UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

RAFAEL MIRANDA LIMA

PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE HEPÁTICA EM AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL DE BELÉM – PARÁ.

BELÉM-PARÁ
2007

RAFAEL MIRANDA LIMA

PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE HEPÁTICA EM AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL DE BELÉM – PARÁ.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção de grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Msa. Olga Maria Domingues das Neves

BELÉM-PARÁ

2007

RAFAEL MIRANDA LIMA

PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE HEPÁTICA EM AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL DE BELÉM – PARÁ.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção de grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Msa. Olga Maria Domingues das Neves

BANCA EXAMINADORA:

_____

Orientador

_____

Nome/Instituição

_____

Nome/Instituição

Julgado em: _____ / _____ / _____

Conceito: _____

À maior paciente que já tive até hoje e que, seguramente,
será a maior em toda minha vida médica,
minha tia Maria do Socorro Caxiense (*in memorian*),
com a qual aprendi a nunca desistir, a nunca reclamar
da vida e sempre confiar, sorrir e lutar!

AGRADECIMENTOS

A DEUS, meu Pai amado e adorado, pela minha vida e as de todos que me cercam, pela oportunidade única de ser médico e pelo amor que a mim dedica e que farei tudo para reproduzi-lo em meus semelhantes.

A todos os pacientes e seus responsáveis que aceitaram participar do estudo, dando-nos um voto de confiança que em nenhum momento foi desrespeitado.

À minha orientadora, Profa. Msa. Olga Maria Domingues das Neves, não apenas pela magnífica orientação deste TCC, mas principalmente pelos exemplos de pessoa e de médica que me fizeram amadurecer profissionalmente e lhe ter um carinho de filho.

Ao meu amor Gilvana N. Ribeiro Costa, pela paciência, ajuda incondicional e principalmente pelo nosso amor que é capaz de superar qualquer obstáculo.

À minha família, pelo amor, carinho, refúgio e fundamental apoio que não me deixaram abater perante as dificuldades enfrentadas.

À minha amada Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, da qual herdo tradição, respeito, competência e, especialmente, valorosos amigos, os quais foram igualmente importantes na realização deste trabalho.

À Dra. Zilvana Pinheiro de Macêdo, médica do Ambulatório de Hepatotologia Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pelas suas explicações que incentivaram a busca por mais conhecimentos.

Ao Dr. José Emílio Campos Magno, médico do setor de imagem da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pelo incentivo e apoio dado ao projeto.

À Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pelo caloroso abrigo e fundamental apoio ao ensino e pesquisa, sem o qual este trabalho não seria possível.

"*As pessoas influenciam-nos, as vozes comovem-nos,*

os livros convencem-nos, os feitos entusiasmam-nos."

(John Henry Newman)

RESUMO

Introdução: A obesidade é um problema de saúde pública mundial, inclusive afetando a faixa etária pediátrica, acarretando entre outras complicações a doença gordurosa não-alcoólica do fígado. **Objetivos:** Identificar a prevalência de esteatose hepática evidenciada pela ultrassonografia (USG) abdominal em crianças e adolescentes com excesso de peso, e relacionar o diagnóstico à resistência à insulina, aos níveis de ALT, AST, ao índice AST/ALT e à prevalência de dislipidemia. **Casuística e Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 101 pacientes de 2 a 15 anos de idade, com excesso de peso, em Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de abril de 2006 a abril de 2007, analisando-se idade, sexo, início do excesso de peso, peso, altura, índice AST/ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e USG de abdome superior. **Resultados:** A USG abdominal evidenciou prevalência de esteatose hepática em 53,5% dos pacientes, sendo que 25,9% destes iniciaram o excesso de peso entre 1 a 3 anos de idade, não sendo essa associação estatisticamente significante. Observou-se, nesta população de estudo, que 55,6% eram do sexo masculino, 38,9% estavam na faixa etária de 9 a 11 anos, 75,9% eram obesos, 55,6% cursaram com triglicerídeos normais, 79,6% com colesterol total normal, 77,8% com LDL-C normal , 55,6% com HDL-C normal, 64,8% com AST normal, 72,2% com ALT normal, HOMA-IR alterado em 51,9%, presença de dislipidemia em 77,8%, sendo todas as correlações estatisticamente significantes. Comparando-se o grupo de pacientes sem esteatose hepática com o grupo que apresentou a doença, todas as alterações dos parâmetros avaliados e a presença de dislipidemia foram mais freqüentes no último grupo, sendo a associação estatisticamente significante. **Conclusão:** A prevalência de esteatose hepática identificada à USG abdominal foi de 53,5%, estando relacionada à resistência insulínica em 51,9% dos casos e à dislipidemia em 77,8%, ambos com significância estatística; os níveis de AST e ALT foram normais nos pacientes com esteatose hepática, porém este grupo apresentou mais alterações nas aminotransferases que o grupo de pacientes sem esteatose hepática. O índice AST/ALT médio dos pacientes com esteatose hepática foi de 1,36±0,45. O presente estudo chama atenção para a busca ativa de esteatose hepática em crianças e adolescentes que apresentem excesso de peso.

Palavras-chaves: Obesidade infantil; esteatose hepática; ultrassonografia abdominal.

ABSTRACT

Introduction: The obesity is a global health problem, also affecting the pediatric patients, causing complications as non alcoholic fatty liver disease. **Objectives:** To identify the prevalence of liver steatose identified by the abdominal ultrasound (US) in children and adolescents with weight excess, relating the diagnosis of steatose to the insulin resistance, levels of ALT, AST, AST/ALT ratio and prevalence of hiperlipidemia. **Casuistry and Methods:** It was carried through a transversal description-analytical study with 101 patients of 2-15 years old, with excess of weight, in the Clinic of Pediatric Obesity of the Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, in the period from April/2006 to April/2007, analyzing age, sex, beginning of the weight excess, weight, height, AST/ALT ratio, triglycerides, total cholesterol, LDL-C, HDL-C and US of abdomen; the results have been submitted to the analysis statistics. **Results:** The abdominal US evidenced liver steatose in 54 patients, amongst these, 55.6% was of the masculine sex (p=0,0021), 38.9% were in the age band of 9 to 11 years (p=0,000256), 25.9% had initiated weight excess between 1 and 3 years old, 75.9% were obese (p=0,0346), 55.6% had normal triglicerídeos (p=0,584), 79.6% with normal total cholesterol (p=0,0035), 77.8% with normal LDL-C (p=0,0381), 55.6% with normal HDL-C (p=0,0472), 64.8% with normal AST (p=0,0237), 72.2% with normal ALT (p=0,0127), HOMA-IR altered in 51.9% (p=0,0062), presence of hiperlipidemia in 77.8% (p=0,0389). Comparing the group of patients without liver steatose with the group that presented the illness, all the alterations of the evaluated parameters and the presence of dislipidemia had been more frequent in the last group ($p<0,05$). **Conclusion:** The hepática prevalence of esteatose identified to the abdominal USG was of 53.5%, being related to the insulin resistance in 51.9% of the cases and hiperlipidemia in 77.8%, both statically significant; the levels of AST and ALT had been normal in patients with steatose, however this group presented more alterations in aminotransferases than the group of patients without the illness. The AST/ALT ratio in patients with liver steatose was 1,36±0,45. The present research calls attention to active searches for liver steatose in children that have excess of weight.

Key-Words: Infantile Obesity; liver steatose; abdominal ultrasound.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
1.1 OBJETIVOS 16
1.1.1 Objetivo geral 16
1.1.2 Objetivos específicos 17
2. REVISÃO DA LITERATURA 18
2.1 OBESIDADE 18
2.1.1 Epidemiologia 18
2.1.2 Etiologia 20
2.1.3 Fisiopatologia 21
2.1.4 Diagnóstico 24
2.1.5 Tratamento 26
2.1.6 Complicações 28
2.2 DOENÇA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA DO FÍGADO 31
2.2.1 Considerações gerais 31
2.2.2 Epidemiologia 32
2.2.3 Fisiopatologia 34
2.2.4 Manifestações clínicas e história natural da doença 38
2.2.5 Diagnóstico 39
2.2.5.1 Exames laboratoriais 39
2.2.5.2 Exames de imagem 41
2.2.5.3 Biópsia hepática e histopatologia 42
2.2.6 Tratamento 45
2.2.6.1 Perda de peso corporal 46
2.2.6.2 Agentes citoprotetores e antioxidantes 47
2.2.6.3 Outras terapias 49
2.2.6.4 Transplante hepático 49
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 51
3.1 TIPO DE ESTUDO 51
3.2 LOCAL DA PESQUISA 51
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO 51
3.4 TAMANHO AMOSTRAL 51
3.5 PERÍODO DA PESQUISA 51

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... 51
3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... 52
3.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS..... 52
3.8.1 Variáveis biológicas..... 52
3.8.2 Variáveis antropométricas..... 52
3.8.3 Variáveis laboratoriais..... 53
3.8.4 Variáveis ultrassonográficas para o fígado..... 53
3.9 PROCEDIMENTOS..... 54
3.9.1 Procedimentos gerais..... 54
3.9.2 Procedimentos antropométricos..... 54
3.9.3 Procedimentos ultrassonográficos..... 55
3.9.4 Procedimentos laboratoriais..... 55
3.9.5 Procedimentos estatísticos..... 56
3.9.6 Procedimentos éticos..... 56
4. RESULTADOS..... 57
5. DISCUSSÃO..... 71
6. CONCLUSÃO..... 78
REFERÊNCIAS..... 79
APÊNDICES..... 85
ANEXOS..... 87

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes segundo estado nutricional..... 57

FIGURA 2 – Distribuição dos pacientes segundo sexo..... 58

FIGURA 3 – Distribuição dos pacientes com excesso de peso segundo faixa etária..... 58

FIGURA 4 – Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico encontrado à ultrassonografia (USG) abdominal..... 60

FIGURA 5 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo estado nutricional..... 60

FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo sexo..... 61

FIGURA 7 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo faixa etária..... 62

FIGURA 8 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática e sem diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR..... 67

FIGURA 9 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e esteatose à USG abdominal segundo aminotransferases (AST e ALT)..... 68

FIGURA 10 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e dos pacientes sem esteatose à USG abdominal segundo triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e HDL-C..... 69

FIGURA 11 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e sem esteatose à USG abdominal segundo a presença de dislipidemia..... 70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes segundo idade de início do excesso de peso..... 59

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico encontrado à ultrassonografia (USG) abdominal..... 59

TABELA 3 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo idade de início do excesso de peso..... 63

TABELA 4 – Caracterização (média e desvio padrão) da glicemia, insulina, HOMA-IR, AST, ALT, AST/ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e HDL-C em pacientes sem diagnóstico de esteatose à USG abdominal e em pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal..... 64

TABELA 5 – Distribuição dos pacientes sem diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e presença de dislipidemia..... 65

TABELA 6 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e presença de dislipidemia..... 66

LISTA DE ABREVIATURAS

AGRP.....	Proteína relacionada ao gene Agouti
ALT.....	Alaninoaminotransferase
α-MSH.....	Hormônio melanócito estimulante alfa
AOI.....	Ambulatório de Obesidade Infantil
Apo B100.....	Apoliproteína B100
AST.....	Aspartatoaminotransferase
CART.....	Transcrito regulado por cocaína e anfetamina
CI.....	Intervalo de confiança
CRH.....	Hormônio liberador de corticotrofina
CT.....	Colesterol total
DCT.....	Dobra cutânea do tríceps
DEXA.....	Absorptiômetro de dupla energia de raio X
EUA.....	Estados Unidos da América
FA.....	Fosfatase alcalina
FSCMPA.....	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
GGT.....	Gamaglutamiltransferase
GLUT 4.....	Proteína transportadora de glicose tipo 4
HDL.....	High density lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR.....	Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity (Modelo de Avaliação da Homeostase da Sensibilidade à Insulina)
IL.....	Interleucina
IMC.....	Índice de massa corporal
ÍNDICE AST/ALT...	Índice aspartatoaminotransferase/alaninoaminotransferase
IRS-1.....	Substrato 1 do receptor de insulina
LDL.....	Low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)
MCH.....	Hormônio concentrador de melanina
MDA.....	Malonildialdeído
MTTP.....	Proteína microssomal carreadora de triglicerídeos
NAFLD.....	Nonalcoholic fatty liver disease (Doença gordurosa não-alcoólica do fígado)
NASH.....	Nonalcoholic steatohepatitis (Esteatohepatite não-alcoólica)
NCHS.....	National Center Health Statistics (Centro Nacional de Estatísticas em Saúde)

NPY.....	Neuropeptídeo y
OR.....	Odds ratio
P/E.....	Índice peso para estatura
POMC.....	Pró-ópiomelanocortina
PPAR α.....	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (do inglês "Peroxisome Proliferator Activated Receptor")
RNM.....	Ressonância nuclear magnética
TC.....	Tomografia computadorizada
TG.....	Triglicerídeos
TNF-α.....	Fator de necrose tumoral alfa
TRH.....	Hormônio liberador de tireotrofina
UCP.....	Uncoupling proteins (Proteínas desacopladas)
UDCA.....	Ácido Ursodesoxicólico
USG.....	Ultrassonografia
VLDL.....	Very low density lipoprotein (Lipoproteína de muito baixa densidade)

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, mais de 1 bilhão de adultos encontram-se acima do peso ideal e, pelo menos, 300 milhões deles são clinicamente obesos (WHO, 2003). A Organização Mundial de Saúde estimou, no Relatório Mundial de Saúde de 2002 (WHO, 2002), que mais de 2,5 milhões de mortes por ano, no mundo, estariam relacionadas ao peso; na Europa, seriam 200 mil por ano e 300 mil somente nos Estados Unidos da América (EUA).

Prevalente tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, a obesidade vem afetando cada vez mais crianças, refletindo mudanças no modelo de comportamento das sociedades, as quais incluem diminuição da atividade física, consumo exacerbado de gorduras e de alimentos de densidade energética alta (DEITEL, 2003).

Considerada um problema global, a obesidade infantil se expande crescente e rapidamente no mundo em desenvolvimento. Na Tailândia, a prevalência de obesidade em crianças de 5 a 12 anos de idade aumentou de 12,2% para 15 a 16% em apenas 2 anos (WHO,2003). O Brasil está entre os quatro países, juntamente com a Dinamarca, Itália e Bahrein, que apresentam um rápido crescimento da prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes ao serem avaliados pelo índice de massa corporal (IMC), mesmo em populações mais carentes (DIETZ, 1998).

As repercussões da obesidade infantil podem ser vistas a curto e a longo prazo. Em pouco tempo, é possível notar o aparecimento de desordens ortopédicas, distúrbios respiratórios, diabetes tipo 2, dislipidemias, esteatose, além de distúrbios psicossociais. A longo prazo manifestam-se doenças coronarianas e neoplasias (BALABAN, SILVA, 2004; MELLO, LUFT, MEYER, 2004b).

Nos últimos 20 anos, foi descrita uma entidade conhecida como esteatohepatite não-alcoólica (Nonalcoholic Steatohepatitis - NASH), inicialmente observada em adultos,

entretanto já é encontrada em crianças e adolescentes obesos, com opções de tratamento ainda limitadas, sendo a melhor alternativa a perda de peso gradual (BALABAN, SILVA, 2004).

A incidência de doença gordurosa não-alcoólica do fígado (Nonalcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) vem crescendo entre os pacientes pediátricos. Aproximadamente 6% dos adolescentes com elevação de enzimas hepáticas são obesos ou têm sobrepeso e estima-se que mais de 1 a 2% dos adolescentes tenham NAFLD. Os achados histológicos em crianças e adolescentes incluem a cirrose (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Considerando a obesidade infantil um agravo cada vez mais freqüente no Brasil e a esteatose hepática uma das complicações do excesso de peso com potencial para o desenvolvimento de esteatohepatite não-alcoólica e cirrose, torna-se importante a realização de um estudo envolvendo pacientes atendidos no Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia, objetivando identificar a prevalência de esteatose hepática evidenciada pela ultrassonografia abdominal em crianças e adolescentes com excesso de peso, neste ambulatório, no período de abril de 2004 a abril de 2007, possibilitando maior informação sobre o agravo nesta população, bem como a idealização e implementação de estratégias com o objetivo de otimizar o diagnóstico, o tratamento e seguimento destes pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar a prevalência de esteatose hepática evidenciada pela ultrassonografia abdominal em crianças e adolescentes com excesso de peso, em Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de abril de 2006 a abril de 2007.

1.1.2 Objetivos específicos

- Relacionar o diagnóstico de esteatose hepática à resistência à insulina.

- Correlacionar o diagnóstico de esteatose hepática aos níveis de alaninoaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST) e índice AST/ALT.

- Correlacionar o diagnóstico de esteatose hepática à prevalência de dislipidemia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OBESIDADE

2.1.1 Epidemiologia

Atualmente, mais de 1 bilhão de adultos encontram-se acima do peso ideal e, pelo menos, 300 milhões deles são clinicamente obesos (WHO, 2003a). A Organização Mundial de Saúde estimou, no Relatório Mundial de Saúde de 2002 (WHO, 2002), que mais de 2,5 milhões de mortes por ano, no mundo, estariam relacionadas ao peso; na Europa, seriam 200 mil por ano e 300 mil somente nos Estados Unidos da América (EUA).

Prevalente tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, a obesidade vem afetando cada vez mais crianças, refletindo mudanças no modelo de comportamento das sociedades, as quais incluem diminuição da atividade física, consumo exacerbado de gorduras e de alimentos de densidade energética alta (DEITEL, 2003).

A obesidade infantil já é epidêmica em algumas áreas e vem crescendo em outras. Estimam-se que 17,6 milhões de crianças menores de 5 anos estejam com sobrepeso no mundo. Nos EUA, desde 1980, o número de crianças com sobrepeso dobrou e o número de adolescentes com sobrepeso triplicou. A prevalência de obesidade infantil, na faixa etária de 6 a 11 anos, mais que dobrou desde os anos 60. Entre os jovens de 12 a 17 anos, a prevalência de obesidade cresceu de 5% para 13% em meninos e de 5% para 9% em meninas entre 1966-70 e 1988-91 nos EUA (WHO, 2003a).

O Brasil está entre os quatro países, juntamente com a Dinamarca, Itália e Bahrain, que apresentam um rápido crescimento da prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes ao serem avaliados pelo índice de massa corporal (IMC), mesmo em populações mais carentes (DIETZ, 1998).

No Brasil, mudanças marcantes nos hábitos de lazer e alimentação vêm ocorrendo, ocasionando aumento da proporção de adultos obesos, fato evidenciado em análises comparadas dos inquéritos nacionais de 1974 e 1989, as quais revelam um crescimento de 75% e 60% na proporção de homens e mulheres obesos, respectivamente (BRASIL, 1991).

Em 1989, havia aproximadamente 1 milhão de crianças obesas, sendo a prevalência no sexo feminino pouco maior que a no masculino (5% e 4,8%, respectivamente). As prevalências de obesidade foram maiores nas regiões Sul (7,2%) e Sudeste (7,2%), sendo mais que o dobro da encontrada na região Nordeste (2,5%), enquanto as regiões Centro-Oeste e Norte ficaram em situação intermediária. Entre as crianças de família de maior renda, a proporção de obesos era em torno de 8%, comparada com 2,5% nas pertencentes às famílias de menor renda. Analisando-se a distribuição etária, a obesidade foi preponderante nos dois primeiros anos de vida, evidenciando a importância do aleitamento materno e da adequada introdução da alimentação de transição (BRASIL, 1991).

Com base em dados coletados por três inquéritos domiciliares, realizados na cidade de São Paulo em 1974/75, 1984/85 e 1995/96, Monteiro e Conde (2000), em estudo realizado com crianças de 0 a 59 meses de idade, adotando-se o índice peso/estatura (P/E) e escore Z, evidenciaram a queda da desnutrição e crescimento da obesidade infantil. No período de 1974/75, a prevalência de desnutrição era de 5,5%, caindo para 1,7% em 1984/85 e 0,6% em 1995/96, enquanto a prevalência de obesidade aumentou de 3,2% em 1974/75 para 4,0% em 1984/85 e teve sensível queda para 3,8% em 1995/96.

Em Salvador, Leão et al (2003), estudando 387 crianças de escolas públicas e privadas, na faixa etária de 5 a 10 anos, através do índice de massa corporal (IMC), observou maior prevalência de obesidade em escolas particulares (30,0%) do que em escolas públicas (8,0%) ($p < 0,001$), apontando para a associação direta entre obesidade e nível sócio-econômico. Para estes autores, os motivos de uma maior prevalência de obesidade em crianças de famílias de nível sócio-econômico mais alto poderiam estar relacionados ao fácil acesso ao consumo de alimentos ricos em calorias vazias ou por redução da atividade física.

Através do International Obesity Task Force (IOTF), Anjos et al (2003) estudaram 3.387 crianças menores de 10 anos de idade no Rio de Janeiro, encontrando prevalência de obesidade de 5%.

Balaban e Silva (2003), utilizando o IMC, analisaram 762 crianças e adolescentes de Recife. Entre a população de estudo de alta renda, a prevalência de sobrepeso foi de 34,3% e a de obesidade de 15,1%, enquanto na de baixa renda, a prevalência de sobrepeso foi de 8,7% e a de obesidade 4,4%.

Estudando 7.260 crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste, através do IMC, Abrantes et al (2002) encontraram prevalência de obesidade de 10,3% no sexo feminino e 9,2% no sexo masculino. Além disso, a prevalência de obesidade foi menor no Nordeste, com significância estatística entre crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos, ocorrendo o mesmo com a prevalência de sobrepeso entre os adolescentes.

Em estudo realizado na cidade de Belém-PA com escolares de 72 a 113 meses (6 a 9,4 anos), foi encontrada prevalência de 7,4% de excesso de peso, sendo 4,4% referente à obesidade e 3,0% ao sobrepeso (NEVES et al, 2006).

2.1.2 Etiologia

A obesidade é um distúrbio alimentar crônico que envolve fatores sociais, comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos. Essa patologia caracteriza-se pelo excesso de gordura corporal, resultante de uma desordem do equilíbrio energético, que pode ser originado, principalmente, pelo excesso de consumo de calorias e/ou inatividade física (WHO, 2000; DHHS, 2001).

Pode ser classificada em endógena, representada por fatores genéticos e endócrinos, o que corresponde a cerca de 2 a 5% dos casos de obesidade, e em exógena ou simples, compreendida por fatores ambientais e nutricionais, variando de 95 a 98% dos casos (DEVINCENZI et al, 2003; BALABAN, SILVA, 2004).

As causas endócrinas de obesidade endógena envolvem doenças como hipotireoidismo e síndrome de Cushing, e as genéticas são representadas por síndromes que apresentam obesidade como sinal (Prader-Willi, Bardet-Biedl) e tumores (craniofaringiomas) (ESCRIVÃO et al, 2000).

Os fatores genéticos expressam um papel de caráter determinante na suscetibilidade do indivíduo para o ganho de peso, no entanto, são os fatores ambientais e o estilo de vida que favorecem o aparecimento da obesidade (BRAY, POPKING, 1998; DHHS, 2001; WHO, 2004).

Pesquisadores associam as proporções epidêmicas da obesidade a mudanças no estilo de vida e aos hábitos alimentares, ou seja, ao aumento do consumo de alimentos ricos em açúcares simples, gordura saturada e colesterol, com alta densidade energética, aos *fast food*, ao aumento das porções dos alimentos ofertados, ao uso freqüente de alimentos industrializados, ao sedentarismo, à mídia e ao contexto familiar (ESCRIVÃO et al, 2000; OLIVEIRA, FISBERG, 2003; MELLO et al, 2004;).

2.1.3 Fisiopatologia

O tecido adiposo é um dos tecidos metabolicamente mais ativos do organismo humano. Seus componentes lipídicos são renovados através da formação de ácidos graxos a partir de hidratos de carbono, fenômeno esse chamado lipogênese, bem como através da lipólise, a qual consiste na hidrólise das gorduras armazenadas, liberando-as para que sejam utilizadas como fonte de energia (COPPINI, WAITZBERG, 2004).

A hiperalimentação gera excesso de energia, armazenado sobre a forma de triglicerídeos no interior dos adipócitos, levando à hipertrofia destes, até atingir o limite de armazenamento. Após este limite , novas células gordurosas são enviadas dos pré-adipócitos para atender às necessidades do armazenamento de excesso de gordura, provocando, assim, hiperplasia do tecido. O aumento do peso corporal acontece, então, mais pela hiperplasia do que pela hipertrofia dos adipócitos (JENSEN, 2005).

Existem duas correntes que tentam explicar os processos desencadeantes da obesidade: uma voltada para a regulação do balanço energético e outra, mais recente, voltada para a biologia molecular, na qual genes específicos são estudados por serem fatores determinantes do balanço. Alguns genes foram identificados como causadores de obesidade em humanos, sendo que na maioria das vezes, esse distúrbio surge da interação de múltiplos genes e não na atuação de um único gene energético (WARDEN, WANDER, 1997; BALABAN, SILVA, 2004).

O comportamento alimentar é uma complexa rede de processos interligados entre si, havendo informações sensoriais geradas pela visão, audição e odor, que interagem com neurotransmissores, neuromoduladores, vias e receptores do sistema nervoso central, principalmente o hipotálamo. Essa rede é responsável por determinar o início e o término das refeições, com fatores orexígenos e anorexígenos (ESCRIVÃO et al, 2003).

Dentre os fatores orexígenos, destacam-se o nível plasmático baixo de glicose, o cortisol, a grelina, a distensão gastrointestinal, a ação dos nutrientes e diversos hormônios como a insulina, a colecistocinina, o peptídeo YY_{3-36}, hormônio concentrador de melanina (MCH), orexinas A e B e a proteína relacionada ao gene Agouti (AGRP) (BALABAN, SILVA, 2004).

Descoberta em 1999, a grelina, produzida no estômago e identificada no sangue do cordão umbilical, é um agente responsável pela regulação do balanço energético positivo,

havendo um aumento de sua secreção nos períodos de jejum e redução, durante a alimentação (BALABAN, SILVA, 2004).

O neuropeptídeo Y (NPY) é o principal peptídeo orexígeno, liberado pelos neurônios do núcleo arqueado. Em situações de jejum, perda ponderal ou hipoglicemia sua secreção é aumentada, porém na presença da leptina sua secreção é inibida. Experimentos com ratos comprovam que administrações contínuas ou consecutivas de injeções de NPY levam rapidamente a um quadro de obesidade (ESCRIVÃO et al, 2003; BALABAN, SILVA, 2004).

Os fatores anorexígenos são estimulados pelo aumento dos sinais de adiposidade no sistema nervoso central. Entre eles destacam-se: leptina, serotonina, hormônio melanócito estimulante alfa (α-MSH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio liberador de tireotrofina (TRH), transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) e interleucina – 1b (IL-1b) (ESCRIVÃO et al, 2003).

A descoberta da leptina, uma proteína secretada pelo tecido adiposo, trouxe a esperança de que o problema da regulação do peso corporal seria resolvido, uma vez que essa proteína apresenta potentes ações, no sistema nervoso central, relacionadas à ingestão alimentar, bem como diversos efeitos fisiológicos periféricos (JENSEN, 2005).

A leptina é secretada em período diurno, provavelmente regulada pelas ações da insulina e da glicose sobre os adipócitos. Sua secreção pode ser aumentada em 30 a 40% com rápidos períodos de hiperalimentação, e reduzida à metade em resposta a períodos de restrição alimentar que não resultem em alterações significativas nessa composição (JENSEN, 2005).

Secretada proporcionalmente ao conteúdo de gordura corporal, a leptina age no hipotálamo ativando vias efetoras catabólicas, constituídas pelo CART e pró-opiomelanocortina (POMC), as quais aumentam a liberação do hormônio melanócio estimulante (α-MSH), resultando em efeito anorexígeno. Além disso, as vias efetoras

anabólicas neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao gene agouti (AGRP) são inibidas pela leptina, diminuindo, assim, a ingestão alimentar (ESCRIVÃO et al, 2003).

No entanto, a deficiência de leptina não é causa comum de obesidade humana, pois diversas publicações demonstram que indivíduos com aumento de gordura corporal apresentam altas concentrações plasmáticas de leptina. Desta forma, a possibilidade da obesidade ser um estado de resistência à leptina, antes de ser uma condição de deficiência, é apontada em estudos. A descoberta da leptina foi fundamental para o avanço no entendimento da biologia da obesidade, todavia, defeitos na secreção de leptina ou defeitos hereditários em sua ação não parecem ser a causa nem mesmo de uma mínima fração dos casos de obesidade humana (JENSEN, 2005).

A regularização do padrão diário de refeições é realizado pelo sincronismo das secreções de leptina, grelina e NPY, pois desordens progressivas nesse mecanismo acarretariam um balanço energético positivo, que por sua vez levaria a um ganho de peso excessivo e a obesidade (KABRA et al, 2003).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de obesidade pode ser firmado através de métodos antropométricos, os quais são fáceis de manusear, não causam danos e são de baixo custo, sendo, portanto, ideais para a prática clínica. Assim, o peso e a estatura são comumente utilizados, podendo também ser empregadas pregas cutâneas e algumas circunferências (ESCRIVÃO et al, 2000).

Aferindo-se os valores do peso e da estatura, calcula-se o índice peso para estatura (P/E), o qual é a relação entre o peso encontrado e o peso ideal no percentil 50 (p50) para a estatura encontrada, multiplicada por 100 e expresso em porcentagem. O padrão de referência largamente usado é o National Center Health Statistics (NCHS) (ESCRIVÃO et al, 2000).

O P/E é muito utilizado na infância, considerando-se sobrepeso valores acima de 110% e menores que 120% e obesidade quando o P/E for igual ou superior a 120% (ESCRIVÃO et al, 2000).

Em adolescentes, o cálculo do índice de massa corporal (IMC), o qual é a relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metro, está mais indicado, devendo-se comparar o resultado com tabelas de percentis, segundo sexo e idade. Desta forma, valores de IMC acima do percentil 85 (p85) e abaixo do percentil 95 (p95) são indicativos de sobrepeso, enquanto aqueles a partir do p95 são indicativos de obesidade (MUST et al, 1991).

Muitos estudos clínicos e epidemiológicos se baseiam no IMC e na medida da dobra cutânea do tríceps (DCT), utilizando os p85 e p95 do IMC e da DCT para detectar sobrepeso e obesidade, respectivamente (MUST et al, 1991; MELLO et al, 2004a). A utilização do IMC por idade foi recomendado no International Obesity Task Force para descrever a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes em todo mundo, bem como analisar as tendências seculares por acompanhar a evolução de sobrepeso e obesidade desde a infância até a idade adulta, permitindo uma avaliação da tendência de seus valores; pela facilidade e rapidez de mensurar peso e altura; pela baixa requisição de equipamentos; pela tendência das crianças em manterem o mesmo IMC à medida que crescem; pela alta correlação com medidas de densidade corporal em crianças e adolescentes (BELLIZZI, DIETZ, 1999).

Segundo Leão et al (2003), o IMC por idade tem se mostrado um índice confiável para identificação de obesidade infantil em nível populacional.

Recentemente, Cole et al (2000) publicaram nova tabela de IMC com padrões mundiais para sobrepeso e obesidade, aplicadas em crianças desde os 2 anos até adolescente de 18 anos de idade. Giugliano, Melo (2004), ao estudar 528 escolares de 6 a 10 anos através do IMC Cole, verificaram que este mostrou-se adequado para o diagnóstico de sobrepeso e obesidade na faixa etária estudada, apresentando boa concordância com a adiposidade.

Os métodos laboratoriais permitem um diagnóstico mais preciso da obesidade, pois avaliam a composição corporal, o que é uma vantagem em relação aos métodos antropométricos cujo grande problema é pressupor que qualquer aumento de peso acima do peso corpóreo padrão representa aumento de gordura (ESCRIVÃO et al, 2000; MELLO et al, 2004).

A avaliação laboratorial pode ser realizada através de impedância bioelétrica, o infra-vermelho e o absorptiômetro de dupla energia de raio X (DEXA), o qual é um método fidedigno para avaliação da composição corporal, pouco invasivo, que consiste na dupla emissão de raio X, com dose baixa de radiação, e fornece a porcentagem de massa magra e massa gorda e sua distribuição corporal. Adolescentes do sexo feminino com ciclos menstruais regulares e do sexo masculino devem ter, respectivamente, cerca de 26% e 15% de massa gorda (ESCRIVÃO et al, 2000).

2.1.5 Tratamento

A obesidade consiste em um distúrbio do metabolismo energético , sendo uma doença crônica, complexa e de etiologia multifatorial. O seu desenvolvimento, na maioria das vezes, ocorre pela associação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais (ESCRIVÃO et al, 2003). Conseqüentemente, é de suma importância e ideal uma abordagem multidisciplinar para o seu tratamento, com uma equipe de atendimento formada por pediatra, nutricionista, psicólogo e educador físico (VALVERDE et al, 1998).

Os pilares fundamentais no tratamento da obesidade são modificações de comportamento e atividade física. O objetivo a ser alcançado na criança e no adolescente é conseguir manter o peso adequado para a estatura e, simultaneamente, manter o crescimento e desenvolvimento normais. Faz-se necessária a eliminação de hábitos alimentares inadequados, os falsos conceitos que relacionam crianças obesas com símbolo de cuidado materno, beleza e saúde, desmame precoce, aleitamento artificial e superproteção familiar que limita a atividade física da criança (COUTINHO, 1998).

O tratamento deve ser iniciado precocemente, porque quanto mais idade tiver a criança e maior for o excesso de peso, mais complicada será a reversão do quadro, devido aos hábitos alimentares incorporados e às alterações metabólicas instaladas (MELLO et al, 2004).

O primeiro contato da equipe multiprofissional com o paciente deve ser feito pelo pediatra, ao qual caberá realizar a anamnese, enfatizando a idade de início da obesidade, sua evolução e a identificação de possíveis fatores desencadeantes. Também devem ser investigados os antecedentes familiares de obesidade e suas complicações como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes. O nível de atividade física desenvolvido pela criança ou adolescente deve ser averiguado, bem como a presença de distúrbios de comportamento, de escolaridade e da dinâmica familiar (ESCRIVÃO et al, 2003).

Ao realizar todo o exame físico do paciente, o pediatra deve estar atento à monitorização da pressão arterial e à detecção de possíveis complicações como problemas ortopédicos, posturais, dermatológicos e respiratórios (ESCRIVÃO et al, 2003; MELLO et al, 2004).

Os exames complementares solicitados pelo médico devem incluir a dosagem sérica de triglicerídeos, de colesterol total e suas frações e, se possível, avaliação laboratorial da composição corporal. Quando o perfil lipídico é normal, deve-se solicitar o exame novamente em um ano, entretanto, se houver alterações, procede-se às orientações nutricionais e repete o exame em três meses. Em casos de obesidade grave, pode-se detectar hiperinsulinismo através da dosagem sérica de insulina basal e da glicemia de jejum (insulina/glicemia $\geq$ 0,5) (ESCRIVÃO et al, 2003).

O nutricionista deve realizar a anamnese alimentar e, após a análise profissional, deve entregar ao paciente uma orientação para redução gradativa da quantidade alimentar ingerida, não repetição das porções dos alimentos, mastigação adequada, não se alimentar assistindo à

televisão e respeitar os horários das refeições (VITOLO, VALVERDE, 1995; VITOLO, CAMPOS, 1998).

Para as crianças que ainda não iniciaram o estirão de crescimento, o objetivo do tratamento é a normalização do P/E, a qual pode ser alcançada somente com a manutenção do peso e o crescimento (ESCRIVÃO et al, 2003).

As orientações alimentares rígidas são contra-indicadas, uma vez que podem ocasionar perda de tecido muscular e retardo da velocidade de crescimento. A terapia medicamentosa não deve ser usada no tratamento da obesidade infantil, em virtude dos efeitos colaterais das drogas e o risco de dependência química ou psicológica (MELLO et al, 2004).

Respeitando-se as limitações de cada paciente, a atividade física deve sempre ser indicada. Geralmente, exercícios aeróbicos regulares são orientados visando aumento do gasto energético e mudança no estilo de vida (GIULIANO, MELO, 2004)

O psicólogo também desempenha papel fundamental na equipe, fortalecendo e mobilizando o paciente para suportar o tratamento, o qual é, geralmente, lento e demorado (ESCRIVÃO et al, 2003; MELLO et al, 2004).

2.1.6 Complicações

A obesidade influi de forma importante para o surgimento de doenças crônicas produzindo condições debilitantes que podem afetar a qualidade de vida como osteoartrite, dificuldades respiratórias, doenças de pele e infertilidade ou até mesmo condições graves, como doença coronariana, diabetes tipo 2 e neoplasias malignas, resultando a uma maior taxa de mortalidade (DHHS, 2001; WHO, 2004; MELLO et al, 2004).

As morbidades associadas à obesidade e ao sobrepeso são mais encontradas em adultos, entretanto crianças e adolescentes obesos já apresentam maior predisposição para algumas doenças (MUST, 1996; WHO, 1997; DHHS, 2001). Pesquisas estimam que o excesso de peso em adolescentes determinaria 70% de chances destes de se tornarem adultos obesos (DHHS, 2001).

As repercussões da obesidade infantil podem ser vistas a curto e a longo prazo (BALABAN e SILVA, 2004). Em pouco tempo, é possível notar o aparecimento de desordens ortopédicas, de distúrbios respiratórios, de diabetes tipo 2, dislipidemias, além de distúrbios psicossociais e a longo prazo manifestam-se doenças coronarianas e neoplasias (BALABAN, SILVA, 2004; MELLO et al, 2004).

A hiperinsulinemia, encontrada na obesidade, está intimamente relacionada com a taxa de gordura corporal. A resistência à insulina decorre do encontro de hiperinsulinemia basal com a glicemia normal ou aumentada (ESCRIVÃO et al, 2003; MELLO et al, 2004).

As dislipidemias proporcionam um maior risco para o desenvolvimento de aterosclerose, devido aos níveis aumentados de colesterol total e LDL-colesterol, bem como aos baixos níveis de HDL-colesterol, o qual desempenha função antiaterogênica. A doença aterosclerótica pode ter início na infância e a sua forma de evolução é influenciada por dislipidemias (ESCRIVÃO et al, 2003).

A hipertensão arterial está claramente associada a um acúmulo de gordura na região do tronco e é considerada uma das principais conseqüências da obesidade em crianças e adolescentes, implicando no surgimento precoce de complicações cérebro-vasculares e cardiovasculares futuras (BELLIZI, DIETZ, 1999).

O excesso de peso ocasiona maior predisposição à complicações ortopédicas como artroses, osteoartrite, genu valgum e epifisiólise do fêmur. É comum na obesidade o

aparecimento de estrias, micoses, dermatites, piodermites e a acantose nigricans, a qual determina escurecimento da pele nas axilas e no pescoço (ESCRIVÃO et al, 2003; MELLO et al, 2004).

Durante a obesidade, a função pulmonar também pode ser comprometida, com o aparecimento de hipóxia, infecções, asma e síndrome de Pickwicky ou Pickwik, diagnosticada por hipoventilação, sonolência diurna e apnéia do sono (ESCRIVÃO et al, 2003; MELLO et al, 2004).

Estudos revelam que a obesidade pode estar associada ao aparecimento de câncer de endométrio, mama, vesícula biliar, cólon, reto e próstata, além de provocar complicações gastrointestinais, como litíase biliar, esteatose hepática e esteatohepatite (MELLO et al, 2004).

Depressão, distúrbios alimentares, baixa auto-estima, afastamento das atividades sociais, fazem com que os indivíduos obesos sejam estigmatizados e sofram discriminação social (DHHS, 2001; MELLO et al, 2004).

O diabetes mellitus tipo 2, doença crônica que antes era predominante em adultos, agora está tornando-se presente em adolescentes (LEÃO et al, 2003).

O ganho de peso excessivo em crianças obesas é acompanhado por um quadro de aceleração do crescimento e da idade óssea. Porém, a medida que o tempo passa, a estatura e a idade óssea não conseguem acompanhar o ganho de peso, que continua aumentando. Isso implica no surgimento prematuro da puberdade, acarretando em uma altura final diminuída (MELLO et al, 2004).

Recentemente, foi descrita uma entidade conhecida como esteatohepatite não-alcoólica, inicialmente observada em adultos, entretanto já é encontrada em crianças e adolescentes obesos. As opções de tratamento são ainda limitadas, sendo a melhor alternativa a perda de peso gradual (BALABAN, SILVA, 2004).

2.2 DOENÇA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA DO FÍGADO

2.2.1 Considerações gerais

A doença gordurosa não-alcoólica do fígado (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) é definida, comumente, como o acúmulo de gordura no fígado que excede 5 a 10% do peso da glândula, o qual é estimado como o percentual de hepatócitos repletos de gordura observados à microscopia óptica (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

O espectro de anormalidades histológicas definido como NAFLD inclui desde simples esteatose, sem outro dano, à esteatohepatite não-alcoólica (NASH) nas suas formas mais graves. A definição de NASH inclui a quantidade e os tipos de gordura (macro e microvesicular), inflamação lobular (aguda e/ou crônica) e fibrose (zona 3 e portal), havendo diferença histológica entre a população pediátrica e adulta. Um dos aspectos histopatológicos presentes na NASH em adultos é a fibrose perisinusoidal, enquanto que em crianças é a fibrose portal o aspecto mais característico (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Um sistema de classificação para NAFLD foi proposto por Matteoni et al (1999), correlacionando aspectos histológicos com o prognóstico em longo prazo. Essa classificação divide os achados histológicos em grupos, os quais são identificados como classe ou tipo. A classe 1 constitui esteatose simples, sem outro dano qualquer; a classe 2 é a esteatose acompanhada de inflamação lobular; a classe 3 é a esteatose acompanhada de inflamação

loular e hepatócitos baloniformes; a classe 4 requer adicionalmente a presença de corpúsculos de Mallory ou fibrose.

De acordo com essa classificação, as classes 3 e 4 de NAFLD são similares e podem ser consideradas como um único grupo constituinte de NASH. A classe 2 é controversa, podendo ser benigna, atingindo relativamente mais o gênero masculino, freqüentemente eutróficos (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A NASH pode ser agrupada em quatro estágios, basicamente, na dependência do grau de fibrose encontrado. O estágio 1 caracteriza-se por fibrose pericelular ou perisinusoidal ou perivenular em zona 3 de Rappaport; o estágio 2 diferencia-se do primeiro pela presença de fibrose portal focal ou difusa; o estágio 3 distingüi-se por pontes de fibrose, seja focal, seja difusa; e o estágio 4 é marcado pela cirrose na presença ou ausência de fibrose perisinusoidal residual (BRUNT et al, 1999).

2.2.2 Epidemiologia

A NAFLD está emergindo como a mais comum doença hepática crônica do ocidente e, freqüentemente, encontra-se associada à resistência à insulina e a fatores da síndrome metabólica (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Aproximadamente 31% dos adultos norte-americanos apresentam esteatose hepática detectada pela ressonância nuclear magnética (RNM) e esse percentual cresce para 33% quando se analisam biópsias de doadores hepáticos em potencial (RYAN et al, 2002).

A prevalência de NAFLD é maior no sexo masculino e em determinados grupos étnicos como os latino-americanos, os quais têm prevalência superior a 45%. A idade é outro fator que influencia na prevalência desta doença que varia de 2,6% entre crianças a 26% entre

indivíduos na quinta década de vida (NOMURA et al, 1988; TOMINAGA et al, 1995; SHEN et al, 2003; CLARK et al, 2003).

A NAFLD é muito freqüente entre diabéticos (50%) e obesos (50%), sendo praticamente universal nos casos de obesidade mórbida concomitante ao diabetes (GUPTE et al, 2004). Wanless, Lentz (1990), em estudo realizado em autópsias, diagnosticaram esteatose hepática em 70% dos indivíduos obesos e em 35% dos indivíduos eutróficos, bem como encontraram NASH em 18,5% dos obesos e 2,7% dos eutróficos.

O diabetes, a síndrome metabólica e a obesidade são também fatores de risco para NASH e fibrose avançada à biópsia hepática (DIXON, BHATHAL, O'BRIEN, 2001; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005). A prevalência de NAFLD classe 1 entre pacientes obesos é de aproximadamente 60%, enquanto NASH é encontrada em 20-25% e cirrose em 2-3%. Entre os pacientes com diabetes tipo 2, estima-se que 75% tenham alguma forma de NAFLD e que 50% dos pacientes com obesidade mórbida e diabetes apresentem NASH (SILVERMAN et al, 1990; MARCHESINI et al, 1999).

A síndrome metabólica confere um odds ratio (OR) para NASH de 3,2 (95% de intervalo de confiança [CI]1,2-8,9) e um OR para fibrose avançada de 3,5 (95%CI 1,1-11,2). Entre as pessoas que não são obesas e não têm diabetes, os fatores de risco são comprometimento da glicemia de jejum, hipertrigliceridemia, obesidade central e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-Colesterol). (KIM et al, 2004).

A prevalência de NAFLD está crescendo entre os pacientes pediátricos, em especial aqueles com excesso de peso, tanto que 60% dos adolescentes com níveis elevados de enzimas hepáticas são obesos ou têm sobrepeso, estimando-se, ainda, que mais de 1 a 2% dos adolescentes tenham NASH. Neste grupo de pacientes, o espectro histológico de injúria também inclui a cirrose hepática. Todavia, não há estudos longitudinais disponíveis ainda (STRAUSS, BARLOW, DIETZ, 2000).

2.2.3 Fisiopatologia

O fígado desenvolve papel central no metabolismo das gorduras, seja importando ácidos graxos livres e os produzindo, armazenando e exportando lipídios e lipoproteínas. Contudo, a fisiopatologia que leva a NAFLD não é bem conhecida, especialmente os fatores que determinam dano hepatocelular progressivo após acúmulo de triglicerídeos (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

O desenvolvimento de esteatose, esteatohepatite, fibrose hepática progressiva e cirrose são produtos de anormalidades metabólicas diversas e de fatores genéticos. Acredita-se que alterações locais e fatores sistêmicos, particularmente a resistência à insulina, controlem o equilíbrio entre o influxo ou síntese de lipídios hepáticos e sua exportação ou oxidação, determinando acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

O acúmulo de gordura torna o fígado mais vulnerável a um segundo insulto, o qual produzirá a inflamação hepatocelular e fibrose. Vários fatores podem determinar uma segunda agressão hepática como adipocitocinas (hormônios derivados do tecido adiposo), estresse oxidativo e endotoxina bacteriana (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Os pacientes com NAFLD e NASH comumente apresentam resistência à insulina cuja fisiopatologia é complexa e envolve muitos polimorfismos genéticos que influenciam a secreção de insulina e sua ação, bem como fatores ambientais que promovem obesidade e sedentarismo (CHOUDHURY, SANYAL, 2004).

O principal mecanismo de resistência insulínica é a regulação prejudicada do substrato 1 do receptor de insulina (Insulin Receptor Substrate 1 – IRS-1), sinalizando o excesso de ácidos graxos livres. A fosforilação de tirosina de substratos do receptor de insulina é o mecanismo geral para a ação da insulina; de outro modo, a fosforilação prejudicada de

tirosina, defosforilação acelerada e fosforilação de todos os resíduos de serina têm o efeito de desativação de substratos do receptor de insulina como o IRS-1, promovendo, assim, resistência à insulina (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A sensibilidade à insulina também sofre influência de mediadores peptídicos. O tecido adiposo, principalmente a gordura mesentérica que é interligada diretamente ao fígado pelo sistema de drenagem venosa, é importante fonte de citocinas e de hormônios peptídicos reguladores de atividade metabólica em cascata como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), angiotensinogênio, plasminogênio ativador inibidor-1, leptina e componentes do sistema complemento (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A hiperinsulinemia aumenta os níveis séricos de ácidos graxos livres que são capturados pelo fígado e usados na síntese de triglicerídeos. Adicionalmente, a hiperinsulinemia crônica promove lipogênese hepática *de novo* através do estímulo aumentado de fatores lipogênicos de transcrição, bem como pode ativar citocinas pró-fibróticas como o fator de crescimento de fibroblastos (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Habitualmente, a exportação de lipídeos a partir do fígado para o espaço de Disse faz-se em lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), as quais são constituídas por proteína microssomal carreadora de triglicerídeos (MTTP) incorporando triglicerídeos em apolipoproteína B100 (apoB100). Vários defeitos na expressão de MTTP causam abetalipoproteinemia que está associada a NASH e cirrose, bem como o "*knockout"* de MTTP é embriologicamente letal em ratos. Portanto, uma redução da atividade da MTTP, bem como da síntese e secreção de apoB100 podem comprometer a exportação hepática de lipídeos, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Os níveis elevados de ácidos graxos livres juntamente à resistência à insulina podem ser hepatotóxicos através de diversos mecanismos como: destruição da membrana plasmática

a altas concentrações; inibição da bomba de Na+/K+ ATPase; inibição da glicólise; ativação da proteína cinase C; desequilíbrio na homeostase do íon cálcio intracelular; formação de ésteres tóxicos de ácidos graxos; desacoplamento da β-oxidação mitocondrial; disfunção da função mitocondrial; ativação sustentada do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (PPARα); ativação desordenada de vários receptores nucleares como o receptor de hormônio tireoideano; e genotoxicidade de aldeídos reativos derivados da peroxidação lipídica (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

As citocinas do tecido adiposo (TNF-α, leptina e adiponectina), ácidos graxos livres, disfunção mitocondrial, endotoxinas bacterianas e distúrbios vasculares estão associados ao desenvolvimento de inflamação hepática e fibrose em pacientes com NAFLD (TILG, DIEHL, 2000).

A hepatoxicidade pode ser direta ou através da geração de radicais livres de oxigênio com posterior peroxidação lipídica, indução de citocinas e dano hepático. A deposição aguda ou crônica de gordura no fígado de ratos está associada à peroxidação de lipídios, havendo proporcionalidade direta entre a gravidade da esteatose e o grau de peroxidação. Acredita-se que o aumento de peroxidação lipídica está relacionado à dieta, ao meio ambiente, toxinas, drogas, infecções e à predisposição genética (BALDRIDGE et al, 1995; REIS et al, 2001; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Entre os produtos finais da peroxidação lipídica destaca-se o malonildialdeído (MDA), o qual atua na produção de colágeno e, conseqüentemente, fibrose, bem como ativa o fator de necrose responsável pela expressão de citocinas como o TNF-α, interleucina-8 (IL-8) e interleucina-6 (IL-6), mediando, portanto, também o processo inflamatório (REIS et al, 2001).

O desenvolvimento de NASH nos pacientes submetidos a *bypass* jejuno-ileal ratifica o papel das citocinas nesse agravo, pois o procedimento cirúrgico aumenta a endotoxemia portal, a qual estimula a produção hepática de TNF-α que age inibindo a lipase lipoprotéica

acarretando diminuição da lipólise nos tecidos periféricos e acúmulo de triglicerídeos no fígado. Por outro lado, ainda não há correlação entre o grau de indução de citocinas com o estágio da doença hepática, no entanto, sabe-se que o evento final da resposta inflamatória desencadeada pelas citocinas é a lesão peroxidativa das membranas lipídicas e eventual necrose de hepatócitos (REIS et al, 2001).

Além de promover lesão hepática, o TNF-α induz resistência à insulina e seus níveis estão elevados em pacientes com NAFLD, talvez secundariamente ao polimorfismo do TNF-α ou endotoxina bacteriana. Como resultado do estado de resistência à insulina, os níveis de ácidos graxos livres estão aumentados na NASH, podendo ser diretamente hepatotóxicos ou indiretamente através de radicais de oxigênio provenientes do estresse oxidativo que pode ser exacerbado por lesões mitocondriais ultraestruturais (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A leptina e a adiponectina são mediadores importantes da adiposidade e da resistência à insulina, com associação à fibrogênese hepática em modelos animais experimentais. Contudo, mesmo sabendo-se que encontram-se alteradas em pacientes com NASH, ainda não se conhece os mecanismos exatos de sua patogenia (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Nos pacientes pediátricos, especula-se que mecanismos hormonais estejam envolvidos, haja vista a faixa etária pré-adolescente ser a mais acometida, mas essa teoria requer estudos mais aprofundados (REIS et al, 2001).

Em virtude da progressão do dano hepático, os hepatócitos baloniformes e a fibrose perisinusoidal podem prejudicar a perfusão hepática microvascular, com diminuição da oferta de oxigênio e nutrientes, estimulando, assim, uma resposta inflamatória microvascular e um círculo vicioso de dano hepático e insuficiência vascular (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

2.2.4 Manifestações clínicas e história natural da doença

A maioria dos pacientes com NAFLD ou NASH, em contraste com a esteatohepatite alcoólica, é assintomática. Os que apresentam alguma sintomatologia têm um quadro clínico inespecífico, havendo queixa de fraqueza, fadiga, mal-estar, desconforto no quadrante superior direito do abdome, especialmente em hipocôndrio direito, e dismotilidade gastrintestinal (havendo supercrescimento bacteriano entérico), como a constipação, a qual é freqüente em pacientes pediátricos com NAFLD ou NASH (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Não obstante a dificuldade em pacientes obesos, o achado mais comum ao exame físico é a hepatomegalia, geralmente, de consistência macia, podendo esse sinal ser responsável pela dor vaga no quadrante superior direito do abdome (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI e CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005). Outros achados ao exame físico são *acantose nigricans*, especialmente em crianças, paniculite, lipomatose, lipodistrofia, deficiência neurológicas como paralisia do músculo ocular e surdez (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A presença de eritema palmar, aranhas vasculares, esplenomegalia, circulação colateral, ascite e “flapping” são sinais clínicos tardios relacionados à cirrose hepática (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A história natural da NAFLD não está bem definida, em virtude do pequeno número de pacientes acompanhados, porém, sabe-se que a mortalidade em pacientes com NAFLD é maior do que a mortalidade da população em geral (JEPSEN et al, 2003). Os pacientes que apresentam esteatose pura apresentam um bom prognóstico, tendo-se demonstrado em seguimento de 198 pacientes por 21 anos, uma taxa de aproximadamente 1,5% de progressão para cirrose e apenas 1 óbito; em contraste, mais de 11% dos pacientes com NASH podem falecer por causas hepáticas. Entre os pacientes com NAFLD, o diabetes apresenta-se como

fator de risco para fibrose e para óbito relacionado à causa hepática (YOUNOSSI et al, 2004; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Muitos pacientes com cirrose criptogênica têm fatores de riscos metabólicos para NAFLD e representam, freqüentemente, casos de NAFLD previamente não detectados, uma vez que a NAFLD pode desaparecer com o desenvolvimento da cirrose. A NAFLD pode, ainda, apresentar hepatocarcinoma como complicação cirrótica, com pelo menos 13% dos casos de hepatocarcinoma atribuídos a NASH no estudo de Marrero et al (2002) (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A progressão para fibrose em pacientes com NAFLD parece ser lenta, necessitando de décadas para o surgimento de cirrose, carcinoma hepatocelular e descompensação hepática, situações que irão se desenvolver em apenas uma pequena porção de pacientes com NASH (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

2.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico de NAFLD e de NASH baseia-se em histopatologia hepática indistinguível da hepatite alcoólica, na ausência de consumo de álcool, excluindo-se outras causas de doença hepática crônica, como hepatites virais, hemocromatose, hepatite auto-imune, deficiência de α1-antitripsina, doença colestática crônica e doença de Wilson (REIS et al, 2001; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

2.2.5.1 Exames laboratoriais

Os níveis das enzimas hepáticas são flutuantes em pacientes com NAFLD, havendo valores normais em mais de 78% dos pacientes em qualquer tempo. Quando os níveis estão elevados, esta elevação é moderada e, freqüentemente, restrita a um ou ambos alanina

aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A elevação do nível sérico das aminotransferases é, na maioria das vezes, o gatilho para investigação diagnóstica, com elevações de até 4 vezes o valor de referência, tipicamente 1,5 vezes acima do limite superior (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI e CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Habitualmente, a ALT é maior que a AST na NAFLD e, principalmente, na NASH, ao contrário da doença hepática alcoólica, determinando, portanto, um índice AST/ALT (AST : ALT ratio) comumente menor que 1, embora essa situação possa se inverter na presença de cirrose. Um índice AST/ALT superior a 3 diminui as chances de NASH, pois é encontrado, sobremaneira, em indivíduos com doença hepática alcoólica (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Os níveis séricos das enzimas hepáticas não se correlacionam ao grau de lesão hepática ao histopatológico, podendo haver toda extensão de lesões em pacientes com NAFLD que tem níveis normais de transaminases. Da mesma forma, a magnitude das alterações séricas não serve para fazer diagnóstico diferencial entre esteatose isolada, esteatohepatite e esteatohepatite com cirrose. Contudo, nenhum outro exame laboratorial se mostrou melhor que as aminotransferases para identificação de pacientes com NASH (REIS et al, 2001; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A fosfatase alcalina (FA) pode estar elevada até 2 vezes seu valor de referência, bem como a gamaglutamiltransferase (GGT) encontra-se, freqüentemente, elevada, não se prestando a diferenciar da doença hepática alcoólica. Os níveis das bilirrubinas e da albumina, assim como o tempo de protrombina estão habitualmente normais, podendo haver hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e alargamento do tempo de protrombina quando há complicação por cirrose (REIS et al, 2001).

Outras alterações incluem: níveis anormais dos índices de ferro, com ferritina aumentada em 20-50% dos pacientes e saturação de transferrina elevada em 5-10%; presença

de anticorpo antinuclear em 23-36% dos pacientes com NAFLD, havendo associação com fibrose avançada; hiperlipidemia em aproximadamente 20-25%, com elevação de triglicerídeos, a qual é mais freqüentemente encontrada na faixa etária pediátrica; hiperglicemia; e resistência insulínica, através de índices como o modelo de avaliação da homeostase da sensibilidade à insulina (HOMA-IR), o qual consiste na divisão do produto entre glicemia de jejum em mmol/dl e insulina em UI por 22,5 (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

2.2.5.2 Exames de imagem

Assim como ocorre nos exames laboratoriais, nenhum exame de imagem mostrou-se capaz de distinguir a NASH da esteatose hepática não-inflamatória (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A ultrassonografia (USG) é hábil em identificar o fígado gorduroso, devendo ser o primeiro método de imagem a ser solicitado. O padrão encontrado é de hiperecogenicidade difusa, descrita comumente como fígado "brilhante", podendo ser encontrados também acúmulos focais de gordura visualizados como imagens geométricas sem efeito de massa. À tomografia computadorizada (TC) do abdome, o fígado revela-se com densidade diminuída quando comparado ao baço, parecendo mais escuro que este. A ressonância nuclear magnética (RNM) também mostra depósitos de gordura como áreas brilhantes, havendo aumento significativo da sensibilidade na avaliação do grau de esteatose quando modificada por uma seqüência de imagens de prótons para descriminar *spins* de água e de gordura (NEUSCHWANDER-TETRI, BACON, 1996; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A USG, TC e RNM são aptas em identificar alterações gordurosas no fígado de intensidades moderada e grave. A sensibilidade e especificidade da USG para detectar infiltração gordurosa diminuem com o aumento do índice de massa corporal (IMC), variando, assim, de 49 a 100% e de 75 a 95%, respectivamente. A sensibilidade de cada método de

imagem aumenta com o grau de infiltração gordurosa, com pelo menos 33% de esteatose sendo ótimo para detecção (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

O diagnóstico de NASH por imagem é desafiador, haja vista a dificuldade em diferenciar áreas de depósito focal de gordura no fígado com tumores primários ou metastáticos, podendo levar o médico a ser mais invasivo em exames propedêuticos, seja em adultos seja em crianças. Os achados ultrassonográficos, quando característicos, permitem dispensar a TC e a RNM, no entanto, a biópsia hepática é indispensável à confirmação diagnóstica (SCHIFF, SORRELL, MACADDREY, 1999).

2.2.5.3 Biópsia hepática e histopatologia

A correlação clínico-patológica é o padrão-ouro para o diagnóstico de NAFLD, por confirmar a esteatose pela biópsia hepática e excluir outras causas clinicamente. Em virtude da doença hepática alcoólica e da NAFLD apresentarem aspectos histopatológicos similares, não podem ser diferenciadas através da biópsia hepática. Logo, faz-se necessário a existência de um limite para o consumo de álcool que distingüa entre alcoólica e não-alcoólica doença hepática, no entanto, o limite de consumo ainda não é conhecido, embora, comumente se utilize 20g diários para o sexo feminino e 30g diários para o sexo masculino (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Não existe, ainda, um consenso quanto ao melhor momento para se realizar a biópsia hepática (REIS et al, 2001). Para Neuschwander-Tetri e Bacon (1996), a biópsia deve ser feita precocemente nos pacientes com elevação inexplicável das aminotransferases, não admitindo aguardar a queda das aminotransferases em até 6 meses para indicar o procedimento, tendo como justificativa o fato de que o diagnóstico de esteatohepatite pode abrigar outras doenças hepáticas, equivocadamente, as quais têm tratamento específico disponível. Já, Baldridge et al (1995) postergam a biópsia hepática desde que em pacientes obesos em programa de redução de peso.

A decisão de realizar a biópsia hepática deve ser feita baseada em critérios individuais e discutida com o paciente, com os benefícios pesados contra os pequenos, mas definidos, riscos do procedimento (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

A biópsia hepática, realizada em pacientes que apresentam elevação persistente das enzimas hepáticas e nenhum marcador sorológico viral de doença hepática crônica, mostra NAFLD em 66-90% das vezes. O valor preditivo positivo de alterações gordurosas a USG, nestes pacientes, é estimada em 92-96%, e o valor preditivo negativo de normalidade a USG é de 55-87% (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Apesar disso, um diagnóstico clínico de NAFLD, antes da biópsia, baseados em testes sorológicos e achados em exames de imagem, está correto somente em 53-83% dos casos. Todavia, em cuidados primários, uma USG com resultado positivo, em associação com fatores de risco metabólicos, na ausência de evidência sorológicas virais da doença hepática crônica é comumente adequada para o diagnóstico de NAFLD (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

O critério considerado como diagnóstico de NAFLD é um mínimo de 5 a 10% de peso correspondente a esteatose. O padrão histopatológico da esteatose é geralmente macrovesicular, identificada, em campos de pequeno aumento, como grandes espaços vazios nos hepatócitos, representando os locais ocupados pela gordura antes do processamento da amostra. A gordura pode ser visualizada nos hepatócitos através de coloração especial como “oil red”. Lipogranulomas também podem ser encontrados (REIS et al, 2001; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Os aspectos utilizados na distinção entre NASH e simples esteatose hepática são controversos e variáveis na literatura. Todavia, em conferência recente, a NASH foi definida como esteatose macrovesicular predominantemente na zona 3 de Rappaport, associada a hepatócitos baloniformes e infiltrado inflamatório misto, freqüentemente, perisinusoidal e

fibrose pericelular (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

O infiltrado inflamatório de neutrófilos e mononucleares na NASH é fundamentalmente intralobular, sendo raro nos tratos portais, de tal maneira que a evidência de inflamação no espaço porta chama atenção para outro diagnóstico (REIS et al, 2001).

Assim como na hepatite alcoólica, os corpúsculos de Mallory podem ser observados na NASH, porém em menor quantidade, representando um agregado de proteínas do citoesqueleto e material eosinofílico do citoplasma dos hepatócitos (NEUSHWANDER-TETRI, BACON, 1996).

O achado mais grave é a fibrose hepática, por sugerir lesão irreversível, havendo graus variáveis de fibrose, com os estágios mais precoces caracterizados por depósitos em torno da veia central e perissinusoidal, à semelhança da hepatite alcoólica. A cirrose pode ser evolução da fibrose associada à NASH em aproximadamente 10% dos casos (NEUSHWANDER-TETRI, BACON, 1996; REIS et al, 2001).

Um sistema de classificação para NAFLD que correlacionando aspectos histológicos com o prognóstico em longo prazo é utilizado na prática clínica, agrupando os achados histológicos em classes ou tipos. A classe 1 consiste em esteatose simples; a classe 2 é a esteatose acompanhada de inflamação lobular; a classe 3 é a esteatose acompanhada de inflamação loular e hepatócitos baloniformes; a classe 4 é marcada pela a presença de corpúsculos de Mallory ou fibrose, além das lesões da classe 3 (MATTEONI et al, 1999).

Em estudo realizado em 24 biópsias em pacientes pediátricos, 88% apresentavam atividade inflamatória e fibrose-cirrose em 75%, tendo 1 paciente de 10 anos o diagnóstico clínico de cirrose estabelecido (RASHID, ROBERTS, 2000; RASHID, WEBER, ROBERTS, 1994).

Além da confirmação do diagnóstico clínico, a biópsia hepática permite excluir outras doenças hepáticas, bem como para monitorar a progressão da doença, servindo, ainda, para prognóstico por diferenciar esteatose de NASH e por determinar o estágio da fibrose, mesmo apresentando erro estimado em 24-37% no estadiamento da fibrose (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

2.2.6 Tratamento

Até o momento, não há tratamento bem estabelecido para NAFLD e seu espectro, o qual inclui desde simples esteatose à NASH, sua forma mais extrema. Os estudos publicados na literatura são limitados pelo número pequeno de pacientes acompanhados, por variações na definição de NASH e objetivos diversos. Analisando-se a faixa etária pediátrica, as publicações são ainda mais limitadas, com poucos estudos realizados (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

A resolução histológica das anormalidades encontradas à biópsia hepática é o padrão-ouro para o resultado do tratamento. Alguns estudos utilizam a normalização das aminotransferases e a perda de gordura detectada por métodos de imagem não-invasivos. Outros valem-se de marcadores séricos de peroxidação lipídica, medidas de apoptose, índices de resistência à insulina, índice de massa corporal, composição de gordura corporal, medidas antropométricas como circunferência abdominal, perfil lipídico e morfologia mitocondrial (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Embora incerto, o uso de álcool deve ser proibido ou, ao menos, diminuído a níveis inferiores a 20g diários. Cuidados devem ser tomados quanto ao uso de medicações as quais tenham capacidade de induzir esteatohepatite como amiodarona e tamoxifeno, pesando-se bem riscos e benefícios. Além disso, a exposição a solventes de hidrocarboneto deve ser evitada em pacientes com NAFLD (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Os principais estudos sobre tratamento de NAFLD investigaram e compararam os benefícios da redução de peso corporal, do uso de antioxidantes e do uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA) objetivando a não evolução da esteatohepatite para fibrose e cirrose hepáticas, no entanto, os resultados das publicações existentes são conflitantes (REIS et al, 2001).

2.2.6.1 Perda de peso corporal

A dieta e o exercício físico continuam sendo pedra-angulares do tratamento, levando à perda ponderal. O exercício promove alterações no uso da glicose pelo músculo esquelético e na sensibilidade à insulina, no entanto, apenas um terço dos pacientes conseguem atingir nível satisfatório de exercício físico para que essas alterações façam-se presentes, além disso, alguns obesos parecem ser resistentes às mudanças (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Poucas são as publicações acerca da dieta e exercício físico como terapia para NAFLD, seja em adultos ou em crianças, mas essas pesquisas mostram melhora nos parâmetros bioquímicos e alterações variáveis à histologia. A perda de peso rápida devido à uma dieta de muita baixa energia (<500Kcal diárias) ou por "bypass" jejunoileal devem ser evitadas pelo risco de piorar a inflamação e a fibrose, tendo-se observado exacerbação histológica com perdas ponderais superiores a 1,6Kg por semana. Alguns autores sugerem que regimes intensos de exercício físico sejam mais efetivos em produzir mudanças metabólicas significantes. Aceita-se como taxa de perda ponderal ideal a de 10% do peso em 6 meses (KRAUS et al, 2002; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Os efeitos de muitas dietas para NAFLD não são conhecidos. Uma abordagem pragmática é a recomendação de redução de calorias, dieta balanceada como a proposta pela American Heart Association e a de baixo índice glicêmico que enfatiza a composição

dietética, proposta por Spieth et al (2000) para pacientes pediátricos (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

O aumento no consumo de gorduras polinsaturadas, como peixe e óleos de grão de linho, altera a sensibiliade à insulina e o metabolismo da prostaglandina, podendo aumentar a expressão de proteínas desacopladas (UCP) e promover peroxidação lipídica, mas os efeitos desta dieta não são conhecidos na esteatohepatite (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

O uso de inibidores do apetite não deve ser indicado em virtude de seus efeitos colaterais. A cirurgia bariátrica necessita de indicação precisa e cuidados redobrados no seguimento do paciente, uma vez que a perda de peso precipitada tem potencial de exacerbar as alterações hepáticas (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

2.2.6.2 Agentes citoprotetores e antioxidantes

Os agentes citoprotetores combinam um perfil de segurança atrativo para seu uso, com pouca interação medicamentosa e um mecanismo de ação plausível em nível celular e subcelular. O ácido ursodesoxicólico (UDCA), que tem sido estudado amplamente em outras doenças hepáticas crônicas como cirrose biliar primária, colangite esclerosante e hepatite auto-imune, vem se mostrando promissor na NAFLD/NASH em alguns estudos preliminares, acreditando-se que tenha função citoprotetora a partir da estabilização de membranas celulares (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Em estudo realizado em 40 adultos com diagnóstico de NASH ao histopatológico, 24 foram tratados com UDCA e 20 com clofibrato durante 1 ano, além de orientação de perda ponderal para todos os pacientes. Após esse período, os pacientes tratados com UDCA tiveram melhora significativa dos parâmetros enzimáticos séricos (aminotransferases,

fosfatase alcalina, GGT, bilirrubinas, colesterol, triglicerídeos) e do padrão histológico. Em contraste, não houve melhora significativa com o uso de clofibrato (LAURIN et al, 1996).

Na população pediátrica, um estudo não evidenciou superioridade do UDCA. Foram acompanhadas 31 crianças, divididas em 4 grupos: (1) 11 pacientes em programa de redução de peso corporal; (2) 7 pacientes tratados com UDCA; (3) 7 pacientes tratados com UDCA e programa de redução de peso corporal; e (4) 6 controles não-tratados. Os resultados evidenciaram que a perda ponderal mostrou-se eficaz em normalizar as alterações bioquímicas em 100% dos pacientes do grupo 1, não sendo o acréscimo de UDCA à dieta mais efetivo do que o uso isolado da dieta. O uso de UDCA, isoladamente, mostrou-se tão ineficaz quanto a não utilização de tratamento algum (VAJRO et al, 2000).

Entre os agentes antioxidantes, a vitamina E, a S adenosil-metionina, o betaine e a N-acetilcisteína são os mais promissores. O betaine tem revelado resultados encorajadores em adultos, assim como a vitamina E em crianças (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003).

Especula-se que o uso de antioxidantes, como a vitamina E, possa bloquear ou minimizar a lesão celular por interferir na patogênese da doença decorrente do estresse oxidativo, o qual produz radicais hidroxila e superóxidos que reagem com o excesso de lipídios para formar os peróxidos (REIS et al, 2001).

Em estudo piloto, realizado com 11 crianças com diagnóstico de NASH, o uso de vitamina E mostrou-se capaz de reduzir ou normalizar os níveis de AST, ALT e FA (LAVINE, 2000).

2.2.6.3 Outras terapias

A metformina tem sido avaliada no tratamento de NAFLD em estudos limitados. O mecanismo de ação envolvido seria resultado da sua moderação na regulação da gliconeogênese, bem como do desvio de ácidos graxos livres da via de produção de triglicerídeos para a β-oxidação mitocondrial. No entanto, um estudo randomizado controlado com grupo placebo não evidenciou melhora histológica significativa ((NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; UYGUN et al, 2004).

Os estudos envolvendo a insulino-terapia, às vezes recomendada precocemente no diabetes tipo 2, e o uso de sufoniluréias não foram dirigidos adequadamente como tratamento de NAFLD/NASH. As tiazolidonas têm se mostrado promissoras, por ativar o PPARγ, alterar o consumo de glicose pelos músculos através do aumento da atividade do GLUT4, diminuir a adiposidade central, promover a diferenciação de adipócitos, alterar a massa mitocondrial e a termogênese, no entanto, seu efeito colateral em alguns pacientes é o ganho de peso (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005)

2.2.6.4 Transplante hepático

O transplante hepático é a terapia de escolha quando a cirrose encontra-se instalada e complicada por insuficiência hepática e/ou hepatocarcinoma. Contudo, muitos pacientes com doença avançada são péssimos candidatos ao transplante hepático devido a co-morbidades como diabetes complicado e obesidade (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Aproximadamente, 3% de todos os transplantes hepáticos são realizados por estágio final de NAFLD, não incluindo esta estatística os pacientes com cirrose criptogênica. A recorrência de esteatose no fígado transplantado é comum, em torno de 60 a 100% dos

receptores, com progressão para estatohepatite relatada em um terço dos casos (NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada em Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, em Belém-PA.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por 101 pacientes de 2 a 15 anos de idade, atendidos pela primeira vez no AOI/FSCMPA no período de abril/2006 a abril/2007.

3.4 TAMANHO AMOSTRAL

A amostra foi de 101 pacientes, correspondendo à 100% da população de estudo.

3.5 PERÍODO DA PESQUISA

O período da pesquisa foi de abril de 2006 a abril de 2007.

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ter idade superior a 2 anos e inferior a 15 anos.

- Ter diagnóstico de sobrepeso ou obesidade (ANEXO A), de causa exógena, de acordo com o IMC, analisado pela tabela de Cole (COLE at al, 2000).

- O responsável ter assinado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (APÊNDICE A).

3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Presença de malformações congênitas.
- Ser portador de doenças crônicas e/ou síndromes genéticas.
- Ter diagnóstico de hepatites virais ou qualquer condição capaz de elevar transaminases que não a esteatose hepática primária.
- Fazer uso de bebidas alcoólicas.
- Ter obesidade de etiologia genética ou endócrina.

3.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

3.8.1 Variáveis biológicas

- Idade: em anos.
- Sexo: categorizada em masculino e feminino.
- Início de excesso de peso: em anos.

3.8.2 Variáveis antropométricas

- Peso: em quilograma (Kg), usando-se 3 casas decimais.
- Altura: em metro (m), usando-se 3 casas decimais.

- Índice de Massa Corporal avaliado pela tabela de Cole (COLE et al, 2000): em Kg/m² (ANEXO A).

3.8.3 Variáveis laboratoriais

- Glicemia em mg/dl
- Insulina em mU/ml
- Índice HOMA-IR
- ALT em U/ml
- AST em U/ml
- Índice AST/ALT
- Triglicerídeos em mg/dl
- Colesterol Total em mg/dl
- LDL-C em mg/dl
- HDL-C em mg/dl

3.8.4 Variáveis ultrassonográficas para o fígado

- Fígado Normal
- Fígado com Esteatose

3.9 PROCEDIMENTOS

3.9.1 Procedimentos gerais

Após anamnese e exame físico da criança, com aferição de peso e estatura para cálculo do IMC, foi realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) ao responsável pela criança, explicando-lhe o estudo e respondendo-lhe as dúvidas existentes. Mediante a concordância do responsável legal e assinatura do termo, foi preenchido o questionário de pesquisa (APÊNDICE B), bem como foram solicitados os exames laboratoriais e de imagem.

Os exames laboratoriais solicitados foram: glicemia de jejum, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos, ALT, AST e insulina e o exame de imagem consistiu na ultrassonografia de abdome superior. Os resultados foram registrados no protocolo de pesquisa (APÊNDICE B).

Os pacientes com o diagnóstico de esteatose hepática foram encaminhados ao Ambulatório de Hepatologia Infantil da FSCMPA.

3.9.2 Procedimentos antropométricos

As medidas de peso e estatura foram aferidas pelo pesquisador, devidamente treinado quanto à padronização de técnicas de medidas. As medidas foram realizadas por duas vezes consecutivas e foi calculada a média aritmética dos valores.

O equipamento antropométrico utilizado consistiu de balança de marca Welmy®, com capacidade de 150Kg e precisão de 100g, colocada sobre superfície plana. As crianças e os adolescentes foram pesados usando apenas roupa íntima e sem calçados. Permaneceram eretas no centro da balança, com os braços ao longo do corpo sem se movimentarem (JELLIFFE, 1967).

Para aferição da estatura, foi utilizado o antropômetro da mesma balança. A população de estudo foi posicionada de costas e de pé, sem sapatos e acessórios nos cabelos, com os pés unidos, encostados no antropômetro, o mesmo ocorrendo com a região glútea, ombros e o ponto mais protuberante da região parietoocipital (JELLIFFE, 1967). Com a mão esquerda, o pesquisador apoiou a mandíbula da criança, para retificar a cabeça.

3.9.3 Procedimentos ultrassonográficos:

Após jejum de 8h, os pacientes foram submetidos à ultrassonografia de abdome superior através de aparelho de ultrassonografia da FSCMPA por dois médicos habilitados do referido hospital.

3.9.4 Procedimentos laboratoriais:

Em, no máximo vinte dias após a primeira consulta, em jejum de 12 horas, foi coletado sangue em veia periférica para realização dos seguintes exames: glicemia de jejum, insulina, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos, ALT e AST.

Os resultados referentes a AST e ALT foram analisados de acordo com os valores de referência adotados pelo Laboratório de Análises Clínicas Jayme Áben-Athar da FSCMPA. O valor de referência para AST foi de 4 a 36 U/ml e para ALT foi de 4 a 32 U/ml.

O valor de referência adotado como nível de corte do HOMA-IR foi de 2,0, usado nos estudos de Souza et al (2004). Para o cálculo do HOMA-IR, utilizou-se a fórmula: HOMA-IR = (insulina de jejum [mmol/L]) x (glicemia de jejum [mmol/L]) / 22,5). Utilizou-se a constante 0,0555 para multiplicar o valor de glicemia, transformando-a de mg/dl para mmol/L.

Os resultados referentes a colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos foram analisados de acordo com a tabela de Kwiterovich (ANEXO B) (KWITEROVICH, 1986).

3.9.5 Procedimentos estatísticos

Os dados coletados fora, inseridos em banco de dados do programa SPSS 10.

A estatística descritiva do perfil amostral foi demonstrado por meio de tabelas e gráficos do Microsoft Excel 2000.

Foi feita a verificação da significância estatística ($\alpha = 0,05$) através de teste T de Student para amostras relacionadas no software BioEstat 4.0.

3.9.6 Procedimentos éticos

Respeitando-se às Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos presente na Resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, o estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, tendo sido aprovado em abril de 2006, quando, então, a coleta de dados foi iniciada (ANEXO C).

4. RESULTADOS

No período de abril de 2006 a abril de 2007, foram atendidos, no Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, 101 pacientes com excesso de peso, na faixa etária de 2 a 15 anos de idade. De acordo com o estado nutricional avaliado pelo IMC da primeira consulta, analisado pela tabela de Cole, 65,3% apresentavam diagnóstico de obesidade, enquanto 34,7% estavam com sobrepeso (FIGURA 1).

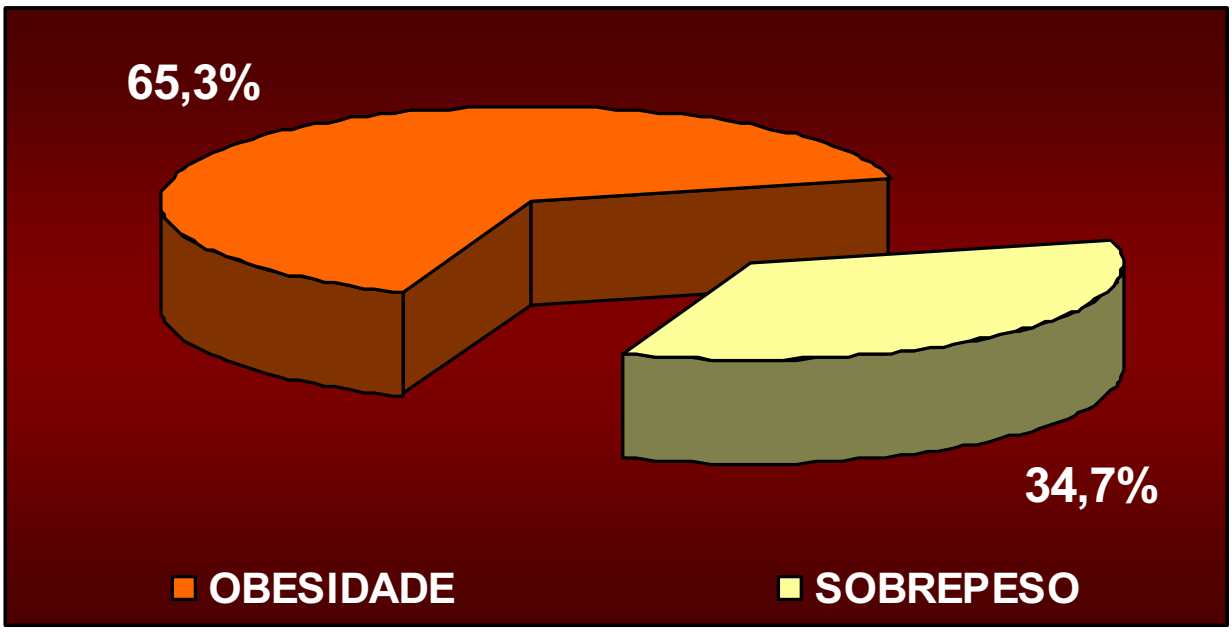

FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes segundo estado nutricional.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

Observou-se que 51,5% dos pacientes eram do sexo masculino e 48,5%, do sexo feminino (FIGURA 2).

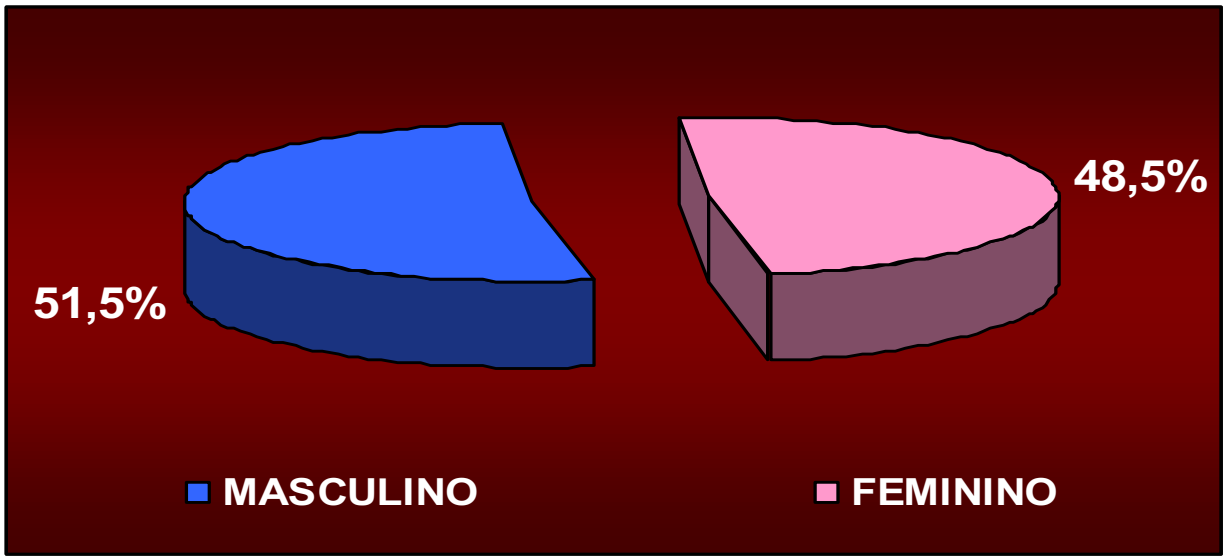

FIGURA 2 – Distribuição dos pacientes segundo sexo.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

Quanto à faixa etária, 36,6% estavam entre 9 e 11 anos de idade; 25,7% entre 6 e 8 anos; 22,8% entre 2 e 5 anos; e 14,9% acima de 11 anos de idade. A média de idade da população de estudo foi de 8 anos de idade com desvio padrão de 3,9 anos de idade (FIGURA 3).

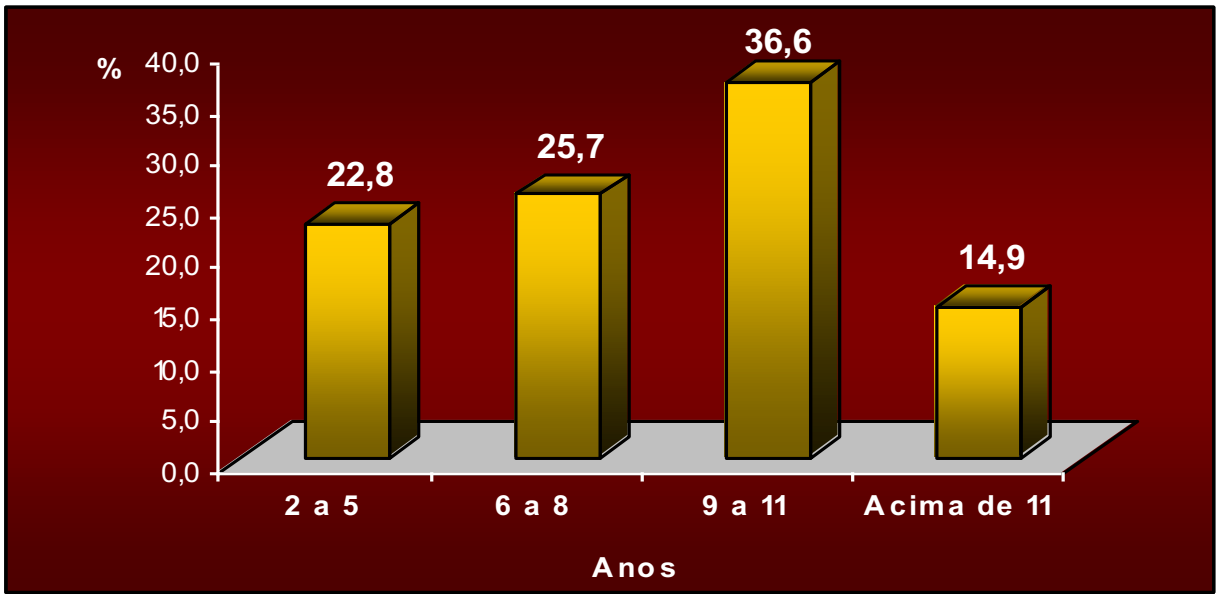

FIGURA 3 – Distribuição dos pacientes com excesso de peso segundo faixa etária.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

$\bar{x} = 8$; S = ± 3,9.

A idade de início do excesso de peso em 27,7% dos pacientes foi de 1 a 3 anos de idade; em 24,8% foi indeterminada; em 17,8% de 4 a 6 anos; em 13,9% de 7 a 9 anos; em 12,9% desde o nascimento; e em 2,9% acima de 9 anos de idade. A idade média de início do excesso de peso foi de 4 anos, com desvio padrão de 3 anos (TABELA 1).

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes segundo idade de início do excesso de peso.

IDADE INICIAL DE EXCESSO DE PESO	(n)	%
1 a 3 anos	28	27,7
4 a 6 anos	18	17,8
7 a 9 anos	14	13,9
Acima de 9 anos	3	2,9
Nascimento	25	24,8
Indeterminado	13	12,9
TOTAL	**101**	**100,0**

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.
$\bar{x} = 4$; S = ± 3

A ultrassonografia (USG) abdominal evidenciou esteatose hepática em 54 pacientes (53,5%), havendo significância estatística ao teste T de Student, com valor de p igual a 0,00467 e nível de significância de 5% (0,05) (TABELA 2 e FIGURA 4).

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico encontrado à ultrassonografia (USG) abdominal.

USG ABDOMINAL	(n)	%
Normal	47	46,5
Esteatose	54	53,5
TOTAL	**101**	**100,0**

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.
p = 0,00467 (Teste T de Student).

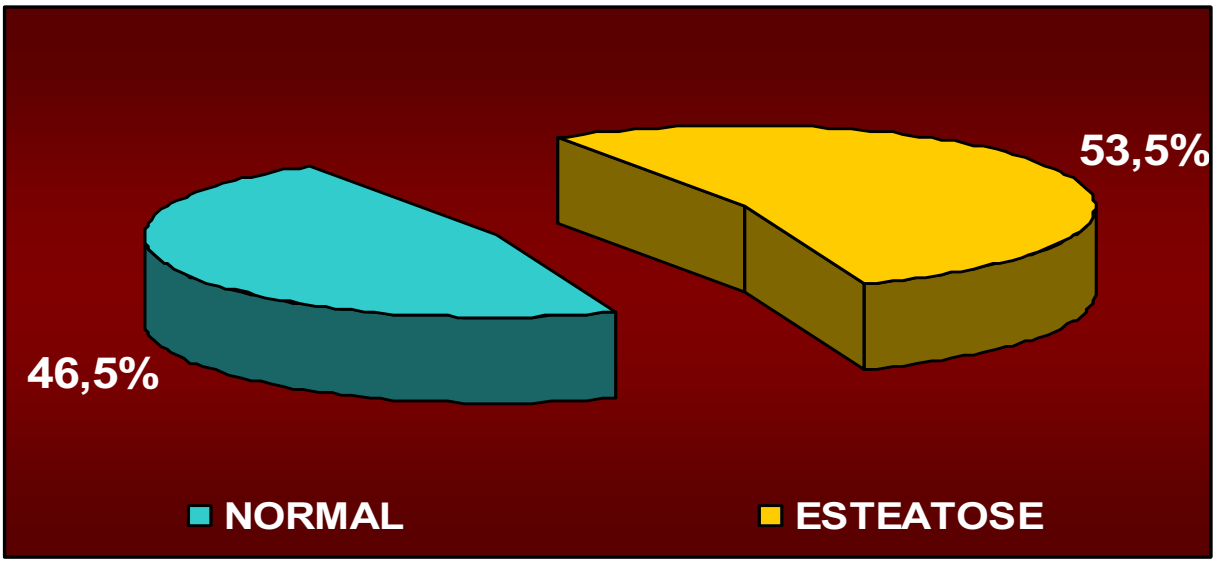

FIGURA 4 – Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico encontrado à ultrassonografia (USG) abdominal.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,00467 (Teste T de Student).

Em relação ao estado nutricional dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, 75,9% tinham diagnóstico de obesidade e 24,1% diagnóstico de sobrepeso, havendo significância estatística para o estado nutricional ao teste T de Student, com valor de p igual a 0,0346 e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 5).

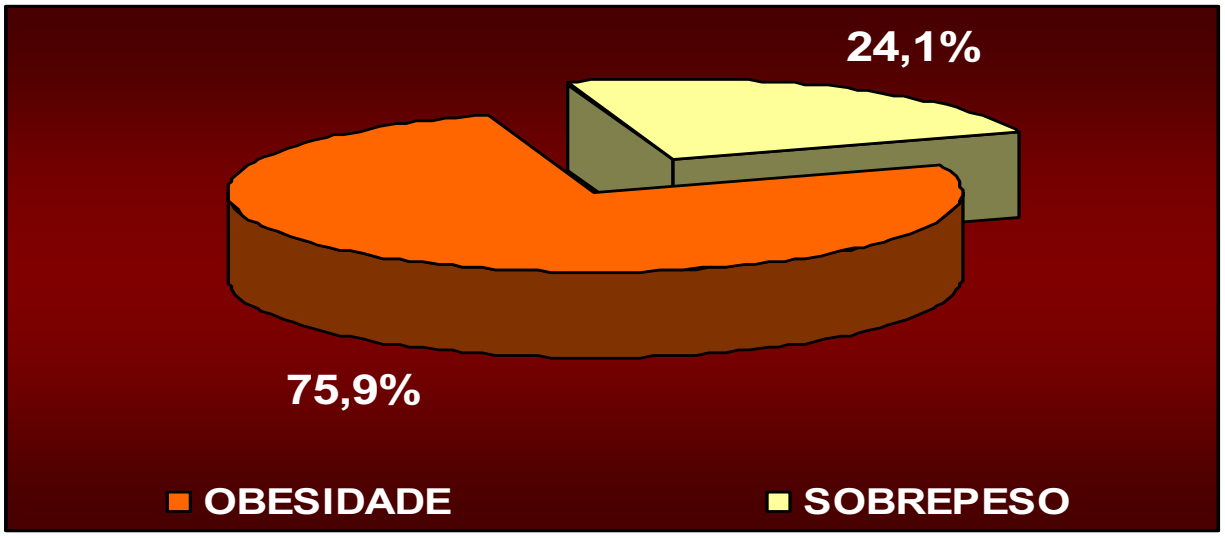

FIGURA 5 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo estado nutricional.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,0346 (Teste T de Student).

Dentre os pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal, observou-se que 55,6% eram do sexo masculino e 44,4% do sexo feminino, havendo significância estatística ao teste T de Student, com valor de p igual a 0,0021 e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 6).

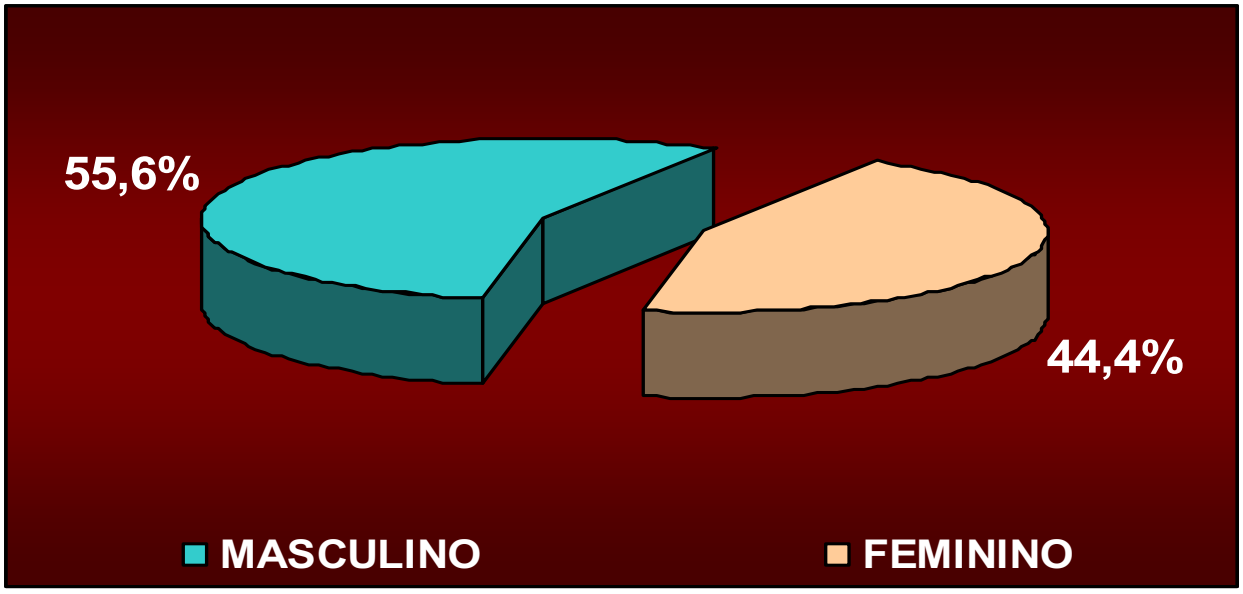

FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo sexo.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,0021 (Teste T de Student).

Em relação à faixa etária dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, 38,9% tinham entre 9 a 11 anos de idade; 22,2% entre 2 a 5 anos; 20,4% acima de 11 anos; e 18,5% entre 6 a 8 anos de idade. A média de idade entre esses pacientes foi de 9 anos, com desvio padrão de 4 anos. Houve significância estatística para a faixa etária ao teste T de Student, com valor de p igual a 0,00256 e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 7).

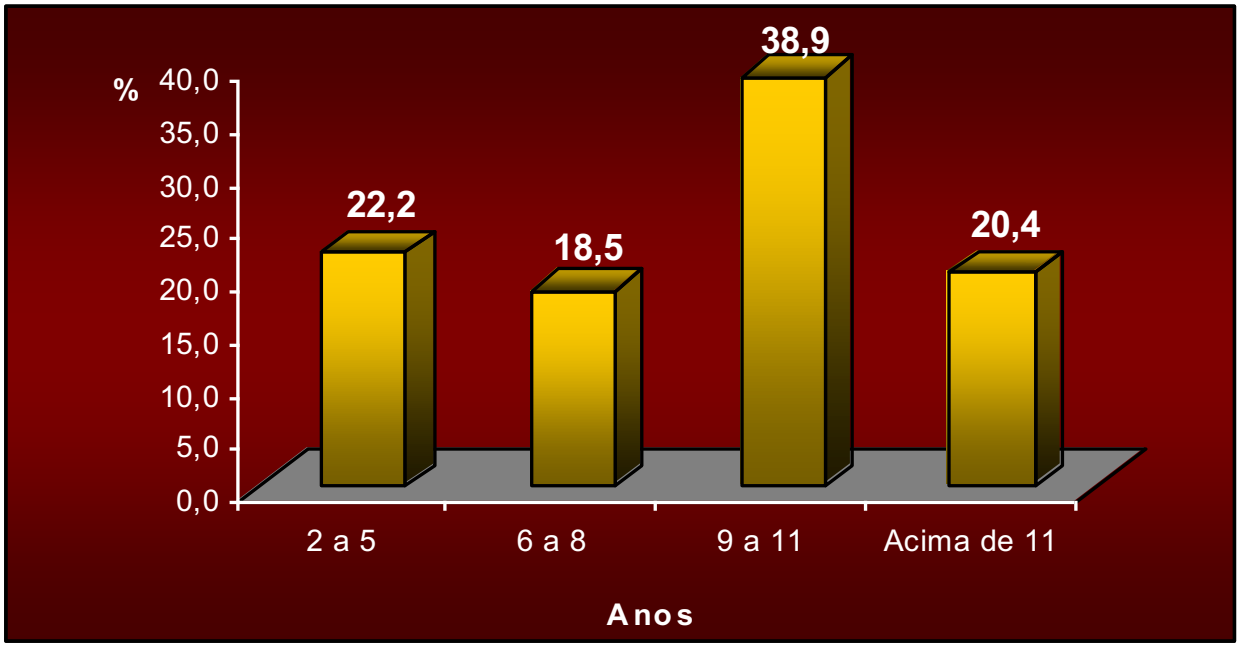

FIGURA 7 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo faixa etária.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

$\bar{x} = 9$; S = ± 4

p=0,00256 (Teste T de Student).

A idade de início do excesso de peso dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, em 25,9% foi de 1 a 3 anos de idade; 22,2% não souberam informar; 20,4% de 4 a 6 anos; 16,7% de 7 a 9 anos; 9,2% ao nascimento e 5,6% acima de 9 anos de idade. A idade média de início de excesso de peso foi de aproximadamente 4 anos, com desvio padrão de 3 anos. Não houve significância estatística para idade de início de excesso de peso ao teste T de Student, com valor de p igual a 0,278 e nível de significância de 5% (0,05) (TABELA 3).

TABELA 3 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo idade de início do excesso de peso.

IDADE INICIAL DE EXCESSO DE PESO	**(n)**	**%**
1 a 3 anos	14	25,9
4 a 6 anos	11	20,4
7 a 9 anos	9	16,7
Acima de 9 anos	3	5,6
Nascimento	5	9,2
Indeterminado	12	22,2
TOTAL	**54**	**100,0**

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.
$\bar{x} = 4$; S = ± 3.
p = 0,278 (Teste T de Student).

Comparando-se o grupo de pacientes em que a USG abdominal evidenciou esteatose hepática com o grupo sem esteatose, em relação a média e desvio padrão dos valores dos parâmetros HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C, não houve diferença estatística significativa ao teste T de Student para amostras relacionadas, com valor de p>0,05 para cada parâmetro e nível de significância de 5% (0,05) (TABELA 4).

TABELA 4 – Caracterização (média e desvio padrão) da glicemia, insulina, HOMA-IR, AST, ALT, AST/ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e HDL-C em pacientes sem diagnóstico de esteatose à USG abdominal e em pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal.

PARÂMETRO	SEM ESTEATOSE	COM ESTEATOSE
Glicemia	92,72 ± 13,00	90,22 ± 15,24
Insulina	8,85 ± 5,49	11,61 ± 6,89
HOMA-IR	2,07 ± 1,42	2,63 ± 1,65
AST	33,36 ± 10,68	33,00 ± 9,67
ALT	27,19 ± 12,32	27,85 ± 15,84
AST/ALT	1,35 ± 0,42	1,36 ± 0,45
Triglicerídeos	111,91 ± 81,01	120,46 ± 58,78
Colesterol Total	163,64 ± 30,58	171,37 ± 42,13
LDL-C	97,94 ± 34,13	104,74 ± 40,95
HDL-C	43,21 ± 12,04	40,15 ± 10,80

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.
p>0,05 (Teste T de Student).

Entre os 47 pacientes com excesso de peso sem diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal, 55,3% apresentaram HOMA-IR normal e 44,7% HOMA-IR alterado; 74,5% AST normal e 25,5% AST aumentado; 76,6% ALT normal e 23,4% ALT aumentado; 55,3% triglicerídeos normais e 44,7% triglicerídeos elevados; 85,1% colesterol total normal e 14,9% aumentado; 87,2% LDL-C normal e 12,8% aumentado; 61,7% HDL-C normal e 38,3% diminuído; dislipidemia ausente em 38,3% e presente em 61,7% (TABELA 5).

TABELA 5 – Distribuição dos pacientes sem diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e presença de dislipidemia.

PARÂMETRO	NORMAL		ALTERADO	
	(n)	%	(n)	%
HOMA-IR	26	55,3	21	44,7
AST	35	74,5	12	25,5
ALT	36	76,6	11	23,4
Triglicerídeos	26	55,3	21	44,7
Colesterol total	40	85,1	7	14,9
LDL-C	41	87,2	6	12,8
HDL-C	29	61,7	18	38,3
Dislipidemia	18	38,3	29	61,7

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

Entre os 54 pacientes com excesso de peso com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal, 48,1% apresentaram HOMA-IR normal e 51,9% HOMA-IR alterado; 64,8% AST normal e 35,2% AST aumentado; 72,2% ALT normal e 27,8% ALT aumentado; 55,6% triglicerídeos normais e 44,4% triglicerídeos alterados; 79,6% colesterol total normal e 20,4% aumentado; 77,8% LDL-C normal e 22,2% aumentado; 55,6% HDL-C normal e 44,4% alterado; dislipidemia ausente em 22,2% e presente em 77,8% (TABELA 6).

TABELA 6 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e presença de dislipidemia.

PARÂMETRO	NORMAL		ALTERADO		p
	(n)	%	(n)	%	
HOMA-IR	26	48,1	28	51,9	0,0062
AST	35	64,8	19	35,2	0,0237
ALT	39	72,2	15	27,8	0,0127
Triglicerídeos	30	55,6	24	44,4	0,584
Colesterol total	43	79,6	11	20,4	0,0035
LDL-C	42	77,8	12	22,2	0,0381
HDL-C	30	55,6	24	44,4	0,0472
Dislipidemia	12	22,2	42	77,8	0,0389

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p (Teste T de Student)

Comparando-se os pacientes sem diagnóstico de esteatose hepática e os pacientes com esteatose hepática, em termos absolutos, em relação a alteração dos parâmetros HOMA-IR, AST, ALT, triglicerídeos, coleterol total, LDL-C, HDL-C e presença de dislipidemia, os pacientes com o agravo apresentaram mais alterações em todos os parâmetros e mais casos de dislipidemia.

Em relação ao índice HOMA-IR, apresentaram-no alterado 21 pacientes sem esteatose hepática e 28 pacientes com esteatose hepática, havendo significância estatística ao teste T de Student, para amostras independentes, com valor de p igual a 0,0473 e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 8).

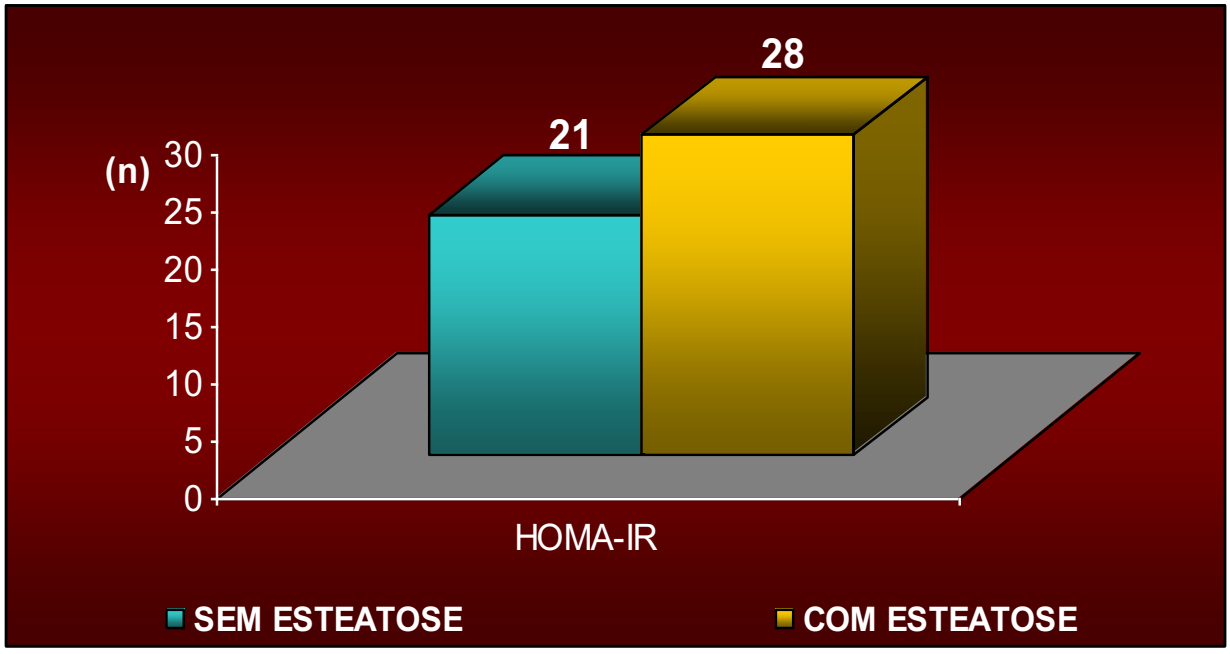

FIGURA 8 – Distribuição dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática e sem diagnóstico de esteatose hepática à USG abdominal segundo HOMA-IR.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,0473 (Teste T de Student).

Encontrou-se AST elevada em 12 pacientes sem esteatose hepática e em 19 pacientes com a doença; a ALT foi elevada em 11 pacientes sem esteatose hepática e em 15 pacientes com esteatose hepática. Houve significância estatística ao teste T de Student, para amostras independentes, com valor de p igual a 0,0330 para AST e 0,0222 para ALT, e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 9).

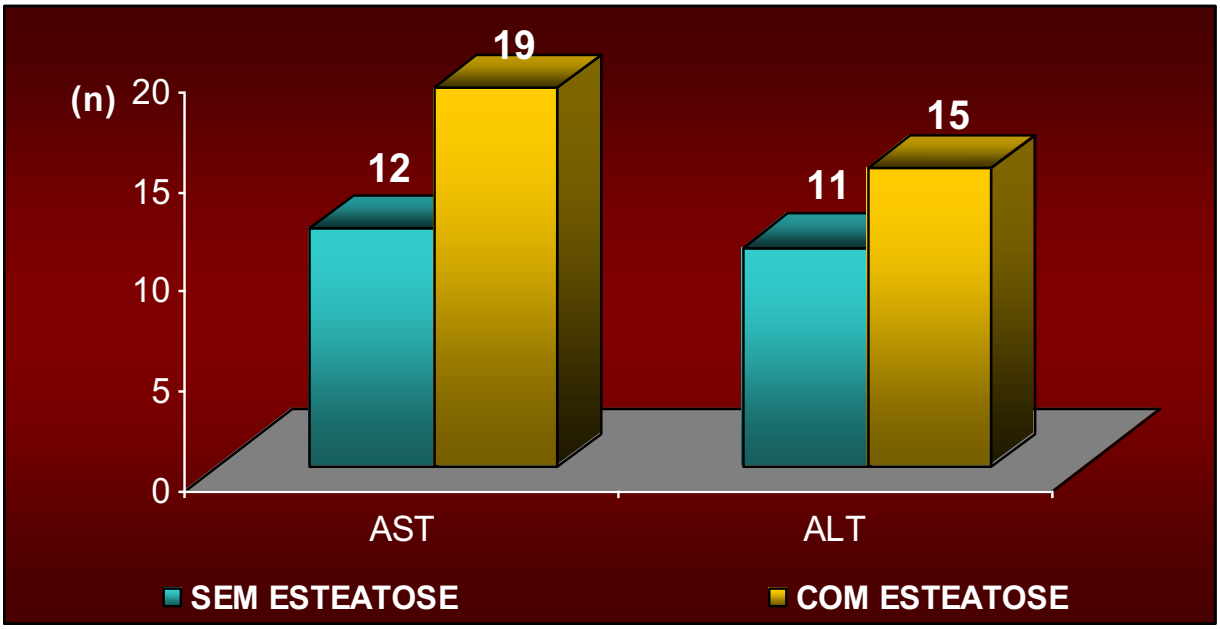

FIGURA 9 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e esteatose à USG abdominal segundo aminotransferases (AST e ALT).

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p= 0,0330 para AST; p= 0,0222 para ALT.

Dos pacientes sem esteatose, 21 apresentaram triglicerídeos elevados, enquanto 24 pacientes com o agravo tiveram esta alteração. Houve significância estatística ao teste T de Student, para amostras independentes, com valor de p igual a 0,0286 e nível de significância de 5% (0,05) . O colesterol total apresentou-se aumentado em 7 pacientes em esteatose e em 11 pacientes com esteatose; 6 pacientes sem esteatose, enquanto 12 pacientes com esteatose apresentaram a mesma alteração; a fração HDL-C mostrou-se diminuída em 18 pacientes sem esteatose e em 24 pacientes com a doença. Houve significância estatística ao teste T de Student, para amostras independentes, com valor de p igual a 0,0194 para CT, 0,0242 para LDL-C e 0,0372 para HDL-C, e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 10).

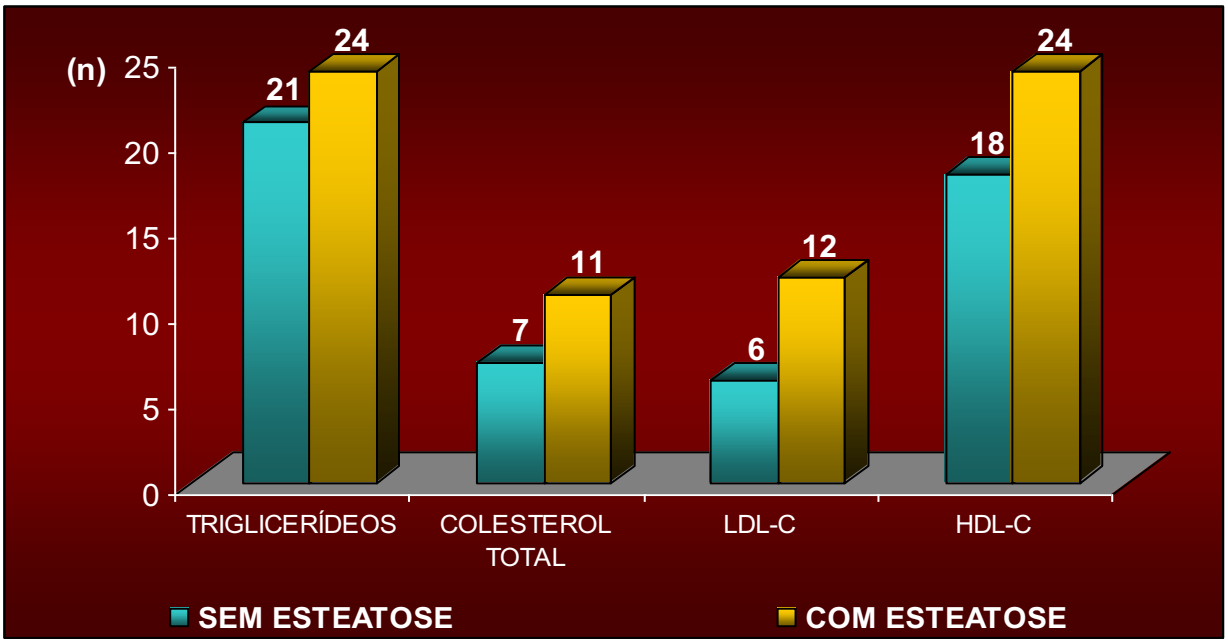

FIGURA 10 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e dos pacientes sem esteatose à USG abdominal segundo triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e HDL-C.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,0286 para TG; p= 0,0194 para CT; p= 0,0242 para LDL-C; p= 0,0372 para HDL-C.

O diagnóstico de dislipidemia foi encontrado em 29 pacientes sem esteatose e em 42 pacientes com esteatose. Houve significância estatística ao teste T de Student, para amostras independentes, com valor de p igual a 0,0361 e nível de significância de 5% (0,05) (FIGURA 11).

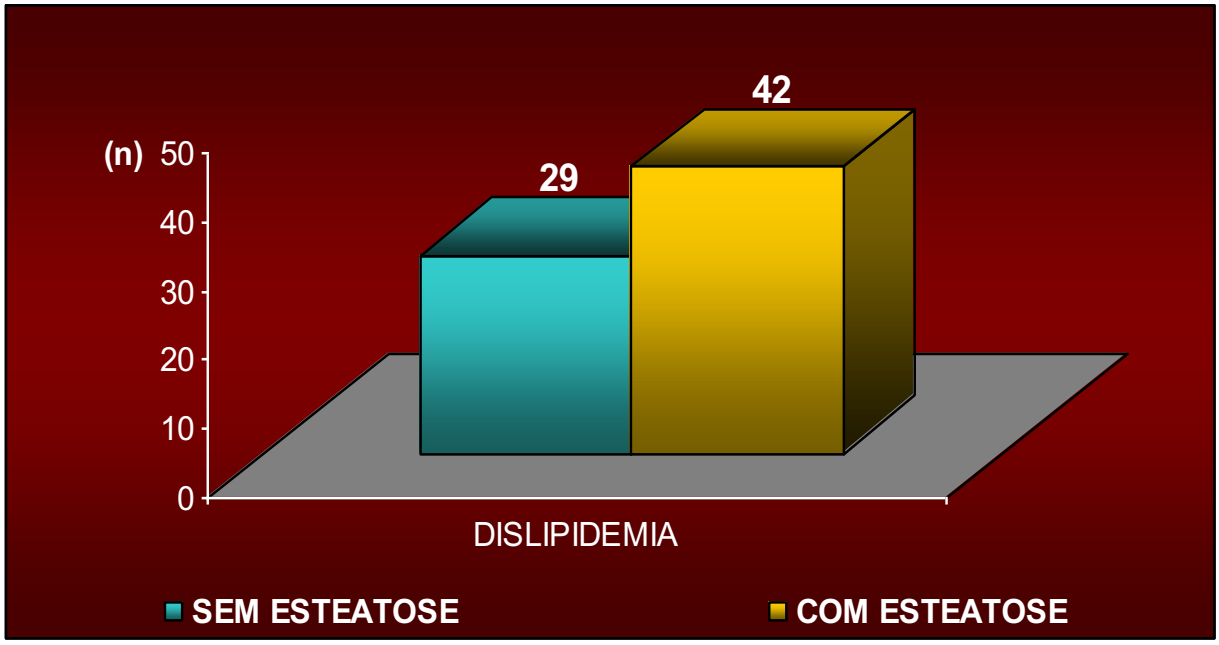

FIGURA 11 – Distribuição dos pacientes com esteatose hepática e sem esteatose à USG abdominal segundo a presença de dislipidemia.

FONTE: AOI/FSCMPA. Abril/2006 a Abril/2007.

p=0,0361 (Teste T de Student).

5. DISCUSSÃO

Neste estudo a prevalência de esteatose hepática diagnosticada através da USG abdominal, na população pediátrica com excesso de peso, foi de 53,4%. Este dado foi estatisticamente significante quando comparado com a mesma população sem o achado de esteatose.

No mundo, a prevalência de NAFLD/NASH não está bem estabelecida, principalmente entre a população pediátrica a qual carece de estudos (MATHUR, DAS, ARORA, 2007), seja pelos poucos estudos, seja pela diversidade de parâmetros usados para o diagnóstico da doença nesses estudos como métodos de imagem e/ou laboratoriais, que fornecem diagnóstico, e biópsia com histopatológico, padrão-ouro para o diagnóstico.

Em estudo realizado na Turquia com 322 pacientes pediátricos obesos, a prevalência de esteatose hepática ao USG foi de 11,8% e, de 4,6% quando o parâmetro usado foi a elevação de aminotransferases (ARSLAN et al, 2005). No Japão, um estudo com crianças em idade escolar, valendo-se da USG abdominal, identificou 22,5% de esteatose em obesos (TOMINAGA, et al, 1995). Entre crianças italianas de 4,5 a 15 anos de idade, a prevalência de esteatose hepática ao USG foi de 52% e de 25%, analisando-se a elevação de aminotransferases (FRANZESE et al, 1997), apresentando esse estudo italiano prevalência de esteatose hepática semelhante a esta pesquisa.

A prevalência de NAFLD é preponderante no sexo masculino e em determinados grupos como latino-americanos, os quais têm prevalência acima de 45% (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005). O estudo com crianças e adolescentes com excesso de peso do AOI/FSCMPA ratifica essa informação da literatura, pois 55,6% dos pacientes com diagnóstico de esteatose eram do sexo masculino, havendo diferença estatística entre os sexos ($p=0,0021$).

No estudo turco, apesar de se ter encontrado mais freqüentemente esteatose hepática em meninos, não houve diferença estatística entre os sexos (p=0,153), tendo esse fato se repetido nos estudos italiano e japonês (TOMINAGA et al, 1995; FRANZESE et al, 1997; ARSLAN et al, 2005).

A faixa etária predominante entre os pacientes com diagnóstico de esteatose hepática foi de 9 a 11 anos de idade, com 38,9% dos casos e, se for considerada a faixa de 9 a 15 anos de idade, esse percentual sobe para 59,3%, com média de idade de 9 anos e desvio padrão de ± 4 anos, havendo significância estatística (p=0,00256). Talvez, esta situação tenha ocorrido em virtude da população de estudo ter idade média de aproximadamente 8 anos, com desvio padrão de ± 3,9 anos.

A idade média dos pacientes com diagnóstico de esteatose no estudo de Arslan et al (2005) foi de 11,6 anos. Estudos que avaliaram a prevalência de NASH apresentaram média de idade superior: Moran et al (1983), 12,6 anos; Rashid et al (1994), 13,5 anos; Baldridg et al (1995), 13,5 anos; Rashid e Roberts (2000), 12,0 anos.

Não houve significância estatística entre a idade de início do excesso de peso e o diagnóstico de esteatose à USG abdominal (p=0,278).

A NAFLD é freqüente em indivíduos obesos. Em estudo realizado em autópsias, a esteatose hepática foi diagnosticada em 70% de indivíduos obesos. A prevalência deste agravo é crescente entre os pacientes pediátricos, principalmente aqueles com excesso de peso, de tal forma que 60% dos adolescentes com níveis elevados de enzimas hepáticas são obesos ou têm sobrepeso (WANLESS, LENTZ, 1990; STRAUSS, BARLOW, DIETZ, 2000). O resultado desta pesquisa, em relação ao estado nutricional dos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, é concordante com a literatura, haja vista que 75,9% dos casos foram em indivíduos obesos (p=0,0346).

Analisando-se o HOMA-IR, houve mais casos de resistência à insulina nos pacientes com diagnóstico de esteatose hepática (21 casos *versus* 28 casos [p=0,0473]). Analisando-se apenas os pacientes com esteatose, a resistência à insulina foi significativa estatisticamente, com HOMA-IR alterado em 51,9% dos casos (p=0,0062). Vale ressaltar que o valor de corte para o HOMA-IR ainda é controverso na literatura, com trabalhos usando 3,0; 2,8 ± 2,4; 1,96 ± 0,57; 2,5; 2,0 (OLIVEIRA, SOUZA, LIMA, 2005). Neste estudo, adotou-se como valor de corte 2,0, semelhante ao estudo de Souza et al (2004) que analisou a prevalência de resistência insulínica em crianças e adolescentes obesos, a qual foi de 90,8%. No entanto, a literatura carece de estudos que analisam a relação HOMA-IR e prevalência de NAFLD, porém, sabe-se que a resistência insulínica tem importância fundamental na fisiopatologia da esteatose hepática.

A elevação de aminotransferases foi significativamente superior nos pacientes com diagnóstico de esteatose à USG abdominal (AST: 12 casos *versus* 19 casos [p=0,0330]; ALT: 11 casos *versus* 15 casos [p=0,0222]). Analisando-se apenas os pacientes com esteatose à USG abdominal, a maioria apresentou valores de aminotransferases normais ($p<0,05$). Desta forma, o achado de alterações nos níveis transaminases aumentam a probabilidade de se encontrar esteatose hepática, todavia, a normalidade destes parâmetros não se presta para afastar o diagnóstico da doença.

Os níveis das enzimas hepáticas são flutuantes em indivíduos com NAFLD, existindo valores normais em mais de 78% dos pacientes em qualquer tempo. Quando há elevação destas enzimas, é geralmente moderada, podendo ser de AST e ALT simultaneamente, ou restrita a apenas uma. Habitualmente, a elevação de ALT é superior a de AST na NAFLD, principalmente na NASH, determinando um índice AST/ALT inferior a 1 (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005). Entre os pacientes com esteatose do estudo, o índice AST/ALT foi maior que 1, com média de 1,36 e desvio padrão de ± 0,45.

A presença, o grau e o padrão de elevação de aminotransferases não são específicas e não servem para diferenciação etiológica quando isoladamente na investigação de NAFLD. A ultrassonografia do fígado tem se mostrado um bom método de *screening* para avaliação da infiltração gordurosa, no entanto, não apresenta boa correlação com o grau de fibrose (MATHUR et al, 2007).

Para muitos pesquisadores, o ponto de partida para investigação diagnóstica é a elevação das aminotransferases, tipicamente 1,5 vezes acima do limite superior até 4 vezes o valor de referência (REIS et al, 2001; NEUSCHWANDER-TETRI, CALDWELL, 2003; ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005). Essa conduta não é a mais adequada quando se dispõe de ultrassonografia no arsenal propedêutico, por ser um método diagnóstico de baixo custo, não-invasivo e sensato na avaliação da NAFLD em pacientes com riscos individuais, como o excesso de peso, apresentado pela população de estudo. Aguardar a elevação de aminotransferases postergaria o diagnóstico na população de estudo, de tal maneira que 57,4% dos pacientes que apresentaram esteatose hepática à USG abdominal deixariam de ser diagnosticados.

Vale ressaltar, ainda, que o padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia hepática com histopatológico, no entanto, por ser um procedimento invasivo e de riscos definidos, não é bem aceito pelos responsáveis das crianças e deve ter a indicação muito bem julgada pelo médico.

Nesse contexto, além de detalhada anamnese e exame físico dos pacientes, a solicitação de AST, ALT, glicemia, insulina, colesterol total, LDL-C, HDL-C e USG de abdome superior deve ser adotada como protocolo da primeira consulta de paciente com excesso de peso, pois, além de proporcionar a busca ativa pelo diagnóstico de esteatose hepática, permite diagnosticar isoladamente ou em associação outras doenças como dislipidemia, diabetes e o estado de hiperinsulinemia.

A elevação de triglicerídeos nos pacientes com esteatose hepática 2 foi mais freqüente que nos pacientes sem a doença (21 casos *versus* 24 casos [p=0,0286], respectivamente).

Analisando-se apenas os pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, 55,6% apresentavam triglicerídeos normais, enquanto 44,4% tinham triglicerídeos elevados, não havendo diferença estatística significativa (p=0,584). Mesmo assim, a elevação de triglicerídeos contribuiu com 24 casos, isoladamente ou em associação à alteração dos colesteróis, dos 42 casos de dislipidemia observados nos pacientes com esteatose hepática, ratificando a literatura que evidencia a elevação de triglicerídeos mais comumente em crianças com NAFLD (REIS et al, 2001).

A elevação do colesterol total e do LDL-C, bem como os casos de diminuição do HDL-C foram significativamente superiores nos pacientes com esteatose à USG que nos pacientes sem a doença (7 casos *versus* 11 casos [p=0,0194]; 6 casos *versus* 12 casos [p=0,0242]; 18 casos *versus* 24 casos [p=0,0372], respectivamente). No entanto, analisando-se apenas os pacientes com esteatose à USG, a maioria cursou com níveis de colesterol total e suas frações LDL-C e HDL-C dentro dos padrões de normalidade (desejável ou limítrofe) com significância estatística (p<0,05). Assim, na população estudada, o achado de alterações nos níveis de colesterol total e frações aumentam as chances de se encontrar esteatose em associação, contudo, a normalidade destes parâmetros não se presta para afastar o diagnóstico de esteatose.

A dislipidemia foi encontrada em 77,8% dos casos de esteatose hepática (p=0,0389). Para o diagnóstico de dislipidemia foi considerada pelo menos um ou mais parâmetros alterados de quatro: triglicerídeos, colesterol total, LDL-C, HDL-C. Comparando-se, em números absolutos, a presença de dislipidemia entre os pacientes sem diagnóstico de esteatose hepática e os pacientes com diagnóstico de esteatose hepática, essa foi mais freqüente nos últimos (29 casos *versus* 42 casos [p=0,0361]).

Para Neuschwander-Tetri, Caldwell (2003), a dislipidemia ocorre em aproximadamente 20 a 25% dos casos de NAFLD, sendo também freqüente na NASH, com nível de triglicerídeos e/ou LDL-C elevados. Em outros levantamentos, a prevalência de dislipidemia varia de 21 a 44% em pacientes com NAFLD (ARSLAN et al, 2005). No AOI/FSCMPA, a associação dislipidemia e diagnóstico de esteatose foi superior a encontrada

em outros estudos, o que pode, talvez, ser explicada pela alimentação regional rica em carboidratos, como açaí e farinha de mandioca, proporcionando elevação no nível de triglicerídeos e diminuição no nível de HDL-C, alterações mais encontradas neste estudo.

Durante o estudo, 3 pacientes encaminhados ao Ambulatório de Hepatologia Infantil da FSCMPA, 1 com sobrepeso e 2 com obesidade, com esteatose à USG, apresentaram níveis de transaminases persistentemente aumentados e insucesso da terapia do excesso de peso. Por isso, após exclusão de outros diagnósticos por métodos laboratoriais e de imagem, foram submetidos à biópsia hepática com histopatológico que não evidenciou esteatose no paciente com sobrepeso, porém fechou o diagnóstico de NAFLD classe 1 e NAFLD classe 2 nos pacientes obesos. Este fato juntamente com a prevalência de esteatose evidenciada à USG demonstram aos profissionais de saúde que o agravo tem proporção preocupante na população pediátrica com excesso de peso, em especial obesos.

Em estudo realizado em 24 biópsias em pacientes pediátricos, 88% apresentavam atividade inflamatória e fibrose-cirrose em 75%, tendo 1 paciente de 10 anos o diagnóstico clínico de cirrose estabelecido (RASHID, ROBERTS, 2000; RASHID, WEBER, ROBERTS, 1994).

O inedistismo do trabalho na população pediátrica torna imperiosa a realização de novos estudos com metodologia semelhante para que haja enriquecimento da literatura com o assunto, proporcionando mais resultados a serem confrontados em busca de conclusões.

Vale ressaltar que a confirmação do diagnóstico clínico é realizado através da biópsia hepática, a qual permite excluir outras doenças hepáticas, bem como monitorar a progressão da doença, servindo, ainda, para prognóstico por diferenciar esteatose de NASH e por determinar o estágio de fibrose (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

Assim, respeitando-se os padrões éticos e uma relação risco-benefício plausível, estudos envolvendo a biópsia hepática e histopatológico, além dos métodos laboratoriais e de imagem, devem ser encorajados na população que apresentou esteatose hepática à USG, pois, por ser o método diagnóstico padrão-ouro, proporcionaria confirmação diagnóstica e categorização nos estágios de NAFLD, criando condições que minimizem vieses e permitam comparações cientificamente mais rigorosas.

Vale ressaltar que a confirmação do diagnóstico clínico é realizado através da biópsia hepática, a qual permite excluir outras doenças hepáticas, bem como monitorar a progressão da doença, servindo, ainda, para prognóstico por diferenciar esteatose de NASH e por determinar o estágio de fibrose (ADAMS, ÂNGULO, LINDOR, 2005).

6. CONCLUSÃO

A prevalência de esteatose hepática evidenciada pela ultrassonografia abdominal em crianças e adolescentes com excesso de peso no Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de abril de 2006 a abril de 2007, foi de 53,5%.

Os pacientes com esteatose hepática, quando comparados aos pacientes sem a doença, apresentaram maior prevalência de elevação de aminotransferases. Todavia, analisando-se isoladamente o grupo com esteatose hepática, observaram-se níveis de aminotransferases normais que foram estatisticamente significantes, apresentando índice AST/ALT com média de $1,36 \pm 0,45$.

O diagnóstico de esteatose hepática se associou à resistência insulínica em 51,9% dos casos e à dislipidemia em 77,8%, ambos com significância estatística.

O presente estudo chama atenção da comunidade científica e médica para a busca ativa de esteatose hepática em crianças que apresentem excesso de peso como fator de risco para a doença, haja vista, o número significativo de casos encontrados, os quais corresponderam a mais da metade da população estudada. A progressão insidiosa da doença poderia levar a criança de hoje a ser um adulto jovem com sérios problemas hepáticos, comprometendo sobremaneira sua qualidade de vida e produtividade futuras.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, M.M., LAMOUNIER, J.A., COLOSIMO, E.A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões sudeste e nordeste. **J Pediatr (Rio J)**.2002; 78(4): 335-40.

ADAMS, L.A., ANGULO, P., LINDOR, K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. **CMAJ MAR**. 29, 2005; 172 (7)

ANJOS, L.A., CASTRO, I.R.R., ENGSTROM, E.M., AZEVEDO, A.M.F. Crescimento e estado nutricional em amostra probabilística de escolares no Município do Rio de Janeiro, 1999. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, 19 (sup 1): p. 171-9, 2003.

ARSLAN, N., BÜYÜKGEBIZ, B., ÖZTÜRK, Y., ÇAKMAKÇI, H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. **The Turkish Journal of Pediatrics** 2005; 47:23-27.

BALABAN, G., SILVA, G.A.P. Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. **J Pediatr (Rio J)**. 2004; 80 (1): 7-16.

_____. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de uma escola da rede privada de recife. **J Pediatr (Rio J)**. 2003; 77(2): 96-100.

BALDRIDGE, A., PEREZ-ATHAYDE, A., GRAEME-COOK, F., HIGGINS, L., LAVINE, J.E. Idiophatic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. **J Pedriat** 1995;127:700-4.

BELLIZI, M.C., DIETZ, W.H. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion**.** **Am J Clin Nutr** 1999;70:173-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição. Pesquisa Nacional Sobre Saúde e Nutrição. **Condições Nutricionais da população brasileira: adultos e idosos**. Brasília: INAN. 1991.

BRUNT, E.M., JANEY, C.J., DI BISCEGLIE, A.M., NEUSCHWANDER-TETRI, B.A., BACON, B.R. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histologic lesions. **Am J Gastroenterol** 1999; 94:2467-2474.

CHOUDHURY, J., SANYAL, A.J. Insulin resistance and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis** 2004; 8:575-94.

CLARK, J.M., BRANCATI, F.L., DIEHL, A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. **Am J Gastroenterol** 2003; 98:960-7.

COLE, T.J., BELLIZZI, M.C., FLEGAL, K.M., DIETZ, W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ**. 2000; 320 (7244): 1240-3.

COPPINI, L.Z., WAITZBERG, D.L. Obesidade: abordagem dietética. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3ªed. São Paulo: Atheneu, 2004.

COUTINHO, V. **1ª Convenção latino-americana para consenso em obesidade**. Rio de Janeiro, Brasil. Outubro de 1998. p.116.

DEITEL, M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. **Obesity Surgery**,13,2003,p.329-30 (editorials)

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS). **The surgeon general's call to action to prevent and decrease overweight and obesity**. [Rockville, MD]: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General, 2001.

DEVINCENZI, M.U., LESSA, A.C., SIGULEM, D.M. Nutrição em saúde pública. In: LOPES, F.A., BRASIL, AL.D. **Nutrição e dietética em clínica pediátrica.** 1ªed. São Paulo: Atheneu, 2003.

DIETZ, W.H. Prevalence of obesity in children. In: BRAY, G., BOUCHARD, C., JAMES, W.P.T., editors. **Handbook of obesity**. 1ªed. New York: Marcel Decker, 1998. p. 93-102.

DIXON, J.B., BHATHAL, P.S., O'BRIEN, P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. **Gastroenterology** 2001;121:91-100.

ESCRIVÃO, M.A.M.S., OLIVEIRA, F.L.C., TADDEI, J.A.A.C., LOPEZ, F.A. Obesidade exógena na infância e na adolescência**. J Pediatr (Rio J)**.2000; 76 (supl.3): p. 305-310.

_____. Obesidade na infância e na adolescência. In: LOPES, F.A., BRASIL, AL.D. **Nutrição e dietética em clínica pediátrica.** 1ªed. São Paulo: Atheneu, 2003.

GIUGLIANO, R., MELO, A.L.P. Diagnóstico de sobrepeso e obesidade em escolares: utilização do índice de massa corporal segundo padrão internacional. **J Pediatrc (Rio J)**.2004;80(2): 129-34.

GUPTE, P., AMARAPURKAR, D., AGAL, S., BAIJAL, R., KULSHRESTHA, P., PRAMANIK, S., et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. **J Gastroenterol Hepatol** 2004;19:854-8.

JENSEN, M.D. **Obesidade**. In: GOLDMAN, L., AUSIELLO, D., editores. **Cecil, tratado de medicina interna**. 22ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

JELLIFFE, D.B. The assessment of nutritional status. An author introduces his book. **WHO Chron** 1967; 21(4): 127-34.

JEPSEN, P., VILSTRUP H., MELLEMKJAER, L., THULSTRUP, A.M., OLSEN, J.H., BARON, J.A., et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. **Hepatogastroenterology** 2003;50:2101-4.

KABRA, S.P., BAGNASSOO, M. OTUKANYONG, E.E., DUBIO, M.G., KABRA, P.S. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. **Regul Pept.**2003;111:1-11.

KIM, H.J., LEE, K.E., KIM, D.J., KIM, S.K., AHN, C.W., LIM, S.K., et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. **Arch Intern Med** 2004;164:2169-75.

KRAUS, W.E., HOUMARD, J.A., DUSCHA, B.D., KNETZGER, K.J., WHARTON, M.B., McCARTNEY, J.S., BALES, C.W., et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. **N Engl J Med** 2002;347:1483-1492.

KWITEROVICH, P.O. Triglyceride problems. In: **Beyond Cholesterol: The Johns Hopkins Complete Guidefor Avoiding Heart Disease**. Baltimore: Jonhs Hopkins University Press. 1986. p. 122-42.

LAURIN, J., LINDOR, K.D., CRIPPIN, J.S., GOSSARD, A., GORES, G.J., LUDWIG, J. et al. Ursodeoxycolic acid or clofibrate in treatment of non-alchol-induced steatohepatitis: a pilot study. **Hepatology** 1996;23:1464-7.

LAVINE, J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. **J Pediatr** 2000; 136:734-738.

LEÃO, L.S.C.S., ARAÚJO, L.M.B., MORAES, L.T.L.P., ASSIS, A.M. Prevalência de obesidade em escolares de Salvador, Bahia**. Arq Bras Endocrinol Metab** vol 47 nº 2 Abril 2003. p. 151-7.

MARCHESINI, G., BRIZI, M., MORSELLI-LABATE, A.M., BIANCHI, G., BUGIANESI, E., McCULLOUGH, A.J., FORLANI, G., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistence. **Am J Med** 1999;107:450-455.

MARRERO, J.A., FONTANA, R.J., SU, G.L., CONJEEVARAM, H.S., EMICK, D.M., LOK, A.S. NAFLD may be a commom underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. **Hepatology** 2002;36:1349-54.

MATHUR, P., DAS, M.K., ARORA, N.K. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. **Indian Journal of Pediatrics**, Volume 74- April, 2007.

MATTEONI, C.A., YOUNOSSI, Z.M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y.C., McCULLOUGH, A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology** 1999;116:1413-1419.

MELLO, E.D., LUFT, V.C., MEYER, F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? **J Pediatr (Rio J)**. 2004; 80(3): 173-82.

MONTEIRO, C.A., CONDE, W.L. Tendência secular da desnutrição e da obesidade na infância na cidade de São Paulo (1974-1996). **Rev. Saúde Pública** v.34n.6 supl. São Paulo dez.2000.

MUST, A. Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. **Am J Clin Nutr** 1996; 63 (suppl): 445-7.

MUST, A., DALLAL, G.G., DIETZ, W.H. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht2) and triceps skinfold thickness [published erratum appears in Am J Clinical Nutrition 1991; 54(5): 773]. **Am J Clin Nutr**. 1991; 53 (4): 839.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A., BACON, B.R. Nonalcoholic steatohepatitis. **Med Clin North Am** 1996;80:1147-66.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A., CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. **Hepatology**, Vol. 37, No. 5, 2003.

NEVES, O.M.D., BRASIL, A.L.D., BRASIL, L.M.B.F., TADDEI, J.A.A..C. Antropometria de escolares ao ingresso no ensino fundamental da cidade de Belém, Pará, 2001. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, 6 (1):39-46, jan./mar., 2006.

NOMURA, H., KASHIWAGI, S., HAYASHI, J., KAJIYAMA, W., TANI, S., GOTO, M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. **Jpn J Med** 1988;27:142-9.

OLIVEIRA, C.L., FISBERG, M. Obesidade na infância e adolescência – uma verdadeira epidemia**. Arq Bras Endocrinol Metab** vol47nº2 Abril 2003. p.107-8 (editorial).

OLIVEIRA, E.P., SOUZA, M.L.A., LIMA, M.D.A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Brás Patol Méd Lab** v.41, n.4, p.237-43, agosto 2005.

RASHID, M., ROBERTS, E.A. nonalcoholic steatohepatitis in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2000;30:48-53.

RASHID, M., WEBER, J.L., ROBERTS, E.A. Non-alcoholic steatohepatitis in children [abstract]. **Hepatology**, 1994;20:324A.

REIS, K.A.A., ROQUETE, M.L.V., PENNA, F.J. Esteatohepatite não-alcoólica na infância e adolescência: revisão. **Pediatria (São Paulo)** 2001;23 (4):329-39.

RYAN, C.K., JOHNSON, L.A., GERMIN, B.I., MARCOS A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. **Liver Transpl** 2002;8:1114-22.

SCHIFF, E.R., SORRELL, M., MACADDREY, W. Liver disease in infancy and childhood. In: **Schiff's diseases of the liver**. 8th edition. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1999. v.2.

SHEN, L., FAN, J.G., SHAO, Y., ZENG, M.D., WANG, J.R., LUO, G.H., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver among administrative officers in Shanghai: an epidemiological survey. **World J Gastroenterol** 2003;9:1106-10.

SILVERMAN, J.F., O'BRIEN, K.F., LONG, S., LEGGETT, N., KHAZANIE, P.G., PORIES, W.J., NORRIS, H.T., et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **Am J Gastroenterol** 1990;85:1349-1355.

SOUZA, M.R. , BEZERRA, C.S. , MAZZARIOL, R.A. ,LEITE, B.P.F. , LIBERATORE JR, R.D.R. Análise da prevalência de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes obesos. **Arq Ciênc Saúde** 2004 out-dez; 11 (4):215-8.

SPIETH, L.E., HARNISH, J.D., LENDERS, C.M., RAEZER, L.B., PEREIRA, M.A., HANGEN, S.J., LUDWIG, D.S. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2000;154:947-951.

STRAUSS, R.S., BARLOW, S.E., DIETZ, W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. **J Pediatr** 2000;136:727-733.

TILG, H., DIEHL, A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med** 2000;343:1467-76.

TOMINGA, K., KURATA, J.H., CHEN, Y.K., FUJIMOTO, E., MIYAGAWA, S., ABE, I., et al. Prevalence of fatty liver in japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. **Dig Dis Sci** 1995;40:2002-9.

UYGUN, A., KADAYIFCI, A., ISIK, A.T., OZGURTAS, T., DEVECI, S., TUZUN, A., et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Aliment Pharmacol Ther** 2004;19:537-44.

VAJRO, P., FRANZESE, A., VALERIO, G., IANNUCCI, M.P., ARAGIONE, N. Lack of efficacy of ursodeoxicholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. **J Pediatr** 2000;136:739-43.

VALVERDE, M.A., PATIN, R.V., OLIVEIRA, F.L.C., LOPES, F.A., VÍTOLO, M.R. Outcome of obese children and adolescents Enrolled in a Multidisciplinary Health Program. **Int J Obes** 22:513-19, 1998.

WANLESS, I.R., LENTZ, J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. **Hepatology** 1990; 12:1106-1110.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight.** WHO, 2003. Disponível em: <http//:www. > Acesso em 27 Agosto 2005.

_____. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000. (Technical Report Series, 894).

_____. **The World Health Report 2002.** Geneva: WHO, 2002.

YOUNOSSI, Z.M., GRAMLICH, T., MATTEONI, C.A., BOPARAI, N., McCULLOUGH, A.J. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2004;2:262-5.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PROJETO: PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL DA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ. BELÉM-PA. 20 DE ABRIL DE 2004 A 20 DE ABRIL DE 2007.

Este estudo avaliará crianças e adolescentes matriculados no Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará de abril de 2004 a abril de 2007 através de um questionário, medidas de peso e estatura e dosagens sanguíneas de hemograma, glicemia, insulina, triglicerídeos, colesterol total e frações, ALT, AST e GGT. Não serão realizados outros procedimentos, pelo que, a criança não sofrerá desconfortos e riscos, exceto a dor da punção venosa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. É garantida ao representante legal da criança a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de conhecer o resultado desta pesquisa, não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo e também nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação. O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Data: ____/ ____/ _____.

_____

Assinatura do pesquisador responsável
Olga Maria Domingues das Neves
End: Rua Oliveira Belo nº 395
Fone: 32235116
CRM – PA 624

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li ou que foram lidas para mim as informações acima sobre a pesquisa "Prevalência de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso no Ambulatório de Obesidade Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Belém-Pará. Abril de 2004 a abril de 2007".

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data: ____/ ____/ _____.

_____

Assinatura do representante legal

APÊNDICE B

PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO GERAL
Nº DO PRONTUÁRIO: _____ Nº DE REGISTRO: _____ IDADE: _____ (MESES) SEXO: ( ) MASC ( ) FEM INÍCIO DE EXCESSO DE PESO: _____ (MESES)
EXAME FÍSICO
PESO: _____ (Kg) ALTURA: _____ (m) IMC: _____ (Kg/m²) DIAGNÓSTICO: ( ) Sobrepeso ( ) Obesidade
EXAMES LABORATORIAIS
GLICEMIA: _____ INSULINA: _____ HOMA-IR: _____ AST: _____ ALT: _____ RELAÇÃO AST/ALT: _____ TRIGLICERÍDEOS: _____ COLESTEROL TOTAL: _____ LDL: _____ HDL: _____ VLDL: _____
ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOME SUPERIOR (FÍGADO)
( ) NORMAL ( ) ESTEATOSE HEPÁTICA DE QUALQUER

ANEXOS

ANEXO A

Pontos de corte internacionais para índice de massa corporal para sobrepeso e obesidade por sexo entre 2 e 18 anos de idade, estabelecidos a partir de dados do Brasil, Grã-Bretânia, Hong Kong, Holanda, Cingapura e Estados Unidos.

Idade (em anos)	Sobrepeso acima de:		Obesidade acima de:	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2.5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3.5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4.5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5.5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6.5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7.5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8.5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9.5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10.5	20,20	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11.5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12.5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13.5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,74	27,63	28,57
14.5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15.5	23,60	24,17	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16.5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,74	29,41	29,69
17.5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25,00	25,00	30,00	30,00

FONTE: COLE et al, 2000.

ANEXO B

Valores de referência de colesterol total (CT), LDL, HDL e dos triglicerídeos (TG), entre 2 e 19 anos de idade.

Lípides	Idade (Anos)	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT		< 170	170 – 199	≥ 200
LDL		< 110	110 – 129	≥ 130
HDL	< 10	≥ 40		
	10 – 19	≥ 35		
TG	< 10	≤ 100		> 100
	10 – 19	≤ 130		> 130

FONTE: KWITEROVICH, 1986.

ANEXO C

ESTE ANEXO É O TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA