	74.72	79.20	69.91	78.78	80.00	74.35	72.88	80.36	59.55	62.67	69.45

Fonte: Elaborado pelo autora

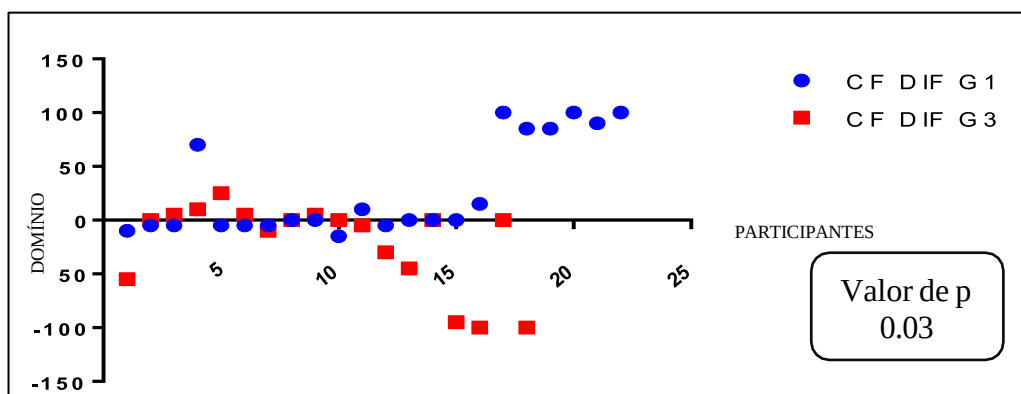
4.6 Análise comparativa do início ao final da coleta do questionário SF-36

Quanto aos domínios do questionário qualidade de vida, a análise comparativa dos Grupos 1 e 3, com participantes ativos, revelou uma diferença significativa no domínio da capacidade física, com o valor de $p = 0.03$. Demonstrando, dessa forma, que o Grupo 1 sem esteatose tem uma melhor capacidade física comparada ao Grupo 3, com esteatose. Dados este que colaboram para a elucidação do processo negativo da doença hepática gordurosa, a qual mesmo com a prática de exercício físico, ainda deixa as pessoas em condições inferiores das que não tem a esteatose.

Esses dados expressam o quão complexos são os fatores como estresse oxidativo, estresse do reticulo endoplasmático e a lipotoxicidade provocado pela esteatose, que há uma demora ou dificuldade para as mudanças desses efeitos com a prática de exercício físico, mostrando que se deve ter persistência e constância na mudança do estilo de vida, pois os efeitos adquiridos não foram a curto prazo, assim também não serão modificados rapidamente.

A figura 11 apresenta a distribuição dessa diferença, para os demais domínios, como: Limitação física, dor, Estado de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental não houve mudança significativa na comparação.

Figura 11: Diferença do início ao final da Capacidade Física entre o Grupo 1 ativo sem esteatose e o Grupo 3 ativo com esteatose.



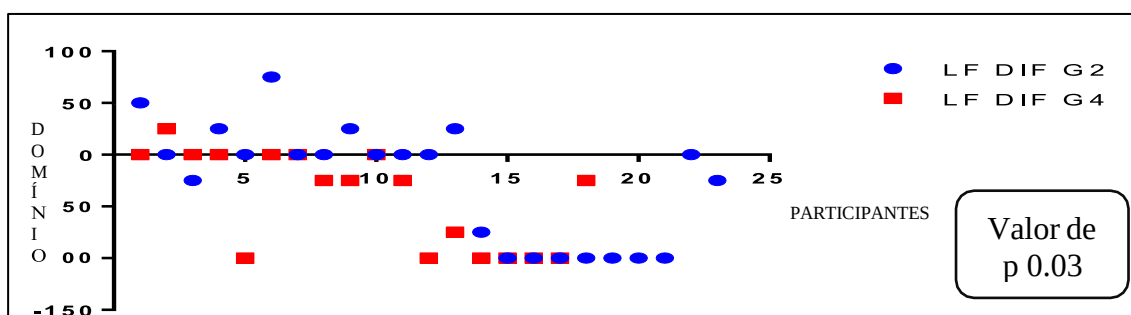
Fonte: Elaborado pelo autora

Os Grupos 2 e 4, com participantes sedentários, na análise comparativa dos domínios, não demonstrou diferença significativa de capacidade física, dor, estado de saúde geral, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

Dessa maneira, foi observado apenas a significância no domínio limitação física com o valor de $p = 0.03$. Revelando, assim, que o Grupo 2, sem esteatose, apresentou menos limitação física do que o Grupo 4, com esteatose, conforme disposto na figura 12.

Além do mais, os participantes com esteatose hepática apresentaram os domínios menos significantes em comparação com o grupo que não tem, afirmando os efeitos negativo da doença hepática, por consequência da inflamação da doença e na capacidade de que ela provoca para a diminuição da saúde emocional.

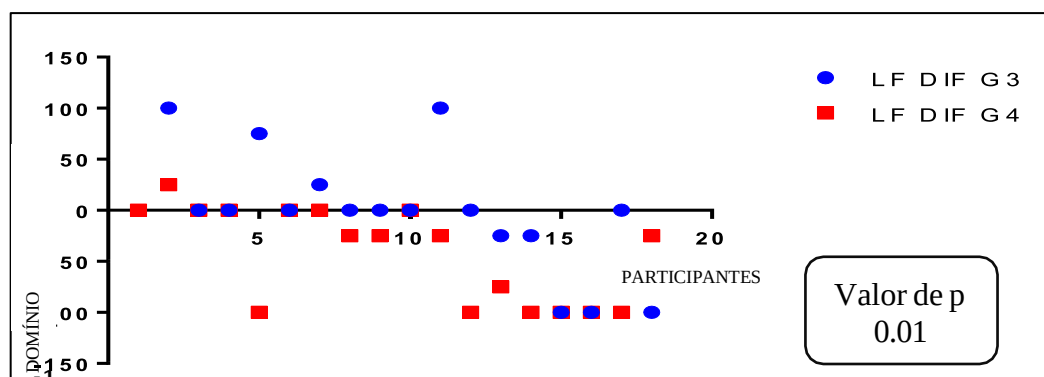
Figura 12: Diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo 2 sem esteatose e o Grupo 4 com esteatose, ambos sedentários.



Fonte: Elaborado pelo autora

Para análise comparativa dos Grupos 3 e 4 com esteatose não revelou diferença significativa nos domínios de capacidade física, dor, estado de saúde geral, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, mostrou que existe uma significância para o domínio Limitação Física com o valor de $p = 0.01$, revelando que o Grupo, ativo e com esteatose, apresentou menos limitação física do que o Grupo 4, com esteatose e sedentário, como pode ser demonstrado na figura 13.

Figura 13 – Mostra a diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo3 ativo com esteatose e o Grupo 4 sedentários com esteatose.



Fonte: Elaborado pelo autora

Nesse sentido, é possível constatar que os dados do questionário de qualidade de vida SF-36 apresentados mostraram uma melhora da qualidade de vida ao longo do estudo. Além de indicar que os participantes com DHGNA possuem uma menor qualidade de vida comparado àqueles que não tem a doença. Contudo, é preciso também ressaltar que os dados evidenciaram que todos os participantes apresentam uma qualidade de vida muito baixa, principalmente aqueles com DHGNA.

Nessa perspectiva, o estudo de Abdelbasset *et al.* (2019) mostrou que os dados demográficos, parâmetros clínicos e gravidade da doença estão relacionados à qualidade de vida, corroborando, portanto, os dados encontrados nesse estudo. Porém é importante saber que ainda são poucos os estudos que exploram a influência do exercício físico relacionado à saúde e à qualidade de vida de pacientes com DHGNA um método importante que poderá ser uma prática associada a pratica farmacológica.

Também, considera-se importante o estudo de Younossi *et al.* (2019), que encontrou um escore significativamente mais baixo relacionado à saúde física, como dor, limitação física, dor, saúde geral, e vitalidade. Corroborando, portanto, os dados obtidos nesse estudo, no qual os pacientes sedentários com DHGNA apresentaram os domínios relacionados a saúde física mais prejudicados do que os demais participantes.

Outro estudo com resultados semelhantes àqueles encontrados nesse estudo se aproximam dos nossos, é o de Wang *et al.* (2022), que mostra que a qualidade de vida das pessoas com DHGNA é prejudicada, sendo significativamente menor do que a população em geral. Dessa forma, nesse estudo de Wang *et al.* (2022), também verificaram que a menor qualidade de vida está relacionada aos seguintes indicadores: idade avançada, sexo feminino, baixa renda e escolaridade, obesidade, diabetes tipo 2, fibrose e cirrose (Wang *et al.*, 2022).

Dentro dessa perspectiva destaca-se também o estudo de Samala *et al.* (2020), cujo dados apresentam resultados semelhantes aos encontrados nesse estudo, evidenciando uma associação negativa dos pacientes com DHGNA ao percentual de gordura corporal, ao IMC e aos 8 domínios do questionário SF-36.

4.7 Questionário de frequência alimentar

Os dados da frequência de consumo dos alimentos da análise descritiva da frequência alimentar estão descritos no Anexo 13, que apresenta a frequência de consumo de cada Grupo em cada coleta. Já os dados entre os Grupos do teste do Qui-quadrado e Kappa estão descritos no Anexo 17, que apresenta os valores do Qui-quadrado, razão de verossimilhança, associação linear por linear, medidas simétricas e medida de concordância, para cada coleta de cada tipo de alimento.

Os resultados da análise do questionário de frequência alimentar revelaram que o Grupo de interesse, ou seja, o Grupo praticante de exercício físico com esteatose apresentou uma pequena diminuição no consumo dos alimentos como embutidos, arroz, tubérculos, refrigerante, pães e biscoitos, fast food e doces e sobremesas. Dessa forma, é possível concluir que os grupo de interesse revelou uma diminuição na ingestão dos alimentos que são fortemente correlacionados à piora da DHGNA.

Considera-se que a mudança no consumo desses alimentos concilia e corrobora os resultados antropométricos apresentados, favorecendo com maior intensidade a melhora da DHGNA, de suas disfunções física e mental, proporcionando, assim, uma melhor qualidade de vida e um menor risco de agravamento no quadro de saúde.

O Grupo sedentário com esteatose (Grupo 4) também teve uma diminuição no consumo de sopas e massas, refrigerante, fast food e doces e sobremesas, por outro lado, quanto aos embutidos, houve um pequeno aumento do consumo. Da mesma forma, é possível considerar que essa redução da frequência do Grupo 4 no consumo de alguns dos tipos de alimentos

também condiz com algumas das mudanças nos resultados antropométricos e na qualidade de vida.

Torna-se imprescindível ressaltar que, em um estudo observacional com ensaios clínicos randomizados de Peng (2022), o consumo de bebidas açucaradas e refrigerantes açucarados foi significativamente associado a um risco aumentado da DHGNA, bem como as diretrizes mantêm os componentes da síndrome metabólica, obesidade, DM2, hipertensão e dislipidemia. Nesse sentido, torna-se lógico concluir que a ingestão de bebidas açucaradas é considerada como fator de risco associado à DHGNA e a DM2 (Peng *et al.*, 2022).

Em um estudo prospectivo de coorte com indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica que receberam dieta individualizada de baixa caloria e aconselhamento a cada 3 meses, durante 24 meses, apresentou uma perda de peso de 5% ou mais, e foi considerada como resposta terapêutica adequada.

Considera-se que o estudo de Reis (2015) no qual a adesão ao aconselhamento nutricional também foi baixa, apenas uma pequena proporção de pacientes que atingiu a perda de peso corporal programada em longo prazo (Reis *et al.*, 2015). Mesmo com uma metodologia diferente, os dados de Reis (2015) corroboram os dados parecidos do presente estudo, atuando como evidência da comprovação do manejo específico para a DHGNA com efeitos positivos tanto separadamente, quanto os combinados.

Dentro dessa perspectiva, uma revisão sistemática e uma meta-análise de Henney (2023) demonstrou resultados consistentes para a associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e DHGNA, com um efeito dose-resposta, fornecendo evidências valiosas para apoiar as políticas de saúde pública em relação ao aconselhamento dietético nesta doença cada vez mais prevalente (Henney *et al.*, 2023).

Dessa maneira, torna-se cada dia mais necessária a exploração nos estudos do papel do total de calorias e do tipo de dieta para a perda de peso, recomenda-se uma dieta rica em frutas e vegetais frescos, fibras e ácidos graxos poli-insaturados como ômega-3. Uma dieta com déficit calórico e recomendada para os pacientes com DHGDM com sobrepeso ou obesidade, obtendo consolidar os seus benefícios por meio de evidências científicas da atividade física e do exercício físico.

Buscando, finalmente, apoiar essas modificações por meio de modelos e técnicas de mudança comportamental estabelecidos para manutenção a longo prazo das modificações no estilo de vida, evitando recaídas e reganho de peso (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

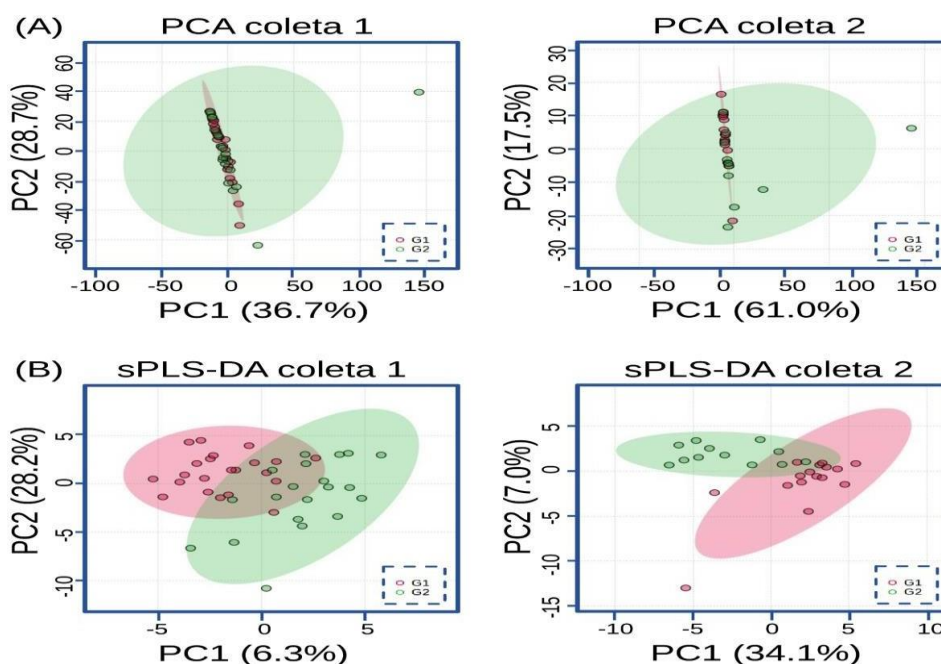
Considerando os dados encontrados e os estudos analisados, é possível constatar que, apesar das evidências científicas aqui relatadas e em outros estudos, essa mudança ainda está muito distante da realidade das pessoas, já que a pouca adesão à mudança do estilo de vida é ainda um grande, senão o maior, obstáculo para o tratamento eficaz da DHGNA.

4.8 Análise metabólica por ressonância magnética nuclear

Os espectros de ^1H de RMN contém informações sobre a concentração das moléculas. O conjunto de metabólitos identificados, dá origem ao que é chamado na literatura de perfil metabólico. Assim, é buscado identificar se há diferenças no perfil metabólico entre os grupos estudados e como eles mudam ao longo das duas coletas de urina realizadas.

Avaliando o grupo 1 e grupo 2, os dados de RMN indicam que há uma tendência de mudança no perfil metabólico entre grupos e que essa disposição aumenta levemente entre as coletas 1 e 2. A figura 14 apresenta a dispersão dos scores das análises de PCA para ambas as coletas, indicando que essa técnica, não supervisionada, e não consegue indicar diferenças no perfil metabólico dos grupos 1 e 2. Usando a técnica de sPLS-DA, no entanto, é mostrado que apesar de haver sobreposição entre os grupos, uma tendência de separação começa a se mostrar na figura 15.

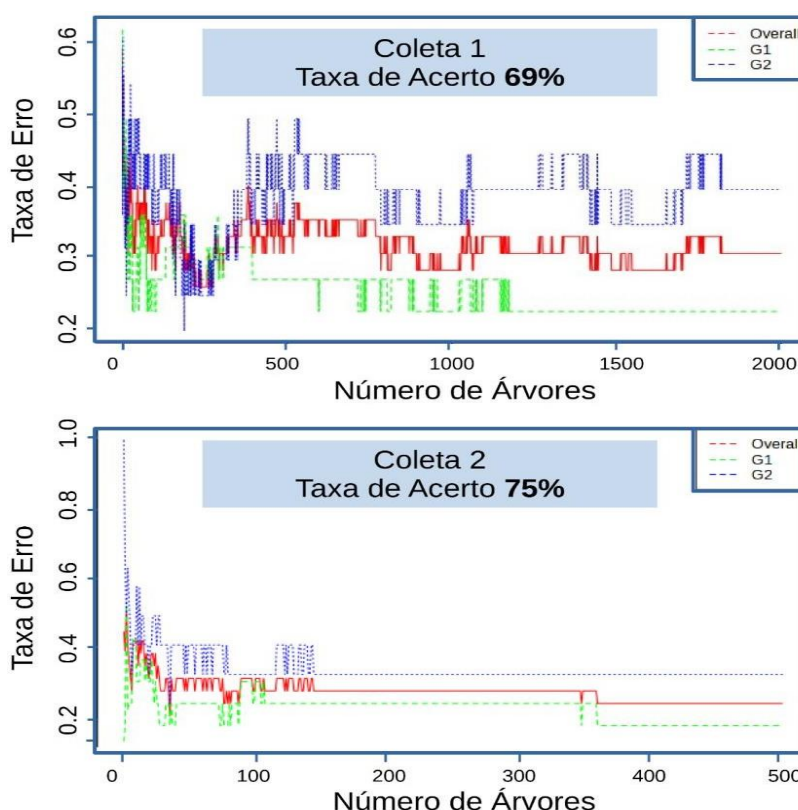
Figura 14: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 2 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B). A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.



Fonte: Elaborado pelo autora

O emprego do algoritmo de *Random Forest* indica uma taxa de acerto de 69% (erro de 31%) na primeira coleta (Gráfico 15). Usando o mesmo procedimento, a coleta 2 indicou uma taxa de acerto de 75% (Gráfico 15). Apenas o metabólito fenilalanina foi identificado como importante na primeira coleta usando sua frequência de amostragem no algoritmo de *Random Forest*. Já na segunda coleta, outros metabólitos são encontrados com níveis diferentes entre os grupos 1 e 2. O aumento do número de metabólitos condiz com o melhor desempenho do algoritmo de *Random Forest* na segunda coleta.

Figura 15: Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 1 e 2 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.

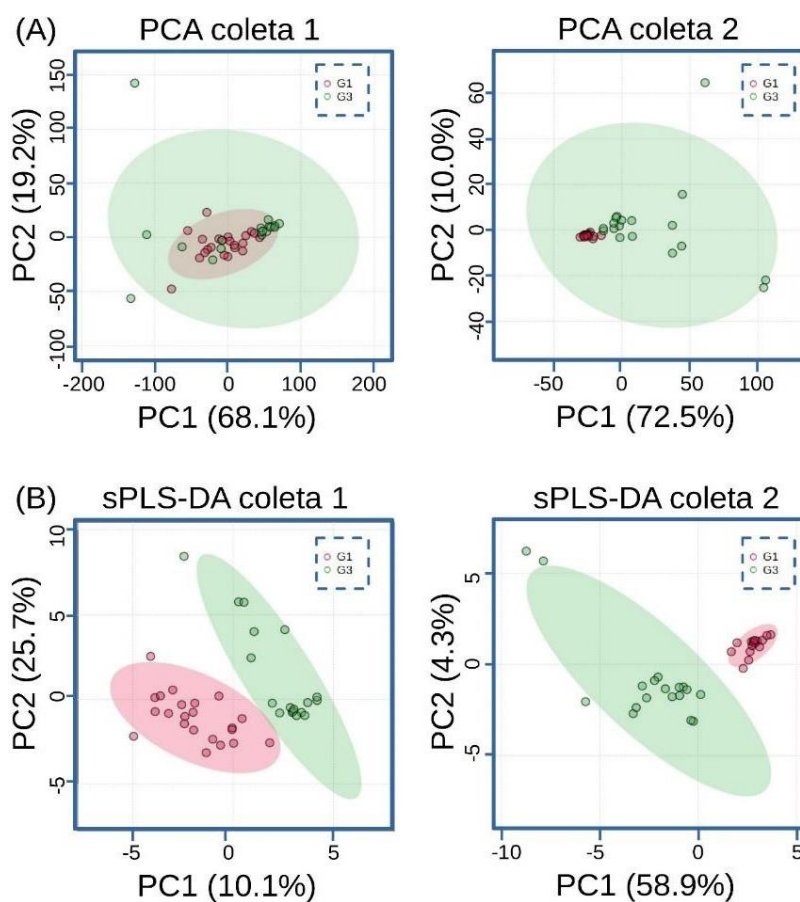


Fonte: Elaborado pelo autora

Avaliando a diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 3, observamos uma sobreposição entre eles na análise de PCA, assim como na comparação anterior, e uma melhor separação usando a técnica de sPLS-DA (figura 16). A elipse com o intervalo de confiança de 95% toca levemente entre os grupos na coleta 1 e estão completamente separadas na coleta 2. O algoritmo de *Random Forest* conseguiu diferenciar os grupos 1 e 3 com uma taxa de acerto de 87,5% na primeira coleta e 97,1% na segunda coleta (Anexo 15). O bom desempenho do

algoritmo indica que a diferença do perfil metabólico é mais intensa entre os grupos 1 e 3 do que entre os grupos 1 e 2. Na coleta 1, apesar da técnica de *Random Forest* ter se mostrado bem eficiente na separação entre os grupos, o método de sPLS-DA retornou uma variedade maior de metabólitos importantes e com níveis diferentes entre os grupos. Na coleta 2, o método de *Random Forest* identificou os metabólitos o ácido isovalérico, lactato, citrato e creatinina como tendo concentrações diferentes.

Figura 16: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B). A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.

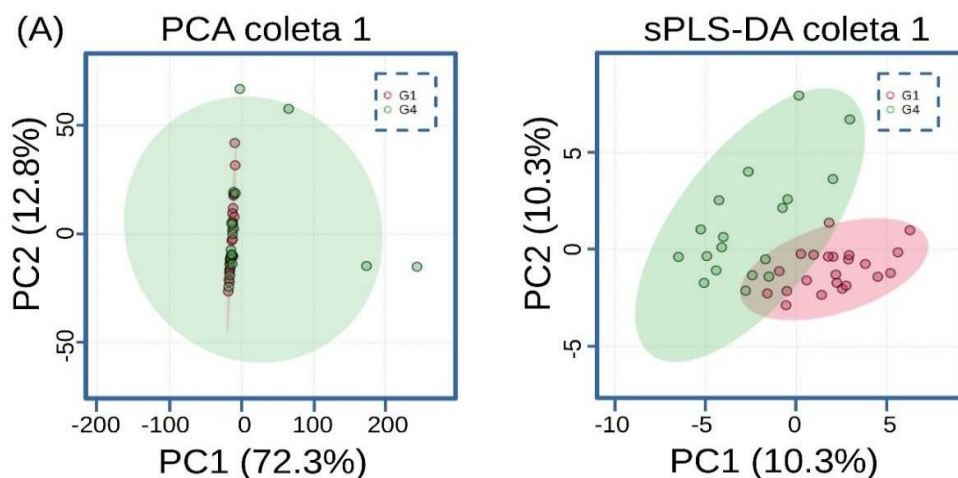


Fonte: Elaborado pelo autora

A comparação com o grupo 4 permitiu realizar as análises apenas para a coleta 1, há apenas quatro amostras medidas do grupo 4 na coleta 2. Assim, como a comparação entre os grupos 1 e 3, a comparação da coleta 1 entre os grupos 1 e 4 indica que o método não supervisionado PCA não consegue indicar diferenças significativas no perfil metabólico. No entanto, a técnica de OPLS-DA indica a presença de 2 grupos distintos, considerando o

intervalo de confiança de 95% (figura 17). *Random Forest* obteve uma taxa de acerto de 80% e com o auxílio do método de OPLS-DA os metabólitos foram encontrados como sendo em concentrações diferentes entre os grupos (Anexo 16).

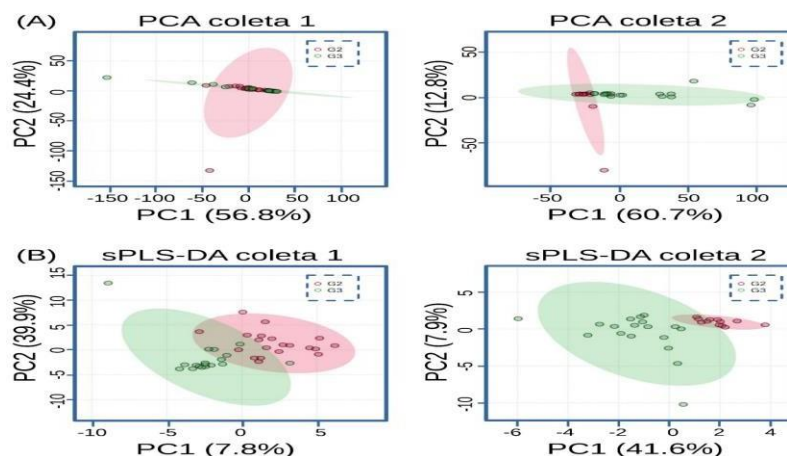
Figura 17: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 1.



Fonte: Elaborado pelo autora

Ademais, as análises comparativas entre os grupos 2 e 3 indicam a mesma tendência observada anteriormente, em que o método de PCA resulta em grande sobreposição no gráfico de score-plot, enquanto o gráfico da técnica OPLS-DA mostra maior distinção entre os grupos (figura 18), tanto para a coleta 1 quanto para a coleta 2. O método de *Random Forest* atingiu uma taxa de acerto de 81,6% na coleta 1 e 100% na coleta 2 (Anexo 17).

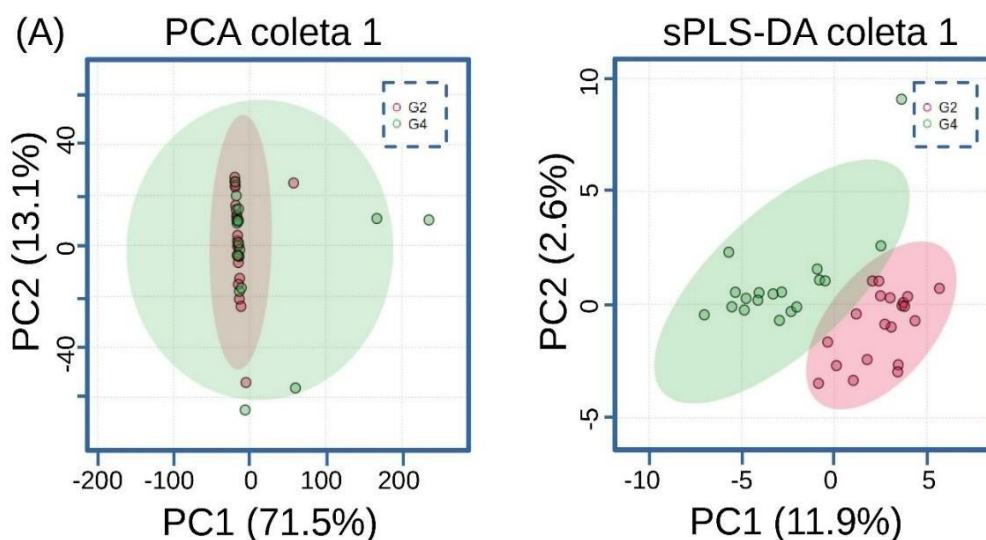
Figura 18: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B). A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.



Fonte: Elaborado pelo autora

Da mesma forma, as análises comparativas entre os conjuntos 2 e 4 para a primeira coleta indicam que o método de PCA evidenciou considerável sobreposição entre as concentrações do perfil metabólico. Ao contrário, a técnica sPLS-DA destacou uma maior distinção entre os grupos (Figura 19). Na primeira coleta, o método de *Random Forest* alcançou uma taxa de acerto de 73,7% (Anexo 18).

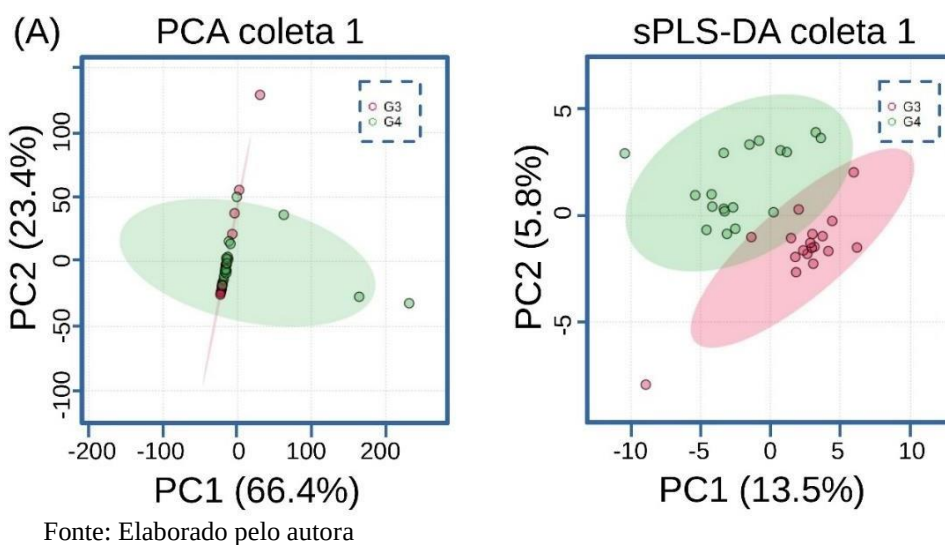
Figura 19: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.



Fonte: Elaborado pelo autora

Assim como anteriormente descrito, a comparação entre os grupos 3 e 4 ocorreu apenas para a primeira coleta. A análise por PCA também indica grande sobreposição entre os grupos, mas o gráfico de “*score-plot*” da técnica sPLS-DA indica certa diferença no perfil metabólico, com dois grupos bem distintos e uma pequena sobreposição entre as elipses que configuram o intervalo de confiança de 95% (Figura 20). O método de *Random Forest* conseguiu um desempenho com 80,6% na taxa de acerto (Anexo 19).

Figura 20: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 3 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.



4.9 Discussão dos Metabólitos

Tabela 15. Apresenta os metabólitos encontrados na urina, que foram significativos nas análises do grupo 1 e do grupo 3

ANÁLISE DOS METABOLITOS			
GRUPO 1 1ª COLETA	GRUPO 1 2ª COLETA	GRUPO 3 1ª COLETA	GRUPO 3 2ª COLETA
Creatinina	Ácido hipurico	Ácido hipurico	Anserina
Dimetilamina	Anserina	Creatinina	Creatina
Fenilalanina	Creatinina	Creatina fosfato	Creatinina
Formato	Lactato	Dimetilamina	Formato
Glicina	Lisina/arginina	Glicina	Lactato
Trigonelina	Taurina	Formato	Lisina/isoileucina
	TRIGONELINA	TRIGONELINA	
	TRIPTOFANO		

Fonte: Elaborado pelo autora

- Fenilalanina**

Ela é um aminoácido essencial que não pode ser sintetizado pelo corpo humano e deve ser obtido a partir da alimentação. A principal via de metabolismo da fenilalanina é a sua conversão em tirosina, que é catalisada pela enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), utilizando o cofator tetrahidrobiopterina (BH4) e oxigênio molecular. Após a conversão em tirosina, esta pode seguir várias vias metabólicas. Uma delas é a sua transformação em dopa, que é o precursor da dopamina, noradrenalina e adrenalina. Outra via é a síntese de melanina, que é

importante para a pigmentação da pele e proteção contra os raios ultravioleta (Van Spronsen *et al.*, 2017).

O exercício físico combinado com suplementação de aminoácidos é um método eficaz para acelerar a mobilização de gordura. No entanto, os efeitos isolados dos aminoácidos combinados com exercício físico, segundo o estudo de Ueda *et al.*, mostram que a ingestão de fenilalanina aumentou significativamente as concentrações de glicerol e glucagon. O RER também diminuiu. Contudo, sugerem que a oxidação lipídica em todo o corpo aumentou e que a suplementação pré-exercício de fenilalanina estimulou a oxidação de gordura (Ueda *et al.*, 2017).

O metabolito fenilalanina encontrado na primeira coleta, pode estar relacionado aos participantes do grupo 1, o qual os participantes já praticavam exercício físico, e os que não tem a esteatose hepática.

- **Triptofano**

O triptofano (Trp) é um aminoácido essencial da dieta humana, importante em várias funções metabólicas. Ele pode ser usado no diagnóstico de vários distúrbios metabólicos e sintomas associados a essa doença. Desempenha um importante papel na síntese de proteína e é um precursor de compostos biologicamente ativos, como serotonina, melatonina, ácido quinolínico, ácido cinurênico, triptamina e coenzimas importantes para a reação de transferências de elétrons (redox, equilíbrio do metabolismo), como o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD⁺) (Kałużna-Czaplińska *et al.*, 2019).

A redução da secreção de serotonina está associada ao transtorno do espectro do autismo, obesidade, esquizofrenia e anorexia e bulimia nervosa. A literatura preconiza que o Trp tem um papel significativo na funcionalidade do eixo cérebro-intestino e na imunologia. Os estudos demonstram que o aminoácido Trp exerce ação protetora no intestino, pois auxilia para o aumento da expressão das proteínas de junção estreita, como claudina-3 (CLDN3) junção de oclusão (ZO-1) (Davidson *et al.*, 2022).

A via metabólica do triptofano envolve principalmente a sua conversão em serotonina e niacina (vitamina B3), dois compostos essenciais para diversas funções fisiológicas. A enzima triptofano hidroxilase converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que por sua vez é convertido em serotonina pela enzima descarboxilase do aminoácido aromático. Além disso, o triptofano também pode seguir a via da quinurenina, levando à produção de niacina. A serotonina é fundamental na saúde do sistema nervoso, atuando como neurotransmissor e

influenciando o humor, o sono, o apetite e outros processos fisiológicos. Por outro lado, a niacina é essencial para o metabolismo energético e a saúde da pele, entre outras funções (Liu *et al.*, 2017).

O Trp foi significativo na segunda coleta dos grupos 1 e 2 apenas, podendo estar correlacionado com a ausência da doença hepática, e com a prática de exercício físico. O exercício físico é capaz de promover um aumento na produção de serotonina, devido à maior disponibilidade do seu aminoácido precursor que é o Trp. Em condições aeróbicas de baixa intensidade e longa duração, o tecido adiposo é mobilizado pelo sistema hormonal, liberando ácidos graxos para produção de energia. Esses lipídios serão carregados pela albumina na circulação sanguínea, até atingirem a musculatura ativa. A necessidade de disponibilizar ácidos graxos livres para oxidação acaba por liberar triptofano, pois ambos utilizam a mesma proteína transportadora. Deste modo, a concentração de triptofano livre na barreira hematoencefálica é aumentada.

- **Ácido hipúrico**

O metabolito ácido hipúrico pode sofrer alterações devido a fatores como dieta e tabagismo, e sua interpretação como marcador biológico deve levar em consideração esses possíveis interferentes. Por exemplo, o consumo de alimentos ricos em ácido benzóico pode elevar os níveis de ácido hipúrico na urina, assim como o tabagismo pode aumentar a exposição ao tolueno e, conseqüentemente, os níveis de ácido hipúrico (Gonzalez *et al.*, 2010).

A microbiota intestinal humana é responsável pela produção de diversas moléculas que circulam no sangue e influenciam a fisiologia do hospedeiro. No estudo de Pruss *et al.*, descobriram uma via metabólica compartilhada entre o micróbio e o hospedeiro para a geração de ácido hipúrico, um dos ácidos orgânicos mais comuns na urina de mamíferos. Essas descobertas revelaram uma nova via metabólica entre o hospedeiro e o micróbio (Pruss *et al.*, 2023).

Além disso, identificaram a β -oxidação via acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD) como um novo mecanismo pelo qual os mamíferos metabolizam os metabólitos provenientes da microbiota. Após determinar a via microbiana que contribui para a geração de ácido hipúrico, investigaram como o hospedeiro produz esse ácido a partir do ácido fenilpropionico. Observaram então que o produto da via oxidativa da fenilalanina, o fenilacetato, é conjugado com glicina pelo hospedeiro, resultando na formação de

fenilacetilglicina, conforme encontrado em camundongos colonizados por cepas com capacidade redutora de fenilalanina (Pruss *et al.*, 2023).

Observaram ainda, um aumento significativo nos níveis séricos de ácido hipúrico na faixa etária entre 60 e 70 anos, o que está associado a diversas funções, incluindo a diversidade da microbiota intestinal e a saúde metabólica. Este achado pode ter implicações importantes no desenvolvimento de novas estratégias para mitigar os efeitos negativos do envelhecimento. Embora tradicionalmente o aumento desse metabólito fosse associado a prejuízos na função renal, estudos recentes sugerem que o ácido hipúrico pode, na verdade, ser um marcador e um mediador da saúde metabólica. Ele pode estar relacionado à complexidade da microbiota intestinal, que tem influência direta na absorção de nutrientes no intestino, e possivelmente pode exercer um efeito protetor sobre as células beta do pâncreas (De Favari Signini *et al.*, 2022).

Assim, o ácido hipúrico foi encontrado nas coletas dos grupos 1 e 2 e também nos grupos 2 e 3, e no grupo 3 e 4 demonstrando que pode estar relacionado a doença hepática, pois os grupos em que apresentaram este metabolito estão as pessoas com esteatose e também o grupo 2 que é sedentário. Há uma provável correlação entre a DHGNA, má alimentação, baixa pratica de exercício físico e a disbiose intestinal.

- **Anserina**

A anserina é um dipeptídeo natural encontrado em altas concentrações em certos tecidos musculares, especialmente em aves e mamíferos. Sua principal função biológica tem sido associada à regulação do pH intracelular e à proteção contra danos oxidativos durante o metabolismo muscular. A via metabólica da anserina envolve principalmente sua síntese a partir dos aminoácidos beta-alanina e histidina. A beta-alanina é combinada com a histidina através de uma reação enzimática para formar a anserina. Esta molécula é armazenada nos músculos esqueléticos e cardíacos, atuando como um tampão para manter o equilíbrio ácido-base durante períodos de exercício intenso (Chmielewska *et al.*, 2020).

O metabolito da anserina foi significativo nas análises das amostras da segunda coleta dos grupos G1 e G2 e também no G2 e G3, podendo ser levado em conta a ausência da doença e a pratica de exercício físico, pois os participantes do grupo 1 e 3 são ativos e conforme os dados antropométricos eles apresentam uma melhora da massa muscular após a intervenção do exercício físico.

- **Taurina**

A taurina é um aminoácido sulfurado sintetizado a partir da cisteína, distribuído em diversos tecidos com funções elucidadas no músculo esquelético, retina, sistema nervoso central e cardiovascular. Suas ações citoprotetoras incluem antioxidante, produção de energia, neuromodulação, homeostase de Ca^{2+} e osmoregulação, beneficiando a saúde humana a atenuar doenças como acidente vascular cerebral, neurodegeneração, insuficiência cardíaca, hipertensão e condições inflamatórias (Schaffer & Kim, 2018).

Taurina é um β -aminoácido com concentrações elevadas na maioria das células, especificamente em tecidos excitáveis com ação protetora. É considerado um nutriente semi-essencial, ainda que, células sem taurina apresentam patologia grave. As descobertas mostram a taurina como um agente terapêutico contra a insuficiência cardíaca congestiva e promissora a outras doenças (Rosa *et al.*, 2014).

Um estudo da Associação Mundial de Saúde envolvendo 50 grupos populacionais em 25 países diferentes, relataram que o consumo elevado de taurina na dieta está associado à diminuição do risco de hipertensão e hipercolesterolemia (Yamori *et al.*, 2004;). A suplementação de taurina também está ligada a índice de massa corporal diminuído e reduzido níveis de marcadores de inflamação em mulheres obesas (Yamori *et al.*, 2010).

As principais funções da taurina são osmorregulação, modulação do cálcio iônico, estabilização da membrana plasmática, detoxificação dos ácidos biliares, desenvolvimento do sistema nervoso central e da retina, neurotransmissor inibitório, imunomodulação e atividade antioxidante, diminuição da formação do ácido hipocloroso (HOCl^-) na eclosão fagocitária e, também, possível modulação das citocinas pró-inflamatórias. A taurina é um aminoácido não proteico que desempenha funções essenciais no organismo, atuando como antioxidante, modulador do cálcio intracelular, osmorregulador e neurotransmissor (Yamori *et al.*, 2010).

A via metabólica da taurina envolve principalmente a sua síntese a partir de cisteína e metionina, além da sua degradação, que ocorre principalmente no fígado. A taurina é conhecida por desempenhar várias funções importantes, incluindo antioxidante como regulação do metabolismo lipídico, influenciando a síntese e oxidação de ácidos graxos, bem como a deposição de gordura nos tecidos. A taurina exerce um papel significativo na proteção contra o estresse oxidativo, atuando como um antioxidante direto e estimulando a atividade de enzimas antioxidantes no organismo. Regulação da homeostase de cálcio em diferentes tecidos, o que pode ter impacto na saúde óssea e muscular (Lamônica-Garcia *et al.*, 2008).

O metabolito taurino foi significativo apenas na segunda coleta dos grupos 1 e 2, assim demonstrando uma forte correlação com a ausência da doença e a prática do exercício físico, visto que sua ação está diretamente ligada ao processo de proteção a antioxidantes no organismo, diminuição do risco de hipertensão e hipercolesterolemia, entre outros.

- **Lisina/Arginina**

A via metabólica da lisina e arginina desempenha funções essenciais no organismo. A lisina é um aminoácido essencial que desempenha papéis críticos na síntese de proteínas e na produção de colágeno, entre outras funções. Por outro lado, a arginina é considerada um aminoácido com papel menos determinante, mas com importância, estando envolvida em múltiplos processos metabólicos, como a síntese de proteínas, a produção de óxido nítrico e a regulação do sistema imunológico. A lisina é um aminoácido essencial, importante na síntese de proteínas. Ela é particularmente importante na formação de colágeno, que é fundamental para a saúde da pele, dos cabelos, dos ossos e dos tecidos conjuntivos. Além do seu papel na síntese de proteínas, a lisina também está envolvida na absorção de cálcio e na produção de carnitina, um composto essencial para o metabolismo das gorduras (Adams *et al.*, 2018).

A arginina é um aminoácido que desempenha múltiplos papéis no organismo. Ela é um intermediário chave na via metabólica do ciclo da ureia, que participa na eliminação de amônia do organismo, um subproduto tóxico do metabolismo das proteínas. Além disso, a arginina é um precursor do óxido nítrico (NO), uma molécula que desempenha um papel crucial na regulação do tônus vascular, na função imune e em outras vias fisiológicas importantes (Adams *et al.*, 2018).

A lisina/arginina foi significativa apenas na análise da segunda coleta do grupo 1 e 2, os quais, são os participantes que não tem a doença.

- **Trigonelina**

A trigonelina, metabolito encontrado na análise, está relacionada a uma ligação funcional entre os níveis de circulantes do alcalóide natural trigonelina, que está estruturalmente relacionado ao ácido nicotínico⁴, aos níveis de NDA⁺ e a saúde muscular, os quais suas disfunções e baixos níveis estão relacionados ao envelhecimento do musculo esquelético e da sarcopenia (Janssens *et al.*, 2022).

A trigonelina melhora a respiração mitocondrial e a biogênese, reduz a perda muscular relacionada a idade e aumenta a expectativa de vida. A associação entre a trigonelina e a saúde

muscular em humanos, mostraram que a trigonelina é um NAD⁺ precursor que otimiza a função mitocondrial para melhorar a força muscular e prevenir a fadiga durante o envelhecimento. Contudo ela é um nutriente protetor com potencial terapêutico no manejo da sarcopenia e outras patologias relacionadas a idade (Membrez *et al.*, 2024).

Estudos indicaram que a trigonelina possui propriedades antioxidantes, a qual pode ajudar a combater o estresse oxidativo no organismo, protegendo as células contra danos causados pelos radicais livres. Ela tem um potencial efeito anti-inflamatório que pode ser benéfico para o tratamento de condições inflamatórias crônicas, como artrite e doenças inflamatórias intestinais (Neelakantan *et al.*, 2014).

Alguns estudos indicam que a trigonelina pode ter um efeito positivo na regulação do metabolismo da glicose, ajudando a regular os níveis de açúcar no sangue. Isso poderia ter implicações no tratamento e prevenção da diabetes tipo 2. Após a ingestão, a trigonelina é absorvida pelo trato gastrointestinal e transportada para o fígado, onde pode ser metabolizada por várias enzimas, como o citocromo P450. E os metabólitos resultantes da metabolização da trigonelina são excretados principalmente na urina (Neelakantan *et al.*, 2014).

O metabolito trigonelina foi significativo na maioria das análises dos grupos G1 com o G2, do G1 com o G3, do G1 com o G4, e do G2 com o G4, portanto, a trigonelina melhora a respiração mitocondrial e a biogênese, contribui para a redução da perda da massa muscular, e ela também influencia na melhor regulação da glicose, o que pode estar relacionado aos participantes dos grupos que apresentaram este metabolito, pois são os participantes ativos e os que não tem a DHGNA comparados com os sedentários e com a esteatose, ressaltando que destes não houve amostra suficiente. Isso se reforça com os grupos G2 sem esteatose comparado com o grupo 4 ambos sedentário e o G3 com esteatose e ativo.

- **Glicina**

A glicina é um aminoácido essencial na formação de proteínas, e sua estrutura simples, com apenas um átomo de hidrogênio como cadeia lateral, confere-lhe características únicas. Sua cadeia lateral de hidrogênio permite que a glicina seja facilmente incorporada tanto em ambientes hidrofílicos quanto hidrofóbicos dentro de uma cadeia polipeptídica, o que contribui para sua versatilidade em várias estruturas proteicas. A deficiência crônica de glicina pode ter implicações significativas para a saúde a longo prazo. Além disso, a glicina também atua como um aminoácido bioativo, desempenhando papéis na regulação da expressão gênica,

configuração e atividade de proteínas, bem como em diversas funções biológicas, como a síntese de glutathione, um importante antioxidante. Consequentemente, baixas concentrações plasmáticas de glicina foram consistentemente associadas a condições como obesidade, diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Essas associações destacam a importância da glicina não apenas na síntese proteica, mas também em processos metabólicos e de regulação celular, e sugerem que a suplementação de glicina pode ter potencial terapêutico em certas condições de saúde (Alves *et al.*, 2019).

Evidências indicam que a quantidade de glicina produzida no organismo pode ser insuficiente para atender às demandas metabólicas. Embora uma deficiência leve de glicina possa não representar uma ameaça à vida, já uma escassez crônica pode resultar em crescimento abaixo do ideal, comprometimento das respostas imunológicas e outros efeitos adversos à saúde e ao metabolismo de nutrientes. Portanto, a glicina deve ser considerada como um aminoácido condicionalmente essencial para mamíferos, apoiando o crescimento máximo (Wang *et al.*, 2013).

A glicina desempenha uma variedade de funções vitais, ela é sintetizada a partir de precursores como serina, treonina, colina e hidroxiprolina, principalmente no fígado e rins. No entanto, em condições normais de alimentação, a glicina não é sintetizada adequadamente em aves e outros animais, especialmente durante doenças. A degradação da glicina ocorre por meio de várias vias, sendo o sistema de clivagem da glicina (GCS) a principal, que converte glicina em amônia e CO₂. Além disso, a glicina é importante para a síntese de várias moléculas, tais como glutathione, heme, creatina, ácidos nucleicos e ácido úrico. Ela também é um componente significativo dos ácidos biliares, essenciais para a digestão de gorduras e absorção de ácidos graxos de cadeia longa no intestino delgado (Wang *et al.*, 2013).

Além de suas funções metabólicas, a glicina desempenha papéis importantes na regulação metabólica, reações antioxidantes e função neurológica. Como resultado, a glicina tem sido estudada e utilizada em uma variedade de aplicações, incluindo prevenção de lesões teciduais, aumento da capacidade antioxidante, promoção da síntese proteica e cicatrização de feridas, melhoria da imunidade e tratamento de distúrbios metabólicos associados à obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, lesões de isquemia-reperfusão, câncer e doenças inflamatórias (Wang *et al.*, 2013).

A glicina foi significativa na análise da primeira coleta do grupo 1 e 3, onde corrobora para uma melhora importante na capacidade antioxidante, onde o grupo 3 tem a DHGNA. Há uma relação entre a DHGNA e a baixa concentração sanguínea da glicina. Assim, a glicina é indicada a certo tratamento terapêuticos como distúrbios metabólicos relacionamento a

obesidade, doenças cardíacas entre outras. Assim, sua significância na primeira coleta pode estar em sua maior exigência para a manutenção do metabolismo lipídico.

- **Lactato**

O lactato é reconhecido pelo enantiômero L do lactato que é formado mesmo em condições totalmente aeróbicas e desempenha múltiplos papéis em diversos processos celulares. Ele atua como uma fonte de energia importante para a respiração mitocondrial, um precursor fundamental para a gliconeogênese e funciona como uma molécula sinalizadora. Sua capacidade de alternar entre células condutoras e receptoras permite que ele cumpra esses papéis de forma eficaz, cumprindo pelo menos três propósitos: 1- uma importante fonte de energia para a respiração mitocondrial; 2- o principal precursor gliconeogênico; e 3- uma molécula sinalizadora (Brooks, G.A. 2020).

Por meio de mecanismos como ação de massa como, regulação redox celular, ligação alostérica e reprogramação da cromatina por meio da lactilação de resíduos de lisina em histonas, o lactato influencia significativamente a partição de substratos energéticos. A concentração de lactato nos tecidos normalmente varia de 0,5 a 20 mM, enquanto a relação lactato/piruvato celular (L/P) pode variar amplamente, de 10 a mais de 500. Esses níveis podem mudar drasticamente durante o exercício e outras respostas ao estresse, exercendo efeitos rápidos e significativos de curto e longo prazo no equilíbrio redox celular e em outros sistemas regulatórios. Além disso, o lactato desempenha um papel na regulação do particionamento de energia, inibindo processos como a lipólise no tecido adiposo via HCAR-1 e a captação de ácidos graxos mitocondriais pelo músculo via malonil-CoA e CPT1 (Brooks, G.A. 2020).

O lactato expressa-se como um elemento central na regulação metabólica *in vivo*, coordenando uma interação complexa de processos para garantir a homeostase celular e a adaptação às demandas metabólicas variáveis. O lactato é formado durante a glicólise anaeróbia e pode ser utilizado como substrato para a respiração mitocondrial, servindo como uma ponte entre as vias glicolítica e aeróbica. Sob condições totalmente aeróbicas, o lactato pode ser produzido e utilizado continuamente, sendo importante na homeostase do ATP, o principal portador de energia nas células. Além disso, o lactato atua como um mensageiro em *feedbacks* complexos, desencadeando adaptações celulares imediatas e de longo prazo para manter a homeostase do ATP em face de desafios de curto prazo ao suprimento de ATP. O suprimento estimula a produção de lactato, levando a adaptações celulares imediatas, de curto e longo prazo para apoiar a homeostase do ATP (Brooks, 2018).

O lactato é parte integrante do metabolismo energético do corpo humano, especialmente durante exercícios intensos ou em situações de estresse metabólico. O lactato produz durante a glicólise anaeróbica, durante atividades de alta intensidade, como exercícios intensos, o corpo pode não conseguir fornecer oxigênio suficiente para a demanda metabólica, assim, a glicose é convertida em piruvato via glicólise anaeróbica, resultando na produção de lactato como um subproduto. Uma via alternativa de energia, é o lactato produzido durante a glicólise anaeróbica, onde ele pode ser usado como uma fonte de energia, ele pode ser transportado através do sistema circulatório para outros tecidos, como o fígado, coração e músculos esqueléticos, onde pode ser convertido de volta em piruvato e oxidado para produzir ATP (trifosfato de adenosina), a principal moeda de energia celular (Robergs *et al.*, 2004).

A principal via para o metabolismo do lactato é conhecida como o ciclo de Cori. Neste ciclo, o lactato produzido nos músculos esqueléticos durante a glicólise anaeróbica é transportado para o fígado, onde é convertido de volta em piruvato. O piruvato é então utilizado na gliconeogênese, processo pelo qual a glicose é sintetizada a partir de precursores não carboidratos, como aminoácidos e lactato. A glicose produzida é então liberada na corrente sanguínea e transportada de volta para os músculos esqueléticos, onde pode ser utilizada como combustível. Além disso, o lactato também pode ser oxidado diretamente nos tecidos periféricos, como coração e músculos esqueléticos, através da via de lactato desidrogenase (LDH). Nesse processo, o lactato é convertido de volta em piruvato, que então entra na via metabólica do ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico) e da cadeia respiratória para produzir ATP (Gladden, 2004).

Portanto, o lactato foi o metabolito significativo na segunda coleta no grupo 1 e 3 podendo estar relacionado ao efeito positivo do exercício físico, até mesmo na DHGNA, pois os dois grupos são ativos, e o grupo 3 tem a DHGNA. O lactato tem uma ação central na regulação as demandas metabólicas variáveis e a garantia da homeostase celular, contribuído pela pratica de exercícios físicos.

- **Leucina/isoleucina**

Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) - leucina, isoleucina e valina - são cruciais para a saúde do organismo, pois desempenham várias funções importantes que não podem ser sintetizadas pelo corpo humano. Quando completamente oxidados, a leucina, a valina e a isoleucina resultam na formação de acetil-CoA, succinil-CoA ou ambos. Além de sua importância como via catabólica, os BCAAs têm sido associados a diversas funções

fisiológicas, incluindo um possível papel na regulação do envelhecimento. Assim, os BCAAs são frequentemente considerados suplementos benéficos, especialmente em idosos e atletas, para combater a fragilidade e o dano muscular (Neinast *et al.*, 2019; Dimou *et al.*, 2022).

A correlação entre os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) - valina, leucina e isoleucina - e doenças hepáticas crônicas, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC), foram associados altos níveis circulantes de BCAAs a condições hepáticas prejudiciais, incluindo aumento do colesterol, teor de gordura no fígado e resistência à insulina (RI). No entanto, estudos também demonstraram resultados positivos da suplementação de BCAAs em pacientes com cirrose e CHC. Essas descobertas contraditórias na literatura levantam questões sobre o papel exato dos BCAAs na saúde hepática e suas implicações terapêuticas potenciais (Keibler *et al.*, 2021).

Os (BCAAs) - leucina, valina e isoleucina - são importantes não apenas para a síntese proteica, mas também desempenham um papel importante na regulação da homeostase energética, incluindo processos como a gliconeogênese e o metabolismo lipídico. Alterações nos níveis plasmáticos de BCAAs foram observadas em pacientes com obesidade, diabetes e diabetes tipo 2, e estudos metabolômicos recentes mostraram níveis elevados de BCAAs circulantes em diversas doenças hepáticas. Apesar dessas associações entre BCAAs e doenças hepáticas, estudos também demonstraram um efeito promissor da suplementação de BCAAs na melhoria dessas condições hepáticas. Esses achados destacam a complexidade do papel dos BCAAs na fisiopatologia hepática e sugerem que a manipulação dos níveis de BCAAs pode representar uma estratégia terapêutica potencial para tratar doenças hepáticas (Lo *et al.*, 2022).

A leucina e a isoleucina foi significativo apenas na análise da segunda coleta do grupo 2 e 3, demonstrando que pode estar relacionada a DHGNA e ao sedentarismo, pois o grupo 2 são sedentários e o grupo 3 tem a esteatose, mas é ativo. Com falta de conclusão de todas as amostras e principalmente do grupo 4, fica custoso afirmar com clareza esse efeito.

- **Creatina fosfato**

A creatina (Cr) é um composto natural sintetizado a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina. Ela é encontrada em fontes alimentares como carnes e peixes, além de ser produzida endogenamente pelo organismo humano no fígado e pâncreas, que são capazes de sintetizá-la novamente. Dentro das células, a creatina existe na forma livre e na forma de fosfocreatina, também conhecida como fosfato de creatina (CrP). Essas duas formas juntas compreendem o *pool* total de creatina. Embora o nome "fosforilcreatina" seja mais apropriado

de acordo com a estrutura química, o uso clínico estabelecido dos termos "fosfato de creatina" ou "fosfocreatina" justifica a continuidade de seu uso (Strumia *et al.*, 2012).

A fosfocreatina (CrP) tem um papel importante em tecidos com altas demandas energéticas, como o coração, músculo esquelético e cérebro. Embora o trifosfato de adenosina (ATP) seja o principal combustível utilizado para a contração muscular, a CrP é essencial para o fornecimento imediato de energia durante atividades intensas e de curta duração. Nos músculos estriados, a CrP atua como um sistema de armazenamento de energia, permitindo a transferência rápida de grupos fosfato de alta energia dos locais de produção, como as mitocôndrias, para os locais de utilização, como os locais de contração muscular. Isso é facilitado pelas enzimas creatina quinases (CK), que catalisam a transferência de fosfato entre a CrP e o ATP, regenerando o ATP usado durante a atividade muscular intensa (Strumia *et al.*, 2012).

Essa capacidade de regeneração rápida de ATP a partir de CrP é particularmente importante durante atividades como exercícios de alta intensidade e curta duração, onde as demandas energéticas excedem a capacidade imediata de produção de ATP pelas vias metabólicas convencionais. No músculo estriado, além de beneficiar a contração das miofibrilas, a fosfocreatina (CrP), que é derivada da mitocôndria, também desempenha um papel importante na absorção de glicose e no sistema de síntese de proteínas (Bessman & Carpenter, 1985).

A fosfocreatina (CrP) pode estimular a síntese de proteínas microssomais de forma mais eficaz do que o ATP. Durante o exercício, a liberação de creatina (Cr) resulta em um aumento do influxo de CrP para o microssoma, que por sua vez pode estimular a síntese de proteínas microssomais. Portanto, o exercício pode ser comparado à estimulação da síntese de proteínas pela insulina, ambos causando um aumento na entrega de energia de fosfato para o microssoma (Bessman & Carpenter, 1985).

No coração, o ATP tem um papel significativo na viabilidade e função da bomba miocárdica. Através da clivagem do fosfato terminal por ATPases, a energia química é liberada e convertida em trabalho, que inclui processos como contração muscular, bombeamento de íons, síntese e degradação de moléculas grandes e pequenas, e o tráfego de moléculas dentro da célula. Essas funções são essenciais para todas as atividades celulares. Devido à alta demanda de energia no coração, a quantidade de ATP disponível é relativamente pequena em comparação com a demanda. Portanto, as células do miocárdio precisam ressintetizar continuamente o ATP para manter a função normal da bomba cardíaca e a viabilidade celular (Strumia *et al.*, 2012).

A creatina fosfato foi significativa na primeira coleta da análise do grupo 2 e 3, que de acordo com a sua definição metabólica, é favorecida a prática do exercício físico, sendo um subproduto da creatina. Sua excreção na urina pode estar relacionada a altas concentrações, podendo estar envolvido a um alto consumo de alimentos na dieta dos participantes.

- **Creatina**

A creatina (Cr) é um aminoácido não proteico ubíquo que é sintetizado principalmente pelo fígado, rins e pâncreas. Altas concentrações de Cr são encontradas no músculo esquelético e no cérebro. Níveis elevados de Cr também são encontrados em outras células com alta demanda energética, como cardiomiócitos, hepatócitos, células renais, células do ouvido interno, dentre outras. Após a síntese, a Cr atinge os tecidos alvo através da corrente sanguínea e do transporte intracelular mediado por uma proteína transportadora de soluto chamada transportador de creatina dependente de sódio e cloreto (CRT, também conhecido como SLC6A8). Este simportador pertence a uma família de transportadores de neurotransmissores conhecida como família de transportadores de soluto 6, que demonstrou alta afinidade com Cr no plasmalema (baixo K_m , 15–77 μM) (Brosnan & Brosnan, 2007).

O estudo destaca os efeitos pleiotrópicos da creatina, que são baseados nas funções da enzima creatina quinase (CK) e seu produto de alta energia, a fosfocreatina (PCr). A CK/PCr funciona como um sistema de buffer de energia que fornece energia rapidamente quando necessário. Durante atividades de alta intensidade e curta duração, como contrações musculares rápidas, a PCr pode rapidamente doar um grupo fosfato para regenerar ATP, fornecendo energia imediata. Além de fornecer energia imediata, a CK/PCr atua como um sistema de transporte de energia dentro das células (Wallimann *et al.*, 2011).

A Cr conecta os locais de produção de ATP, como a glicólise e a fosforilação oxidativa mitocondrial, com os locais de utilização de ATP, como as ATPases. Isso ajuda a superar as limitações de difusão de ADP e ATP, garantindo um fornecimento rápido e eficiente de energia onde é necessário. Além de suas funções como fornecedor imediato de energia e sistema de transporte, a CK/PCr também desempenha um papel importante como regulador metabólico. Ela pode modular a atividade de várias vias metabólicas, ajudando a coordenar o uso de energia em resposta às demandas metabólicas e fisiológicas (Brosnan, 2006).

A creatina foi significativa na análise dos grupos G1 com G4, e G2 com G3 demonstrando uma visível diferença entre sedentários e ativos, pois o grupo 2 e o grupo 4 são sedentários, mesmo com poucas análises do grupo 4. Contudo, podendo estar envolvido na dieta

dos participantes e também no efeito do exercício físico no metabólito da creatina, a qual tem funções como fornecedor de energia imediata e sistema e também desempenha um papel importante como regulador metabólico, contribuindo para a DHGNA.

- **Creatinina**

A creatinina é um produto metabólico da creatina, formado principalmente nos músculos. A creatina fosfato é um importante reservatório de energia nos músculos esqueléticos, sendo convertida em creatinina como subproduto do metabolismo energético normal. A creatinina é então liberada na corrente sanguínea e filtrada pelos rins para excreção na urina. Geralmente, ela é considerada um marcador útil da função renal, uma vez que é excretada quase exclusivamente pelos rins em uma taxa relativamente constante e não é reabsorvida pelos túbulos renais. A concentração sanguínea de creatinina é amplamente utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), um importante indicador da função renal (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

Várias linhas de evidência sugerem um envolvimento da degradação microbiana de Cr e Crn na fisiologia e patologia dos vertebrados. Bactérias e fungos capazes de degradar Cr e Crn foram identificados em excrementos de galinha e pombo, urina humana e fezes, bem como na flora bacteriana do cólon humano. Esta última bactéria pode ser particularmente relevante para a doença renal. Em pacientes urêmicos nos quais a concentração de Crn no soro está altamente aumentada, foi sugerido que o Crn se difunde no trato intestinal, onde induz a atividade de creatininase, creatinase e Crn desaminase bacterianas, resultando, em última análise, na quebra de parte da reserva de Crn, bem como na reciclagem parcial de Cr (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

De acordo com experimentos realizados em várias estirpes bacterianas, a 1-metilhidantoína produzida pela Crn desaminase não é posteriormente metabolizada pela flora intestinal, mas pode, em vez disso, ser absorvida pelo corpo e degradada lá para 5-hidroxi-1-metilhidantoína, ácido metilparabânico, ácido N5-metiloxalúrico e ácido oxálico, além de metilureia (Mitch *et al.*, 1980).

Produtos adicionais da degradação microbiana de Crn, como a metilguanidina, podem atuar como toxinas urêmicas, agentes carcinogênicos ou precursores carcinogênicos. Por fim, o conhecimento das reações e enzimas envolvidas na degradação da Crn pode ter um impacto no diagnóstico clínico de rotina, onde enzimas microbianas degradadoras de Crn podem ser

utilizadas para ensaios enzimáticos específicos de concentrações de Crn e Cr no soro e na urina (Mitch *et al.*, 1980).

A creatinina está presente nos grupos: G1 com G3, no G1 com G4, no G2 com G4, podendo estar relacionada também coma a dieta dos participantes, e com o exercício físico, por ser um subproduto da creatina, que é um metabolito muito útil para a produção de energia, principalmente durante o exercício físico. Com as análises do grupo 4 incompletas, deixa indeterminado a conclusão.

- **Dimetilamina**

A dimetilamina (DMA) é um composto orgânico que possui um grupo metil ligado a dois átomos de hidrogênio e um átomo de nitrogênio. Ela é comumente encontrada em alimentos, particularmente em peixes marinhos, uma vez que é um subproduto da decomposição da colina, um nutriente presente em alimentos como ovos, carne vermelha e laticínios (Cho *et al.*, 2017).

A dimetilamina pode ser metabolizada no organismo por diferentes vias. Um dos principais caminhos é a conversão em trimetilamina-N-óxido (TMAO) por meio da ação de enzimas da flora intestinal, como a flavina monooxigenase (FMO3). O TMAO pode ter implicações na regulação do metabolismo lipídico e na formação de placas ateroscleróticas. Estudos têm associado níveis elevados de TMAO no plasma sanguíneo com um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose e eventos cardíacos agudos (Tang *et al.*, 2013).

A dimetilamina foi significativa na primeira coleta no grupo 1 e 3. Isso demonstra que pode ter sido exigido para uma melhor manutenção do metabolismo lipídico dos participantes no início do estudo, e com a pratica do exercício físico pode ter modificado esse metabolito, pois ele não foi significativo na segunda coleta.

- **Formato**

O formato, também conhecido como ácido fórmico, é um composto orgânico simples com a fórmula química HCOOH . É um ácido carboxílico e pode ser encontrado em várias fontes naturais, como em algumas frutas e no veneno de certas formigas. A via metabólica principal da formate no corpo humano é a sua oxidação a dióxido de carbono (CO_2) e água, um processo que ocorre no citosol e nas mitocôndrias. A enzima chave envolvida nesse processo é a formate desidrogenase. O NAD^+ é reduzido a NADH durante esta reação. O NADH gerado pode então

ser oxidado na cadeia de transporte de elétrons, produzindo ATP por fosforilação oxidativa. Formato também pode ser utilizada na biossíntese de várias moléculas importantes para o organismo. Por exemplo, é um intermediário chave na síntese de purinas, que são os componentes estruturais dos nucleotídeos, os blocos de construção do DNA e RNA (Smith, E. L. 1966).

O Formato é um metabólito intermediário no metabolismo de um carbono (1C), que é um caminho bioquímico envolvendo reações que utilizam, transferem ou produzem unidades de carbono simples, seja como moléculas livres ou ligadas a compostos transportadores. Esse processo é essencial para várias vias metabólicas, incluindo a síntese de purinas e pirimidinas, o metabolismo de aminoácidos e a metilação de moléculas biológicas (Pietzke et al., 2020).

O metabolismo 1C pode ser subdividido em diferentes ramos, dependendo do cofator utilizado. O ramo principal do metabolismo 1C, que utiliza folatos como cofatores, é considerado o núcleo desse processo. Além disso, há um ramo independente do folato associado ao metabolismo do formaldeído. Essa compreensão mais profunda do papel do formato no metabolismo celular e sistêmico destaca sua importância além dos efeitos tóxicos do metanol. O formato desempenha funções vitais em uma variedade de processos fisiológicos, e seu metabolismo é alvo de investigação crescente devido ao seu potencial impacto em várias condições de saúde e doenças (Pietzke *et al.*, 2020).

O formato foi significativo na análise dos grupos G1 com G3, G2 com G3, G2 com G4, a principal via metabólica do metabolito é a sua oxidação a dióxido de carbono (CO₂) e água, que acontece no citosol e nas mitocôndrias. A enzima chave nesse processo é o NAD⁺ que é reduzido a NADH durante esta reação. O NADH gerado pode então ser oxidado na cadeia de transporte de elétrons, produzindo ATP por fosforilação oxidativa, a qual está ação fisiológica é muito vista pela prática de exercício físico em específico os aeróbios. Assim, pode estar relacionado ao exercício físico e também a dieta alimentar dos participantes.

Em suma, as análises identificaram metabolitos de aminoácidos e compostos orgânicos encontrados nas amostras de urina, os quais o exercício físico leva a oxidação de aminoácidos e quebra de proteínas para atender as demandas fisiológicas. Contudo, os metabolitos encontrados na urina podem estar relacionados ao tipo de dieta dos participantes, os quais faziam maiores consumos de carboidratos e proteínas e menos consumo de legumes, e o excesso de carboidratos e proteínas podem explicar os aminoácidos presentes na urina. Por outro lado, alguns desses metabolitos estão envolvidos na via metabólica do efeito do exercício físico,

como por exemplo o triptofano, trigonelina, e creatina, sendo possível sua correlação com a intervenção da pratica do exercício físico nos grupos ativos.

Quanto a avaliação dos metabolitos da urina ocorreu mudança dos metabolitos presentes na 1º coleta para a 2º coleta dos grupos 1 e 3, os grupos ativos, sendo um indicativo do efeito do exercício físico, juntamente com a mudança de habito alimentar. Mas faltou as analises do grupo 4 com esteatose e sedentário, para poder concluir os dados de uma forma mais acurada. Apesar disso, houve diferença estatística nos metabolitos e presentes na urina, mostrando que há mudança após a intervenção do exercício físico.

5 CONCLUSÕES

Nesse sentido, é possível concluir que o presente estudo apresentou o efeito qualitativo e quantitativo do exercício físico nas pessoas com DHGDM de forma significativa na relação do peso corporal, no IMC, na RCQ e na circunferência abdominal, a qual é um marcador para o risco de doenças cardiovasculares. Atingindo, dessa maneira, a alteração no percentual de gordura corporal e também uma mudança no consumo dos alimentos que provocam uma piora da doença e de outras. Houve efeito quantitativo das análises dos metabolitos da urina, as quais, identificaram metabolitos de aminoácidos e compostos orgânicos. Houve diferença estatística nos metabolitos presentes na urina, mostrando que há mudança após a intervenção do exercício físico, os quais, alguns deles, estão envolvidos na via metabólica do efeito do exercício físico,

Considerando os resultados aqui apresentados, torna-se possível considerar que o presente estudo evidenciou e corroborou o efeito do exercício físico no tratamento DHGDM e seus vários benefícios metabólicos, como a aptidão cardiorrespiratória. Dentro dessa perspectiva, é preciso considerar que os dados do presente estudo consolidaram a teoria de que o exercício físico, com seus efeitos fisiológicos e psicológicos, é de suma importância a toda a população, em especial às pessoas com DHGDM.

Dessa maneira, o presente estudo sustenta os esforços globais de promoção da atividade física e do exercício físico, de minimizar o consumo de alimentos ultraprocessados, em troca de alimentos frescos e dos minimamente processados, para enfrentar o ônus social dessa doença e de muitas outras.

Nesse sentido, é possível concluir que o presente estudo conseguiu alcançar os seus objetivos e se consolidar como mais uma evidência científica, com grande relevância social, já que apresenta dados que apresentam ferramentas que podem melhorar muito a qualidade de vida e a saúde da população em geral.

REFERÊNCIAS

- ABDELBASSET, W. K., TANTAWY, S. A., KAMEL, D. M., ALQAHTANI, B. A., & SOLIMAN, G. S. (2019). A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (United States)*, 98(12). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014918>
- ACSM_CMS. "Physical Activity Guidelines Resources". Acessado 5 de janeiro de 2023. <https://www.acsm.org/education-resources/trending-topics-resources/physical-activity-guidelines>.
- ADAMS, S., CHE, D., QIN, G., FAROUK, M. H., HAILONG, J., & RUI, H. (2018). Novel Biosynthesis, Metabolism and Physiological Functions of L-Homoarginine. *Current Protein & Peptide Science*, 20(2). <https://doi.org/10.2174/1389203719666181026170049>
- ALVES, A., BASSOT, A., BULTEAU, A. L., PIROLA, L., & MORIO, B. (2019). Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases. *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/nu11061356>
- ARVIDSSON KVISSBERG, M. E., HU, G., CHI, L., BOURDON, C., LING, C., CHENMI, Y. Y., GERMAIN, K., VAN PEPPEL, I. P., WEISE, L., ZHANG, L., DI GIOVANNI, V., SWAIN, N., JONKER, J. W., KIM, P., &
- BESSMAN, S. P., & CARPENTER, C. L. (1985). The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annual Review of Biochemistry*, VOL. 54. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.004151>
- BOUATRA, S., AZIAT, F., MANDAL, R., GUO, A. C., WILSON, M. R., KNOX, C., BJORNDahl, T. C., KRISHNAMURTHY, R., SALEEM, F., LIU, P., DAME, Z. T., POELZER, J., HUYNH, J., YALLOU, F. S., PSYCHOGIOS, N., DONG, E., BOGUMIL, R., ROEHRING, C., & WISHART, D. S. (2013). The Human Urine Metabolome. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073076>
- BREIMAN L. RANDOM FORESTS, MACHINE LEARNING, 2001, vol. 45 (pg. 5-32).
- BROOKS, G. A. (2018). The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. In *Cell Metabolism* (Vol. 27, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- BROOKS, G. A. (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism. In *Redox Biology* (Vol. 35). <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
- BROSNAN, J. T., & BROSNAN, M. E. (2006). Branched-chain amino acids: Enzyme and substrate regulation. *Journal of Nutrition*, 136(1). <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.207s>
- BROSNAN, J. T., & BROSNAN, M. E. (2007). Creatine: Endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. In *Annual Review of Nutrition* (Vol. 27). <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>
- BRUNNER, K. T., HENNEBERG, C. J., WILECHANSKY, R. M., & LONG, M. T. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. In *Current Obesity Reports* (Vol. 8, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00345-1>
- BUZZETTI, E., PINZANI, M., & TSOCHATZIS, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>

- CHASHMNIAM, S., MIRHAFEZ, S. R., DEHABEH, M., HARIRI, M., AZIMI NEZHAD, M., & NOBAKHT M. GH, B. F. (2019). A pilot study of the effect of phospholipid curcumin on serum metabolomic profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(9). <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0386-5>
- CHEN, K., DELA CRUZ, M., LOPEZ, T., & ROY, H. K. (2019). Sa1337 – Exercise-Induced Myokines As a Mechanism for Pancreatic Cancer Protection: Potential Therapeutic Implications. *Gastroenterology*, 156(6). [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(19\)37624-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(19)37624-3)
- CHMIELEWSKA, K., DZIERZBICKA, K., INKIELEWICZ-STĘPNIAK, I., & PRZYBYŁOWSKA, M. (2020). Therapeutic Potential of Carnosine and Its Derivatives in the Treatment of Human Diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00010>
- CHO, C. E., TAESUWAN, S., MALYSHEVA, O. V., BENDER, E., TULCHINSKY, N. F., YAN, J., SUTTER, J. L., & CAUDILL, M. A. (2017). Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(1). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600324>
- CHOI, HYO-IN, MI YEON LEE, HYUNAH KIM, BYEONG KIL OH, SEUNG JAE LEE, JEONG GYU KANG, SUNG HO LEE, et al. “Effect of Physical Activity on the Development and the Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver in Relation to Body Mass Index”. *BMC Public Health* 22, n° 1 (5 de abril de 2022): 655. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13128-6>
- CURRAN, M., DRAYSON, M. T., ANDREWS, R. C., ZOPPI, C., BARLOW, J. P., SOLOMON, T. P. J., & NARENDHAN, P. (2020). The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic β -cell: a review of the evidence. *Experimental Physiology*, 105(4). <https://doi.org/10.1113/EP088220>
- DAVIDSON, M., RASHIDI, N., NURGALI, K., & APOSTOLOPOULOS, V. (2022). The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179968>
- DE FAVARI SIGNINI, É., CASTRO, A., REHDER-SANTOS, P., CRISTINA MILLAN-MATTOS, J., MAGALHÃES DE OLIVEIRA, J., MINATEL, V., BIANCA FALASCO PANTONI, C., SOBREIRO SELISTRE DE ARAÚJO, H., FABRIZZI, F., PORTA, A., GILBERTO FERREIRA, A., VINCENZI OLIVEIRA, R., & MARIA CATAI, A. (2022). Integrative perspective of the healthy aging process considering the metabolome, cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory fitness evaluated in age groups. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25747-5>
- DEL VECCHIO, F. B., COSWIG, V. S., CABISTANY, L. D., ORCY, R. B., & GENTIL, P. (2020). Effects of exercise cessation on adipose tissue physiological markers related to fat regain: A systematic review. In *SAGE Open Medicine* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1177/2050312120936956>
- DIMOU, A., TSIMIHODIMOS, V., & BAIRAKTARI, E. (2022). The Critical Role of the Branched Chain Amino Acids (BCAAs) Catabolism-Regulating Enzymes, Branched-Chain Aminotransferase (BCAT) and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase (BCKD), in Human Pathophysiology. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/ijms23074022>
- DUELL PB, WELTY FK, MILLER M, et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the kidney in Cardiovascular disease; Council on lifestyle and cardiometabolic health; and council on peripheral vascular disease nonalcoholic fatty.

DUSEJA, A., SINGH, S. P., SARASWAT, V. A., ACHARYA, S. K., CHAWLA, Y. K., CHOWDHURY, S., DHIMAN, R. K., JAYAKUMAR, R. V., MADAN, K., MISRA, S. P., MISHRA, H., MODI, S. K., MURUGANATHAN, A., SABOO, B., SAHAY, R., & UPADHYAY, R. (2015). Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome-position paper of the Indian National Association for the study of the liver, endocrine society of India, Indian college of cardiology and Indian society of gastroenterology. In *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.02.006>

ERTEK, S., & CICERO, A. (2012). Impact of physical activity on inflammation: Effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. In *Archives of Medical Science* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31614>

FABBRINI, E., & MAGKOS, F. (2015). Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction. In *Nutrients* (Vol. 7, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/nu7064995>

FARZANEGI, P., DANA, A., EBRAHIMPOOR, Z., ASADI, M., & AZARBAYJANI, M. A. (2019). Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. In *European Journal of Sport Science* (Vol. 19, Issue 7). <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1571114>

GAO, Y., ZHANG, W., ZENG, L. Q., BAI, H., LI, J., ZHOU, J., ZHOU, G. Y., FANG, C. W., WANG, F., & QIN, X. J. (2020). Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biology*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101635>

GLADDEN, L. B. (2004). Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. In *Journal of Physiology* (Vol. 558, Issue 1). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>

GLASS, O., LIU, D., BECHARD, E., GUY, C. D., PENDERGAST, J., MAE DIEHL, A., & ABDELMALEK, M. F. (2022). Perceptions of Exercise and Its Challenges in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Survey-Based Study. *Hepatology Communications*, 6(2). <https://doi.org/10.1002/hep4.1808>

GONZALEZ, K. C., SAGEBIN, F. R., OLIVEIRA, P. G., GLOCK, L., & THIESEN, F. V. (2010). A retrospective study analysis of urinary hippuric acid levels in occupational toxicology exams. *Ciencia e Saude Coletiva*, 15(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1590/s1413-81232010000700075>

GUO J, CHEN S, ZHANG Y, LIU J, JIANG L, HU L, YAO K, YU Y, CHEN X. Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm* (2020). 2024 Feb 24;5(2):e476. doi: 10.1002/mco2.476. PMID: 38405060; PMCID: PMC10893558

HENNEY, A. E., GILLESPIE, C. S., ALAM, U., HYDES, T. J., & CUTHBERTSON, D. J. (2023). Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/nu15102266>

HEREDIA, N. I., ZHANG, X., BALAKRISHNAN, M., DANIEL, C. R., HWANG, J. P., MCNEILL, L. H., & THRIFT, A. P. (2022). Physical activity and diet quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in a representative sample of U.S. adults using NHANES 2017–2018. *Preventive Medicine*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106903>

- HU, C., HOENE, M., PLOMGAARD, P., HANSEN, J. S., ZHAO, X., LI, J., WANG, X., CLEMMESSEN, J. O., SECHER, N. H., HÄRING, H. U., LEHMANN, R., XU, G., & WEIGERT, C. (2020). Muscle-liver substrate fluxes in exercising humans and potential effects on hepatic metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz266>
- JANSSENS, G. E., GREVENDONK, L., PEREZ, R. Z., SCHOMAKERS, B. V., DE VOGEL-VAN DEN BOSCH, J., GEURTS, J. M. W., VAN WEEGHEL, M., SCHRAUWEN, P., HOUTKOOPE, R. H., & HOEKS, J. (2022). Healthy aging and muscle function are positively associated with NAD⁺ abundance in humans. *Nature Aging*, 2(3). <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00174-3>
- JENSEN, J., RUSTAD, P. I., KOLNES, A. J., & LAI, Y. C. (2011). The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. In *Frontiers in Physiology: Vol. 2 DEC*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00112>
- KALUŻNA-CZAPLIŃSKA, J., GAȚAREK, P., CHIRUMBOLO, S., CHARTRAND, M. S., & BJØRKLUND, G. (2019). How important is tryptophan in human health? In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 59, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1357534>
- KEIBLER, M. A., DONG, W., KORTHAUER, K. D., HOSIOS, A. M., MOON, S. J., SULLIVAN, L. B., LIU, N., ABBOTT, K. L., AREVALO, O. D., HO, K., LEE, J., PHANSE, A. S., KELLEHER, J. K., ILIOPOULOS, O., COLOFF, J. L., VANDER HEIDEN, M. G., & STEPHANOPOULOS, G. (2021). Differential substrate use in EGF- and oncogenic KRAS-stimulated human mammary epithelial cells. *FEBS Journal*, 288(19). <https://doi.org/10.1111/febs.15858>
- KOO BK, KIM D, JOO SK, KIM JH, CHANG MS, KIM BG, LEE KL, KIM W. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):123-131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27599824.
- KOUTNY, F., AIGNER, E., DATZ, C., GENSLUCKNER, S., MAIERON, A., MEGA, A., IGLSEDER, B., LANGTHALER, P., FREY, V., PAULWEBER, B., TRINKA, E., & WERNLY, B. (2023). Relationships between education and non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.039>
- KURE, T., MAWATARI, S., IMAMURA, Y., ODA, K., KUMAGAI, K., HIRAMINE, Y., MIYAHARA, H., KANMURA, S., MORIUCHI, A., UTO, H., HORIUCHI, M., & IDO, A. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with both subcutaneous and visceral adiposity: A cross-sectional study. *Medicine*, 98(46). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017879>
- LAMÔNICA-GARCIA, V. C., MARIN, F. A., LERCO, M. M., MORETO, F., HENRY, M. A. C. A., & BURINI, R.C. (2008). Níveis plasmáticos de taurina e de seus precursores em pacientes com câncer de esôfago. *Arquivos de Gastroenterologia*, 45(3). <https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000300006>
- LAURENS, C., BERGOUIGNAN, A., & MORO, C. (2020). Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00091>
- LAURENS, C., PARMAR, A., MURPHY, E., CARPER, D., LAIR, B., MAES, P., VION, J., BOULET,

N., FONTAINE, C., MARQUÈS, M., LARROUY, D., HARANT, I., THALAMAS, C., MONTASTIER, E., CASPAR-BAUGUIL, S., BOURLIER, V., TAVERNIER, G., GROLLEAU, J. L., BOULOUMIÉ, A., MORO, C. (2020). Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise and promotes lipolysis in humans. *JCI Insight*, 5(6). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131870>

LÊ CAO KA, BOITARD S, BESSE P. Sparse PLS discriminant analysis: biologically relevant feature selection and graphical displays for multiclass problems. *BMC Bioinformatics* 12, 253 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-253>.

LEE, C., KIM, K. H., & COHEN, P. (2016). MOTs-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 100). <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.015>

LIN, X., LIANG, W., LI, L., XIONG, Q., HE, S., ZHAO, J., GUO, X., XIANG, S., ZHANG, P., WANG, H., YING, C., YAO, Y., & ZUO, X. (2022). The Accumulation of Gut Microbiome derived Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Patients With End-stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 32(5). <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.09.007>

LIU, W., MI, S., RUAN, Z., LI, J., SHU, X., YAO, K., JIANG, M., & DENG, Z. (2017). Dietary Tryptophan Enhanced the Expression of Tight Junction Protein ZO-1 in Intestine. *Journal of Food Science*, 82(2). <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13603>

LO, E. K. K., FELICIANNA, XU, J. H., ZHAN, Q., ZENG, Z., & EL-NEZAMI, H. (2022). The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061444>

MARRA, F., & LOTERSZTAJN, S. (2013). Pathophysiology of NASH: Perspectives for a Targeted Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 19(29). <https://doi.org/10.2174/13816128113199990344>

MASQUIO DCL, CAMPOS RMDS, NETTO BDM, CARVALHO-FERREIRA JP, BUENO CR JR, ALOUAN S, POLETTO GT, GANEN AP, TUFIK S, DE MELLO MT, NARDO N JR, DÂMASO AR. (2023). Interdisciplinary Therapy Improves the Mediators of Inflammation and Cardiovascular Risk in Adolescents with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. Nov 27;20(23):7114. doi: 10.3390/ijerph20237114. PMID: 38063544; PMCID: PMC10706419.

MATTEONI, L, BOENTE, L, LEAL, R. et al. (2011). Doença hepática gordurosa não- alcoólica: importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. *Gazeta Médica Da Bahia*, 81(1).

MEMBREZ, M., MIGLIAVACCA, E., CHRISTEN, S., YAKU, K., TRIEU, J., LEE, A. K., MORANDINI, F., GINER, M. P., STINER, J., MAKAROV, M. V., GARRATT, E. S., VASILOGLOU, M. F., CHANVILLARD, L., DALBRAM, E., EHRLICH, A. M., SANCHEZ-GARCIA, J. L., CANTO, C., KARAGOUNIS, L. G., TREEBAK, J. T., FEIGE J. N. (2024). Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. In *Nature Metabolism* (Vol. 6, Issue 3).

MERZ, K. E., & THURMOND, D. C. (2020a). Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake. *Comprehensive Physiology*, 10(3). <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>

MERZ, K. E., & THURMOND, D. C. (2020b). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake Didactic Synopsis Major teaching points. *Compr Physiol*, 10.

MILES, MARY P., STEPHANIE WILSON, E CARL J. YEOMAN. “Physical Activity and Inflammation Phenotype Conversion”. *Journal of Clinical Exercise Physiology* 8, nº 2 (1º de junho de 2019): 64–73.
<https://doi.org/10.31189/2165-6193-8.2.64>.

MITCH, W. E., COLLIER, V. U., & WALSER, M. (1980). Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clinical Science*, 58(4). <https://doi.org/10.1042/cs0580327>

NEELAKANTAN, N., NARAYANAN, M., DE SOUZA, R. J., & VAN DAM, R. M. (2014). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: A meta-analysis of clinical trials. In *Nutrition Journal* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-7>

NEINAST, M. D., JANG, C., HUI, S., MURASHIGE, D. S., CHU, Q., MORSCHER, R. J., LI, X., ZHAN, L., WHITE, E., ANTHONY, T. G., RABINOWITZ, J. D., & ARANY, Z. (2019). Quantitative Analysis of the Whole- Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids. *Cell Metabolism*, 29(2). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.10.013>

OVERMYER, K. A., THONUSIN, C., QI, N. R., BURANT, C. F., & EVANS, C. R. (2015). Impact of anesthesia and euthanasia on metabolomics of mammalian tissues: Studies in a C57BL/6J mouse model. *PLoS ONE*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117232>

PANG Z, LU Y, ZHOU G, HUI F, XU L, VIAU C, SPIGELMAN AF, MACDONALD PE, WISHART DS, LI S, XIA J. MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation. *Nucleic Acids Res.* 2024 Apr 8;gkae253. doi: 10.1093/nar/gkae253.

PARISE, EDISON R., ANA LÚCIA DE A. SALGADO, RITA SECAF, LUCIANA CERRI, E GIOVANNI CERRI. “Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome”. *GED gastroenterol. endosc. dig*, 2003, 235–37.

PARK, J. H., LIM, N. K., & PARK, H. Y. (2022). Protective Effect of Leisure-Time Physical Activity and Resistance Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph19042350>

PASSOS, E., PEREIRA, C. D., GONÇALVES, I. O., ROCHA-RODRIGUES, S., SILVA, N., GUIMARÃES, J. T., NEVES, D., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., & MARTINS, M. J. (2015). Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non- alcoholic steatohepatitis. *Life Sciences*, 123. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.12.013>

PENG, X., LI, J., ZHAO, H., LAI, J., LIN, J., & TANG, S. (2022). Lifestyle as well as metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review of evidence from observational studies and randomized controlled trials. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01015-5>

PICCIRILLO, R. (2019). Exercise-induced myokines with therapeutic potential for muscle wasting. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00287>

PIETZKE, M., MEISER, J., & VAZQUEZ, A. (2020). Formate metabolism in health and disease. In *Molecular Metabolism* (Vol. 33). <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.05.012>

PINO-DE LA FUENTE, F., BÓRQUEZ, J. C., DÍAZ-CASTRO, F., ESPINOSA, A., CHIONG, M., & TRONCOSO, R. (2022). Exercise regulation of hepatic lipid droplet metabolism. In *Life Sciences* (Vol. 298). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120522>

PRUSS, K. M., CHEN, H., LIU, Y., VAN TREUREN, W., HIGGINBOTTOM, S. K., JARMAN, J. B., FISCHER, C. R., MAK, J., WONG, B., COWAN, T. M., FISCHBACH, M. A., SONNENBURG, J. L., & DODD, D. (2023). Host-microbe co-metabolism via MCAD generates circulating

metabolites including hippuric acid. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36138-3>

RAZMPOUR, F., DARYABEYGI-KHOTBEHSARA, R., SOLEIMANI, D., ASGHARNEZHAD, H., SHAMSI, A., BAJESTANI, G. S., NEMATY, M., POUR, M. R., MADDISON, R., & ISLAM, S. M. S. (2023). Application of machine learning in predicting non-alcoholic fatty liver disease using anthropometric and body composition indices. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32129-y>

REINELLA, ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, et al. ASSDL prattice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoolic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):197-835.

REIS, T. O., FEROLLA, S. M., LIMA, M. L. P., FAUSTO, M. A., ALBRICKER, A. C. L., ARMILIATO, G. N. DE

A., CAMELO, C. G., GOMES, L. P. H., FERRARI, T. C. A., & COUTO, C. A. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study focusing on treatment response to nutritional counseling. *Medical Express*, 2(2). <https://doi.org/10.5935/medicalexpress.2015.02.04>

ROBERGS, R. A., GHIASVAND, F., & PARKER, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. In *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (Vol. 287, Issues 3 56-3). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>

ROCHA, R., COTRIM, H. P., CARVALHO, F. M., SIQUEIRA, A. C., BRAGA, H., & FREITAS, L. A. (2005). Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 18(5). <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2005.00634.x>

ROMERO-GÓMEZ, M., ZELBER-SAGI, S., & TRENELL, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. In *Journal of Hepatology* (Vol. 67, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>

ROSA, F. T., FREITAS, E. C., DEMINICE, R., JORDÃO, A. A., & MARCHINI, J. S. (2014). Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: A double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 53(3). <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0586-7>

SAMALA, N., DESAI, A., VILAR-GOMEZ, E., SMITH, E. R., GAWRIEH, S., KETTLER, C. D., PIKE, F., & CHALASANI, N. (2020). Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(13), 2980-2988.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.046>

SASAKUI, C. S., LIMA, K. S. C., SOUSA, R. B., DE ARAÚJO, N. A., PINTO, J. C. C. S., PIERUCCI, A. P., & LIMA, A. L. S. (2018). Metabolomics of physical exercise: A powerful assessment tool. *Revista Virtual de Quimica*, 10(5). <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180084>

SCHAFFER, S., & KIM, H. W. (2018). Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. In *Biomolecules and Therapeutics* (Vol. 26, Issue 3). <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251>

SCHEFFER, D. DA L., & LATINI, A. (2020). Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 10). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>

SEBASTIANI, G., ALSHAALAN, R., WONG, P., RUBINO, M., SALMAN, A., METRAKOS, P., DESCHENES, M., & GHALI, P. (2015). Prognostic value of non-invasive fibrosis and steatosis tools, hepatic venous pressure gradient (HVPG) and histology in nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128774>

SHEA, S., LIONIS, C., KITE, C., ATKINSON, L., CHAGGAR, S. S., RANDEVA, H. S., & KYROU, I. (2021). Non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress. In *Biomedicines* (Vol. 9, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111697>

SHEA, S., LIONIS, C., KITE, C., ATKINSON, L., LAGOJDA, L., CHAGGAR, S. S., KYROU, I., & RANDEVA, H. S. (2023). Challenges in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Towards a Compassionate Approach. In *Livers* (Vol. 3, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/livers3030031>

SMITH, E. L. (1966). Formate metabolism. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 28, 105-150. Smith, E. L. (1966). Formate metabolism. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 28, 105-150.

STANFORD, K. I., & GOODYEAR, L. J. (2016). Exercise regulation of adipose tissue. In *Adipocyte* (Vol. 5, Issue 2). <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>

STEVANOVIĆ, J., BELEZA, J., COXITO, P., ASCENSÃO, A., & MAGALHÃES, J. (2020). Physical exercise and liver “fitness”: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non- alcoholic fatty liver disease. In *Molecular Metabolism* (Vol. 32). <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.015>

STRUMIA, E., PELLICCIA, F., & D’AMBROSIO, G. (2012). Creatine phosphate: Pharmacological and clinical perspectives. In *Advances in Therapy* (Vol. 29, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0091->

SZYMCZAK, Ł., PODGÓRSKI, T., LEWANDOWSKI, J., JANIĄK, A., MICHALAK, E., & DOMASZEWSKA, K. (2022). Physical Fitness and Inflammatory Response to the Training Load of Wheelchair Rugby Players. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph19042228>

TAHIR, F., MAJID, Z., MAJID, B., AHMED, J., ZAMAN, A., TARIQ, M., IMTIAZ, F., & TAHIR, S. A. (2020). Anthropometric Measurements and Lifestyle Characteristics of Individuals with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.7016>

TAKAHASHI, Y., & FUKUSATO, T. (2014). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15539>

TANG, W. H. W., WANG, Z., LEVISON, B. S., KOETH, R. A., BRITT, E. B., FU, X., WU, Y., & HAZEN, S. L. (2013). Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*, 368(17). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109400>

THÉVENOT EA, ROUX A, XU Y, EZAN E, JUNOT C. Analysis of the Human Adult Urinary Metabolome Variations with Age, Body Mass Index, and Gender by Implementing a Comprehensive Workflow for Univariate and OPLS Statistical Analyses. *J Proteome Res*. 2015 Aug 7;14(8):3322-35. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00354.

THYFAULT, J. P., & BERGOUIGNAN, A. (2020). Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. In *Diabetologia* (Vol. 63, Issue 8). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6>

THYFAULT, J. P., & SCOTT RECTOR, R. (2020). Exercise combats hepatic steatosis: Potential mechanisms and clinical implications. *Diabetes*, 69(4). <https://doi.org/10.2337/dbi18-0043>

TREFTS, E., WILLIAMS, A. S., & WASSERMAN, D. H. (2015). Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.010>

TRYGG J, WOLD S. Orthogonal projection to latent structures (O-PLS) *J. Chemom.* 2002, 16 (3) 119– 12839

TSUCHIDA, T., LEE, Y. A., FUJIWARA, N., YBANEZ, M., ALLEN, B., MARTINS, S., FIEL, M. I., GOOSSENS, N., CHOU, H. I., HOSHIDA, Y., & FRIEDMAN, S. L. (2018). A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*, 69(2). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.011>

UEDA, K., SANBONGI, C., YAMAGUCHI, M., IKEGAMI, S., HAMAOKA, T., & FUJITA, S. (2017). The effects of phenylalanine on exercise-induced fat oxidation: A preliminary, double-blind, placebo- controlled, crossover trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0191-x>

VAN SPRONSEN, F. J., VAN WEGBERG, A. M., AHRING, K., BÉLANGER-QUINTANA, A., BLAU, N., BOSCH, A. M., BURLINA, A., CAMPISTOL, J., FEILLET, F., GIŻEWSKA, M., HUIJBREGTS, S. C., KEARNEY, S., LEUZZI, V., MAILLOT, F., MUNTAU, A. C., TREFZ, F. K., VAN RIJN, M., WALTER, J. H., & MACDONALD, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 5, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)

VILAR-GOMEZ, E., NEPHEW, L. D., VUPPALANCHI, R., GAWRIEH, S., MLADENOVIC, A., PIKE, F., SAMALA, N., & CHALASANI, N. (2022). High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*, 75(6), 1491–1506. <https://doi.org/10.1002/hep.32207>

WALLIMANN, T., TOKARSKA-SCHLATTNER, M., & SCHLATTNER, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. In *Amino Acids* (Vol. 40, Issue 5). <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>

WANG, L., ZHANG, J., LIU, Y., ZHOU, H., YAN, W., & REN, H. (2022). The Relationship

between Health-Related Fitness and Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114215>

WANG, W., WU, Z., DAI, Z., YANG, Y., WANG, J., & WU, G. (2013). Glycine metabolism in animals and humans: Implications for nutrition and health. *Amino Acids*, 45(3). <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1493-1>

WARE, J. E., & SHERBOURNE, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6). <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>

WEDELL-NEERGAARD, A. S., LANG LEHRSKOV, L., CHRISTENSEN, R. H., LEGAARD, G. E., DORPH, E., LARSEN, M. K., LAUNBO, N., FAGERLIND, S. R., SEIDE, S. K., NYMAND, S., BALL, M., VINUM, N., DAHL, C. N., HENNEBERG, M., RIED-LARSEN, M., NYBING, J. D., CHRISTENSEN, R., ROSENMEIER, J. B., KARSTOFT, K., ... KROGH-MADSEN, R. (2019). Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>

WEINSTEIN, ALI A, LEYLA DE AVILA, SAISRUTHI KANNAN, JAMES M PAIK, PEGAH GOLABI, LYNN H GERBER, E ZOBAIR M YOUNOSSI. "Interrelationship between physical activity and depression in nonalcoholic fatty liver disease". *World Journal of Hepatology* 14, n° 3 (27 de março de 2022): 612–22. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i3.612>.

WELSH JA, KARPEN S, VOS MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United State adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013 Mar; 162(3):496-500.e1

WU, G. (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *Journal of Nutrition*, 128(8). <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1249>

WYSS, M., & KADDURAH-DAOUK, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. In *Physiological Reviews* (Vol. 80, Issue 3). <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>

XIONG, Y., PENG, Q., CAO, C., XU, Z., & ZHANG, B. (2021). Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph18063242>

YAMORI, Y., TAGUCHI, T., HAMADA, A., KUNIMASA, K., MORI, H., & MORI, M. (2010). Taurine in health and diseases: Consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *Journal of Biomedical Science*, 17(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S6>

YOUNOSSI ZM, KOENING AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64(1):73-84.

YOUNOSS, Z. M., COREY, K. E., & LIM, J. K. (2022). AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, 160(3). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051>

YOUNOSS, Z. M., STEPANOVA, M., LAWITZ, E. J., REDDY, K. R., WONG, V. W. S., MANGIA, A., MUIR, A. J., JACOBSON, I., DJEDJOS, C. S., GAGGAR, A., MYERS, R. P., YOUNOSS, I., NADER, F., & RACILA, A. (2019). Patients with nonalcoholic steatohepatitis experience severe impairment of health-related quality of life. *American Journal of Gastroenterology*, 114(10), 1636–1641. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000375>

YOUNOSS, Z., ANSTEE, Q. M., MARIETTI, M., HARDY, T., HENRY, L., ESLAM, M., GEORGE, J., & BUGIANESI, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

APÊNDICE A – Questionário Sócio-Demográfico**IDENTIFICAÇÃO**

1. Nome: _____

2. Data de Preenchimento: ____/____/____

3. Endereço: _____

Complemento: _____ Bairro: _____

CEP: _____ **Cidade:** _____ **Estado:** _____

Telefone: _____ **Telefone para contato:** _____

4. Data de nascimento: ____/____/____

5. Idade: _____ anos

6. Profissão: _____

7. Sexo: 1. Masculino

2. Feminino

8. Cor da pele: 1. branco

2. negro

3. amarelo

4. mulato

5. outros

9. Naturalidade: _____

10. Estado Civil: 1. nunca foi casado

2. casado

3. amasiado

4. viúvo

5. divorciado/separado

12. Escolaridade:

1. Analfabeto (0 anos)

2. 1º grau incompleto

3. 1º grau completo (08 anos)

4. 2º grau incompleto

5. 2º grau (11 anos)

6. Superior incompleto

7. Superior completo (15 anos)

8. Pós Graduado: _____

13. Situação ocupacional atual:

1. estudante

2. assalariado

3. autônomo

4. proprietário

5. desempregado (último emprego há menos de 1 ano)

5. aposentado

- 6. não trabalha, mas recebe benefício.
- 7. não trabalha e nem recebe benefício
- 8. atividades domésticas (donas de casa)
- 9. nunca trabalhou e/ou estudou

14. Número de pessoas residentes na casa: _____

15. Número de filhos: _____

16. Número de cômodos na casa: _____

17. Nível socioeconômico:

- 1. Alto
- 2. Médio-alto
- 3. Médio
- 4. Médio baixo
- 5. Baixo

APÊNDICE B – Questionário de Frequência Alimentar Adulto

As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual no PERÍODO DE UM ANO. Para cada quadro responda, por favor, a frequência que melhor descreva QUANTAS VEZES você costuma comer cada item. NÃO DEIXE ITENS EM BRANCO.

SOPAS E MASSAS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	CARNES E PEIXES 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
EMBUTIDOS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	LEITES E DERIVADOS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
LEGUMINOSAS E OVOS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	ARROZ E TUBERCULOS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
VERDURAS E LEGUMES 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	FRUTAS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
BEBIDAS ALCOÓLICAS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	BEBIDAS REFRIGERANTES 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
PÃES E BISCOITOS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	CEREAIS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca
FAST FOOD 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca	DOCES E SOBREMESAS 0 Todos os dias 1 Mais de 3x na semana 2 Menos de 3x na semana 3 Nunca

APÊNDICE C – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-Se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em Grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do Tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você Tem Se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você Tem Se sentido tão deprimido que Nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você Tem Se sentido com	1	2	3	4	5	6

muita energia?						
f) Quanto tempo você Tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você Tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você Tem Se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer Um pouco mais facilmente que as outras Pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável Quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é Excelente	1	2	3	4	5

APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012/Resolução 510/2016)

Você está sendo convidado para participar como voluntário do projeto de pesquisa **“Análises metabólica do efeito do exercício físico em pacientes com esteatose hepática.”** sob a responsabilidade da pesquisadora Maria Fernanda Lopes Ferreira, com orientação da professora doutora Fátima Pereira de Sousa.

Com o objetivo de avaliar e de comparar os efeitos do exercício físico em pessoas com diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, pretende-se (i) fazer o *screening* dos metabólitos existentes na urina e nas fezes gerados com e sem intervenção; (ii) apontar possíveis biomarcadores diagnóstico e terapêutica, envolvidos na modulação do processo inflamatório e no estabelecimento e na progressão da fibrose a partir de NASH; e (iii) propor um método de treinamento físico eficaz no controle da esteatose hepática.

Critérios de inclusão para a participação do estudo são: pessoas com diagnóstico de esteatose hepática, nos graus leve, moderado e acentuado, diagnosticados por exames de imagem, com idade acima de 18 anos e de ambos os sexos, podendo ter ou não hepatite ou ser sedentário ou ativo, devendo ser pacientes da Dra. Marcia Fumiê da Rocha, gastroenterologista atuante no Ambulatório do Hospital de Base de São José do Rio Preto especialista em doenças hepáticas. Os participantes também devem ser pessoas sem esteatose hepática sedentárias ou ativas ou pessoas sem esteatose hepática praticante ou não de exercícios físicos. Os participantes que aceitarem a participação no estudo serão distribuídos em 4 Grupos:

Grupo 1 (Grupo controle) pessoas sem esteatose hepática sedentária;

Grupo 2 (Grupo controle) pessoas sem esteatose hepática praticante de exercício físico;

Grupo 3 – terá pessoas com esteatose hepática e sedentárias;

Grupo 4 – contará com pessoas com esteatose hepática que já praticam ou que iniciarão a prática de exercícios físicos.

Será feito a coleta das amostras de fezes e urina no início, após seis meses e no término do estudo, fechando 12 meses nos 4 Grupos. A prática de exercícios físicos, serão: exercícios aeróbios de baixa a moderada intensidade, de acordo com o Volume Máximo de Oxigênio (VO₂ máx.) de cada indivíduo, como caminhada, corrida e exercícios físicos anaeróbios de moderada

a alta intensidade, com suas sequências variadas, sistematizadas e cronometradas com duração variável, respeitando o limite físico e de tolerância de cada Grupo e cada participante. Os exercícios de fortalecimento muscular os quais envolvem os músculos do Core, músculos esses que sustentam a estrutura corporal, como, também, os músculos dos membros superiores: peitoral, costas e braços, e os músculos dos membros inferiores: glúteos, coxas e pernas; os quais serão alternados com exercícios cardiorrespiratórios durante cada sessão, como corridas, deslocamentos, entre outros.

As sessões serão realizadas três vezes na semana com a duração de 60 minutos. Os participantes serão avaliados em três momentos do programa, sendo no início, após seis meses e ao final dos 12 meses, para as análises dos metabólitos gerados serão utilizadas amostras de fezes e de urina dos participantes. Será realizada, também, a avaliação antropométrica, como o IMC, percentual de gordura, medidas em centímetros. Os valores obtidos serão comparados com os valores recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para os riscos de doenças crônicas e de sobrepeso/obesidade. Cada Grupo terá um diário de rotinas com anotações individuais para cada participantes, que serão descritas as atividades propostas, as medidas antropométricas e a frequência.

Os integrantes que já fazem exercícios físicos em locais abertos, academias e atendimento personalizado (*personal trainer*) manterão a rotina de treinamento já existente. Os participantes que vão por conta própria a sua academia, ou aqueles que vão ao encontro do professor se manterão da forma, como, também, aqueles em que o professor vai até o participante. Os que irão iniciar o treinamento físico, a professora Maria Fernanda irá até a casa do participante ou em uma praça, quadra mais perto ou mais fácil para o participante conseguir chegar por conta própria.

As atividades práticas serão aplicadas individualmente, podendo ter até 6 pessoas no mesmo horário, conforme o consentimento de cada participante. Mantendo as normas de distanciamento e de higiene do ambiente e de materiais, bem como o uso obrigatório de máscara todo o período da aula prática, de combate à Covid-19.

Local das atividades física: serão feitas ao ar livre como praças, quadras, dando preferência para o local de melhor de acesso ao participante, podendo ser na própria casa do voluntário, pois, o meio de deslocamento será por conta do participante. Por isso, a opção de ser na casa ou próximo de sua habitação ou trabalho, conforme a conveniência a ser combinada com cada indivíduo, ofertando a total possibilidade da professora Maria Fernanda irá até o participante. Como também será combinado com cada voluntário os dias e horários que cada

um poderá disponibilizar para a prática da atividade física, criando assim uma agenda para o período do estudo.

Critério de exclusão do estudo: Não serão incluídos os pacientes que forem menores de 18 anos, os que têm diagnóstico de cirrose hepática e os que fazem consumo de álcool, sendo >20g para mulheres e >40g para os homens. Também serão excluídos das análises os participantes que apresentarem uma ausência no programa de exercício físico maior que 30%, e os que desistirem da sua participação no decorrer do estudo.

Coletas das amostras: Será coletado amostras de fezes e de urina, individualmente, de cada participante no início, seis meses e doze meses, com e sem intervenção. Para a coleta das fezes, cada participante receberá um frasco de boca larga coletor universal 80mL, etiquetado, juntamente, com as instruções para a coleta adequada deste material. A professora Maria Fernanda irá até o participante buscar a amostra coletada. Para a coleta da urina cada participante o frasco esterilizado contendo etiqueta e recebera as instruções para a coleta adequada da urina, que deverá ser a primeira urina do dia. A professora Maria Fernanda irá até o participante buscar a amostra coletada.

Riscos e desconfortos gerados pelo estudo: Este programa de estudo apresenta exatamente os mesmos riscos de se participar de aulas regulares de exercícios físicos: cansaço, desconfortos e dores musculares, além de possíveis pequenas lesões decorrentes do atrito ou da colisão com a estrutura física ou material do contato físico, para os Grupos 2 e 4 que farão a prática de exercícios físico. Haverá, também, um desconforto momentâneo na coleta das amostras de fezes e de urinas para todos os 4 Grupos. Contudo, as formas de acompanhamento e de assistência dos riscos ou dos desconfortos, serão cuidadas pela pesquisadora Maria Fernanda, como: diminuição da intensidade da atividade, readaptação dos exercícios sugeridos e instruções para a coleta do material.

É possível que você não perceba o benefício ao participar deste estudo, porém sua participação contribuirá para descobrir se o efeito do exercício físico será beneficiado com uma melhora ou mudança na esteatose hepática.

Recomendações do Covid-19

Devido a atual pandemia da coronavírus serão adotadas as recomendações não farmacológicas. Adotaremos, ainda, todos os cuidados em relação ao contato físico e à higiene do ambiente e materiais. Será **OBRIGATÓRIO** manter o distanciamento de 2 metros e o uso de máscara, terá álcool em gel disponível para ser utilizado na chegada, em qualquer momento durante a aula prática e ao término. As aulas poderão ter até 6 pessoas no mesmo horário, apenas quando praticada ao ar livre, ou sendo da mesma família (moradores da mesma residência) no caso de atendimento residencial. Os materiais utilizados nas aulas serão higienizados com álcool e papel descartável toda vez que for iniciar a atividade e no final dela. O consumo de água poderá acontecer, desde que, cada participante leve sua garrafa (recipiente) para consumo individual, e faça-o mantendo o distanciamento. O participante poderá levar (opcional) toalha para se secar ou colocar sobre os materiais (por exemplo: colchonete para deitar). Será feita a verificação da pressão arterial bem como a verificação da saturação no início e no final da atividade física para todos. Os participantes que tiveram contato com pessoas suspeitas ou confirmadas com Covid-19 deverão ficar 14 dias sem fazer a prática do exercício. Os participantes que apresentarem sintomas gripais não poderão, também, fazer as aulas até a certificação de exame para verificar a suspeita ou confirmação de Covid-19.

Você poderá consultar a pesquisadora responsável em qualquer época, pessoalmente ou pelo telefone da instituição, para esclarecimento de qualquer dúvida. Você está livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa. Todas as informações por você fornecidas e os resultados obtidos serão mantidos em sigilo, sendo somente utilizados para divulgação em reuniões e revistas científicas. Você será informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato de esses poderem mudar seu consentimento em participar da pesquisa. Você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Este estudo é importante, porque seus resultados fornecerão informações para descobrir o efeito do exercício físico na esteatose hepática não alcoólica.

Diante das explicações, se você concorda em participar deste projeto, forneça os dados solicitados e coloque sua assinatura a seguir.

Nome: _____ R.G. _____

—

Endereço: _____

_____ Fone: _____

_____, _____ de _____ de 20__

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador(a) responsável

Nome Pesquisador(a):	Cargo/Função:
Instituição:	
Endereço:	
Telefone:	
Projeto submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IBILCE/UNESP Rua Cristóvão Colombo, 2265. Bairro: Jardim Nazareth. São José do Rio Preto/SP – Fone 17-3221.2480 e 3221.2545	

APÊNDICE E – Instruções Para Coleta de Urina- Mulheres

MATERIAIS:- Frasco Coletor Universal 80 mL; - Etiquetas; Saco Plástico; Geladeira/ Refrigerador;

FAZER HIGIENIZAÇÃO CORRETAMENTE ANTES DE COLETAR: Lavar as mãos com água e sabão;

Fazer assepsia da região vaginal com água e sabão, afastando os grandes lábios, em seguida, enxaguar com água em abundância e secar com papel toalha de frente para trás; Manter os grandes lábios afastados com uma das mãos e com a outra mão segurar o frasco já destampado; Desprezar o primeiro jato de urina no vaso sanitário, e em seguida, coletar o jato médio sem interromper a micção; Coletar aproximadamente 20 mL; Fechar o frasco coletor com sua respectiva tampa.

COLETA: Só abra o kit no momento da coleta; **Coletar a primeira urina da manhã; Coletar o jato médio;** Não interromper a micção durante o processo. A amostra coletada no frasco, **não deve exceder o tempo de 15 minutos em temperatura ambiente (18°C a 25°C);** avisar a responsável pela amostra e **armazenar a amostra em geladeira (4°C a 8°C)**, no máximo por 2 horas.

Duvidas entrar em contato com **17-982206598 Maria Fernanda Lopes Ferreira**

APÊNDICE F – Folha de Rosto de Aprovação do CEP / Plataforma Brasil



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: ANÁLISES METABOLÔMICA DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM ESTEATOSE HEPÁTICA			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 100			
3. Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 2. Ciências Biológicas, Grande Área 4. Ciências da Saúde, Grande Área 7. Ciências Humanas			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: MARIA FERNANDA LOPES FERREIRA			
6. CPF: 346.030.898-21		7. Endereço (Rua, n.º): JOAO DE BIASI HIGIENOPOLIS SAO JOSE DO RIO PRETO SAO PAULO 15085490	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: 17982206598	10. Outro Telefone:
		11. Email: mariafer.lobes.ferreira@gmail.com	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo. Data: <u>20</u> / <u>04</u> / <u>2021</u> <i>Maria Fernanda Lopes Ferreira</i> Assinatura			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas/ Campus de São José do Rio Preto		13. CNPJ: 48.031.918/0011-04	
14. Unidade/Órgão:			
15. Telefone: (17) 3221-2456		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Responsável: <u>Julio Cesar Torres</u> CPF: <u>362.243.178-10</u> Cargo/Função: <u>Diretor</u> Data: <u>23</u> / <u>04</u> / <u>2021</u> <i>Julio Cesar Torres</i> Prof. Dr. Julio Cesar Torres Diretor Assinatura			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXOS

ANEXO 1 – Análise intraGrupo antropométrica, que passaram no teste de normalidade das médias, desvio padrão, erro padrão, valores máximos e mínimos e o valor de P, dos parâmetros peso corporal, IMC, RCQ, circunferência abdominal e percentual de gordura, para as três análises de cada Grupo.

ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS															
G 1	PESO I	PESO M	PESO F	IMC I	IMC M	IMC F	RCQ I	RCQ M	RCQ F	C ABD I	C ABD M	C ABD F	% MG I	% MG M	%MG F
M_e	65.91	66.45	66.13	23.79	23.98	23.84	0.79	0.79	0.79	86.75	87.63	86.94	30.82	30.97	30.17
DP	13.75	13.64	13.40	3.76	3.76	3.58	0.08	0.08	0.08	10.77	11.00	10.74	7.04	7.32	6.91
EP	3.44	3.41	3.35	0.94	0.94	0.90	0.02	0.02	0.02	2.69	2.75	2.69	1.76	1.83	1.73
MÍN	46.90	46.80	47.00	17.90	17.90	17.90	0.69	0.66	0.67	64.00	64.00	64.00	19.62	19.62	19.62
MÁX	93.00	94.10	95.00	30.50	29.80	29.60	0.98	0.97	0.98	102.00	105.00	102.00	42.66	42.65	41.40
TESTE KS	0.15	0.09	0.08	0.12	0.11	0.13	0.12	0.09	0.13	0.13	0.16	0.15	0.13	0.14	0.13
VALOR DE P	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10
G 2	PESO I	PESO M	PESO F	IMC I	IMC M	IMC F	RCQ I	RCQ M	RCQ F	C ABD I	C ABD M	C ABD F	% MG I	% MG M	%MG F
M_e	74.99	75.42	75.25	28.09	27.75	27.86	8.33	0.88	0.88	98.00	98.12	97.77	34.30	35.07	35.96
DP	14.94	14.33	14.81	4.86	5.06	5.01	26.94	0.10	0.09	12.87	12.73	12.32	7.27	7.69	7.17
EP	4.15	3.97	4.11	1.40	1.40	1.39	7.47	0.03	0.03	3.57	3.53	3.42	2.02	2.13	1.99
MÍN	52.50	51.20	51.00	19.50	19.50	19.70	0.74	0.73	0.73	75.00	72.00	72.00	22.69	24.75	26.54
MÁX	93.80	94.80	94.00	36.10	38.00	37.70	98.00	1.04	1.02	120.00	119.00	117.00	48.20	48.92	48.73
TESTE KS	0.16	0.19	0.21	0.14	0.13	0.15	0.53	0.19	0.21	0.09	0.12	0.10	0.16	0.17	0.15
P	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	<0.0001	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10
G 3	PESO I	PESO M	PESO F	IMC I	IMC M	IMC F	RCQ I	RCQ M	RCQ F	C ABD I	C ABD M	C ABD F	% MG I	% MG M	%MG F
M_e	98.93	95.47	95.64	34.90	33.63	33.73	0.88	0.87	0.88	113.42	110.17	110.00	38.96	37.72	38.18
DP	18.08	19.99	19.18	4.71	5.63	5.40	0.05	0.06	0.06	9.90	11.10	10.50	5.11	4.87	4.70
EP	5.22	5.77	5.54	1.36	1.63	1.56	0.02	0.02	0.02	2.86	3.21	3.03	1.48	1.41	1.36
MIN	75.00	68.00	69.00	28.40	25.70	25.60	0.78	0.77	0.77	99.00	96.00	98.00	29.00	28.52	28.69
MÁX	125.00	125.00	126.00	44.90	44.90	45.10	1.00	1.00	1.00	127.00	126.00	126.00	45.35	44.20	43.75
TESTE KS	0.19	0.20	0.19	0.13	0.13	0.15	0.17	0.17	0.13	0.18	0.16	0.20	0.14	0.15	0.18
P	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10
G 4	PESO I	PESO M	PESO F	IMC I	IMC M	IMC F	RCQ I	RCQ M	RCQ F	C ABD I	C ABD M	C ABD F	% MG I	% MG M	%MG F
M_e	92.37	94.24	94.91	34.35	35.00	35.20	0.94	0.94	0.93	113.18	115.00	114.91	40.34	40.74	41.67
DP	15.04	18.19	17.61	4.49	5.44	5.44	0.06	0.06	0.07	11.35	12.12	11.55	5.53	5.52	5.36
EP	4.53	5.49	5.31	1.35	1.64	1.64	0.02	0.02	0.02	3.42	3.65	3.48	1.67	1.67	1.62
MIN	64.30	65.20	66.30	25.40	25.80	26.20	0.86	0.87	0.84	90.00	92.00	93.00	32.00	32.04	34.05
MÁX	115.00	127.30	127.50	41.50	43.90	44.10	1.05	1.05	1.05	125.00	130.00	129.00	48.50	48.94	49.48
TESTE KS	0.14	0.17	0.20	0.12	0.10	0.12	0.17	0.18	0.20	0.21	0.23	0.13	0.15	0.17	0.20
P	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10	0.09	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 2 - Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 1 e o Grupo 3.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G1 VS G3		
PARÂMETRO	PESO DIF G1	PESO DIF G3
Média	0.2188	-3.292
Nº de pontos	16	12
Desvio Padrão	2.225	3.450
Erro padrão	0.5562	0.9959
Mínimo	-6.300	-9.000
Máximo	3.600	1.000
Mediana	0.2000	-2.900
Inferior 95% CI	-0.9665	-5.484
Superior 95% CI	1.404	-1.100

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 3 - Valor De R E O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 2 e o Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G2 VS G4a1			
Correlação (r) = 0.01815			
PARÂMETRO	PESO DIF G2	PESO DIF G4	DIFERENÇA
Média	0.2538	2.536	-2.545
Nº de pontos	13	11	11
Desvio Padrão	3.650	5.030	6.304
Erro padrão	1.012	1.517	1.901
Mínimo	-10.000	-3.900	-12.300
Máximo	4.000	12.500	7.400
Mediana	0.4000	2.000	-4.200
Inferior 95% CI	-1.952	-0.8429	-6.781
Superior 95% CI	2.459	5.916	1.690

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 4 – Valor De R e O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 3 e o Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = 0.4353			
PARÂMETRO	PESO DIF G3	PESO DIF G4	DIFERENÇA
Média	-3.292	-0.7858	-2.506
Nº de pontos	12	12	12
Desvio Padrão	3.450	2.882	3.399
Erro padrão	0.9959	0.8320	0.9811
Mínimo	-9.000	-3.890	-8.370
Máximo	1.000	7.460	2.290
Mediana	-2.900	-1.070	-1.870
Inferior 95% CI	-5.484	-2.617	-4.665
Superior 95% CI	-1.100	1.045	-0.3464

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 5 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 1 e o Grupo 3.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = -0.3363			
PARÂMETRO	IMC DIF G1	IMC DIF G3	DIFERENÇA
Média	0.05625	-1.167	1.267
Nº de pontos	16	12	12
Desvio Padrão	0.7624	1.193	1.690
Erro padrão	0.1906	0.3443	0.4878
Mínimo	-2.100	-2.900	-2.300
Máximo	1.200	0.3000	4.000
Mediana	0.05000	-1.050	1.350
Inferior 95% CI	-0.3499	-1.924	0.1931
Superior 95% CI	0.4624	-0.4089	2.340

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 6 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 2 e o Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G2 VS G4			
Correlação (r) = -0.1890			
PARÂMETRO	IMC DIF G2	IMC DIF G4	DIFERENÇA
Média	-1.167	0.8455	-2.082
Nº de pontos	12	11	11
Desvio Padrão	1.193	1.850	2.404
Erro padrão	0.3443	0.5577	0.7247
Mínimo	-2.900	-1.200	-7.200
Máximo	0.3000	4.300	0.7000
Mediana	-1.050	0.8000	-1.700
Inferior 95% CI	-1.924	-0.3970	-3.697
Superior 95% CI	-0.4089	2.088	-0.4671

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 7 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 3 e o Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = -0.1890			
PARÂMETRO	IMC DIF G3	IMC DIF G4	DIFERENÇA
Média	-1.167	0.8455	-2.082
Nº de pontos	12	11	11
Desvio Padrão	1.193	1.850	2.404
Erro padrão	0.3443	0.5577	0.7247
Mínimo	-2.900	-1.200	-7.200
Máximo	0.3000	4.300	0.7000
Mediana	-1.050	0.8000	-1.700
Inferior 95% CI	-1.924	-0.3970	-3.697
Superior 95% CI	-0.4089	2.088	-0.4671

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 8 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 1 e o Grupo 3.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = -0.1890			
PARÂMETRO	ABM DIF G1	ABM DIF G3	DIFERENÇA
Média	0.1875	-3.417	3.917
Nº de pontos	16	12	12
Desvio Padrão	1.672	2.968	3.843
Erro padrão	0.4180	0.8569	1.109
Mínimo	-2.000	-8.000	-2.000
Máximo	4.000	0.000	10.000
Mediana	0.000	-3.500	3.750
Inferior 95% CI	-0.7033	-5.303	1.475
Superior 95% CI	1.078	-1.531	6.358

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 9 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 2 e o Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G2 VS G4			
Correlação (r) = -0.1890			
PARÂMETRO	ABM DIF G2	ABM DIF G4	DIFERENÇA
Média	-0.2308	1.727	-2.273
Nº de pontos	13	11	11
Desvio Padrão	3.032	3.524	4.174
Erro padrão	0.8409	1.063	1.258
Mínimo	-9.000	-4.000	-7.000
Máximo	3.000	6.000	5.000
Mediana	1.000	2.000	-4.000
Inferior 95% CI	-2.063	-0.6400	-5.076
Superior 95% CI	1.602	4.095	0.5309

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 10 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 3 Com O Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = 0.2721			
PARÂMETRO	ABM DIF G3	ABM DIF G4	DIFERENÇA
Média	-3.417	1.727	-5.455
Nº de pontos	12	11	11
Desvio Padrão	2.968	3.524	3.908
Erro padrão	0.8569	1.063	1.178
Mínimo	-8.000	-4.000	-13.000
Máximo	0.000	6.000	0.000
Mediana	-3.500	2.000	-5.000
Inferior 95% CI	-5.303	-0.6400	-8.080
Superior 95% CI	-1.531	4.095	-2.829

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 11 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Percentual De Gordura Do Grupo 3 Com O Grupo 4.

RESUMO DOS DADOS - MÉTODO KOLMOGROV E SMIRNOV G3 VS G4			
Correlação (r) = 0.2600			
PARÂMETRO	MG DIF G3	MG DIF G4	DIFERENÇA
Média	-0.7858	1.324	-2.123
Nº de pontos	12	11	11
Desvio Padrão	2.882	0.9411	2.923
Erro padrão	0.8320	0.2838	0.8812
Mínimo	-3.890	-0.2200	-4.870
Máximo	7.460	2.640	5.970
Mediana	-1.070	1.490	-2.670
Inferior 95% CI	-2.617	0.6914	-4.086
Superior 95% CI	1.045	1.956	-0.1593

Fonte: Elaborado pela autora.

DADOS DESCRITIVOS DO QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA SF-36 - CONTINUAÇÃO																								
G 3	CF I	CF M	CF F	LF I	LF M	LF F	D I	D M	D F	ES I	ES M	ES F	V I	V M	V F	AS I	AS M	AS F	AE I	AE M	AE F	SM I	SM M	SM F
N	17	18	11	17	18	11	17	18	11	17	18	11	17	18	11	17	18	11	17	18	11	17	18	11
Me	73	71	78	64	84	90	60	65	69	53	51	60	68	66	73	82	69	76	84	74	79	74	72	80
Ma	85	82	85	100	100	100	62	66	70	57	52	60	65	75	75	87	75	87	100	100	100	72	76	92
DP	29	32	22	42	29	23	25	27	21	18	16	13	23	26	16	16	28	26	33	37	31	19	26	17
Var	842	105 1	495	180 1	892	534	665	746	449	331	269	173	571	708	266	274	788	701	112 7	138 0	989	372	686	315
Mín	0.0	0.0	25	0.00	0.00	25	10	10	30	0.00	20	40	30	5.0	40	62	25	37	0.00	0.00	12	44	0.00	52
Máx	100	100	100	100	100	100	100	100	100	72	82	80	100	95	95	100	100	100	100	100	100	10	100	100
G 4	CF I	CF M	CF F	LF I	LF M	LF F	D I	D M	D F	ES I	ES M	ES F	V I	V M	V F	AS I	AS M	AS F	AE I	AE M	AE F	SM I	SM M	SM F
N	18	18	11	18	18	11	18	18	11	18	18	11	18	18	11	18	18	11	18	18	11	18	18	11
Me	68	63	53	77	65	59	56	52	55	45	48	48	49	51	61	77	67	70	68	62	69	59	62	69
Ma	77	62	50	100	87	75	56	46	60	52	50	50	52	50	50	75	68	62	100	83	100	62	60	80
DP	23	25	30	35	42	45	21	18	22	19	19	15	26	20	20	22	25	25	40	42	40	24	23	20
Var	55	628	920	124 1	184	203 4	466	351	508	382	376	23	702	409	430	498	664	633	163 0	181	165	609	570	439
Mín	20	20	5.0	0.00	0.00	0.00	20	30	10	10	0.0	20	5.00	5.0	35	33	25	37	0.00	0.00	0.00	28	12	40
Máx	95.0 0	95.0 0	100	100. 00	100. 00	100. 00	92.0 0	100. 00	84.0 0	72.5 0	82.0 0	77	100. 00	85.0 0	90.0 0	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00

Legenda: G1= Grupo 1; G2= Grupo 2; G3= Grupo 3; G4= Grupo 4; I= início; M= meio; F= final; Me= média; DP= desvio padrão; EP = erro padrão; Mín.= mínimo; Máx.= máximo; P= valor de P; IMC= índice de massa corporal; RCQ= relação cintura quadril; C ABD= circunferência abdominal; %MG= percentual de massa gorda

ANEXO 13 – Dados Da Frequência De Consumo Dos Alimentos Da Análise Descritiva Da Frequência Alimentar, Que Mostra A Frequência De Consumo De Cada Grupo Em Cada Coleta.

SOPAS E MASSAS	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS		2		1	3	1	3			1		
MAIS DE 3X SEMANA	5	2	5	7	1	3	1	3	2	1	2	2
MENOS DE 3X SEMAN	13	19	13	8	13	18	13	12	9	11	9	8
NUNCA				2	1	1	1	3				1
TOTAL	18	23	18	18	18	23	18	18	11	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
Total									18	23	18	18

EMBUTIDOS	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS	3				2	1		1	1			
MAIS DE 3X SEMANA	15	4	6	1	18	4	4	7	12	2	5	2
MENOS DE 3X SEMAN	4	12	9	15	2	12	11	8	2	9	4	8
NUNCA		7	3	2		6	3	2		2	2	1
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18

Continua

ARROZ E TUBERCULOS	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS	19	18	12	13	19	20	11	12	11	12	7	8
MAIS DE 3X SEMANA	3	4	5	4	3	3	3	6	4		1	2
MENOS DE 3X SEMA NUNCA		1	1	1			4			1	3	1
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18
REFRIGERANTE	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS	1	2	3	6	1		1	5			1	1
MAIS DE 3X SEMANA	2	4	3	5	3	3	3	1		3	1	4
MENOS DE 3X SEMAN	13	14	9	6	13	18	9	10	12	7	5	5
NUNCA	6	3	3	1	5	2	5	2	3	3	4	1
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18

Continua

PAES E BISCOITOS	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS	15	9	9	13	17	12	7	9	6	8	6	5
MAIS DE 3X SEMANA	3	6	4	3	3	5	5	3	7	4	2	2
MENOS DE 3X SEMAN NUNCA	4	8	5	2	2	4	6	6	2	1	3	4
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18
FAST FOOD	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS		1				1						1
MAIS DE 3X SEMANA	1	2	1	5		1	2	2				
MENOS DE 3X SEMAN NUNCA	16	13	13	10	20	9	10	11	8	7	7	8
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18

Continua

DOCES E SOBREMESAS	INÍCIO				MEIO				FINAL			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
TODOS DIAS	3	3	7	6	2		4	3	1	1	3	2
MAIS DE 3X SEMANA	5	3	6	7	9	2	4	3	3		2	2
MENOS DE 3X SEMAN	14	17	5	4	10	20	10	10	11	12	6	7
NUNCA				1	1	1		2				
Total	22	23	18	18	22	23	18	18	15	13	11	11
OMISSO									7	10	7	7
TOTAL									22	23	18	18

Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 14 – Dados InterGrupos Do Teste Do Qui-Quadrado E Kappa Para Os Valores Do Qui-Quadrado, Razão De Verossimilhança, Associação Linear Por Linear E As Medidas Simétricas, Medida De Concordância, Para Cada Coleta De Cada Tipo De Alimento.

TESTES QUI-QUADRADO INÍCIO SOPAS E MASSAS				TESTES QUI-QUADRADO MEIO SOPAS E MASSAS				TESTES QUI-QUADRADO FINAL SOPAS E MASSAS			
	Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)		Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	12,607 ^a	9	0,181	Qui-quadrado de Pearson	13,243 ^a	9	0,152	Qui-quadrado de Pearson	7,960 ^a	9	0,538
Razão de verossimilhança	14.297	9	0,112	Razão de verossimilhança	16.438	9	0,058	Razão de verossimilhança	7.421	9	0,593
Associação Linear por Linear	.638	1	0,424	Associação Linear por Linear	.873	1	0,350	Associação Linear por Linear	0,833	1	0,361
Nº de Casos Válidos	81			Nº de Casos Válidos	81			Nº de Casos Válidos	50		
a. 11 células (68,8%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,67.				a. 12 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,11.				a. 12 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,22.			

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS SOPAS E MASSAS INÍCIO					MEDIDAS SIMÉTRICAS SOPAS E MASSAS MEIO					MEDIDAS SIMÉTRICAS SOPAS E MASSAS FINAL				
	Valor	Erro Padroniz. Assintótico ^a	T Aprox ^b	Signif. Aprox.		Valor	Erro Padroniz. Assintótico ^a	T Aprox ^b	Signif. Aprox.		Valor	Erro Padroniz. Assintótico ^a	T Aprox ^b	Signif. Aprox.
Medida de concordância	.026	.043	.513	.608	Medida de concordância	-.027	.037	-.640	.522	Medida de concordância	.053	.056	.907	.365
Nº de Casos Válidos	81				Nº de Casos Válidos	81				Nº de Casos Válidos	50			
a. Não assumindo a hipótese nula.					a. Não assumindo a hipótese nula.					a. Não assumindo a hipótese nula.				
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.				

Continua

TESTES QUI-QUADRADO EMBUTIDOS MEIO				TESTES QUI-QUADRADO EMBUTIDOS FINAL			
	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	23,630 ^a	4	.000	Qui-quadrado de Pearson	7,557 ^a	4	.109
Razão de verossimilhança	17.043	4	.002	Razão de verossimilhança	5.628	4	.229
Associação Linear por Linear	12.078	1	.001	Associação Linear por Linear	1.193	1	.275
Nº de Casos Válidos	22			Nº de Casos Válidos	15		
a. 8 células (88,9%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,27				a. 8 células (88,9%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,13.			

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS EMBUTIDOS MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS EMBUTIDOS FINAL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	.670	.170	4.403	.000	Medida de concordância	Kappa	.138	.256	.715	.475
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					

Continua

TESTES QUI-QUADRADO ARROZ E TUBERCULOS MEIO						TESTES QUI-QUADRADO ARROZ E TUBERCULO FINAL					
	Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	,548 ^a	1	.459			Qui-quadrado de Pearson	,642 ^a	1	.423		
Correção de continuidade ^b	0.000	1	1.000			Correção de continuidade ^b	0.000	1	1.000		
Razão de verossimilhança	.951	1	.329			Razão de verossimilhança	.580	1	.446		
Teste Exato de Fisher				1.000	.629	Teste Exato de Fisher				.476	.476
Associação Linear por Linear	.524	1	.469			Associação Linear por Linear	.600	1	.439		
Nº de Casos Válidos	22					Nº de Casos Válidos	15				
a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,41.						a. 3 células (75,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,53.					
b. Computado apenas para uma tabela 2x2						b. Computado apenas para uma tabela 2x2					

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS ARROZ E TUBERCULOS MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS ARROZ E TUBERCULOS FINAL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	-.158	.064	-.741	.459	Medida de concordância	Kappa	.189	.270	.802	.423
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					

Continua

TESTES QUI-QUADRADO BEBIDA ALCÓOLICA MEIO				TESTES QUI-QUADRADO BEBIDA ALCÓOLICA FINAL			
	Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	44,000 ^a	6	.000	Qui-quadrado de Pearson	8,750 ^a	3	.033
Razão de verossimilhança	36.046	6	.000	Razão de verossimilhança	11.193	3	.011
Associação Linear por Linear	7.847	1	.005	Associação Linear por Linear	1.047	1	.306
Nº de Casos Válidos	22			Nº de Casos Válidos	15		
a. 11 células (91,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,05.				a. 8 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,47.			

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS BEBIDA ALCOOLICA MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS BEBIDA ALCOOLICA FINAL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	.916	.080	5.190	.000	Medida de concordância	Kappa	.520	.175	2.580	.010
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					
TESTES QUI-QUADRADO REFRIGERANTE MEIO						TESTES QUI-QUADRADO REFRIGERANTE FINAL					
		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)				Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)	
Qui-quadrado de Pearson		37,925 ^a	9	.000		Qui-quadrado de Pearson		10,313 ^a	2	.006	
Razão de verossimilhança		31.401	9	.000		Razão de verossimilhança		10.513	2	.005	
Associação Linear por Linear		14.808	1	.000		Associação Linear por Linear		7.636	1	.006	
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. 15 células (93,8%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,05.						a. 5 células (83,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,20.					

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS REFRIGERANTE MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS REFRIGERANTE FIANL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significânci a Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significânci a Aproximada
Medida de concordânci a	Kapp a	.683	.128	4.602	.000	Medida de concordânci a	Kapp a	.677	.197	3.083	.002
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					
TESTES QUI-QUADRADO PAES E BISCOITOS MEIO						TESTES QUI-QUADRADO PAES E BISCOITO FINAL					
		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)				Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	
Qui-quadrado de Pearson		2,872 ^a	4	.579		Qui-quadrado de Pearson		9,643 ^a	4	.047	
Razão de verossimilhança		3.163	4	.531		Razão de verossimilhança		9.270	4	.055	
Associação Linear por Linear		1.108	1	.292		Associação Linear por Linear		5.467	1	.019	
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. 8 células (88,9%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,27.						a. 9 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,27.					

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS PAES E BISCOITOS MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS PAES E BISCOITOS FIANL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	.066	.165	.425	.671	Medida de concordância	Kappa	.276	.185	1.770	.077
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					
TESTES QUI-QUADRADO FAST FOOD MEIO						TESTES QUI-QUADRADO FAST FOOD FINAL					
		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)			Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson		7,480 ^a	2	.024		Qui-quadrado de Pearson	,268 ^a	1	.605		
Razão de verossimilhança		6.674	2	.036		Razão de verossimilhança	.273	1	.601		
Associação Linear por Linear		5.866	1	.015		Associação Linear por Linear	.250	1	.617		
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos	15				
a. 5 células (83,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,09.						a. 2 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,40.					
						b. Computado apenas para uma tabela 2x2					

Continua

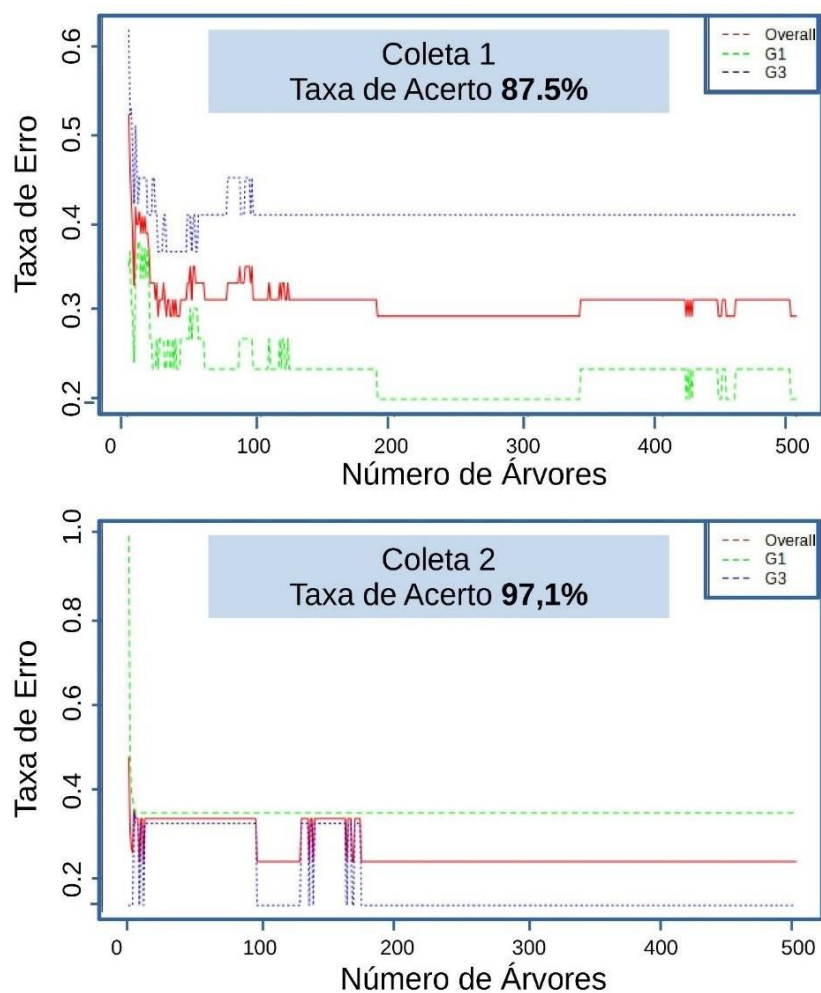
MEDIDAS SIMÉTRICAS FAST FOOD MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS FAST FOOD FINAL					
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	.429	.212	2.651	.008	Medida de concordância	Kappa	-.111	.210	-.518	.605
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.					
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.					
TESTES QUI-QUADRADO DOCES E SOBREMESAS MEIO						TESTES QUI-QUADRADO DOCES E SOBREMESAS FINAL					
		Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)				Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	
Qui-quadrado de Pearson		18,837 ^a	6	.004		Qui-quadrado de Pearson		17,909 ^a	4	.001	
Razão de verossimilhança		15.555	6	.016		Razão de verossimilhança		9.849	4	.043	
Associação Linear por Linear		10.203	1	.001		Associação Linear por Linear		7.500	1	.006	
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15			
a. 10 células (83,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,14.						a. 8 células (88,9%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,07.					

Continua

MEDIDAS SIMÉTRICAS DOCES E SOBREMESAS MEIO						MEDIDAS SIMÉTRICAS DOCES E SOBREMESAS FINAL				
		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada			Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b
Medida de concordância	Kappa	.474	.156	3.240	.001	Medida de concordância	Kappa	.559	.230	2.665
Nº de Casos Válidos		22				Nº de Casos Válidos		15		
a. Não assumindo a hipótese nula.						a. Não assumindo a hipótese nula.				
b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.						b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.				

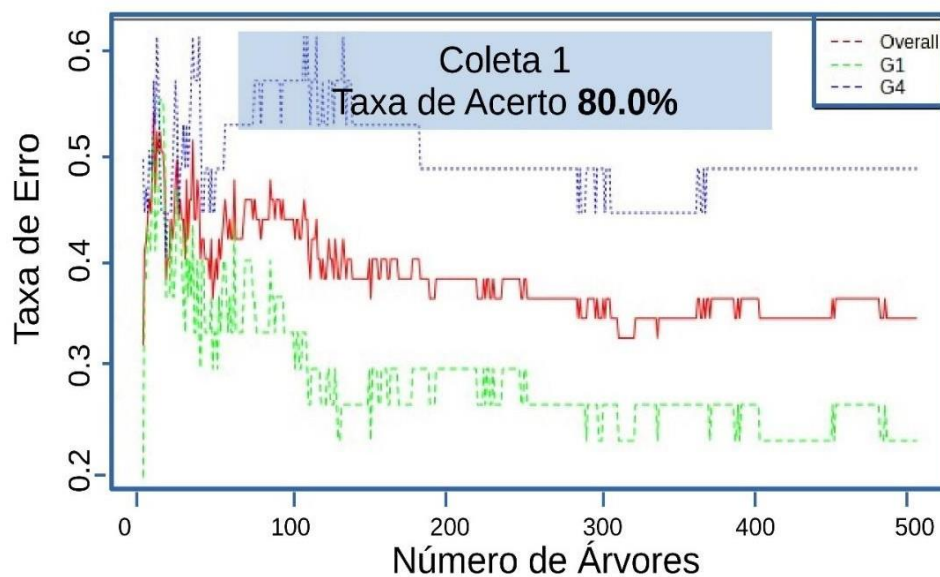
Fonte: Elaborado pela autora.

ANEXO 15- Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 1 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.



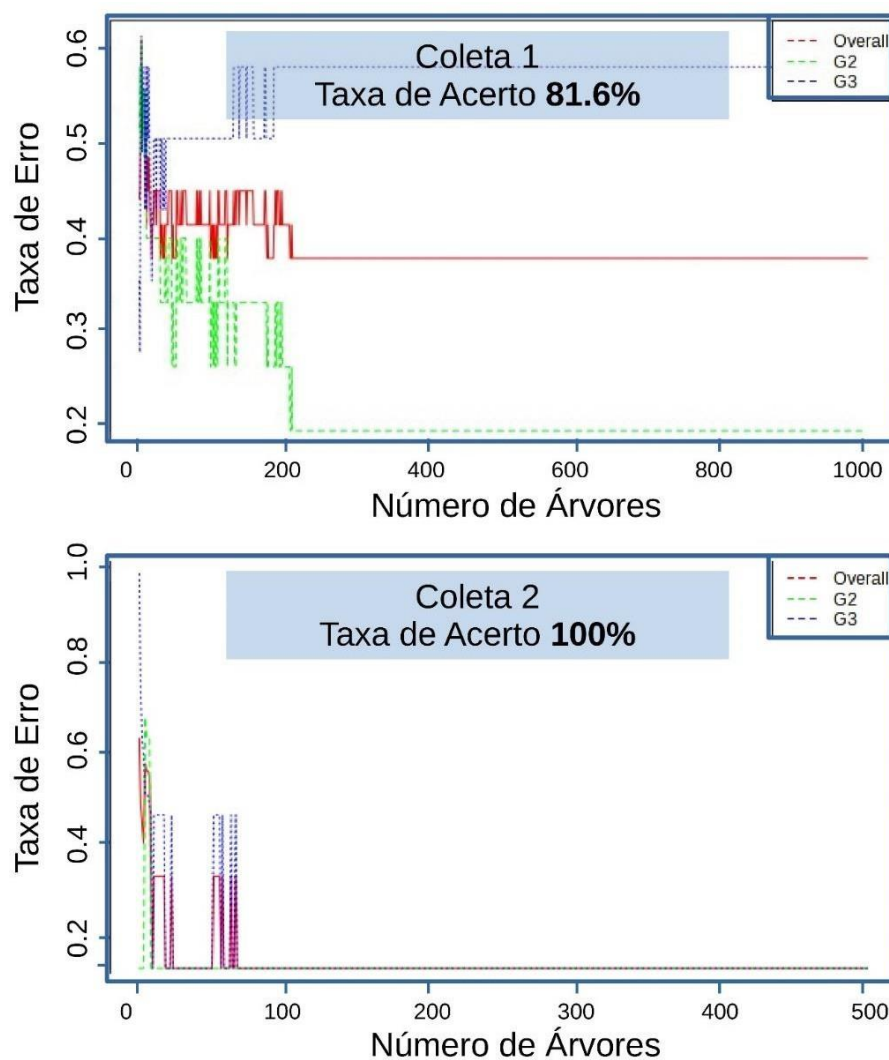
Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Fábio R. de Moraes.

ANEXO 16 - Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 1 e 4 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.



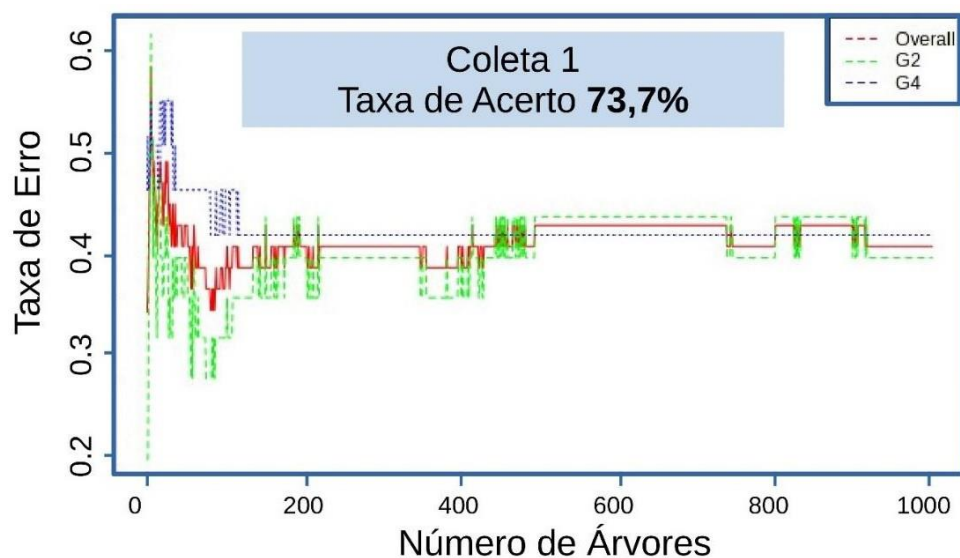
Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Fábio R. de Moraes.

ANEXO 17 - Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 2 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.



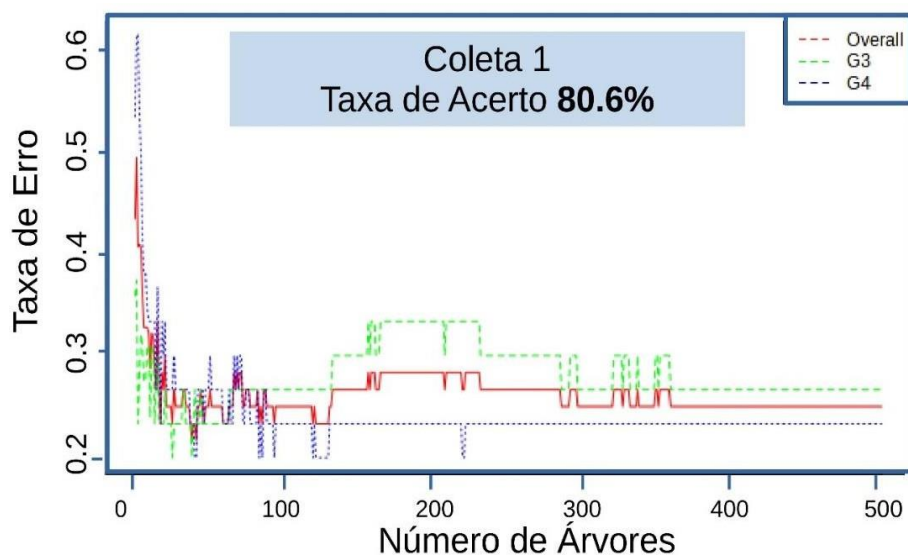
Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Fábio R. de Moraes.

ANEXO 18 - Desempenho de classificação do algoritmo Random Forest para diferenciar os grupos 2 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.



Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Fábio R. de Moraes.

ANEXO 19 - Desempenho de classificação do algoritmo Random Forest para diferenciar os grupos 3 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.



Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Fábio R. de Moraes.

What Is the Effect of Physical Exercise on Nafld/Nash

Maria Fernanda Lopes Ferreira^{1, 2}, Icaro Putinhon Caruso^{1, 2, 3}, Marcelo Andres Fossey^{1, 2}, Walnei Fernandes Barbosa⁴, Fatima Pereira De Souza^{1, 2, *}

¹Department of Physics, Paulista State University, Sao Jose do Rio Preto, Brazil

²Multiuser Center for Biomolecular Innovation, Paulista State University, Sao Jose do Rio Preto, Brazil

³National Center for Nuclear Magnetic Resonance of Macromolecules, Institute of Medical Biochemistry and National Center for Structure Biology and Bioimaging, Ilha do Fundao, Rio de Janeiro, Brazil

⁴Department Gastroenterology Paulista State University, Botucatu Medical School, Botucatu, Brazil

Email address:

mariafer.lopes.ferreira@gmail.com (M. F. L. Ferreira), icaro.caruso@unesp.br (I. P. Caruso), marcelo.fossey@unesp.br (M. A. Fossey), walnei.fernandes@gmail.com (W. F. Barbosa), fatima.p.souza@unesp (F. P. de Souza)

*Corresponding author

To cite this article:

Maria Fernanda Lopes Ferreira, Icaro Putinhon Caruso, Marcelo Andres Fossey, Walnei Fernandes Barbosa, Fatima Pereira De Souza. What Is the Effect of Physical Exercise on Nafld/Nash. *American Journal of Sports Science*. Vol. x, No. x, 2020, pp. x-x.

doi: 10.11648/j.xxx.xxxxxxxx.xx

Received: MM DD, 2020; **Accepted:** MM DD, 2020; **Published:** MM DD, 2020

Abstract: Non-alcoholic fat liver disease (NAFLD) is a pathologic entity characterized by an excessive accumulation of hepatic lipid without alcohol consumption. Both endurance and strength exercise have shown to be beneficial in NAFLD. PubMed database has been searched for randomized trials and prospective cohort studies in adults aged ≥ 18 , rats and mice that have investigated the effects of at least 4 weeks of exercise only or combination with diet on NAFLD from 2014 to 2019. The review selected have been those in which exercise was clearly described by type, duration, intensity, and frequency, and that the NAFLD diagnosis, as well as the outcome measures, were confirmed through, at least, one of the following methods: biopsy, anthropometric measures, blood testing, ultrasonography imaging, biochemical analysis and Image Resonance Magnetic (MRI). Lifestyle has shown to greatly influence human behavior and health, however, a major factor impacting studies results is the difficulty in controlling people's compliance with a healthier lifestyle, unlike animals that are forced to exercise over time, frequency and intensity, according to the researchers' wish. Therefore, animal studies have shown better results of the effect of exercise on the disease. However, both human and animal studies have reached a positive change in the following parameters: weight, fat percentage, blood glucose, insulin and ALT and AST levels. Physical exercise improves non-alcoholic fat liver disease (NAFLD); however, an optimum approach is still unclear. A regular and long-term systematic practice of exercise leads to better general health, body weight control, and life quality improvement.

Keywords: Physical Exercise, NAFLD, Metabolic Syndrome, NASH

1. Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasing cause of chronic liver disease worldwide [40]. NAFLD occurs in patients with no history of alcohol abuse, in which there is an excessive increase in fat in the liver [40].

Although the majority of NAFLD patients have the only steatosis without progression, a considerable fraction develops non-alcoholic hepatitis stasis (NASH), which can lead to fibrosis in 20 to 40% of cases, of which 10% of cases can progress to cirrhosis and 1-5% develop hepatic cell carcinoma (HCC) [39, 41]. It is estimated that about one-third of early-stage NASH cases will progress to stage 3 or 4 fibrosis (cirrhosis) over 5 to 10 years [42], also increasing the risk of mortality as fibrosis progresses for more severe stages [43].

NAFLD can be caused by interactions of environmental and genetic factors or by metabolic complications such as hyperglycemia, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome, and hypoadiponectinemia, so that these are associated with the development of non-alcoholic hepatitis stasis (NASH) and liver fibrosis [40, 44]. In NASH, the factors hyperinsulinemia, adipose inflammation, and hypoadiponectinemia deregulate the turnover of one or more hepatic lipid reservoirs, leading to lipid accumulation in the hepatocytes that leads to inflammation, a process known as lipotoxicity [40, 48].

Regardless of having no FDA (Food and Drug Administration)-approved pharmacologic therapy is currently available, lifestyle changes have been suggested as a nonpharmacologic option to combat NAFLD associated with metabolic conditions. The guidelines for NAFLD treatment recommend the combination of daily exercise and caloric restriction, targeting at 3–10% weight loss [5].

The compilation, such as metabolic disorders, contribute to cardiovascular and cerebrovascular events, the major causes of death in NAFLD. However, these findings justify the importance of targeting the skeletal muscle in NAFLD to induce lifestyle modifications that improve cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. Studies on physical exercise in NAFLD shows significant benefits on hepatic steatosis, serum transaminases, lipid profile, and glycemic control that can potentially lower cardiovascular and cerebrovascular events [22].

Al-Jiffri, O. et al. [2] postulated that there is no proven treatment for patients with NAFLD are currently available. Weight control and reduction, as well as lifestyle modifications with diet changes and increased physical activity, are generally recommended as the first step in the treatment of patients with this condition. Decreasing and maintaining weight reduction can improve NAFLD, but the results of several reports are inconsistent.

This review is intend to understand and compare the effect of physical exercise on humans and rats with NAFLD.

Studies have shown that both endurance and strength exercise are beneficial in NAFLD. Two interesting questions are how does exercise benefit NAFLD and what is/are the mediators of the muscle-liver axis whereby the muscle regulates hepatic metabolism. However, considering the scarcity of studies that suggest a definite and precise answer

to these questions, further research is needed in order to widen knowledge into the mechanisms through which physical exercise has a positive impact on NASH patients' life quality [25, 34,38].

Therefore, the development of a prevention and treatment strategy includes changes in lifestyle, such as caloric restriction, diets with low fat and low fat and low glycemic index, and increasing consumption of foods rich in beneficial bioactive ingredients, and the practice of regular physical activity. Rosa-Caldewell et al. [13], shows that vegetables exhibit a variety effects related to their antioxidant, hypoglycemic, and hypolipidemic properties due to the specific characteristics of vegetables proteins, carbohydrates and lipids, and also from several non-nutritional compounds such as polyphenols, phytic acid or α -galactoside oligosaccharides [13, 34].

According to Cho, J. et al. [5] Show that caloric restriction solidified its potential in treating NAFLD, however, combined with physical activity resulted in a greater decrease in body and abdominal adiposity, decreased blood lipids and decreased intrahepatic fat content, together with decreased. hepatic glucose production and improved insulin sensitivity. Noting that physical exercise has a very positive beneficial effect as it favors greater weight loss through negative energy balance. Therefore, if caloric restriction alone is not effective, physical exercise should be included in NAFLD treatment.

Autophagy is a cellular catabolic process that causes the degradation of the liver cell components itself, which can improve NAFLD by reversing oxidative stress and mitochondrial dysfunction that contribute to hepatocyte damage and activation of stellate cells and fibrosis decreases the accumulation of liver lipids and fibrosis in NAFLD [5,27].

According to Wang, B. et al. [28], the exercise benefits the NAFLD has mainly autophagy in NAFLD. Physical exercise is a non-pharmacological intervention capable of improving liver function test in NAFLD, ensuring that physical exercise is beneficial through improved autophagy in skeletal muscle and possibly in the liver. Wang, B et al. [28], is currently looking for the mechanisms by which exercise stimulates liver autophagy. However, the beneficial of physical exercise cannot be attributed only to the stimulation of autophagy.

Physical exercise increases the secretion of hormone irisin. The moderating increase by the exercise of circulating irisin is likely strongly related to the improvement of body fat mass, insulin resistance and growth hormone. Although irisin increases with exercise, there is a tendency to decrease with exercise maintenance and the progressive loss of its benefits. One way to maintain your production is stimulation through the variation of exercises that must be accompanied by a good professional in the field. Interventions focused on monitoring the NAFLD are weighted, so physical exercise with calorie restriction provide this overall benefit. Long-term studies are needed to establish how exercise produces metabolic organ homeostasis in patients with NAFLD.

Longitudinal studies are needed to stablish the mechanisms by which physical exercise produce homeostasis of the triad of metabolic organs in patients with NAFLD. These searchers will provide the case for optimizing physical exercise and lifestyle changes, including dietary reeducation to reverse liver

and non-liver organ dysfunction, and clinical consequences in NAFLD and metabolic syndrome.

2. Study Identification and Selection

The methodology used in this review was through the selection of bibliographic research through scientific articles in the PubMed database. The search terms used to identify the articles were: ("NAFLD", "non-alcoholic fatty liver disease", "NASH" "non-alcoholic fatty liver", "fat", "fatty liver", "steatosis") and ("exercise", "aerobic training", "resistance training", "resistance training", "strength training", "diet").

Animal and human studies, adults ≥ 18 years old of any sex or ethnic origin, were investigated that investigated the effects of at least 4 weeks of exercise or combination with diet in the NAFLD published in the period 2014 to 2019. NAFLD diagnoses and the response measures, were confirmed by at least one of the following methods: biopsy, anthropometric measurements, blood count, ultrasound, biochemical analysis and magnetic resonance imaging (MRI). Trials that included dietary interventions along with exercise were accepted if they met all criteria.

3. Evaluation of the Effect of Physical Exercise on NAFLD

Studies investigating the effect of physical exercise whether associated to diet (hypercaloric for rats and mice, and hypocaloric for humans) or not, in NAFLD/NASH subjects with insulin sensibility. The selection of the methodology of studies clearly prescribed its intervention, such as the duration,

intensity and frequency of physical exercise.

Studies that did not specific exercise prescriptions, outcome measures demonstrating an exercise effect (*i.e.*, measures of fitness and/or strength), and quantitative measures of intrahepatic fat, were not included. Moreover, studies or study arms for which dietary supplements, herbal preparations, nutraceuticals were the intervention to the study were also included. All studies performed calculations of changes in relation to the percentage of liver fat, and this reduction was compared between the groups that received exercise and those that received a diet plus physical exercise.

The revised animal studies herein yield beneficial results regarding the effect of exercise as shown table 1. Five studies Singh V, et al. [3], Batatinha HAP, et al. [9], Marcinko K, et al. [14], MacLean C, et al. [18], Shojaei-Moradie F, et al. [23] have had a significant improvement of the disease with exercise, which had in their training method an intensity of 10 to 20 m/min with a frequency of 5 times a week for 60 minutes. Rosa-Caldewell, M.E et al. [23], have applied their volunteer training method with 4 weeks of intervention, getting better levels both of AST and TNF- α IL-6.

The remaining animal studies all have had beneficial results, which also have used their method similar to those of significant results, being different from those of Frantz, E. D. C et al. [28] with a frequency of 4 times a week, and Oh S, et al. [16] with 3 times a week.

Overall, the articles have presented similar methods, being different only as to the duration of the study, which has ranged from a minimum of 4 weeks to a maximum of 16 weeks. These studies have shown similar results: improvement in AST, ALT, insulin levels, glucose, TNF- α and IL-6, weight reduction and percentage fat.

Table 1. Methodology and results of the effect of physical exercise on animals.

Author	Method					Results						Conclusion
	N	Intensiv	Session length	Session frequency	Time of intervention	Results that there was improvement						
KAWANISHI, N. et al., [11]	34/4	15 – 20 m/min	60 min	5 x week	16 weeks	% Fat	ALT	TNF- α , IL-6	TG	–	Significantly	
AAMANNA, L, et al. [23]	26/2			5 x week	4 weeks	% Fat	ALT	AST	–	–	Moderate	
BATATINHA, H. A. P. et al., [9]		60% VO ₂ Max.	60 min	5 x week	12 weeks	% Fat	Weight	Glucose	ALT	TNF- α IL-6	Significantly	
CHO, J. et al., [2]		12 m/min	50 min	5 x week	16 weeks	% Fat	Weigh	ALT	TG	TNF- α IL-6	Beneficial	
GONÇALVES, I. O. PASSOS, E. DIOGO, C. et al. [26]		15 m/min	60 min	5 x week	17 weeks	Mitochondrial Improvement					Beneficial	
MIOTTO, P. M. et al. [29]	16/8	15 m/min	45 min	5 x week	4 weeks	% Fat	Weigh	TG			Beneficial	
M. et al. [13]	20/2	Voluntary roads			4 weeks	AST	TNF- α IL-6			–	Significantly	
WANG, B. Et al. [8]		10 m/min	60 min	4 x week	24 weeks	ALT	TG	TNF- α IL-6	Stress oxidative		Beneficial	
WINN, N. C. et al. [33]		Voluntary roads			10 weeks	Weigh	Glucose				Beneficial	
XIAO, J. et al. [1]	40/4	10 m/min	60 min	5x week	16 weeks	Weigh	Insulin	AST	Alt	TG	Stress Oxidative Beneficial	
YOSHIMURA, S. et al. [35]		Voluntary roads			6 weeks	% Fat	ALT				Beneficial	
KAPRAVELOU, G. et	80/10	65-80% V	60 min	5x week	8 weeks	% Fat	AST	ALT	Glucose	TG	Beneficial	

Author	Method			Results			Results that there was improvement					Conclusion
	N	Intensity	Session length	Session frequency	Time of intervention							
al, [7]		VO ₂ Max. HIT										
MOON, H. Y. et al. [12]	19/2	10 m/min	50 min	5 x week	4 weeks	%Fat	ALT	TG				Significantly
HACZEYNI, F. et al. [48]		Voluntary roads			4 weeks	Weigh	ALT	Insulin				Beneficial
FRANTZ, E. D. C. et al. [38]	32/4	50-75% VO ₂ Max.	60	4 x week	8 weeks	TNF- α	IL-6					Beneficial
LINDEN, M. A. et al. [47]	30/10	15/20m/min 40 m/min	60 min 30 min sprint	5 x week	12 weeks	%Fat	Weigh	Insulin	Glucose	ALT	TNF- α IL-6	Beneficial
MARCINKO, K. et al. [14]		15-22 m/min	60 min	3 x week	6 weeks	%Fat	Insulin	ALT				Beneficial
PASSOS, E. PEREIRA, C. D. et al. [31]		15-25 m/min	60 min	5 x week	8 weeks	Insulin	TNF- α IL-6					Beneficial
GONÇALES, I. O. et al. [37]		15-25 m/min	60 min	5 x week	8 weeks	Weigh	ALT	AST	TG			Significantly
GONÇALVES, I. O. et al. [10]		15-25 m/min	60 min	5 x week	8 weeks	%Fat	Stress	Oxidative				Beneficial

N= number of participants, VO₂ oxygen volume

The human studies have yielded 3 types of results as shown table 2, significant, beneficial and those, which have shown no influence of physical exercise on the disease. Zelber-Sagi, S; Al-Jiffri, O. et al. [33, 2] have found significant improvements in ALT, AST, insulin, total cholesterol and BMI, having in their method an intensity of 60 to 75% HR max, with frequency of 3 times a week and duration of 40-45 minutes each session, for three months.

Five studies have shown no improvement in the disease due to physical exercise. They have had some differences in their methods compared to those studies, which have demonstrated significant results. Oh, S. et al. [20] have applied the exercise at an intensity of 40% H. R Max, Takahashi A, eta al. [6] have

worked with 50% of the maximum strength in bodybuilding exercises, Zelber-Sagi S et al.[15] have applied 5 sprint shots, 2 times a week, with a small number of participants, and Malin, S. K. et al. [36] have used only 7 days of intervention. These non-significant results may have been due to the method applied and also to difficulties in controlling patients compliance with the training program, however Oh, S.; Croci, I. et al. [20, 6] have obtained better results in their diet groups.

In human studies, in general, the exercise sessions frequency have been 3 times a week, lasting 45 to 60 minutes and with large variations in intervention time, ranging from seven days to 16 weeks.

Table 2. Methodology and results of the effect of physical exercise on humans.

Author	Method			Results			Results that there was improvement					Conclusion
	N	Intensity	Session length in times	Session frequency	Time of intervention							
KULLMAN, E. L. et al. [46]	22	85% HR Max.	60 min	7days	7days	Glucose	Insulin					Beneficial
OH, S. et al. [16]	72	40% HR Max,	90 min	3x week	3 moths	Diet	had more benefits					No Influence
SHOJAEE, F. et al. [22]	29	40-60% HR Max.	60 min	4x week	16 weeks	%Fat	AST	ALT	Weigh	IMC	Circumference	Insulin fasting
TAKAHASHI, A. et al. [6]	53	3x10 rep	30 min	3x week	12 weeks	Weigh	IMC	ALT	AST	Insulin	Cholesterol	IHCL
TUTINO, V. et al. [32]	142	60-70% HR Max.	45 min	3x week Body building		IMC	HDL	HOMA-IR				
YOSHIMURA, E. et al [34]	89		60 min	3x week	12 weeks	%Fat	TG	TNF- α IL-6	IMC	Visceral fat index		No Influence
ZELBER-SAGI, S. et al. [15]	64	60-75%	45 min	3X Week Body building	3 moths	Weigh	IMC	Cholesterol Total				Significantly
HOUGHTON, D. et al. [21]	24	Hard	45-60% HR Max.	3x week	12 weeks	%Fat	TG	Insulin	HTGC			Beneficial
ZANG, H-J. et al. [36]	208	45-55% 65-80% HR Max	30 min	5x week	12 mouths	Weigh	TG	Circumference	Risk Factors			Beneficial

Author	Method			Results						Conclusion
	N	Intensity	Session length in times	Session frequency	Time of intervention	Results that there was improvement				
TANIGUCHI, H. et al. [20]	27	60-75%	45 min	3-5x week	5 weeks	%Fat	AST	TG	%Fat visceral	Beneficial
CROCI, I. et al. [17]	16	50% 1RM	60 min	3x week	6 moths	%Fat	Diet had more benefits			No Influence
PUGH, C. A. J. et al. [45]	21	45-60% HR Max.	45 min	3-5x week	16 weeks	IMC	Weigh	Glucose	Circumference	Beneficial
MACLEAN, C. et al. [18]	9	Sprint 5 shots	60 min	2x week	6 weeks	%Fat				No Influence
AL-JIFFRI, O. et al. [5]	100	65-75% HR Max.	40 min	3x week	3 moths	IMC	ALT	AST	Insulin	Significantly
MALIN, S. K. et al. [19]	13	85% HR Max.	60 min	7 Days	7 days	Fetuin- A				No influence

HR= heart rate; Fetuin-A= are blood proteins that are produced in the liver and secreted into the bloodstream

In animal studies, the intensity, and frequency of the applied method have been higher than those in human studies; consequently, the results have also shown more improvement in the disease due to physical exercise. This might have been because of difficulties in changing people's lifestyle. Therefore, considering that lifestyle greatly influences human behavior and health, a major factor impacting studies results is the difficulty in controlling people's compliance to a healthier lifestyle, unlike animals which are forced to exercise over time, frequency and intensity, according to the researchers' wish.

The AIT method that the author used in this study is a viable intervention technique to improve plasma and hepatic biochemical parameters as well as hepatic histological alterations inherent to early stages of NAFLD in obese Zucker rats. The training protocol was especially efficient to improve insulin sensitivity and decrease the hepatic lipid content, as well as ameliorating the oxidative stress conditions in this organ [5, 30].

Different methods and parameters have been used to analyses data in animal and human studies. Human studies have been done through anthropometric and laboratory measurements, whereas rats or their livers have been analyzed by immunohistochemical and blood tests. Animal studies have shown better results of the effect of exercise on the disease, while less significant result have been observed in humans. However, both human and animal studies have reached a positive change in the following parameters: weight, fat percentage, blood glucose, insulin and ALT and AST levels [4].

The study herein has found that a 5 times/week endurance exercise program decreases hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels, without weight loss in elderly Japanese men. These evidences suggest that endurance physical exercise improves the resistance of FGF21 without weight loss and provides further clarification that exercise alone, without weight loss, has beneficial effects prevention of age-related cardio metabolic diseases [26].

Triglycerides, visceral fat and circulating HTGC in adults with NASH decreased with physical exercise, regardless of weight loss. Therefore, the intensity of the exercise must be considered in the prescription of exercise and intervention

programs for NASH treatment for being effective in reducing the content of hepatic triglycerides (HTGC). Although physical exercise has a beneficial effect on HTGC and visceral fat for people with NASH, caloric restriction plays an essential role in the disease [10].

The exercise intervention in nondiabetic men with NAFLD has significantly improved both fitness and cardiometabolic health. In addition, they have shown a significant reduction in intra hepatocellular fat (IHCL), however, their liver continued to export excessive amounts of triglycerides (TGs) in very-low-density lipoprotein (VLDL). This might have been due to a failure in normalizing IHCL and restoring hepatic insulin sensitivity. Hence, a longer duration or higher-intensity exercise intervention, or an approach combined with calorie restriction might be required to achieve lower amounts of TG and VLDL exportation and to lower plasma TG and VLDL production rates [24].

4. Conclusion

In conclusion, physical exercise improves non-alcoholic fat liver disease (NAFLD), however an optimum approach is still unclear. Regardless, a regular and long-term systematic practice of exercise leads to a better general health, body weight control, and life quality improvement. Interestingly, findings of the reviewed authors are quite varied and of the low significance level. However, 90% of them have shown a positive and/or beneficial impact on the subjects, without necessarily reducing the fat content specifically of the liver though. Therefore, NAFLD and NASH require pharmacological intervention, and physical exercise is an adjunctive therapy to enhance the effect of medication. Further studies should be carried out in humans under drug therapy to assess the impact of exercise on the effect of drugs. Furthermore, more specific studies involving animals are needed in order to reach accurate guidelines for future human applications, considering that although studies based on anthropometric and histochemical measurements have not shown significant impact on the measured parameters, most of them have, indeed, shown, in practice, to varied extents, improvements in several aspects analyzed, molecular

research, both in animals and in humans, should be done seeking for more visible and measurable beneficial changes.

List of Abbreviations

NAFLD: Non-alcoholic fat liver disease; MRI: Image Resonance Magnetic; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; TG: Triglycerides; NASH: Non-alcoholic steatohepatitis; HCC: Hepatic cellular carcinoma; FDA: Food and Drug Administration; EX: exercise; CR: Caloric restriction; AMPK: AMP-activated protein kinase; FGF21: Fibroblast growth factor 21; VLDL: very-low-density lipoprotein; HR: heart rate; H. R Max: Heart rate maximum; mTORC1: mammalian target of rapamycin; TNF- α : Factor de Necrose Tumoral Alfa; IL-6: interleucina 6; AIT: aerobic interval training; HTGC: hepatic triglyceride content; IHCL: intrahepatocellular lipids.

Availability of Data and Material

All available data's and material are found in the manuscript.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Contributions

MFLF and FPS: Conceived the design, searching the literature, drafting the manuscript; FPS, IPC, MAF and WFB: searching literature, supervising and critical review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript for publication.

References

- [1] Xiao J, Bei Y, Liu J, *et al.* miR-212 downregulation contributes to the protective effect of exercise against non-alcoholic fatty liver via targeting FGF-21. *J Cell Mol Med.* 2016;20(2):204–16.
- [2] Cho J, Koh Y, Han J, *et al.* Adiponectin mediates the additive effects of combining daily exercise with caloric restriction for treatment of non-alcoholic fatty liver. *International Journal Of Obesity.* 2016;40:1760.
- [3] Singh V, Luthra S, Elajami TK, *et al.* Resolution of NASH with weight loss documented by hepatic MRI. *BMJ Case Rep,* 2015, doi:10.1136/bcr-2014-207107.
- [4] Pinto CG de S, Marega M, de Carvalho JAM, *et al.* Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):34–40.
- [5] Al-Jiffri O, Al-Sharif F, Abd El-Kader S, *et al.* Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *Afr Health Sci.* 2013;13(3):667–72.
- [6] Takahashi A, Abe K, Usami K, *et al.* Simple Resistance Exercise helps Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Sports Med.* 2015;36(10):848–52.
- [7] Kapravelou G, Martínez R, Nebot E, *et al.* The Combined Intervention with Germinated Vigna radiata and Aerobic Interval Training Protocol Is an Effective Strategy for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Other Alterations Related to the Metabolic Syndrome in Zucker Rats. *Nutrients.* 2017;9(7).
- [8] Wang B, Zeng J, Gu Q. Exercise restores bioavailability of hydrogen sulfide and promotes autophagy influx in livers of mice fed with high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(6):667–74.
- [9] Batatinha HAP, Lima EA, Teixeira AAS, *et al.* Association Between Aerobic Exercise and Rosiglitazone Avoided the NAFLD and Liver Inflammation Exacerbated in PPAR- α Knockout Mice. *J Cell Physiol.* 2017;232(5):1008–19.
- [10] Gonçalves IO, Passos E, Rocha-Rodrigues S, *et al.* Physical exercise antagonizes clinical and anatomical features characterizing Lieber-DeCarli diet-induced obesity and related metabolic disorders. *Clin Nutr.* 2015;34(2):241–7.
- [11] Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, *et al.* Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2012;26(6):931–41.
- [12] Moon HY, Song P, Choi CS, *et al.* Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease. *Journal of Endocrinology.* 2013;218(3):339–48.
- [13] Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Brown JL, *et al.* Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(2):148–56.
- [14] Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, *et al.* High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Mol Metab.* 2015;4(12):903–15.
- [15] Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, *et al.* Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *WJG.* 2014;20(15):4382.
- [16] Oh S, Tanaka K, Tsujimoto T, *et al.* Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(5):290–8.
- [17] Croci I, Byrne NM, Chachay VS, *et al.* Independent effects of diet and exercise training on fat oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. *WJH.* 2016;8(27):1137.
- [18] MacLean C, Dillon J, Babraj JA, *et al.* The effect of low volume sprint interval training in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Phys Sportsmed.* 2018;46(1):87–92.
- [19] Malin SK, Mulya A, Fealy CE, *et al.* Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology,* 2013, doi:org/10.1152/japplphysiol.00237.2013
- [20] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, *et al.* Endurance Exercise Reduces Hepatic Fat Content and Serum Fibroblast Growth

- Factor 21 Levels in Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(1):191–8.
- [21] Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, *et al.* Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15(1):96–102. e3.
- [22] Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, *et al.* Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;10.
- [23] Amann L, Ochoa-Sanchez R, Oliveira M, *et al.* Progressive resistance training prevents loss of muscle mass and strength in bile duct-ligated rats. *Liver Int*. 2019;39(4):676–83.
- [24] Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, *et al.* Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia*. 2016;59(10):2068–79.
- [25] Gaspar RC, Kuga GK, Muñoz VR, *et al.* Physical training prevent and treat hepatic lipid accumulation induced by fructose-rich diet. *Biosci j (Online)*. 2018;34(4):1041–50.
- [26] Gonçalves IO, Passos E, Diogo CV, *et al.* Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(3):298–306.
- [27] Huber Y, Pfirmann D, Gebhardt I, *et al.* Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019, doi: org/10.1111/apt.15427
- [28] Kapravelou G, Martínez R, Andrade AM, *et al.* Aerobic interval exercise improves parameters of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(12):1242–52.
- [29] Miotto PM, Horbatuk M, Proudfoot R, *et al.* α -Linolenic acid supplementation and exercise training reveal independent and additive responses on hepatic lipid accumulation in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(6):E461–70.
- [30] Motta VF, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. High-intensity interval training beneficial effects in diet-induced Obesity in mice: adipose tissue, liver structure, and pancreatic islets. *Int j morphol*. 2016;34(2):684–91.
- [31] Passos E, Pereira CD, Gonçalves IO, *et al.* Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2015;123:51–60.
- [32] Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, Bonfiglio C, *et al.* Aerobic Physical Activity and a Low Glycemic Diet Reduce the AA/EPA Ratio in Red Blood Cell Membranes of Patients with NAFLD. *Nutrients*, 2018;10(9): 1299. doi:10.3390/nu10091299
- [33] Winn NC, Jurrisen TJ, Grunewald ZI, *et al.* Estrogen receptor- α signaling maintains immunometabolic function in males and is obligatory for exercise-induced amelioration of nonalcoholic fatty liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E156–67.
- [34] Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, *et al.* Lifestyle Intervention Involving Calorie Restriction with or without Aerobic Exercise Training Improves Liver Fat in Adults with Visceral Adiposity. *J Obes*, 2014, 197216. doi: 10.1155/2014/197216
- [35] Yoshimura S, Nakashima S, Tomiga Y, *et al.* Short- and long-term effects of high-fat diet feeding and voluntary exercise on hepatic lipid metabolism in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;507(1–4):291–6.
- [36] Zhang H-J, He J, Pan L-L, *et al.* Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(8):1074–82.
- [37] Gonçalves IO, Passos I, Rocha-Rodrigues I, *et al.* Physical exercise prevents and mitigates non-alcoholic steatohepatitis-induced liver mitochondrial structural and bioenergetics impairments. *Mitochondrion*, 2014, vol:5, p:40-51. doi: org/10.1016/j.mito.2014.03.012
- [38] Frantz EDC, Medeiros RF, Giori IG, *et al.* Exercise training modulates the hepatic renin–angiotensin system in fructose-fed rats. *Experimental Physiology*. 2017;102(9):1208–20.
- [39] Tsuchida, T.; Lee, Y. A.; Fujiwara, N.; Ybanez, M.; Allen, B.; Martins, S.; Friedman, S. L. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*, 2018. 69(2), 385–395.
- [40] Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2013.
- [41] Sebastiani, G., alshaalan, R., Wong, P., Rubino, M., Salman, A., Metrakos, P., ... Ghali, P. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLOS ONE*, 2015. 10(6), e0128774.
- [42] Chu, Huikuan; Williams, Brandon; Schnabl, Bernd. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Research*, 2018. Volume 2, Issue 1, 43-51.
- [43] Younossi, Z.; Anstee, Q. M.; Marietti, M.; HARDY, T.; Henry, L.; Eslam, M.; George, J.; Bugianesi, E. Global burden of NAFLD and NASH:trends, predictions, risk factorsand prevention. *Gastroenterology & hepatology*, 2017.
- [44] Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2014.
- [45] Pugh, Christopher J. A., Victoria S. Sprung, Graham J. Kemp, Paul Richardson, Fariba Shojaee-Moradie, A. Margot Umpleby, Daniel J. Green, N. Timothy Cable, Helen Jones, e Daniel J. Cuthbertson. “Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease”. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 307, nº 9 (5 de setembro de 2014): H1298–1306.
- [46] Kullman, Emily L., Karen R. Kelly, Jacob M. Haus, Ciaran E. Fealy, Amanda R. Scelsi, Mangesh R. Pagadala, Chris A. Flask, Arthur J. McCullough, e John P. Kirwan. “Short-term aerobic exercise training improves gut peptide regulation in nonalcoholic fatty liver disease”. *Journal of Applied Physiology* 120, nº 10 (31 de março de 2016): 1159–64.
- [47] Linden, Melissa A., Justin A. Fletcher, E. Matthew Morris,

Grace M. Meers, M. Harold Laughlin, Frank W. Booth, James R. Sowers, Jamal A. Ibdah, John P. Thyfault, e R. Scott Rector. "Treating NAFLD in OLETF Rats with Vigorous-Intensity Interval Exercise Training". *Medicine and Science in Sports and Exercise* 47, n° 3 (março de 2015): 556–67.

- [48] Haczeyni, Fahrettin, Vanessa Barn, Auvro Mridha, Matthew Yeh, Emma Estevez, Mark Febbraio, Christopher Nolan, Kim Bell-Anderson, Narci Teoh, e Geoffrey Farrell. "Exercise improves adipose function and inflammation and ameliorates fatty liver disease in obese diabetic mice". *Obesity (Silver Spring)*, 1º de agosto de 2015.

