

MARIA AMÉLIA SOARES DE MELO DUARTE

**ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS
E
ADOLESCENTES OBESOS**



**Recife
2008**



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

MARIA AMÉLIA SOARES DE MELO DUARTE

ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS

Dissertação aprovada pelo Programa de Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof^ª. Gisélia Alves Pontes da Silva

Recife - 2008

1 Duarte, Maria Amélia Soares de Melo

Esteatose hepática em crianças e adolescentes
obesos / Maria Amélia Soares de Melo Duarte. –
Recife: O Autor, 2008.

xiv, 90 folhas: il., fig., gráf., tab., quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal
de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do
Adolescente, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Esteatose hepática – Crianças e Adolescentes

Obesos. 2. Síndrome metabólica. I. Título.

616.43
616.398

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2008-088



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Título:

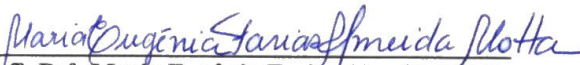
Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos

Nome:

Maria Amélia Soares de Melo Duarte

Dissertação aprovada em: 28 / 04 / 2008

Membros da Banca Examinadora:


Prof. Dr.ª Maria Eugênia Farias Almeida Motta


Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves


Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

Recife
2008

Aos meus pais,
Antônio Lacerda de Melo e
Maria de Lourdes Soares de Melo,
dedico esta pesquisa, que reflete e resulta de
seu exemplo de perseverança e humildade,
diante da vida e das pessoas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela acolhida nesse percurso de vida e por me mostrar o caminho da paciência, da perseverança e da humildade necessárias para alcançar a paz e a tranquilidade.

À minha família, Geraldo Duarte de Souza Júnior, meu esposo, Júlia de Melo Duarte e Helena de Melo Duarte, minhas filhas, que não contribuíram para a construção científica desta dissertação, mas forneceram o estímulo e a compreensão, tornando possível essa concretização.

Às minhas irmãs e esposos, Vera Lúcia Soares de Melo Alencar e Suetone Alencar, Márcia Soares Kirzner e Frederico Kirzner, e Cláudia Soares de Melo, por terem partilhado alegrias e aflições, que se traduziram na firmeza de propósito de concluir o Mestrado.

Aos meus sogros, Prof. Dr. Geraldo Duarte de Souza (*in memoriam*) e Sr^a. Janete de Souza Duarte, acolhendo-me como filha, incentivaram meu desenvolvimento intelectual, que se materializa nesta dissertação.

À Prof^a. Dr^a. Gisélia Alves Pontes da Silva, Orientadora dessa dissertação, por ter demonstrado que o bom mestre vê em seu discípulo mais que um aluno – uma pessoa que está em formação.

À Prof^a. Dr^a. Maria Eugênia Farias Almeida Motta, professora que mostrou-me os segredos da construção de um projeto de pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Rosemary de Jesus Machado Amorim, pela contribuição valiosa para com meu aprendizado da antropometria pediátrica.

À Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima, pelo carinho em me incentivar e pelo aprendizado de que devemos ser perseverantes e humildes na construção do conhecimento.

Ao Dr. José Fernando Amaral, pela especial atenção em autorizar que Dr^a. Paula Salazar realizasse as ultra-sonografias hepáticas das crianças, no Setor de Imagem do Hospital Barão de Lucena, e pelo tempo dedicado a essa supervisão.

À Dr^a. Aline Borges Maciel, pelo auxílio na coleta dos dados desta Dissertação.

Às Nutricionistas Edvânia César de Araújo e Inês Gonçalves da Costa, assim como aos Pediatras do Hospital Barão de Lucena, pela disponibilidade em abraçar esta pesquisa referenciando os pacientes ao nosso ambulatório de Endocrinologia.

À Dr^a. Amélia Maria de Lacerda Bezerra, Chefe do Laboratório de Análises do Hospital Barão de Lucena, pela concessão para com a realização das dosagens laboratoriais dos sujeitos desta pesquisa.

Ao Corpo Docente do Mestrado em Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco, pelo trabalho silencioso com o qual se renova constantemente uma massa crítica de bons profissionais.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco, pelo fomento a esta pesquisa.

Ao Dr. Jairo Barbosa, Diretor do Hospital Barão de Lucena, e Dr^a. Mônica Elói, Diretora Clínica e a Dr^a. Valéria Maria Bezerra Silva Luna, Chefe do Setor de Pediatria desse Hospital, pela consideração de ter permitido a coleta dos dados dessa dissertação, que tomo como sinal de reconhecimento ao seu objetivo de fazer uma Pediatria melhor.

A Dr^a. Ana Lúcia Bastos Falcão, amiga que contribuiu para com a reconstrução dessa nova fase de vida que esta dissertação representou.

A Dr^a. Suzana Boxewll, cuja formação profissional auxiliou-me no caminho árduo da construção desse Mestrado.

A Dr^a. Lais Guimarães Vieira, pelo incentivo na conclusão desta pesquisa, fazendo-o com paciência.

A Sr^a. Leni Pereira da Silva, a “Preta”, cuja dedicação manifestada no trabalho diário em minha casa; propiciou-me um tempo precioso, dedicado a esta construção do conhecimento.

Agradeço em especial aos pais e responsáveis pelos pacientes e aos próprios pacientes, pela forma gentil e acolhedora com que participaram dessa pesquisa. É deles grande parte do mérito de sua conclusão.

RESUMO

Introdução: O aumento da prevalência de obesidade em crianças e adolescentes e sua associação com esteatose hepática motivaram a realização desta dissertação de Mestrado, apresentada sob forma de um capítulo de revisão e de um artigo original. **Objetivos:** Fazer uma revisão sobre a relação entre obesidade, resistência insulínica, esteatose hepática e síndrome metabólica em crianças e adolescentes, assim como conhecer a frequência de esteatose hepática e de síndrome metabólica nessa população obesa. **Métodos:** Para a revisão, foram coletadas informações publicadas nas últimas duas décadas, utilizando as bases de dados Medline, Lilacs, livros e publicações internacionais. No artigo original, foi realizado estudo descritivo, tipo série de casos, incluindo 68 crianças e adolescentes obesos, atendidos em um serviço de endocrinologia pediátrica, submetidos às avaliações clínica e laboratorial, assim como à ultra-sonografia hepática para diagnóstico de esteatose hepática. **Resultados:** A revisão da literatura mostrou aumento do diagnóstico da esteatose hepática concomitante com o aumento da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes. No estudo descritivo, observou-se frequência de 44,1% (30/68) de esteatose hepática, sendo 80% (24/30) grau leve e 20% (6/30), moderado. Nos pacientes com esteatose hepática, a média da circunferência abdominal foi $83,67 \pm 2,66$ cm, enquanto no grupo dos pacientes sem esteatose igualou-se a $77,67 \pm 1,54$ cm ($p=0,04$). A síndrome metabólica foi diagnosticada em 26,5% (18/68) dos pacientes, dos quais 52,9% (9/17) tinham esteatose. **Conclusões:** A frequência de esteatose hepática e de síndrome metabólica foi elevada. A associação de maior circunferência abdominal com presença de esteatose hepática chama a atenção para a importância de valorização desta medida e da ultra-sonografia hepática na investigação de pacientes obesos em nosso meio.

Palavras-chave: Obesidade. Esteatose hepática. Síndrome metabólica. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: The increasing prevalence of obesity in children and adolescents and its association to hepatic steatosis motivated this Master paper, composed by a review and an original article. **Purpose:** To revise the relation among obesity, insulin resistance, hepatic steatosis and metabolic syndrome in children and adolescents, as well as to determine the frequency of hepatic steatosis and metabolic syndrome. **Methods:** The review was based on informations published within the last two decades, in Medline and Lilacs databases as well as in books and international publications. For the original article, a descriptive, series of cases study was performed, including 68 obese children and adolescents, attended at a pediatric endocrinology department submitted to clinical and laboratorial evaluation, as well as to hepatic ultrasound aiming to diagnose hepatic steatosis. **Results:** The literature review demonstrated an increasing raise of hepatic steatosis diagnose, concomitant to the increasing prevalence of obesity among children and adolescents. On the descriptive study, the frequency of hepatic steatosis was equal to 44.1% (30/68), graded as mild (80%; 24/30) or moderate (20%; 6/30). For patients with hepatic steatosis, the mean abdominal waist was equal to 83.67 ± 2.66 cm, while for those without hepatic steatosis it reached 77.67 ± 1.54 cm ($p=0.04$). Metabolic syndrome was diagnosed for 26,5% (18/68) of patients, 52.9% (9/17) associated to steatosis. **Conclusions:** The frequency of hepatic steatosis and metabolic syndrome was high. The association of major abdominal waist circumference and presence of hepatic steatosis alerts for the importance to perform this measurement and hepatic ultrasound on the investigation of obese patients within our services.

Key words: Obesity. Hepatic steatosis. Metabolic syndrome. Pediatrics.

LISTA DE QUADROS

Quadro I. 1 – Prevalência de síndrome metabólica em crianças	31
Quadro I. 2 – Comparação entre as alterações histológicas de biópsias hepáticas em crianças e adolescentes em relação à população adulta....	33
Quadro I. 3 – Critérios de classificação das alterações histológicas de biópsias hepáticas em crianças e adolescentes	34
Quadro I. 4 – Prevalência de DHGNA em crianças com sobrepeso e obesas.	35
 Quadro II. 1 - Parâmetros ultra-sonográficos de avaliação de fígado gorduroso	 56

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Frequência de esteatose hepática	57
Gráfico 2 – Frequência de síndrome metabólica.....	60

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Distribuição de esteatose hepática e síndrome metabólica de 68 pacientes obesos, segundo faixa etária	60
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das variáveis de 68 crianças e adolescentes obesos, segundo presença de esteatose hepática..... 58

Tabela 2 – Distribuição das variáveis laboratoriais das 68 crianças e adolescentes, segundo a presença de esteatose hepática..... 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	– Alanina aminotransferase
AST	– Aspartato aminotransferase
CDC	– <i>Center Disease for Control and Prevention</i>
CEP	– Comissão de Ética em Pesquisa
DHGNA	– Doença hepática gordurosa não alcoólica
EHNA	– Esteatoepatite não alcoólica
ENDEF	– Estudo Nacional de Despesa Familiar
HDL	– Lipoproteína de alta densidade
IMC	– Índice de Massa Corporal
IRM	– Imagem por ressonância magnética
LDL	– Lipoproteína de baixa densidade
NHANES	– <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NEFA	– Ácidos graxos não esterificados
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PPV	– Pesquisa sobre padrões de vida
RNM	– Ressonância nuclear magnética
TC	– Tomografia computadorizada
TCA	– Tomografia computadorizada abdominal
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	– Fator de crescimento tumoral
TNF	– Fator de necrose tumoral
USG	– Ultra-sonografia
VLDL	– Lipoproteínas de muito baixa densidade
WHO	– <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

I - APRESENTAÇÃO	16
REFERÊNCIAS	19
II - CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA.....	21
1. Introdução.....	22
2. O tecido adiposo: um tecido complexo e ativo	24
3. Síndrome metabólica – bases patogênicas.....	27
3.1 A resistência insulínica	28
3.2 Esteatose hepática: um componente da síndrome metabólica?	29
3.3 Síndrome metabólica: aspectos clínicos e diagnósticos	31
4. A doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes	33
4.1 Aspectos clínicos e diagnósticos da doença hepática gordurosa não alcoólica	36
5. Considerações finais.....	39
REFERÊNCIAS	40
III - CAPÍTULO 2 - ARTIGO ORIGINAL	49
Resumo	50
Abstract	51
Introdução.....	52
Métodos.....	53
Resultados.....	57
Discussão	61
Conclusões	65
REFERÊNCIAS	66
IV - CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
V - APÊNDICES.....	73
Apêndice A – Formulário para coleta de dados.....	74
VI - ANEXOS.....	79
Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	80
Anexo B – Padrões de peso e estatura para sexo feminino	81
Anexo C – Padrões de peso e estatura para sexo masculino....	82
Anexo D – Percentis de idade por índice de massa corporal – 2 a 20 anos: meninos	83

Anexo E – Percentis de idade por índice de massa corporal – 2 a 20 anos: meninas.	84
Anexo F – Percentis de prega tricipital segundo idade e sexo pelo padrão de Frisancho	85
Anexo G – Percentil para circunferência de circunferência abdominal segundo idade e sexo percentil de estatura.....	86
Anexo H – Classificação da pressão sistólica e diastólica segundo idade, sexo e percentil de estatura	87
Anexo I – Percentis da pressão sistólica e diastólica por percentil de estatura e idade de meninas até 17 anos.....	88
Anexo J – Percentis da pressão sistólica e diastólica por percentil de estatura e idade de meninos até 17 anos	89
Anexo K – Valores de referência para classificação do perfil lipídico de crianças acima de 2 anos até 19 anos de idade.....	90

I - APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

A obesidade, doença crônica de etiologia multifatorial, é definida como excesso de tecido adiposo no organismo, resultado de balanço energético positivo¹. Sua expressão fenotípica resulta da interação de fatores genéticos, metabólicos e ambientais².

A prevalência mundial da obesidade, em todas as idades, vem apresentando um rápido aumento nas últimas décadas, sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia^{2,3,4,5}. As complicações da obesidade já podem estar presentes entre crianças e adolescentes, dentre elas, as dislipidemias, a resistência periférica à insulina, o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial, a disfunção endotelial, a depressão e a esteatose hepática^{2,5,6}.

Atualmente, a obesidade é considerada a causa mais freqüente de esteatose hepática, sendo classificada no quadro da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{6,7}. O quadro clínico da DHGNA em crianças obesas é semelhante ao do adulto. As queixas são inespecíficas, como fraqueza, fadiga, mal-estar e dor no quadrante superior do abdome direito. A obesidade e a hepatomegalia constituem os achados mais freqüentes do exame físico^{7,8}. Quando a lesão do hepatócito está presente, os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são elevados, podendo atingir até quatro vezes o valor de referência na esteatoepatite^{6,9}.

Vários métodos de imagem podem identificar a esteatose hepática, como: ultra-sonografia (USG), considerada o método de triagem, tomografia abdominal computadorizada (TAC) e imagem por ressonância magnética (IRM)^{10,11,12,13}. No entanto a biópsia hepática é o único método diagnóstico capaz de identificar a esteatoepatite e a gravidade do dano hepático, bem como avaliar o prognóstico^{9,12,13}.

A história natural da DHGNA ainda não está bem estabelecida, mas parece ser determinada pela gravidade da lesão histológica. A

possibilidade de evolução da DHGNA para cirrose parece clara, porém o que se procura saber é qual o tempo desde o estágio de esteatose até cirrose^{9,13}.

Até recentemente a obesidade, o diabetes tipo 2, as dislipidemias, a esteatose hepática e a síndrome metabólica eram doenças raras observadas entre crianças e adolescentes. Nas últimas décadas, devido às mudanças observadas no perfil de adoecimento das crianças e dos adolescentes, tornou-se imprescindível que o pediatra conheça essas doenças para que medidas preventivas e curativas sejam tomadas, com o objetivo de minimizar problemas futuros.

Nos últimos anos, tem-se observado o aumento na frequência de crianças e adolescentes obesos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Barão de Lucena, bem como detectado dislipidemias, hipertensão arterial, acantose *nigrans*, problemas comportamentais e outros, que repercutem na qualidade de vida desses pacientes. Na literatura, observam-se, cada vez com maior frequência, artigos sobre relatos de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. No Brasil e especificamente na Região Nordeste, há poucos estudos sobre o tema nessa faixa etária. Isto motivou pesquisar esse problema nos pacientes obesos que freqüentam o ambulatório de endocrinologia pediátrica.

A dissertação é apresentada sob forma de dois capítulos. O objetivo do primeiro capítulo foi realizar uma revisão da literatura sobre a relação entre resistência insulínica, obesidade, esteatose hepática e síndrome metabólica em crianças e adolescentes. O segundo capítulo é um artigo original que tem como objetivo descrever a frequência de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos, diagnosticada por ultra-sonografia hepática, e de síndrome metabólica, e se intitula **Esteatose hepática e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos: perfil clínico e laboratorial**.

Espera-se não só conhecer a frequência de esteatose hepática e de síndrome metabólica nessa faixa etária, mas sensibilizar pediatras, endocrinologistas pediátricos e outros profissionais de saúde para o fato de que

a obesidade infantil pode ter conseqüências que repercutem na qualidade de vida atual e futura. É necessário que medidas preventivas sejam tomadas e que, uma vez o problema instalado, medidas terapêuticas de maior impacto se iniciem o mais precocemente possível.

REFERÊNCIAS¹

1. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, *et al.* Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111:1999-2012.
2. Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Majdzadeh R, Hosseini M, Gouya MM, *et al.* Thinness, overweight and obesity in a national sample of Iranian children and adolescents: CASPIAN Study. *J Comp*. 2007;34(1):44-54.
3. James PT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004;11:3-8.
4. MacPhee M. Global childhood obesity: How to curb an epidemic. *J Pediatric Nursing*. 2008;23(1):1-4.
5. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5:4-104.
6. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol*. 2007;46:1133-1142.
7. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Childhood* 2004;89(7):648-652.
8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD. Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-1219.

¹ Referências elaboradas segundo *The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (Normas de Vancouver) (International Committee of Medical Journal Editors, 2007)

9. Reis KAA, Roquete MLV, Penna FJ. Esteatohepatite não-alcoólica na infância e adolescência: revisão. *Pediatr São Paulo*. 2001;23(4):329-339.
10. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, *et al*. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digest Liver Dis*. 2006;38(7):485-489.
11. Siegelman ES, Rosen MA, Imaging of hepatic steatosis. *Seminars in Liver Diseases* 2001;21(1):71-80.
12. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci*. 2005;50:171-80.
13. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/Hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):360-366.

II - CAPÍTULO 1 - REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

A obesidade é reconhecida como um problema de saúde pública atual, porque o excesso de peso corporal aumenta as taxas de mortalidade e contribui para o surgimento e agravamento de diversas doenças, principalmente a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, como também para a mortalidade por doença cardiovascular^{1,2}.

Nos Estados Unidos da América, duplicou o número de crianças com sobrepeso e triplicou o de adolescentes, desde 1980³. Dados obtidos pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 1999 a 2004, mostram que 11,5% das crianças entre dois e cinco anos de idade, 16,8% das crianças entre seis e 11 anos de idade e 16,5% dos adolescentes estavam obesos⁴.

No Brasil, entre 1974 e 1997, a prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças de seis a 17 anos de idade mais que triplicou, passando de 4,1% para 13,9%, enquanto a prevalência de baixo peso diminuiu de 14,8% para 8,6%⁵. No Recife, estudo realizado em crianças pré-escolares, em escolas privadas, mostra uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 22,6% e de 11,3%, respectivamente⁶.

A obesidade infantil provoca repercussões para saúde da criança e do adolescente, incluindo diminuição da auto-estima, depressão, problemas ósteo-articulares, apnéia do sono e maturação sexual precoce². Quando a obesidade é visceral, além dessas complicações, associam-se dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, características da síndrome metabólica⁷.

O problema central associado à síndrome metabólica parece ser a resistência dos tecidos à insulina. Nos últimos anos, identificou-se que a resistência à insulina pode ser a base etiopatogênica ou fisiopatológica de outras entidades clínicas prevalentes na população, dentre as quais a doença hepática gordurosa não alcoólica^{8,9}.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), um problema clínico emergente entre pacientes obesos¹⁰, é uma condição clínico-

patológica freqüente caracterizada por comprometimento da função hepática, com dano tecidual semelhante ao que se observa na doença hepática alcoólica, mas presente em indivíduos com ingestão alcoólica nula ou moderada. Seu espectro varia de esteatose macrovesicular simples, identificável à ultra-sonografia e por alterações de parâmetros clínicos e laboratoriais, para esteatoepatite, fibrose avançada e cirrose^{2,11}.

O grande interesse em diagnosticar e intervir o mais precocemente possível na obesidade de crianças e adolescentes é porque, diferente do adulto, se pode prevenir ou mesmo retardar a evolução da DHGNA e da síndrome metabólica, dado que os processos de reparação no jovem podem ser mais ativos que aqueles no adulto¹⁰.

Este capítulo tem como objetivo revisar os aspectos clínicos e diagnósticos da doença hepática gordurosa não alcoólica associada à obesidade e sua relação com a síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Para um melhor embasamento, serão revisadas as funções do tecido adiposo e as bases fisiopatológicas da síndrome metabólica e da esteatose hepática.

Procedeu-se a pesquisa bibliográfica nas bases de dados: Lilacs e Medline, assim como em livros e compêndios, empregando as palavras-chave: “esteatose hepática”, “doenças hepática gordurosa não alcoólica”, “sobrepeso”, “obesidade”, “crianças”, “ultra-sonografia”, “aminotransferases”, “perfil lipídico”, “circunferência abdominal”, “hiperlipemia”, “tecido adiposo”, “adipócito”, “hipertensão arterial”, “acantose *nigrans*”, “resistência insulínica” e “síndrome metabólica”.

Foram pré-selecionados 275 trabalhos, publicados no período de 1993 a 2008. Empregando os critérios: faixa etária de zero a 14 anos independente de sexo, referência a esteatose hepática e respectivo método diagnóstico, referência a síndrome metabólica e critérios diagnósticos, foram selecionados 75 trabalhos que integraram a presente revisão.

2. O tecido adiposo: um tecido complexo e ativo

O tecido adiposo pode ser classificado quanto à fisiologia, à anatomia e ao metabolismo.

Fisiologicamente, há dois tipos de tecido adiposo: o branco e o marrom. O tecido marrom é especializado na termogênese; é comum em fetos e recém-nascidos e praticamente ausente em adultos¹². O tecido adiposo branco atua como órgão secretor, complexo e ativo, que tanto envia quanto recebe sinais para modular o gasto de energia, o apetite, a sensibilidade insulínica, as funções endócrinas e reprodutivas, assim como os processos inflamatórios e imunológicos¹³.

As principais ações metabólicas dos adipócitos são: atividades lipogênicas, envolvendo biossíntese, incorporação e armazenamento de triglicerídeos na gotícula de gordura intra-citoplasmática, e lipolíticas, compreendidas como as ações que resultam na hidrólise dos triglicerídeos armazenados e na liberação de ácidos graxos e glicerol^{12,13}.

A classificação do tecido adiposo branco em subcutâneo e visceral é feita por critérios anatômicos e metabólicos, os quais determinam a fisiopatologia do depósito de lipídeos na obesidade. O tecido subcutâneo, localizado abaixo da pele nas regiões abdominal, glútea e femural, é menos sensível às ações insulínicas¹². O tecido adiposo visceral, depositado na cavidade abdominal formando a gordura mesentérica, omental e retroperitoneal, sofre ação insulínica mais intensa. Por este motivo, a adiposidade visceral está mais relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica e à síndrome metabólica¹⁴. No tecido adiposo visceral, também há maior expressão dos marcadores inflamatórios, quando comparado ao tecido subcutâneo, fator esse que parece interferir no impacto metabólico da adiposidade intra-abdominal^{7,15}.

Nos adipócitos viscerais, o efeito lipolítico das catecolaminas é mais intenso e o efeito anti-lipolítico da insulina é mais fraco, o que acarreta maior mobilização dos ácidos graxos livres pela lipólise, a partir dos depósitos

gordurosos intra-abdominais do que a partir dos depósitos subcutâneos glúteos femurais¹².

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo e suas células, os adipócitos, são as únicas especializadas no armazenamento de lipídios no citoplasma, na forma de triglicerídeos, sem que isso seja nocivo para sua integridade funcional. Aproximadamente 60% a 85% do tecido adiposo branco é lipídeo, sendo 90% a 99%, triglicerídeos, mas pequenas quantidades de ácidos graxos livres, diglicerídeos, colesterol e fosfolipídeos estão presentes¹⁴.

Também é o único órgão com crescimento potencial ilimitado em qualquer estágio da vida. O tamanho da massa de tecido adiposo é função do número e do tamanho dos adipócitos. Pode-se expandir por crescimento hiperplásico (aumento do número) e hipertrófico (aumento do tamanho dos adipócitos). A hipertrofia ocorre principalmente por acúmulo de lipídeos na célula e é reversível, porém a hiperplasia é irreversível e permanece durante a vida^{14,16}.

Estudos em murinos e humanos têm comprovado que a adipogênese se inicia antes do nascimento, ocorrendo uma expansão rápida do tecido adiposo por hipertrofia e hiperplasia, após o nascimento¹⁶.

Os pré-adipócitos (ainda não preenchidos com lipídeos) vão se tornando metabolicamente competentes, ou seja, adaptam-se para captação e liberação de energia sob forma de ácidos graxos. Anatomicamente, perdem a associação com os tecidos adjacentes e são mantidos num compartimento de colágeno (estroma) contendo células vasculares estromais, de tecido conjuntivo fibroblástico, leucócitos, macrófagos, com aumento da circulação sanguínea¹⁴.

A principal característica dos adipócitos é sua capacidade de acúmulo fisiológico de triglicerídeos, sem dano celular. Durante o jejum, esses triglicerídeos sofrem lipólise liberando ácidos graxos livres e glicerol na circulação para metabolização no fígado, porque a oxidação desses ácidos fornece mais energia que a oxidação de proteínas e carboidratos. No período

pós-prandial imediato, o pâncreas libera insulina, aumentando a síntese de lipídeos pela metabolização dos ácidos graxos e reduzindo a lipólise e a oxidação mitocondrial de ácidos graxos^{13,17}.

Os triglicerídeos provêm de duas fontes: da dieta, transportados dos intestinos para o fígado (via quilomícrons), e da síntese hepática, a partir de ácidos graxos e glicerol, sob a influência da insulina, no período pós-prandial¹⁴.

Os ácidos graxos livres do fígado também podem derivar da hidrólise da gordura dos tecidos adiposos periféricos, por ação de uma lipase hormônio-sensível, mediante estímulo de adrenalina, corticosteróide e outros hormônios; da transformação de aminoácidos ou, mais freqüentemente, de hidratos de carbono no interior do próprio fígado¹⁸.

Uma vez nos hepatócitos, os ácidos graxos não esterificados (NEFA) e os ácidos graxos livres poderão sofrer dois tipos de transformação. O primeiro ocorre em nível das mitocôndrias e dos peroxissomos e envolve a β -oxidação dos ácidos graxos para fornecimento de energia alternativa, resultando na formação de ATP, gás carbônico, água e corpos cetônicos. Alternativamente, poderão sofrer neolipogênese, que consiste na esterificação dos ácidos graxos para formar triglicerídeos, que, com colesterol, fosfolipídeos e apolipoproteínas, irão compor as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). As VLDL formadas são secretadas para a corrente sangüínea, dando origem às lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as quais, após metabolização no fígado, formarão as lipoproteínas de alta densidade (HDL), ricas em colesterol¹⁴.

Dessa forma, em condições normais, não há acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos, porém, em condições patológicas, o excesso de triglicerídeos pode ser armazenado como gotículas lipídicas nos hepatócitos, dando origem à esteatose hepática^{19,20}.

Enquanto a captação de ácidos graxos pelas mitocôndrias é regulada pela concentração desses ácidos nos hepatócitos, a captação hepática de NEFA não é regulada e resulta do influxo diretamente relacionado

à concentração de ácidos graxos plasmáticos. Por esse motivo, as dietas ocidentais ricas em gorduras saturadas promovem acúmulo do excesso de gordura nos hepatócitos, porque aumentam os triglicerídeos da dieta, os ácidos graxos hepáticos pela expansão do *pool* de NEFA, assim como a glicemia, substrato da neolipogênese. A isso se associa o aumento da insulinemia após as refeições^{16,17,21,22}.

A sobrecarga de lipídeos no citoplasma de outras células que não adipócitos, como músculos esqueléticos, fígado e ilhotas de Langerhans, decorrente do afluxo de ácidos graxos em quantidade superior às necessidades oxidativas daqueles tecidos, aumenta o fluxo metabólico para as vias prejudiciais do metabolismo não oxidativo, causando assim a resistência insulínica, a esteatose hepática e o diabetes tipo 2^{13,14,21}.

3. Síndrome metabólica – bases patogênicas

A síndrome metabólica é uma entidade caracterizada pela presença de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade abdominal. Essa síndrome acompanha-se de resistência periférica à insulina, responsável pelo aparecimento de alterações hemodinâmicas, inflamatórias e endoteliais, a qual pode ocorrer em qualquer idade, elevando o risco cardiovascular²³.

3.1 A resistência insulínica

A resistência insulínica pode ser definida como uma alteração metabólica na qual concentrações de insulina maiores que as normais são necessárias para desencadear o metabolismo normal ou concentrações insulínicas normais falham em promover a resposta metabólica normal. A resistência insulínica manifesta-se por uma eficiência reduzida da insulina em inibir a glicogênese hepática e estimular a utilização de glicose pelos músculos esqueléticos e pelo tecido adiposo^{14,24,25}.

A resistência insulínica pode ser central (hepática) ou periférica (muscular ou do tecido adiposo), dependendo do sítio primário de envolvimento. A resistência insulínica periférica compromete a captação da glicose do sangue para os músculos esqueléticos e o tecido adiposo, manifestando-se pelo aumento da liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo, secundário ao bloqueio da ação anti-lipolítica da insulina sobre a lipoproteína-lipase^{15,24}.

Os estudos mais recentes indicam que a resistência insulínica periférica pode ser o processo inicial ao qual se segue o início ou a exacerbação da resistência insulínica hepática. A deposição órgão-específica de gordura é um forte preditor de hiperinsulinemia e de resistência insulínica. O aumento de triglicerídeos nos miócitos correlaciona-se fortemente com a resistência insulínica muscular. A disponibilidade muito aumentada de NEFA reduz o uso muscular de glicose, tecido que é o maior consumidor desta molécula no corpo. A hiperglicemia resultante potencializa a secreção de insulina-glicose estimulada, da qual decorre do aumento de glicemia, cuja glicotoxicidade crônica destrói as células-beta. Isto explica a relação entre obesidade, resistência insulínica e desenvolvimento de diabetes tipo 2^{14,15,24}.

A resistência insulínica hepática manifesta-se pela síntese de glicose hepática desregulada devido à alteração da síntese de glicogênio e da falha da insulina em suprimir a gliconeogênese. A resistência insulínica

hepática pode também ser causada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos^{9,11}.

3.2 Esteatose hepática: um componente da síndrome metabólica?

A evolução da esteatose hepática para esteatoepatite, fibrose hepática progressiva e cirrose é o resultado de múltiplas anormalidades metabólicas que ocorrem num meio genético favorável. Embora não se conheçam exatamente os caminhos metabólicos, a seqüência de eventos para a qual há consenso é: obesidade, aumento de ácidos graxos livres associados à predisposição genética, resistência insulínica, acúmulo gorduroso, dano celular caracterizando a esteatoepatite, progressão das alterações histológicas hepáticas para inflamação, fibrose portal e cirrose¹⁰.

O processo se inicia com o desenvolvimento da obesidade, que atua como um estado pró-inflamatório, uma vez que promove o aumento de mediadores da fase aguda, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6). O aumento de macronutrientes e a obesidade ativam as vias de sinalização inflamatória nas células, ao passo que o aumento da ingestão da glicose e de gorduras induz à inflamação pelo aumento do estresse oxidativo²⁶. Com o acúmulo de lipídeos nos adipócitos e a expansão do tecido adiposo, são liberadas citocinas pró-inflamatórias^{13,27}.

A sinalização inflamatória envolve células endoteliais, adipócitos e macrófagos residentes no tecido adiposo, os quais juntos contribuem para a produção de citocinas pró-inflamatórias e induzem ao estado de resistência insulínica local e sistêmica. Nesse processo, o acúmulo de lipídeos nos adipócitos inicia o sinal inflamatório e os macrófagos residentes o amplificam¹³.

Desenvolvida a resistência insulínica, observa-se um acúmulo de ácidos graxos livres, cuja concentração tende a aumentar devido ao aumento da neolipogênese hepática e aos ácidos graxos da dieta, que entram no fígado

pela via plasmática, derivados da absorção intestinal de quilomícrons. Esse aumento gera lipotoxicidade celular e determina a esteatose hepática^{28,29}.

As alterações dos mecanismos de lipólise e lipogênese, observadas principalmente em pacientes obesos, diabéticos e hiperlipêmicos, com uma menor sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, levam ao aumento na secreção pancreática da insulina. Essa hiperinsulinemia compensatória consegue manter a glicemia dentro dos limites da normalidade. Quando o pâncreas não consegue esse efeito compensador, instala-se o diabetes mellitus²⁰. Por outro lado, os níveis circulantes elevados de insulina podem contribuir para a instalação da síndrome metabólica, uma síndrome de resistência à insulina que inclui obesidade central, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento da LDL, redução da HDL, hiperglicemia e hipertensão arterial^{17,30,31,32}.

Nos últimos anos, tem sido cada vez mais freqüente a associação entre resistência à insulina e doença hepática não gordurosa. A hiperinsulinemia resultante leva não só à esteatose hepática, mas também está associada à progressão da doença para esteatoepatite e cirrose^{18,30,32,33}.

Estudos clínicos experimentais sugerem que níveis séricos elevados de insulina e glicose poderiam estimular a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo, que induziria fibrose hepática em animais geneticamente obesos e portadores esteatose hepática não alcoólica³⁴.

O aumento do número de casos de esteatose hepática não alcoólica em crianças reforça a possibilidade de os fatores genéticos interferirem e determinarem susceptibilidade individual para o desenvolvimento da lesão hepática. Assim, é possível que pacientes sob o mesmo estímulo desenvolvam simplesmente esteatose, enquanto outros, por suas características genéticas, já iniciem o quadro associando fenômenos necro-inflamatórios à esteatose^{24,35,36}.

3.3 Síndrome metabólica: aspectos clínicos e diagnósticos

A triagem de síndrome metabólica, em crianças e adolescentes, deve ser realizada, uma vez que a prevalência da síndrome nesta população já está bem estabelecida e descrita na literatura (Quadro I.1).

Autor(es)	Ano	Nº. de casos	Critério diagnóstico	Prevalência de síndrome metabólica
Cook <i>et al.</i> ³⁷	2003	2.430	Critério ATP III modificado ¹	28,7%
Cruz <i>et al.</i> ³⁸	2004	1.960	Critério NHANES III modificado ²	30%
Agirbasli <i>et al.</i> ³⁹	2006	1.385	Critério ATP III modificado ³	21%
Kim <i>et al.</i> ⁴⁰	2007	1.317 em 1998 e 848 em 2001	Critério ATP III modificado ¹	6,8%, em 1998, e 9,2%, em 2001

NOTA: ¹ - Critério ATP III modificado, admitindo três ou mais dos seguintes critérios: triglicerídeos ≥ 110 mg/dL, colesterol HDL ≤ 40 mg/dL, pressão sistólica ou diastólica $\geq$ percentil 90, glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e circunferência abdominal $\geq$ percentil 90.

² - Critério NHANES III modificado, admitindo três ou mais dos seguintes critérios: triglicerídeos $\geq$ percentil 90, colesterol HDL $\leq$ percentil 10, pressão sistólica ou diastólica $\geq$ percentil 90, concentração de glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e circunferência abdominal $\geq$ percentil 90

³ - Critério ATP III modificado, admitindo três ou mais dos seguintes critérios: triglicerídeos $\geq$ percentil 90, colesterol HDL ≤ 40 mg/dL ou $\leq$ percentil 10, pressão sistólica ou diastólica $>$ percentil 95, glicemia de jejum > 100 mg/dL e circunferência abdominal $\geq$ percentil 90.

Quadro I. 1 – Prevalência de síndrome metabólica em crianças

Diversos critérios diagnósticos para síndrome metabólica foram propostos na faixa pediátrica. Todos os critérios consideraram a glicemia, o perfil lipídico, a obesidade e a pressão arterial, variando apenas quanto ao ponto de corte dos valores normais, conforme apresentados nas notas do Quadro I.1. Enquanto o ponto de corte da circunferência abdominal foi mantido no percentil 90, para idade e sexo, a concentração de glicose em jejum foi reduzida de 110 mg/dL para 100 mg/dL e, para pressão arterial, o ponto de corte passou a ser o percentil 95, ajustado para idade, sexo e estatura^{37,38,39,40}.

Em 2007, a *Internacional Diabetes Federation* (IDF)⁴¹, com o objetivo de uniformizar os diversos conceitos de síndrome metabólica em crianças e adolescentes, tornando-o simples, de fácil uso e universalmente

aceito, possibilitando a comparação de prevalências em diversos países, propôs um critério para a faixa etária pediátrica.

A IDF⁴¹ considera que, em crianças de seis a 10 anos de idade, com circunferência abdominal igual ou maior que o percentil 90, ajustado para idade e sexo, pode-se levantar a hipótese para o diagnóstico da síndrome metabólica, especialmente quando houver história familiar de síndrome metabólica, hipertensão arterial, dislipidemia, doença cardiovascular ou obesidade. Para a faixa etária de 10 a 15 anos, considera a associação de circunferência abdominal igual ou maior que o percentil 90, ajustada para sexo e idade, a dois ou mais dos seguintes critérios: aumento da trigliceridemia (≥ 150 mg/dL), redução da colesterolemia HDL (< 40 mg/dL), pressão sistólica igual ou maior que 130 mmHg e diastólica que 85 mmHg e hiperglicemia (≥ 100 mg/dL). Para os adolescentes com 16 anos de idade ou mais, os critérios diagnósticos têm os mesmos pontos de corte que aqueles admitidos para adultos.

Recentes estudos epidemiológicos têm demonstrado a estreita relação entre baixo peso ao nascer e alta predisposição para hipertensão arterial, hiperglicemia e diabetes tipo 2. Estes achados podem coexistir com a síndrome metabólica. A explicação mais aceitável para estas relações é a teoria de Barker ou da programação intra-uterina (*thrifty phenotype hypothesis*), que consiste numa adaptação ao sofrimento intra-uterino durante a vida fetal promovendo alteração permanente do metabolismo, da composição corporal e do crescimento, levando a doenças futuras. Por este motivo, a história pré-natal deve ser valorizada em crianças e adolescentes obesos^{42,43,44,45}.

4. A doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes

A DHGNA tem recebido diversas denominações: hepatite por fígado graxo, doença de Laennec, hepatite diabética, mas, a partir da Conferência da *American Association for the Study of Liver Diseases*, em 2003, foi conceituada segundo a base histopatológica, como o acúmulo de lipídeos no fígado excedendo 5% a 10% de seu peso ou mais de 5% dos hepatócitos apresentando depósito de lipídeos, identificáveis pela microscopia óptica em campo claro⁴⁶.

O espectro de lesão hepática varia de esteatose macrovesicular simples até a esteatoepatite, fibrose avançada e cirrose. O quadro histopatológico lembra o da lesão induzida pelo álcool, mas ocorre em indivíduos sem ingestão alcoólica^{46,47,48}. No entanto, em crianças e adolescentes, o aspecto histológico difere do espectro típico da DHGNA do adulto⁴⁹.

Nos adultos, os achados histológicos clássicos se assemelham àqueles presentes na hepatite alcoólica e incluem degeneração baloniforme, destruição focal dos hepatócitos, corpos de Mallory e um infiltrado inflamatório consistindo de leucócitos polimorfonucleares, os quais, tipicamente, circundam os hepatócitos danificados, processo denominado satelitose. A inflamação na zona perivenular e a fibrose pericelular são mais severas¹⁰.

Em crianças e adolescentes, as alterações histológicas são diferentes, conforme demonstrado no Quadro I.2.

Alterações histológicas	Crianças e adolescentes	Adultos
Esteatose	Acentuada	Discreta
Balonização de hepatócitos	Ausente	Presente
Corpúsculos hialinos de Mallory	Ausente	Presente
Infiltrado inflamatório	Portal (moderada a severa)	Lobular (discreta)
Fibrose pericelular	Ausente ou apenas portal	Perissinusoidal ou pericentral

Quadro I. 2 – Comparação entre as alterações histológicas de biópsias hepáticas em crianças e adolescentes em relação à população adulta

FONTE: Adaptado de Papandreou *et al.*⁴⁹

A DHGNA em crianças e adolescentes é classificada histologicamente em dois tipos: tipo 1 e tipo 2, conforme a intensidade da degeneração baloniforme, da fibrose perissinusoidal, da esteatose, da inflamação e da fibrose portais. O tipo 1 se caracteriza pela presença de esteatose com degeneração baloniforme dos hepatócitos ou fibrose perissinusoidal, mas ausência de alterações portais, enquanto que, no tipo 2, a esteatose se associa à inflamação ou fibrose portal, em ausência de fibrose perissinusoidal e de degeneração baloniforme (Quadro I.3)⁵⁰.

Características diferenciais	Tipo 1	Tipo 2
Degeneração baloniforme hepática	Presente ou ausente	Ausente
Fibrose perissinusoidal	Presente ou ausente	Ausente
Esteatose	Presente	Presente
Inflamação portal	Ausente	Presente ou ausente
Fibrose portal	Ausente	Presente ou ausente

Quadro I. 3 – Critérios de classificação das alterações histológicas de biópsias hepáticas em crianças e adolescentes

FONTE: Adaptado de Schwimmer *et al.*⁵⁰

Os dois tipos de DHGNA, em crianças, apresentam diferenças epidemiológicas. O tipo 2 é mais comum em idades mais jovens, na presença de obesidade de grande severidade e predomina no sexo masculino, em indivíduos asiáticos, americanos e naqueles de etnia hispânica^{10,49}. No sexo feminino, quando presente, é mais freqüente no estadio pré-puberal de Tanner, enquanto que o tipo 1 ocorre mais na fase pós-menarca. No entanto o tipo 2 não é exclusivo de crianças, tendo sido encontrado também em adultos com obesidade mórbida^{51,52}.

A primeira descrição de DHGNA em crianças foi feita por Moran *et al.*⁵³, em 1983, ao relatarem três casos de pacientes pediátricos com provas de função hepática alteradas, obesidade e infiltração gordurosa do fígado associada à fibrose hepática precoce. A partir de 1984, tiveram início os estudos com grandes séries de casos^{54,55}.

A maioria dos estudos de prevalência realizados até 2000 tem

sido realizada em crianças selecionadas com sobrepeso e obesidade, muitos dos quais referem a DHGNA como resultado da evolução da obesidade^{36,54,56,57}. A partir de 2000, a prevalência de DHGNA tem sido referida variando de 8% a 80%, conforme demonstrado no Quadro I.4.

Autor(es)	Local	Ano	Nº. de casos	Critério diagnóstico	Prevalência de esteatose hepática
Guzzaloni <i>et al.</i> ¹⁹	Itália	2000	375	Ultra-sonografia	42%
Strauss <i>et al.</i> ⁵⁸	Estados Unidos	2000	315	Aumento de ALT	16%
Chan <i>et al.</i> ⁵⁹	China	2004	84	Aumento de ALT	24%
Chan <i>et al.</i> ⁵⁹	China	2004	84	Ultra-sonografia	77%
Zou <i>et al.</i> ⁶⁰	China	2005	113	Aumento de ALT	55,7%
Louthan <i>et al.</i> ⁶¹	Estados Unidos	2005	181	Aumento de ALT	8%
Schwimmer <i>et al.</i> ⁵²	Estados Unidos	2005	127	Aumento de ALT	23%
Flores-Calderon <i>et al.</i> ⁶²	México	2005	80	Aumento de ALT	42%
Sartorio <i>et al.</i> ⁶³	Itália	2006	268	Nível de ALT	44%
Papandreou <i>et al.</i> ⁶⁴	Grécia	2006	43	Ultra-sonografia	41,8
Fu <i>et al.</i> ⁶⁵	China	2006	123	Aumento de ALT	44%
Fu <i>et al.</i> ⁶⁵	China	2006	123	Ultra-sonografia	80%
Schwimmer <i>et al.</i> ⁶⁶	Estados Unidos	2006	320	Histopatologia	81%

Quadro I. 4 – Prevalência de DHGNA em crianças com sobrepeso e obesas

Essa grande variabilidade nas estimativas de prevalência tem sido atribuída, em parte, à dificuldade de determinar a presença ou ausência de fígado gorduroso, empregando métodos não invasivos^{49,66}.

Schwimmer *et al.*⁶⁶, usando os critérios histológicos de diagnóstico de DHGNA na revisão de tecido hepático obtido por necropsia de 742 crianças entre dois e 19 anos de idade, referem prevalência geral igual a 9,6%, que aumenta para 16%, em crianças com sobrepeso e 38%, em obesas. Concluem os autores que as crianças com sobrepeso ou obesas responderam por 81% dos casos de DHGNA.

4.1 Aspectos clínicos e diagnósticos da doença hepática gordurosa não alcoólica

A maioria das crianças é assintomática, mas pode apresentar dor abdominal numa prevalência de 42% a 59%^{10,30,48,57}. Hepatomegalia pode ser detectada durante o exame físico, mas, nos casos iniciais, às vezes, pode passar despercebido ao médico⁶⁷. A presença de acantose *nigrans*, hiperpigmentação da pele encontrada em pescoço e axilas, está associada à presença de hiperinsulinemia, sendo observada em muitos casos de DHGNA na criança^{36,68}.

Na revisão de Rashid e Roberts³⁶, das 36 crianças e adolescentes com esteatoepatite, 30 eram obesas (83%). Dezesseis pacientes tinham hepatomegalia com o fígado palpável abaixo do rebordo costal direito e um deles tinha hepatoesplenomegalia. Treze pacientes tinham acantose *nigrans* em volta do pescoço e ou na região axilar.

A história familiar de DHGNA é relevante, porque a ocorrência de casos familiares é freqüente⁶⁹.

A maioria das séries de casos publicados encontra predomínio de meninos com DHGNA^{19,30,57}. No estudo de San Diego, realizado a partir de autópsias, 10,5% de meninos tinham DHGNA e 7,4%, de meninas⁶⁶.

Vários estudos publicados afirmam que a idade média de apresentação da DHGNA varia de 11,6 a 13,5 anos, entretanto o diagnóstico pode ser feito em crianças de até dois anos de idade. A idade, ou mais especificamente o estágio de desenvolvimento, é uma variável importante no aparecimento de gordura hepática. Os hormônios sexuais e a resistência à insulina na puberdade podem contribuir para o aparecimento de DHGNA^{20,30,57}.

Na prática clínica, o diagnóstico de DHGNA na infância é freqüentemente proposto diante de um caso clínico com sobrepeso ou obesidade associado à evidência de resistência à insulina com aumento das aminotransferases ou na presença de gordura hepática, verificada em estudos radiológicos de imagem²⁰.

O diagnóstico de DHGNA requer a exclusão de outras formas crônicas de doença hepática incluindo: hepatite B e C, Doença de Wilson, deficiência de alfa1-anti-tripisina, hepatite auto-imune, uso de drogas hepatóxicas (tetraciclina, amiodarona, valproato, metotrexato, prednisona) e de nutrição parenteral total^{8,20,48}.

O “padrão-ouro” de diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática, entretanto, por ser um procedimento invasivo e sujeito a uma série de complicações, nem sempre é utilizado como primeira escolha. Por esse motivo, na infância e na adolescência, os exames de laboratoriais e de imagem são utilizados com frequência no diagnóstico da DHGNA^{20,48,70}.

Rashid e Roberts³⁶, revisando os casos diagnosticados com esteatoepatite em um hospital da Universidade de Toronto, Canadá, no período de 1985 a 1995, constataram que 83% dos 36 pacientes (21 meninos e 15 meninas), com média de idade 13,5 anos, eram obesos.

Em um estudo recente, com 84 crianças chinesas, a presença de DHGNA foi sugerida em 77%, através da ultra-sonografia (USG) hepática e 24% apresentavam aumento da concentração sérica de aminotransferases associado a alterações na USG hepática⁵⁹.

Existem dois estudos italianos que demonstram a presença de DHGNA em crianças obesas através da USG hepática. O primeiro, com 72 crianças, encontrou ecogenicidade hepática em 53% das crianças e 25% apresentavam aumento das transferases e alteração na ecogenicidade hepática³⁵. No segundo estudo, com 375 crianças, a prevalência de alteração hepática à USG foi de 42% nas faixas etárias pré-puberal e puberal¹⁹.

A magnitude das alterações das aminotransferases séricas não se presta para estabelecer o diagnóstico diferencial entre esteatoepatite, esteatoepatite com cirrose e esteatose isolada⁷¹. Embora não seja o teste ideal, nenhum outro exame laboratorial se mostrou melhor do que a determinação das aminotransferases séricas para identificação dos pacientes com DHGNA⁴⁸.

Kinugasa *et al.*⁵⁴, em um estudo de 299 crianças japonesas obesas, observaram alterações de transferases em 12% dos casos. Strauss *et*

*al.*⁵⁸, em um estudo com 2450 adolescentes entre 12 e 18 anos de idade, observaram alteração de ALT em 6% dos adolescentes com sobrepeso e 10% dos obesos.

A USG hepática deve ser o primeiro método de imagem para identificação de fígado gorduroso. Observa-se uma hiperecogenicidade difusa, sendo habitualmente descrita como fígado brilhante. Acúmulos focais de gordura podem ser visualizados como imagens geométricas, sem efeito de massa. Os parâmetros utilizados para avaliação da infiltração gordurosa do fígado são: aumento da ecogenicidade do parênquima hepático em relação ao córtex renal, redução da visualização dos vasos hepáticos e intensidade de penetração do eco no parênquima⁵⁵. A USG hepática apresenta 89% de sensibilidade e 93% de especificidade para diagnóstico de esteatose e 77% e 89 % de sensibilidade e especificidade respectivamente para diagnóstico de fibrose^{72,73}.

Os achados da USG, quando característicos, dispensam a realização da tomografia computadorizada e da imagem por ressonância magnética, entretanto a biópsia hepática é indispensável para confirmação diagnóstica⁴⁸. Tominaga *et al.*⁵⁵, por meio da USG hepática, relataram a presença de gordura hepática em aproximadamente 22% de crianças obesas na faixa etária de quatro a 12 anos.

Na tomografia computadorizada de abdômen (TC), evidencia-se menor densidade do parênquima hepático quando comparada com o baço e podem estar presentes acúmulos focais de gordura. Na imagem por ressonância magnética de fígado (IRM), também se evidenciam os depósitos de gordura localizados, como áreas brilhantes. A comparação destes três métodos mostra que a USG é mais sensível na detecção de mudanças gordurosas difusas, enquanto que, para as alterações gordurosas localizadas, a TC e IRM são superiores à USG⁸.

Importante ressaltar que nenhum dos exames de imagem consegue diferenciar a simples esteatose de esteatoepatite e cirrose, por isso devem ser avaliados com critério e de forma seriada. Se ocorrerem alterações

persistentes, não responsivas às medidas terapêuticas adotadas, deve-se considerar a realização da biópsia hepática para esclarecimento diagnóstico e estadiamento⁷⁴.

A exclusão de outras causas secundárias de esteatose é importante, para que se possa fazer um diagnóstico de DHGNA primária com segurança. As hepatites virais e a doença hepática pelo álcool são particularmente importantes pela alta prevalência destes dois agentes hepatóxicos. Testes sorológicos, para excluir hepatites virais, e a ausência de consumo excessivo álcool são pré-requisitos para o diagnóstico de DHGNA⁵⁶.

5. Considerações finais

O conhecimento da etiopatogênese e dos critérios diagnósticos da doença hepática gordurosa não alcoólica e da síndrome metabólica na infância e na adolescência pode alertar os pediatras para a prevenção e o diagnóstico precoce dessa doença, para que, com a intervenção adequada, seja possível impedir sua evolução para quadros mais graves futuros, possibilitando-lhes melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS²

1. WHO. World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases. Programme of Nutrition Family and Reproductive Health. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization. 1998. 276p.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5:4-104.
3. NCHS. National Center for Health Statistics. Obesity still a major problem, new data show. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2004:1-2.
4. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Obes Gastroenterol.* 2007;132:2087-2102.
5. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:971-977.
6. Silva GAP, Balaban G, Freitas MMV, Baracho JDS, Nascimento EMM. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças pré-escolares matriculadas em duas escolas particulares de Recife, Pernambuco. *Rev Bras Saude Matern Infant Recife.* 2003;3(3):323-327.
7. Ribeiro-Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):230-238.
8. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/Hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):360-366.

²² Referências elaboradas conforme *The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (Normas de Vancouver) (International Committee of Medical Journal Editors, 2007)

9. Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol.* 2007;132:2191-2207.
10. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol.* 2007;46:1133-1142.
11. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews.* 2004;5:27-42.
12. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):216.
13. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol.* 2007;132:2169-2180.
14. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3540-3553.
15. Hermsdoff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:803-811.
16. Avram MM, AvramAS, James WD. Subcutaneous fat in normal diseased states. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:472-492.
17. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2007;27(4):423-433. 18. Coutinho A. Curso de hepatologia clínica. In: Parise ED. Patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica. Recife: Ed. Universitária da UFPE. 2003:43-47.

19. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:772-776.
20. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:413-427.
21. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(Suppl 1):S20-S27.
22. Medina J, Fernández-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2057-2066.
23. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, *et al*. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):237-252.
24. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(Suppl 1):S17-S29.
25. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(3):405-419.
26. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:51-57.
27. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, *et al*. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116:115-124.

28. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002; 109(9): 1125-1131.
29. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006;6:251-260.
30. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, *et al.* Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):500-505.
31. Neuschwander-Tetri BA, Brent A. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Gastroenterol.* 2007;23(2):193-198.
32. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, *et al.* Non alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50:1844-1850.
33. Paradis V, Perlemuter G, Bonvust F. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2001;34:738-744.
34. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, *et al.* Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1513-1517.
35. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, *et al.* Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1428-1432.
36. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):48-53.

37. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-827.
38. Cruz ML, Weigsensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89(1):108-113.
39. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, *et al.* Metabolic syndrome in Turkish children and adolescent. *Metabolism.* 2006;55:1002-1006.
40. Kim HM, Park J, Kim HS, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in Korean adolescents aged 12-19 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 1998 and 2001. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75:111-114.
41. IDF. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Brussels: IDF. 2007. 24p.
42. Watve MG, Yajnik CS. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evolutionary Biol.* 2007;7:61-74.
43. James PT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med.* 2008;263:336-352.
44. Symonds ME, Pearce S, Bispham J, Gardner DS, Stephenson T. Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *Proc Nutr Society.* 2004;63:397-403.
45. Bispham J, Gopalakrishnan GS, Dandrea J, Wilson V, Budge H, Keisler DH, *et al.* Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. *Endocrinol.* 2003;144(8):3575-3585.

46. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD. Single Topic Conference. Hepatology. 2003;37(5):1202-1219.
47. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. Arch Dis Childhood. 2004;89(7):648-652.
48. Reis KAA, Roquete MLV, Penna FJ. Esteatohepatite não-alcoólica na infância e adolescência: revisão. Pediatr São Paulo. 2001;23(4):329-339.
49. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. Clin Nutri. 2007;26:409-415.
50. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, *et al.* Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005a;42:641-649.
51. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. Modern Pathology. 2007;20:S40-S48.
52. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, *et al.* Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. Pediatr. 2005b;115(5):561-565.
53. Moran JR, Grishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. Am J Gastroenterol. 1983;78:374-377.
54. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3:408-414.
55. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, *et al.* Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci. 1995;40:2002-2009.

-
56. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Tahahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(3):317-321.
57. Baldrigde A, Perez-Athayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127:700-704.
58. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136(6):727-733.
59. Chan DF, Li AM, Chu WC, *et al.* Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1257-1263.
60. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J.* 2005;52(5):519-524.
61. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:426-429.
62. Flores-Calderon J, Gomez-Diaz RA, Rodriguez-Gomez G, Moran-Villota S. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Ann Hepatol.* 2005;4(4):279-283.
63. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, *et al.* Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutri.* 2006;6:877-883.
64. Papandreou D, Rousso I, Bouzouki V, *et al.* Is non-alcoholic fatty liver disease in obese children associated with lipid profile and anthropometric measurements? e-SPEN, *Eur J Clin Nutri Metab.* 2006;1:239.

65. Fu JF, Liang L, Wang CL, Hong F, Dong GP, Li Y. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006;35(1):64-68.
66. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatr*. 2006;118(4):1388-1393.
67. Fishbein M, Mogren J, Mogren C, Cox S, Jennings R. Undetected hepatomegaly in obese children by primary care physicians: A Pitfall in Diagnosis of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Pediatr*. 2005;44:135-141.
68. Maitra SK, Payne CMER. The obesity syndrome and acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans is a common cosmetic problem providing epidemiological clues to the obesity syndrome, the insulin-resistance syndrome, the thrifty metabolism, dyslipidaemia, hypertension and diabetes mellitus type II. *J Cosmetic Dermatol* 2004;3: 202-210.
69. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
70. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediat Transpl* 2004;8:613-618.
71. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci*. 2005;50:171-180.
72. Saverymut SH, Joseph AEA, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J*. 1986;292:13-15.
73. Joseph AEA, Saverymuttu SHA, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26-31.

74. Hüscher SG. Role of biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1107-1115.
75. Mathur P, Das MK, Arora KN. Non alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr*. 2007;74(4):401-407.

III - CAPITULO 2 - ARTIGO ORIGINAL

Esteatose hepática e síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos: perfil clínico e laboratorial

Resumo

Objetivo: Verificar a freqüência de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos, diagnosticada por ultra-sonografia hepática, e de síndrome metabólica. **Método:** Estudo descritivo, tipo série de casos, analisados 68 pacientes, na faixa etária de dois anos a 13 anos e 11 meses, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Barão de Lucena, Recife, Pernambuco, no período de Fevereiro a Julho de 2007. Foram considerados obesos os pacientes com índice de massa corpórea maior que o percentil 95, para idade e sexo, de acordo com o *Center for Disease Control and Prevention*, e prega tricipital maior que o percentil 90 para idade e sexo, segundo Frisancho. O diagnóstico de esteatose hepática foi feito por ultra-sonografia hepática, segundo critério de Tominaga *et al.*. Foram analisados: idade, sexo, achados clínicos (acantose *nigrans*, circunferência abdominal e pressão arterial) e laboratoriais (dosagens de aminotransferases, perfil lipídico e glicemia). Para diagnóstico de síndrome metabólica, adotou-se o critério de Cook *et al.* modificado. **Resultados:** A esteatose hepática foi observada em 30/68 pacientes (44,1%), das quais 24/30 (80%) apresentavam a forma leve e 6/30 (20%), a forma moderada. O sexo masculino foi o mais acometido (70%). A esteatose leve foi observada em 17/42 pacientes (56,7%), enquanto a esteatose moderada esteve restrita aos adolescentes. As alterações de aminotransferases foram observadas em 10% (3/30) do grupo com esteatose hepática, e em 5,3% (2/38) daquele sem esteatose hepática. Nos pacientes com esteatose hepática, a média da circunferência abdominal foi de $83,67 \pm 2,66$ cm, enquanto no grupo dos pacientes sem esteatose igualou-se a $77,67 \pm 1,54$ cm ($p=0,04$). A síndrome metabólica foi diagnosticada em 26,5% (18/68) dos pacientes obesos, dos quais 52,9% (9/17) tinham esteatose, sendo 66,7% de grau leve e 33,3%, moderado. Nove (50%) pacientes tinham ausência de esteatose. **Conclusões:** A freqüência de esteatose hepática e de síndrome metabólica foi elevada. A associação de um maior diâmetro de circunferência abdominal com presença de esteatose hepática chama a atenção para a importância de valorização desta medida e da ultra-sonografia hepática na investigação de pacientes obesos. Esses resultados alertam para a necessidade de que medidas de maior impacto na prevenção e no tratamento da obesidade sejam efetivadas em nosso meio.

Palavras-chave: Obesidade. Esteatose hepática. Síndrome metabólica. Criança. Adolescente.

Abstract

Purpose: To verify the frequency of hepatic steatosis among obese children and adolescents, diagnosed by hepatic ultrasound, and also of metabolic syndrome. **Methods:** A descriptive, series of cases study was performed to analyze 68 patients, aging from two to 13 years and 11 months, followed at the attendance of pediatric Endocrinology Department of Hospital Barão de Lucena, Recife, Pernambuco, Brazil, from February to July 2007. One considered obese patients whose body mass index was major than 95 percentil adjusted to age and sex, according to Center for Disease Control and Prevention criteria, and tricipital fold major than 90 percentil, adjusted to age and sex, according to Frisancho criteria. Hepatic ultrasound was performed to diagnose hepatic steatosis, obeying to Tominaga *et al.* patterns. Age, sex, clinical findings (acantose nigrans, abdominal waist and blood pressure) and laboratorial results (aminotransferases, lipid profile and glicemia) were analyzed. Metabolic syndrome diagnose obeyed to Cook *et al.* modified criteria. **Results:** Hepatic steatosis was diagnosed in 30/68 patients (44.1%), 24/30 (80%) presenting low grade and 6/30 (20%), moderate grade. Males were more committed (70%). Low steatosis was diagnosed in 17/42 children (56.7%) while moderate steatosis was restricted to adolescents. Aminotransferases alterations were observed in 10% (3/30) patients presenting hepatic steatosis and in 5.3% (2/38) of those without hepatic steatosis. Mean abdominal waist circumference was equal to 83.67 ± 2.66 cm, for patients with hepatic steatosis, and reached 77.67 ± 1.54 cm for those without ($p=0.04$). Metabolic syndrome was diagnosed for 26,5% (18/68) of obese patients, 52.9% (9/17) of them having steatosis, classified as low grade for 66.7%, moderate to 33.3% and absent for nine (50%) patients. **Conclusions:** The frequency of hepatic steatosis and metabolic syndrome was high. The association of a major abdominal waist circumference and presence of hepatic steatosis alerts for the importance to consider this parameter and hepatic ultrasound for the investigation of obese patients. These results warn for the necessity to consider major impact providences on prevention and treatment of obesity within clinical setting.

Key words: Obesity. Hepatic steatosis. Metabolic syndrome. Children. Adolescent.

Introdução

A prevalência da obesidade infantil vem apresentando rápido aumento nas últimas décadas em todo o mundo, sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia^{1,2}. Dentre as diversas repercussões que a obesidade provoca na saúde da criança e do adolescente, destaca-se a esteatose hepática, que é o estágio inicial da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)³.

A DHGNA é um problema clínico, emergente, entre pacientes obesos, adultos e jovens^{4,5}. Caracteriza-se como uma síndrome de etiologia multifatorial, na qual a obesidade é o fator associado mais comum⁶. Apresenta um amplo espectro de alterações histológicas hepáticas. Inicialmente observa-se infiltração hepática de gordura (esteatose), podendo evoluir com atividade inflamatória e necrose, com ou sem fibrose perissinusoidal (esteatoepatite), fibrose avançada e cirrose^{7,8}. A importância do diagnóstico precoce da esteatose hepática deve-se ao fato de 28% dos pacientes, que evoluem para esteatoepatite, poderem chegar a cirrose e carcinoma hepático com alto risco de necessitar transplante hepático⁸.

Suspeita-se de DHGNA quando há alterações ao exame clínico, na ultra-sonografia abdominal e nas dosagens bioquímicas. Podem estar presentes hepatomegalia ao exame físico, aumento da ecogenicidade à ultra-sonografia, sugerindo acúmulo de lipídeos no fígado, ou aumento discreto (duas a três vezes o valor de referência) e persistente (em duas ou mais ocasiões) das aminotransferases em indivíduos sem qualquer causa que justifique estas alterações (exclusão de outras doenças hepáticas)⁹.

Apesar disso, estes métodos propedêuticos, em geral, são insuficientes para o diagnóstico. Achados sugestivos de esteatose à ultra-sonografia não permitem diferenciar entre esteatose simples de esteatoepatite e a concentração das aminotransferases pode estar normal³.

O exame histológico de fragmento hepático obtido por punção percutânea é considerado padrão-ouro para avaliação, mas, na população pediátrica, não é realizado com frequência por ser um método invasivo^{2,7,10}. Por esse motivo, nessa população, o diagnóstico de esteatose hepática permanece sendo clínico, bioquímico e ultra-sonográfico^{7,10}.

O primeiro relato de crianças com DHGNA foi descrito em 1983¹¹, em crianças obesas. Atualmente, essa enfermidade tornou-se uma causa relativamente comum de doença hepática em crianças, refletindo o aumento da obesidade. A prevalência da DHGNA em crianças e adolescentes obesos varia entre 22,5% e 77%, quando diagnosticada por ultra-sonografia^{12,13}.

O objetivo do presente artigo é verificar a frequência de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos, por meio da ultra-sonografia hepática, e de síndrome metabólica.

Métodos

Realizou-se estudo descritivo, tipo série de casos, no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Barão de Lucena, de nível terciário, pertencente ao Sistema Único de Saúde, na cidade de Recife, Pernambuco. Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes, que apresentaram índice de massa corpórea, para idade e sexo, igual ou maior que o percentil 95, segundo os gráficos do *Center for Disease Control and Prevent*¹⁴, e prega tricipital maior que o percentil 90, de acordo com os padrões de Frisancho¹⁵, atendidos no serviço no período de Fevereiro a Julho de 2007.

Foram analisadas as características clínicas e laboratoriais de 68 pacientes, de ambos os sexos, na faixa etária de dois anos a 13 anos e 11 meses, com diagnóstico de obesidade, cujos responsáveis concordaram com sua participação por meio da assinatura de Termo de Consentimento Livre Esclarecido, tendo sido estes os critérios de inclusão. Foram excluídos

pacientes em uso de terapia com corticosteróide ou estrogênio; com diagnóstico de doença metabólica causadora de esteatose hepática ou com história de ingestão excessiva de álcool.

As variáveis de estudo foram: idade, sexo, procedência, antecedentes parentais de obesidade, dislipidemia e hipertensão. As variáveis clínicas incluíram: circunferência abdominal, diagnóstico de acantose *nigrans*, hepatomegalia e avaliação de pressão arterial. As variáveis laboratoriais constaram de níveis séricos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, colesterol total e frações, triglicerídeos e glicose de jejum, além do diagnóstico ultra-sonográfico de esteatose hepática. A síndrome metabólica foi diagnosticada por meio dos critérios de Cook *et al.* modificado, considerando: trigliceridemia ≥ 110 mg/dL, glicemia > 100 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL, pressão arterial sistólica ou diastólica $\geq P_{90}$ para idade e sexo e circunferência abdominal $\geq P_{90}$ para idade e sexo ¹⁶.

Uma única aferição do peso foi realizada em balança tipo plataforma, calibrada, com o indivíduo em posição ortostática, no centro da balança, descalço e trajando roupas leves. Em seguida, procedeu-se à medida da estatura, em estadiômetro, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos ao longo do corpo. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pelo índice de Quetelet

$$\left(IMC = \frac{\text{peso}}{\text{estatura}^2} \right).$$

A circunferência abdominal foi medida utilizando uma fita métrica não extensível, com a qual se circundou o paciente, em posição ortostática, tomando por referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, fazendo a aferição, em centímetros, no momento da expiração. A circunferência abdominal foi avaliada conforme padrão para crianças e adolescentes afro-americanos da *Internacional Diabetes Federation*¹⁷.

A pressão arterial foi aferida após explicar ao paciente o procedimento, para assegurar a redução de seu estresse e da ansiedade. Estando o paciente sentado, em repouso por pelo menos três a cinco minutos, com o braço apoiado no mesmo nível do precórdio, aferiu-se a pressão no

braço direito, empregando esfigmomanômetro de mercúrio, dotado de manguito adequado ao tamanho da criança, que deixava livre a fossa anticubital e tinha comprimento suficiente para circundar completamente o braço, com o mínimo de superposição. A pressão arterial foi aferida duas vezes em cada exame e considerou-se a média das duas medidas como referência. A categorização de hipertensão sistólica ou diastólica obedeceu aos parâmetros da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹⁸.

Considerou-se hepatomegalia, ao exame físico, a presença de fígado palpável maior que 2 cm do rebordo costal direito. O diagnóstico de acantose *nigrans* baseou-se na presença de manchas hiperocrômicas em dobras cutâneas e pescoço.

Os critérios para interpretação de determinações laboratoriais foram: Kwitterovich¹⁹, para concentrações séricas de perfil lipídico; *Internacional Diabetes Federation*¹⁷ para glicemia em jejum, e Seist *et al.*²⁰, para aminotransferases, determinadas por cinética enzimática.

A esteatose hepática foi identificada à ultra-sonografia, realizada em visor C, Philips®, transdutor convexo de 2-5 MHz. A infiltração gordurosa hepática foi estratificada na forma de pontuação variando de um a nove, considerando ecotextura hepática, diferenciação da amplitude de eco entre diafragma e fígado, penetração hepática do eco e nitidez da vasculatura hepática (Quadro II.1)¹². A categorização adotada foi fígado normal (zero pontos), esteatose difusa leve (1 a 3 pontos), moderada (4 a 6 pontos) e grave (7 a 9 pontos).

Aspectos ultra-sonográficos	Pontuação	Definição dos graus de infiltração gordurosa
Ecotextura hepática	0	Normal: normalidade do eco do parênquima hepático e ausência de diferença de contraste entre parênquima hepático e renal
	1	Discreta representada pelo discreto aumento da ecotextura hepática
	2	Moderada: hepática entre grau 1 e 3
	3	Grave: acentuada discrepância da ecogenicidade do parênquima hepático, em relação ao parênquima renal
Penetração do eco e visibilidade do diafragma	0	Normal: estrutura hepática claramente distinguível da superfície do diafragma, cujos contornos são bem visualizados
	1	Discreta: discreta atenuação do eco no fígado
	2	Moderada: intermediária entre os graus 1 e 3
	3	Grave: acentuada atenuação do eco no fígado, diafragma não visualizado
Nitidez da vasculatura hepática	0	Normal: as paredes e o lúmen dos vasos são nítidos
	1	Discreta: discreta redução da definição das paredes das vênulas portais
	2	Moderada: intermediária entre os graus 1 e 3
	3	Grave: apenas as paredes da veia porta principal podem ser visualizadas com ausência das paredes das veias portais de menor calibre

Quadro II. 1 - Parâmetros ultra-sonográficos de avaliação de fígado gordurosoFONTE: Adaptado de Tominaga *et al.*¹²

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, a coleta dos dados de cada paciente foi iniciada por uma entrevista com o responsável sobre questões referentes à obesidade. Seguiu-se exame físico, obedecendo à propedêutica pediátrica, e realização dos exames laboratoriais e da ultra-sonografia. Todos os pacientes permanecem em acompanhamento clínico, em regime ambulatorial até a presente data.

Empregando o programa estatístico EPI-INFO, versão 2000, as variáveis foram organizadas em banco de dados. Para analisar as diferenças entre os grupos com ou sem esteatose hepática, empregaram-se média, erro padrão da média e distribuição de frequências absolutas e relativas. Para análise de contingência e de diferença de médias, empregaram-se os testes Qui quadrado e t de *Student*, respectivamente, ambos em nível de significância de 0,05.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob número CEP/CCS/UFPE n°. 247/06 e contou com a anuência da Diretoria do Hospital Barão de Lucena para a coleta dos dados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

Resultados

Foram analisados 68 pacientes, sendo 23 (33,8%) do sexo feminino e 45 (66,2%) do masculino, com idade entre dois anos e 13 anos e 11 meses. Quanto à procedência, 32 (47,1%) pacientes moravam na cidade do Recife e 36 (52,9%), em outras cidades do Estado.

Esteatose hepática foi diagnosticada em 44% (30/68) dos pacientes, com uma maior frequência do grau leve (35,3%) (Gráfico 1). A esteatose leve predominou entre os escolares (17/24; 70,8%) e a esteatose moderada foi diagnosticada exclusivamente em adolescentes.

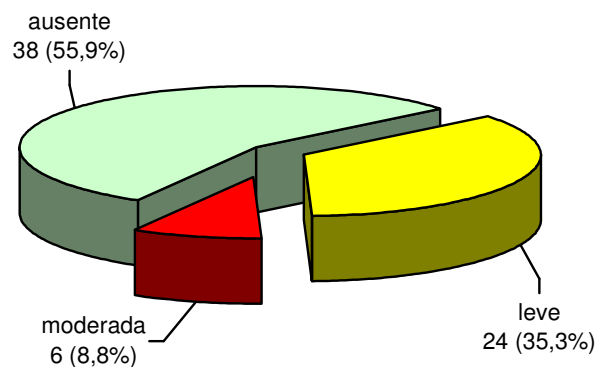


Gráfico 1 – Frequência de esteatose hepática

Dentre os pacientes com esteatose hepática, houve predomínio do sexo masculino (21/30; 70%), de menores de 10 anos de idade (17/30; 56,7%), assim como presença de acantose *nigrans* (24/30; 80%). A pressão

arterial estava alterada em 42,9% (12/28) dos pacientes com esteatose hepática e em 36,8% (14/38) daqueles sem esteatose. Dentre os casos com esteatose, foi mais freqüente o estágio 2 de hipertensão arterial (7/28; 25%). (Tabela 1)

Tabela 1 – Distribuição das variáveis de 68 crianças e adolescentes obesos, segundo presença de esteatose hepática

Variáveis	Esteatose hepática				Total		Valor de p
	presente		ausente		n	%	
	n	%	n	%			
Sexo							0,37
Masculino	21	70,0	24	63,2	45	66,2	
Feminino	9	30,0	14	36,8	23	33,8	
Idade (anos)							0,71
< 6	6	20,0	10	26,3	16	23,6	
6 – 9	11	36,7	15	39,5	26	38,2	
10 – 14	13	43,3	13	34,2	26	38,2	
Presença de queixa							0,22
Fadiga ¹	10	33,3	7	18,4	17	25,0	
Dor abdominal ¹	11	36,7	8	21,0	19	27,9	
Mancha escura em dobras cutâneas ¹	8	26,7	9	23,7	17	25,0	
Diagnóstico de acantose nígrans							0,11
Presente	24	80,0	24	63,2	48	70,6	
Ausente	6	20,0	14	36,8	20	29,4	
Diagnóstico de hepatomegalia							0,31
Presente	-		2	5,3	2	2,9	
Ausente	30	100,0	36	94,7	66	97,1	
Pressão arterial²							0,40
Normal	16	57,1	24	63,2	41	62,1	
Limítrofe	2	7,2	4	10,5	5	7,6	
Estágio 1	3	10,7	6	15,8	9	13,6	
Estágio 2	7	25,0	4	10,5	11	16,7	

NOTA: ¹ – Percentuais calculados com base no total de 30 pacientes com esteatose, 36 pacientes sem esteatose e total de 68 pacientes, dado que cada paciente podia apresentar mais de uma queixa.

² - Não foi possível avaliar pressão arterial de 2 (2,9%) casos com esteatose hepática, por falta de cooperação do paciente.

A média de circunferência abdominal foi significativamente maior entre os obesos portadores de esteatose hepática do que nos pacientes com ausência de esteatose ($83,67 \pm 2,66$ cm e $77,67 \pm 1,54$ cm, respectivamente; $p=0,04$).

A alteração das aminotransferases foi encontrada em 10% (3/30) dos pacientes com esteatose e 5,3% (2/38) daqueles sem esteatose. Todos os pacientes apresentavam-se com glicemia normal. Na avaliação do perfil lipídico, identificou-se, com maior freqüência, alteração da colesterolemia total

(44,1%). Constatou-se predomínio de hipercolesterolemia (total ou de LDL) e de hipertrigliceridemia quando da presença de esteatose, enquanto que a redução do colesterol HDL foi mais freqüente na ausência de esteatose (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das variáveis laboratoriais das 68 crianças e adolescentes,

Variáveis laboratoriais	Esteatose hepática				Total		Valor de p
	presente		ausente		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Glicemia							
Normal	30	100,0	38	100,0	68	100,0	
Aspartato aminotransferase							0,44
Normal	29	96,7	38	100,0	67	98,5	
Alterada	1	3,3	-	-	1	1,5	
Alanina aminotransferase							0,39
Normal	27	90,0	36	94,7	63	92,6	
Alterada	3	10,0	2	5,3	5	7,4	
Colesterolemia							0,38
Normal	16	53,3	22	57,9	38	55,9	
Limítrofe	10	33,3	13	34,2	23	33,8	
Aumentado	4	13,4	3	7,9	7	10,3	
Colesterolemia HDL							0,08
Desejável	27	90,0	28	73,7	55	80,9	
Reduzido	3	10,0	10	26,3	13	19,1	
Colesterolemia LDL							0,20
Normal	19	63,3	29	76,3	48	70,6	
Limítrofe	7	23,3	7	18,4	14	20,6	
Aumentado	4	13,4	2	5,3	6	8,8	
Trigliceridemia							0,17
Normal	18	60,0	28	73,7	46	67,6	
Aumentado	12	40,0	10	26,3	22	32,4	

segundo a presença de esteatose hepática

A síndrome metabólica foi diagnosticada em 26,5% (18/68) dos pacientes obesos, dos quais 50% (9/18) tinham esteatose, sendo 66,7% de grau leve e 33,3%, moderado. Nove (50%) tinham ausência de esteatose (Gráfico 2).

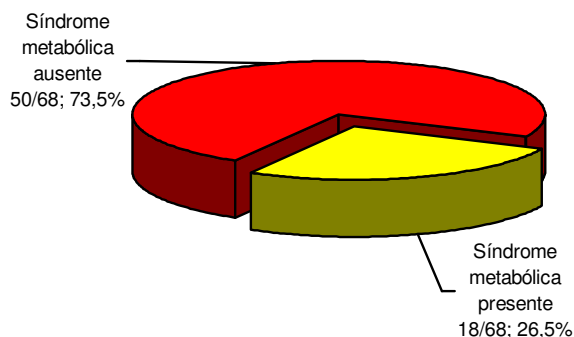
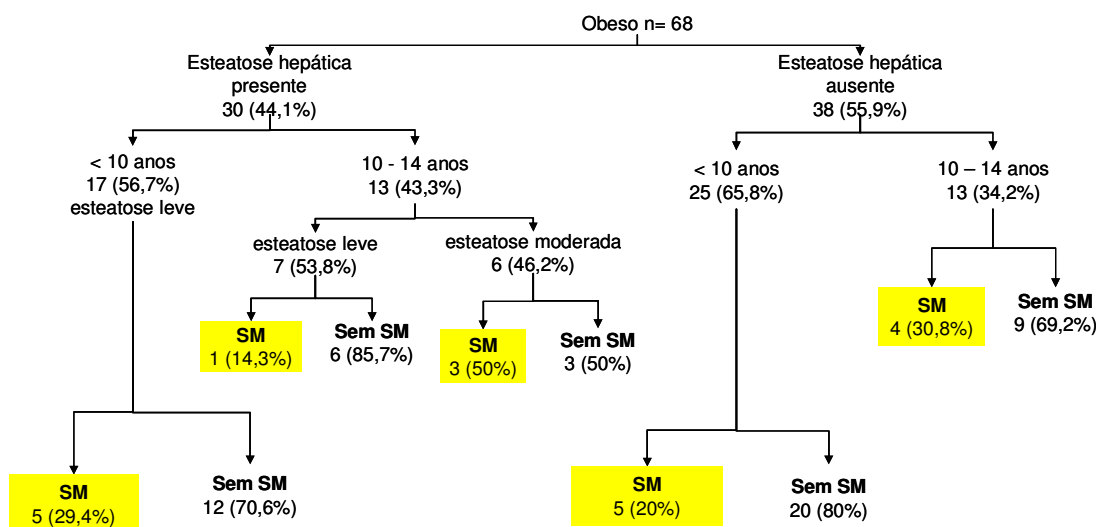


Gráfico 2 – Frequência de síndrome metabólica

No grupo com esteatose hepática, 5 das 17 crianças (29,4%) menores de 10 anos de idade tinham síndrome metabólica identificada pela associação de três dos seguintes parâmetros: circunferência abdominal aumentada, hipertensão arterial, redução de HDL e hipertrigliceridemia.

O diagnóstico de síndrome metabólica foi feito em 9 dos 30 (30%) pacientes com esteatose hepática e em 9 dos 38 (23,7%) dos pacientes sem esteatose hepática, diferença não significativa ($\chi^2=0,50$; $p=0,477$) (Figura 1).



Legenda: SM – Síndrome metabólica

Figura 1 – Distribuição de esteatose hepática e síndrome metabólica de 68 pacientes obesos, segundo faixa etária

Dos 17 pacientes, menores de 10 anos de idade, com esteatose, 12 (70,6%) não preencheram os critérios de síndrome metabólica, dos quais 4 (33,3%) tinham antecedentes familiares de risco (presença de história familiar de diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial ou diabetes). Dentre os 25 menores de 10 anos com esteatose ausente, 20 (80%) não preencheram os critérios de síndrome metabólica, mas 14 (70%) apresentavam história familiar de risco.

Discussão

A freqüência de esteatose hepática, observada nesse estudo, 44% das crianças e adolescentes, nos faz refletir sobre a importância desse resultado. A esteatose hepática com início na infância e na adolescência merece atenção, porque é uma doença com poucos sintomas, de evolução silenciosa e potencialmente letal, que integra as complicações da obesidade junto com a hipertensão, o diabetes mellitus e as dislipidemias^{21,22}.

A progressão da DHGNA pode ser evitada com a diminuição do peso, levando à redução do grau de infiltração hepática e reversão das anormalidades bioquímicas^{23,24}. Por esse motivo, é importante identificar precocemente a presença de gordura hepática para que aumentem as chances de reversão da lesão^{5,13}.

A freqüência de esteatose hepática observada nessa série de casos foi menor que a referida por Chan *et al.*¹³, que a diagnosticaram, por ultra-sonografia, em 77% dos 84 pacientes, com idade de sete a 18 anos. Esses autores atribuíram uma freqüência tão alta ao fato de serem crianças referenciadas por médicos de cuidados primários para atendimento especializado em clínica de obesidade e desordens lipídicas, devido ao alto grau de obesidade, o mesmo podendo ter ocorrido em relação ao nosso estudo. No entanto deve-se considerar a diferença de etnia entre os pacientes

estudados por esses autores e os da presente pesquisa, porque a esteatose hepática tem sido relatada com mais frequência entre os asiáticos^{5,7}.

A ultra-sonografia hepática tem sido considerada um bom método para diagnóstico e seguimento do grau de infiltração gordurosa no fígado, embora não se correlacione bem com o grau de fibrose. A ultra-sonografia apresenta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo iguais a 64%, 97%, 96% e 65%, respectivamente, para padrão ecóico de esteatose hepática leve. No entanto, quando se emprega a atenuação ultra-sonográfica posterior, esses parâmetros aumentam para 89,7%, 100%, 100% e 92,3%, respectivamente²⁵.

Outros estudos têm investigado o emprego de tomografia computadorizada e de imagem por ressonância magnética para avaliação da esteatose hepática. A tomografia apresenta sensibilidade variando de 54% a 93% e especificidade entre 87% e 97%, dependendo do protocolo de exame empregado²⁶. A imagem por ressonância magnética, usada para avaliar a fração de gordura hepática de crianças obesas com hepatomegalia e hipertransaminasemia, mostrou sensibilidade igual a 92% e especificidade de 100% para diagnosticar DHGNA²⁷. No entanto tanto a tomografia computadorizada quanto a imagem por ressonância magnética são exames de alto custo, que exigem sedação da criança, o que inviabiliza seu emprego na rotina de investigação de DHGNA na população pediátrica^{27,28}.

A presença de esteatose hepática associada ao aumento do nível sérico da alanina aminotransferase é um marcador usado para diagnóstico presuntivo de esteatoepatite, na ausência de biópsia^{7,28 29,30..} Em nosso estudo, 10% das crianças com esteatose, diagnosticada pela ultra-sonografia hepática, apresentavam aumento de ALT, percentual menor que o referido na literatura²³.

Franzese *et al.*²³, analisando 75 crianças e adolescentes obesos, com média de idade de $9,5 \pm 2,9$ anos, identificaram maior frequência de esteatose hepática por ultra-sonografia (52,8%) do que aumento da alanina aminotransferase (25%), tal como se observou no presente estudo.

Os estudos^{23,28} têm referido que, em crianças, os níveis séricos de aminotransferases se correlacionam com os graus moderado ou grave de esteatose hepática. Por isso tem sido recomendado que, mesmo em ausência de alteração dos níveis séricos de aminotransferases, a ultra-sonografia hepática integre a avaliação global do paciente obeso, dada a possibilidade de reverter essas lesões com a instituição de tratamento precoce⁵.

Embora não se tenha observado diferença significativa da distribuição da esteatose hepática, segundo sexo, o predomínio no sexo masculino, na proporção de 2,3 para 1, na presente pesquisa, corroborou os dados de outros estudos^{7,13,27,31}.

O mesmo aconteceu com a distribuição da esteatose hepática segundo faixa etária. Foi mais freqüente entre adolescente de 10 a 14 anos de idade, independente da distribuição etária da amostra, mas não houve significância estatística. Este predomínio concordou com outros trabalhos^{13,22,29,32}.

A freqüência de 80% de acantose *nigrans* associada à esteatose hepática nos pacientes do presente estudo foi maior que a referida na literatura. Schwimmer *et al.*²² observaram acantose *nigrans* em 49% das 43 crianças submetidas à biópsia hepática para diagnóstico de DHGNA. Tal como outros autores³³, consideraram que o pediatra deve valorizar esse achado, porque seu desenvolvimento pode refletir um estado de hiperinsulinemia.

A DHGNA tem sido proposta como um componente da síndrome de resistência insulínica^{34,35,36,37,38}. Tem sido sugerido que a adiposidade visceral, mais do que a massa corporal, pode ser o fator que mais contribui para a esteatose hepática na presença da síndrome de resistência insulínica, mas, em crianças, faltam estudos que relacionem a adiposidade visceral à esteatose hepática³⁹. Para testar essa relação, Fishbein *et al.*³⁹ avaliaram, através da ressonância magnética, 39 pacientes, de seis a 18 anos de idade, obesas, com hepatomegalia e hipertransaminasemia. Identificaram correlação da fração gordurosa hepática com adiposidade visceral, mas não com adiposidade subcutânea e grau de obesidade. Estes achados sugerem que,

além da obesidade, a adiposidade visceral tem um papel na patogênese do fígado gorduroso na criança e, como consequência, a síndrome de resistência insulínica parece estar presente, mas estudos são necessários para determinar a relação entre fígado gorduroso, adiposidade visceral e outros componentes da síndrome metabólica.

A medida da circunferência abdominal correlaciona-se fortemente com a adiposidade visceral, mais que o índice de massa corpórea. Tem sido considerada um preditor de síndrome de resistência insulínica, de alteração dos níveis séricos de lipídeos e da pressão arterial na população jovem, todos componentes da síndrome metabólica^{34,35,40,41,42}. Além disso, em crianças obesas com IMC semelhante, a sensibilidade insulínica é menor naquelas com maior adiposidade visceral e maior razão cintura/quadril, de tal forma que a sensibilidade insulínica decresce e os níveis de insulina aumentam com o aumento dos percentis da circunferência abdominal. Esses dados, combinados à evidência dos riscos da obesidade em adultos, justificam e apoiam o emprego da circunferência abdominal como critério indispensável para firmar diagnóstico de síndrome metabólica em crianças e adolescentes^{42, 43}.

Como a determinação da resistência insulínica é considerada pouco prática para uso clínico, a *Internacional Diabetes Federation*¹⁷, ao adotar os critérios para definição diagnóstica de síndrome metabólica, considerou a circunferência abdominal um parâmetro fundamental e de aferição simples e prática, independente da idade, diferente dos parâmetros do perfil lipídico.

Lee *et al.*³⁴ compararam 70 crianças saudáveis afro-americanas a 97 caucasianas e identificaram que a circunferência abdominal apresenta correlação significativa com a pressão arterial, aferida de dia e à noite, assim como com marcadores de dislipidemia, independente de raça, mesmo após a correção da circunferência abdominal para a estatura.

A identificação de alterações da pressão arterial e do perfil lipídico em nossa casuística permitiu aventar a hipótese da relação entre esteatose hepática e síndrome metabólica nesse grupo, adotando os critérios de Cook *et al.*¹⁶. A frequência de síndrome metabólica (26,5%), encontrada no presente

trabalho, independente da presença de esteatose hepática, foi menor que os 42,4% referidos por Buff *et al.*⁴⁴, ao pesquisarem 59 crianças com idade média de $10,9 \pm 0,48$ anos, em São Paulo, empregando os mesmos critérios.

Apesar de a literatura referir a associação entre esteatose hepática e síndrome metabólica, na nossa casuística não foi verificada, entretanto, nos pacientes com esteatose hepática, a média da circunferência abdominal foi de $83,67 \pm 2,66$ cm, enquanto no grupo dos pacientes sem esteatose igualou-se a $77,67 \pm 1,54$ cm ($p=0,04$). Uma maior circunferência abdominal associada à presença de esteatose hepática chama a atenção para a importância de valorização desta medida.

Esse dado concordou com o resultado da pesquisa realizada nos Estados Unidos envolvendo 85 adolescentes, de 12 a 20 anos de idade, com pelo menos dois fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus. Esses fatores incluíram IMC maior que 30 ou maior que o percentil 95 para idade e sexo, história familiar de diabetes mellitus tipo 2 ou presença de acantose *nigrans* e evidência bioquímica de resistência insulínica. A conclusão dos autores foi de que a anormalidade glicêmica e a evidência de DHGNA, identificada por ultra-sonografia, são mais comuns em pacientes que obedecem a três critérios para síndrome metabólica do que naqueles que obedecem a um número menor de critérios. Por esse motivo, recomendaram que a presença de critérios para síndrome metabólica requer a investigação da glicemia de jejum e de DHGNA⁴⁵.

Conclusões

A DHGNA foi uma condição freqüente em nosso estudo, mas não se associou ao aumento dos níveis séricos de aminotransferases, fato que chama a atenção para a necessidade de empregar a ultra-sonografia hepática na rotina de investigação de crianças e adolescentes obesos.

A identificação de elevada frequência de síndrome metabólica entre crianças e adolescentes sugere que a avaliação da circunferência abdominal é igualmente importante e deve ser valorizada em nosso meio, porque compõe um dos critérios de diagnóstico dessa síndrome e se associou à presença de esteatose hepática.

Esses resultados alertam para a necessidade de que medidas de maior impacto na prevenção e no tratamento da obesidade infantil sejam efetivadas em nosso meio.

REFERÊNCIAS³

1. MacPhee M. Global childhood obesity: How to curb an epidemic. *J Pediatr Nursing*. 2008;23(1):1-4.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5:4-104.
3. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews*. 2004;5:27-42.
4. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):75-104.
5. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol*. 2007;46:1133-1142.
6. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol*. 2007;132:2169-2180.
7. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutri*. 2007;26:409-415.

³ Referências elaboradas segundo *The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (Normas de Vancouver) (International Committee of Medical Journal Editors, 2007)

8. Pelekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2006;26(2):151-156.
9. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8(6):613-618.
10. Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin Liver Dis.* 2007;27(3):312-318.
11. Moran JR, Grishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983;78:374-377.
12. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, *et al.* Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995;40:2002-2009.
13. Chan DF, Li AM, Chu WC, *et al.* Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1257-1263.
14. Kucsmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, *et al.* 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 2002;11(246).
15. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press. 1993.
16. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-827.
17. IDF. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Brussels: IDF. 2007. 24p.
18. SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):e24-e79.
19. Kwitterovich PO. Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathologic data in pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics.* 1986;78:349-361.
20. Seist G, Schiele F, Galteau M, Panek E, Steinmertz J, Fagnani F. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem.* 1975;151:260-265.
21. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(3):405-419.

22. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, *et al.* Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):500-505.
23. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, *et al.* Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1428-1432.
24. Piano A, Prado. WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, *et al.* Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(4):446-452.
25. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, *et al.* The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digest Liver Dis.* 2006;38(7):485-489.
26. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:613-618.
27. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):54-61.
28. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:772-776.
29. Baldrigde A, Perez-Athayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127:700-704.
30. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:413-427.
31. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, *et al.* Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatr.* 2005;115(5):561-565.
32. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatr.* 2006;118(4):1388-1393.
33. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):48-53.
34. Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2006;149(6):809-816.

35. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, *et al.* Non alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844-1850.
36. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketus A, Lin R, Fung C, *et al.* Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*. 2002;36:403-409.
37. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Am Diabetes Assoc*. 2008;32(suppl. 2):5310-5316.
38. Bloomgarden ZT. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in youth. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1663-1669.
39. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(1):83-88.
40. Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diabetes*. 2007;(Suppl 9):48-54.
41. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2007:e1390-e1398.
42. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:308-317.
43. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:2059-2061.
45. Buff CG, Ramos E, Souza FIS, Sami ROS. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):221-6
45. Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance and nonalcoholic fatty liver disease. *J Adolescent Health*. 2008. IN PRESS, Epub ahead.

IV - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DHGNA se associa à obesidade, que está se tornando um fenômeno global, mesmo em países desenvolvidos. Os fatores mais importantes para isso são: o consumo de dietas gordurosas e alimentos contendo açúcar, além da falta de atividade física.

A DHGNA associada à obesidade é reconhecida em crianças e adolescentes como a maior causa de doença hepática crônica e tem sido documentada numa idade cada vez mais precoce. Pelo fato de ser potencialmente reversível, quando diagnosticada precocemente, há a necessidade urgente de sensibilização do pediatra para rastrear a doença hepática gordurosa não alcoólica e a síndrome metabólica por meio de medidas simples que incluem a aferição da circunferência abdominal e a ultrassonografia hepática. Dessa forma, quando for verificado aumento excessivo de peso em relação à estatura, independente da idade, principalmente com antecedentes parentais de obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia, há a necessidade de orientação nutricional para evitar o desenvolvimento da obesidade, pois, uma vez instalada, fica mais difícil a reversão do quadro.

O diagnóstico precoce pode também motivar os pais e os pacientes a modificar seu estilo de vida por perceberem os benefícios, mais do que apenas pela redução de peso corporal.

A prevenção da obesidade na infância deve ser realizada a partir dos cuidados primários de saúde, âmbito em que o pediatra tem papel de destaque, realizando a monitorização pondero-estatural, desde o início da gestação, o que lhe permite a adoção de condutas preventivas mais eficazes. Os fatores intra-uterinos são determinantes importantes dos componentes da síndrome metabólica e há evidências de que também interferem no desenvolvimento e na função hepática. De acordo com a hipótese da programação fetal, a desnutrição no meio ou no final da gestação resultam na manutenção do desenvolvimento do cérebro em favor do tronco e do fígado, do que resultam alterações permanentes da função hepática. Ao pediatra cabe também a promoção do aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de

vida, que protege contra a obesidade infantil, assim como a orientação para a introdução correta de alimentos complementares.

É evidente que o ponto chave da questão é a prevenção da obesidade, mas essa não é uma tarefa apenas para o médico. Ela deve incluir a sociedade civil organizada, tendo como núcleo de atuação a família e a escola. O Estado, usando seu poder decisório e regulador, pode criar condições para a educação e a execução de hábitos saudáveis por parte dos estudantes e dos familiares e para a produção e comercialização de alimentos dentro dos padrões exigidos para a prevenção de doenças crônico-degenerativas. Os setores produtivos e de comercialização de alimentos precisam tomar consciência de seu importante papel para a saúde pública e no particular da prevenção dessas doenças. Nesse contexto, também devem estar incluídos os meios de comunicação, peça fundamental para a veiculação de estratégias necessárias para a prevenção da obesidade.

V - APÊNDICES

Apêndice A – Formulário para coleta de dados

Pesquisa: ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESAS EM UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA NA CIDADE DO RECIFE

I – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Número do formulário: _____ Registro no SAME: _____

Nome: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

1. Data de nascimento: ____/____/____ Idade em anos e meses: _____ IDAD1-[]

2. Sexo: 1 Feminino () 2 Masculino () SEX2-[]

3. Procedência: 1 Recife () 2 Camaragibe () 3 São Lourenço da Mata () 4 Jaboatão () PROC3-[]

5 Cabo () 6 Moreno () 7 Olinda () 8 Paulista () 9 Interior ()

99 não informado ()

II – PERGUNTAS SOBRE CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS (DIRIGIDA AO RESPONSÁVEL)

4. Filiação: Mãe : _____ Idade: _____ 99 não informado () IDADMAE4-[]

Pai: _____ Idade: _____ 99 não informado () IDADPAI4-[]

5. Nível de instrução da mãe da criança? INSTRMA5-[]

1 analfabeta () 2 primeiro grau incom. Série: _____ () 3 primeiro grau com. Série: _____ ()

4 segundo grau incom. Série: _____ () 5 segundo grau comp. Série: _____ ()

6 superior incompleto – curso: _____ () 7 superior completo – curso: _____ ()

99 não informado ()

6. Nível de instrução do pai da criança ? INSTRPA6-[]

1 analfabeta () 2 primeiro grau incom. Série: _____ () 3 primeiro grau com. Série: _____ ()

4 segundo grau incom. Série: _____ () 5 segundo grau comp. Série: _____ ()

6 superior incompleto – curso: _____ () 7 superior completo – curso: _____ ()

99 não informado ()

7. Quantos irmãos mais velhos tem seu filho (a)? _____ IRMV7-[]

8. Quantos irmãos mais novos tem seu filho (a)? _____ IRMV8-[]

9. Qual a ordem do nascimento de seu filho (a)? _____ ORDASC9-[]

10. Quantas pessoas moram na casa? Crianças: _____ adultos: _____ total = _____ NUMPESS10-[]

99 não informado ()

11. Qual foi a renda familiar no mês passado? RENDFAML11-[]

Valor total = _____ 1 Menor que 1 salário mínimo () 2 Maior que 2 salários mínimos ()

3 Maior que 3 salários mínimos () 99 não informado ()

12. Qual o tipo de residência? 1 própria () 2 alugada () 3 de parentes () RESID12-[]

4 outras () 9 não informada ()

13. Como é o abastecimento de água na habitação? 1 rede geral com canalização interna () **AGUA13-[]**
2 rede geral com canalização externa () 3 canalização interna com outras fontes ()
4 outros () 9 não informado ()
14. Qual o tipo de esgoto da habitação? **ESGOT14-[]**
1 vala aberta () 2 fossa aberta () 3 fossa fechada () 4 rede geral () 9 não informado ()
15. A casa tem luz elétrica? 1 sim () 2 não () 9 não informado () **LUZ15-[]**
16. Quais os bens de consumo que você possui em casa?
- Rádio 1 sim () 2 não () 9 não informado () **BRAD16-[]**
TV 1 sim () 2 não () 9 não informado () **BTV16-[]**
Geladeira 1 sim () 2 não () 9 não informado () **GELA16-[]**
Fogão a gás 1 sim () 2 não () 9 não informado () **FOG16-[]**
Telefone 1 sim () 2 não () 9 não informado () **FONE16-[]**
Carro 1 sim () 2 não () 9 não informado () **CAR16-[]**

III - PERGUNTAS SOBRE ANTECEDENTES FAMILIARES

17. Obesidade:

- Pai e mãe obesos: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **OBEPAIMA17-[]**
Pai obeso: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **OBEPAI17-[]**
Mãe obesa: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **MAE17-[]**
Pai e mãe não obesas: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **NAOOBPAIMA17-[]**
Outros familiares _____

18. Hipertensão arterial:

- Pai e mãe hipertensos: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **HASPAIMAE18-[]**
Pai hipertenso: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **HASPAI18-[]**
Mãe hipertensa: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **HASMAE18-[]**
Pai e mãe não hipertensos: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **NAOHASPAIMAE18-[]**
Outros familiares _____

19. Triglicérides:

- Pai e mãe com níveis normais: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **NORTRIGPAIMAE19-[]**
Pai com nível aumentado: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVTRIGPAI19-[]**
Mãe com níveis aumentados: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVTRIGMAE19-[]**
Pai e mãe com níveis aumentados: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVTRIGPM19-[]**
Outros familiares _____

20. Colesterol elevado:

- Pai e mãe com colesterol normais: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **NORMCOLESTPAIMAE-[]**
Pai com colesterol elevado: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVCOLESTPAI20-[]**
Mãe com colesterol elevado: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVCOLESTMAE20-[]**
Pai e mãe com colesterol normais: 1 sim () 2 não () 9 não informado () **ELEVCOLESTPAIMAE20-[]**
Outros familiares _____

21. Diabetes:

Pai e mãe sem diabetes: 1 sim () 2 não () 9 não informado () NÄODIABPAIMAE21-[]

Pai com diabetes: 1 sim () 2 não () 9 não informado () DIABPAI21-[]

Mãe sem diabetes: 1 sim () 2 não () 9 não informado () DIABMAE21-[]

Pai e mãe sem diabetes: 1 sim () 2 não () 9 não informado () DIABPAIMAE21-[]

Outros familiares _____

22. Antecedentes familiares de:

AVC: 1 sim () 2 não () 9 não informado () ANTECAVC22-[]

Infarte: 1 sim () 2 não () Quem: _____ 9 não informado () ANTECINFART22-[]

Cirurgia para redução de estômago: 1 sim () 2 não () 9 não informado ()

Quem: _____ CIRURGESTO22-[]

23. A senhora (o) considera a obesidade uma doença? OBESDOEN23-[]

1 sim () 2 não () 3 não sabe ()

24. Quais as complicações que a senhora (o) conhece da obesidade?**IV – PERGUNTAS SOBRE ANTECEDENTES PESSOAIS (DIRIGIDA AO PACIENTE)****25. Por que você procurou o serviço? PROC SERV24-[]**

1 espontaneamente () 2 influência da mãe () 3 colegas () 4 Outros () _____

26. Na sua opinião você se acha: OPIOBES25-[]

1 gordo () 2 normal () 3 magro () 4 não sabe ()

27. Quais as complicações que o adolescente conhece da obesidade?**28. Atualmente você está fazendo alguma dieta? 1 sim () 2 não () 3 não sabe informar ()****29. Prática algum esporte? PRATESPORT28-[]**

1 sim () 2 não () Qual ? _____ Quanta vezes por semana _____

30. Você é vacinado de hepatite B? 1 sim () 2 não () 3 não sabe informar () VACHEPATB29-[]**31. Atualmente está usando algum tipo de medicação? USOMED30-[]**

1 sim () 2 não () Qual o tipo? _____ Por que? _____

32. Você consome bebida alcoólica? CONSBEBIALCOO31-[]

1 sim () 2 não () Quantidade? _____ frequência? _____

33. Você tem alguma queixa:

Fadiga (Cansaço no corpo) 1 sim () 2 não () FADIGA31-[]

Dor abdominal (dor na barriga) 1 sim () 2 não () DORABD31-[]

Mancha escura nas dobras (pescoço, cotovelo) 1 sim () 2 não () MANCPELE31-[]

V – EXAME FÍSICO DO PACIENTE**34. Peso: _____ PESO32-[]****35. Altura: _____ ALT33-[]****36. IMC: _____ IMC34-[]****37. Cintura abdominal: _____ CINTABDMINAL35-[]**

38. Maturidade sexual: Estágios de Tanner: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () **TANNER36-[]**

39. Pressão arterial: Sistólica _____ mmHg Diastólica _____ mmHg **PAS37-[]**

40. Pele – Presença de acantose nigrans? 1 sim () 2 não () **ACANT38-[]**

Localização pescoço: _____ região axilar: _____ Dobras do cotovelo: _____

41. Tireóide palpável: 1 sim () 2 não () **TIREOI39-[]**

42. Fígado palpável: 1 sim () 2 não () **FÍGADO40-[]**

VI - EXAMES LABORATORIAIS

ALT _____ Valor normal 25.8- 42.6

AST _____ Valor normal 28.6-46.2

Glicemia de jejum _____ Valor normal < que 100mg% - Tolerância diminuída 100 a 125mg%

Colesterol total _____ Normal<170m/dl () Limitrofe 170 a 199mg/dl () Aumentado >200mg/dl ()

Triglicerídeos _____ Pacientes com menos de 10 anos: Normal<ou igual a 100mg /dl ()

Aumentado > que 100mg/dl ()

Pacientes com 10 a 19 anos de idade : Normal <ou igual a 130mg/dl ()

Aumentado >que 130mg/dl ()

LDL _____ Normal < 110mg/dl () Limitrofe 110 a 129 () Aumentado > ou igual a 130mg/dl ()

HDL _____ Pacientes com menos de 10anos de idade: Desejável maior ou igual a 40mg/dl ()

Pacientes de 10 a 19 anos de idade: > ou igual a 35mg/dl ()

Exame de Imagem : USG hepática com sinais de esteatose () sem sinais de esteatose ()

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título: Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Barão de Lucena

Pesquisador Responsável: Professora Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Hospital Barão de Lucena:

Local do Estudo: Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Barão de Lucena

Telefone para contato: (081) 87445314

Nome do voluntário:

R.G. Idade: anos, Responsável legal:

Quero convidar o seu filho(a) para participar do projeto de pesquisa Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesas atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, de responsabilidade da pesquisadora Maria Amélia Soares de Melo Duarte. Este termo pode conter palavras que o (a) senhor (a) não entenda. Por favor, pergunte à equipe de estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que o (a) senhor (a) não entenda claramente.

É importante conhecer as características clínicas e laboratoriais das crianças e dos adolescentes obesas que procuram o serviço de Endocrinologia Pediátrica para que sejam identificadas possíveis complicações como a presença de esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), atualmente sendo observadas nesta faixa etária. A finalidade desse estudo é mostrar que as complicações da obesidade já estão presentes durante a infância e na adolescência, tentando sensibilizar a família, os profissionais de saúde, a sociedade, o estado, da importância de medidas preventivas eficazes em relação a obesidade em todas as faixas etárias.

Esclarecemos que nesse estudo envolverá a rotina de atendimento médico das crianças e adolescentes obesas, sendo realizado um formulário com perguntas relacionadas com as condições socioeconômicas da família, sobre a obesidade e a esteatose hepática (gordura no fígado) dirigidas ao responsável do paciente e ao pacientes (vide formulário anexo). Em seguida será realizado o exame físico de rotina e solicitados os exames laboratoriais de rotina (bioquímicos, e hormonais) e a ultrassonografia hepática, para verificar a presença de gordura no fígado, que será realizada no setor de imagem do hospital. Os pacientes serão encaminhados ao ambulatório de nutrição onde receberão orientação sobre a dieta. O risco previsto será mínimo, inerente a coleta do sangue, e em relação as perguntas do formulário será feita de maneira clara, humana de maneira que não haja constrangimento para respostas. Queremos informar que a qualquer momento da pesquisa o seu(a) senhor poderá retirar o seu termo de consentimento, sem que isto traga qualquer problema no atendimento da criança e do adolescente nesse ambulatório. Todas essas respostas e resultados de exames serão mantidas em segredo e só serão utilizadas para divulgar os resultados deste projeto sem citar os nomes dos participantes

Consentimento do responsável pela criança:

Li e entendi as informações sobre este projeto e todas as minhas dúvidas em relação à participação nele foram respondidas satisfatoriamente. Dou livremente o meu consentimento para pelo qual sou responsável, participar da pesquisa, até que decida pelo contrário. Assinando este termo de consentimento, concordo com a participação neste estudo e não abro mão, na condição de participante de um estudo de pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu teria de outra forma.

Recife, de de 200.....

Nome do investigador da pesquisa (letra de forma):

Assinatura:

Nome do investigador da pesquisa (letra de forma):

Assinatura:

1- Nome da testemunha (letra de forma):

Assinatura:

2- Nome da testemunha (letra de forma):

Assinatura:

Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 271/2006-CEP/CCS

Recife, 14 de dezembro de 2006

Registro do SISNEP FR – 111765

CAAE – 0255.0.172.000-06

Registro CEP/CCS/UFPE N.º 247/06

Título: “ Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos em um serviço de endocrinologia pediátrica na cidade Recife.”

Pesquisador Responsável: Gisélia Alves Pontes da Silva

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 14 de dezembro de 2006.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório anual da pesquisa.

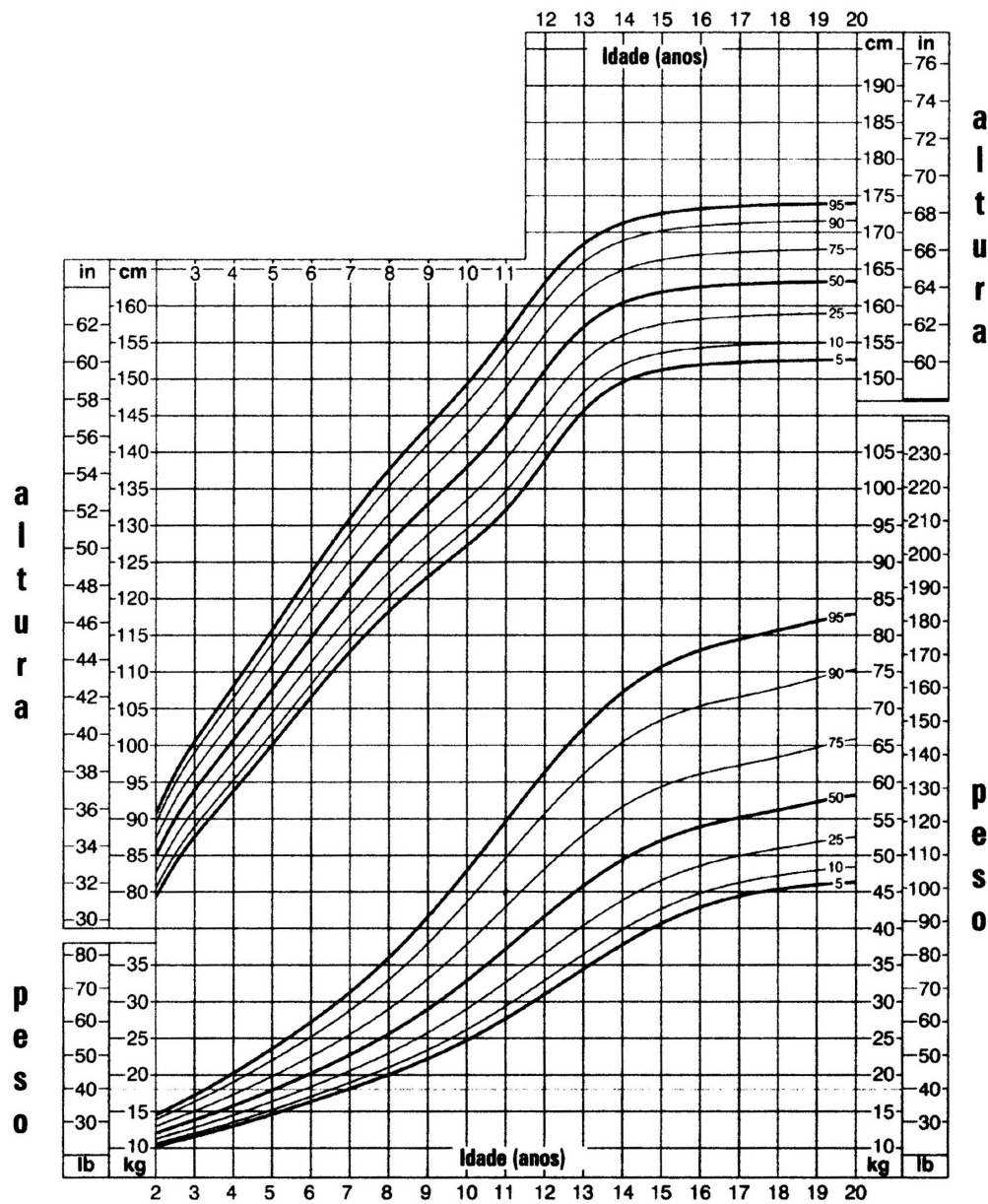
Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

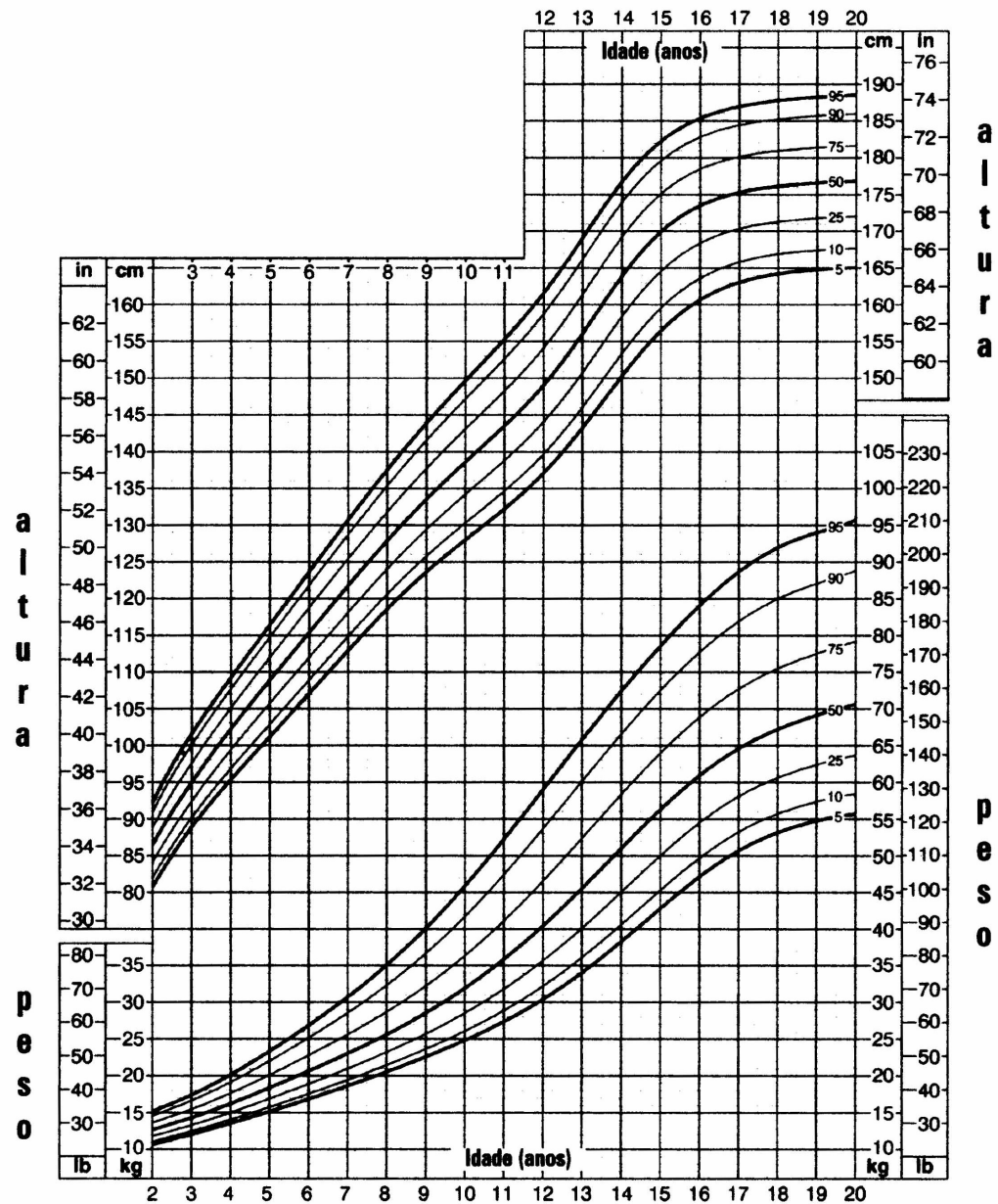
A

Dr^a. Gisélia Alves Pontes da Silva
Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescentes – CCS/UFPE

Anexo B – Padrões de peso e estatura para sexo feminino



Anexo C – Padrões de peso e estatura para sexo masculino



Anexo E – Percentis de idade por índice de massa corporal – 2 a 20 anos: meninas

2 to 20 years: Girls

NAME _____

Body mass index-for-age percentiles

RECORD # _____

Date	Age	Weight	Stature	BMI*	Comments

*To Calculate BMI: Weight (kg) ÷ Stature (cm) × Stature (cm) × 10,000
or Weight (lb) ÷ Stature (in) × Stature (in) × 703

Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/nchs/chrnarts>



Anexo F – Percentis de prega tricipital segundo idade e sexo pelo padrão de Frisancho

Idade (anos)	Percentil								
	5	10	15	25	50	75	85	90	95
Homens									
1,0-1,9	6,5	7,0	7,5	8,0	10,0	12,0	13,0	14,0	15,5
2,0-2,9	6,0	6,5	7,0	8,0	10,0	12,0	13,0	14,0	15,0
3,0-3,9	6,0	7,0	7,0	8,0	9,5	11,5	12,5	13,5	15,0
4,0-4,9	5,5	6,5	7,0	7,5	9,0	11,0	12,0	12,5	14,0
5,0-5,9	5,0	6,0	6,0	7,0	8,0	10,0	11,5	13,0	14,5
6,0-6,9	5,0	5,5	6,0	6,5	8,0	10,0	12,0	13,0	16,0
7,0-7,9	4,5	5,0	6,0	6,0	8,0	10,5	12,5	14,0	16,0
8,0-8,9	5,0	5,5	6,0	7,0	8,5	11,0	13,0	16,0	19,0
9,0-9,9	5,0	5,5	6,0	6,5	9,0	12,5	15,5	17,0	20,0
10,0-10,9	5,0	6,0	6,0	7,5	10,0	14,0	17,0	20,0	24,0
11,0-11,9	5,0	6,0	6,5	7,5	10,0	16,0	19,5	23,0	27,0
12,0-12,9	4,5	6,0	6,0	7,5	10,5	14,5	18,0	22,5	27,5
13,0-13,9	4,5	5,0	5,5	7,0	9,0	13,0	17,0	20,5	25,0
14,0-14,9	4,0	5,0	5,0	6,0	8,5	12,5	15,0	18,0	23,5
15,0-15,9	5,0	5,0	5,0	6,0	7,5	11,0	15,0	18,0	23,5
16,0-16,9	4,0	5,0	5,1	6,0	8,0	12,0	14,0	17,0	23,0
17,0-17,9	4,0	5,0	5,0	6,0	7,0	11,0	13,5	16,0	19,5
18,0-24,9	4,0	5,0	5,5	6,5	10,0	14,5	17,5	20,0	23,5
25,0-29,9	4,0	5,0	6,0	7,0	11,0	15,5	19,0	21,5	25,0
30,0-34,9	4,5	6,0	6,5	8,0	12,0	16,5	20,0	22,0	25,0
35,0-39,9	4,5	6,0	7,0	8,5	12,0	16,0	18,5	20,5	24,5
40,0-44,9	5,0	6,0	6,9	8,0	12,0	16,0	19,0	21,5	26,0
45,0-49,9	5,0	6,0	7,0	8,0	12,0	16,0	19,0	21,0	25,0
50,0-54,9	5,0	6,0	7,0	8,0	11,5	15,0	18,5	20,8	25,0
55,0-59,9	5,0	6,0	6,5	8,0	11,5	15,0	18,0	20,5	25,0
60,0-64,9	5,0	6,0	7,0	8,0	11,5	15,5	18,5	20,5	24,0
65,0-69,9	4,5	5,0	6,5	8,0	11,0	15,0	18,0	20,0	23,5
70,0-74,9	4,5	6,0	6,5	8,0	11,0	15,0	17,0	19,0	23,0
Mulheres									
1,0-1,9	6,0	7,0	7,0	8,0	10,0	12,0	13,0	14,0	16,0
2,0-2,9	6,0	7,0	7,5	8,5	10,0	12,0	13,5	14,5	16,0
3,0-3,9	6,0	7,0	7,5	8,5	10,0	12,0	13,0	14,0	16,0
4,0-4,9	6,0	7,0	7,5	8,0	10,0	12,0	13,0	14,0	15,5
5,0-5,9	5,5	7,0	7,0	8,0	10,0	12,0	13,5	15,0	17,0
6,0-6,9	6,0	6,5	7,0	8,0	10,0	12,0	13,0	15,0	17,0
7,0-7,9	6,0	7,0	7,0	8,0	10,5	12,5	15,0	16,0	19,0
8,0-8,9	6,0	7,0	7,5	8,5	11,0	14,5	17,0	18,0	22,5
9,0-9,9	6,5	7,0	8,0	9,0	12,0	16,0	19,0	21,0	25,0
10,0-10,9	7,0	8,0	8,0	9,0	12,5	17,5	20,0	22,5	27,0
11,0-11,9	7,0	8,0	8,5	10,0	13,0	18,0	21,5	24,0	29,0
12,0-12,9	7,0	8,0	9,0	11,0	14,0	18,5	21,5	24,0	27,5
13,0-13,9	7,0	8,0	9,0	11,0	15,0	20,0	24,0	25,0	30,0
14,0-14,9	8,0	9,0	10,0	11,5	16,0	21,0	23,5	26,5	32,0
15,0-15,9	8,0	9,5	10,5	12,0	16,5	20,5	23,0	26,0	32,5
16,0-16,9	10,5	11,5	12,0	14,0	18,0	23,0	26,0	29,0	32,5
17,0-17,9	9,0	10,0	12,0	13,0	18,0	24,0	26,5	29,0	34,5
18,0-24,9	9,0	11,0	12,0	14,0	18,5	24,5	28,5	31,0	36,0
25,0-29,9	10,0	12,0	13,0	15,0	20,0	26,5	31,0	34,0	38,0
30,0-34,9	10,5	13,0	15,0	17,0	22,5	29,5	33,0	35,5	41,5
35,0-39,9	11,0	13,0	15,5	18,0	23,5	30,0	35,0	37,0	41,0
40,0-44,9	12,0	14,0	16,0	19,0	24,5	30,5	35,0	37,0	41,0
45,0-49,9	12,0	14,5	16,5	19,5	25,5	32,0	35,5	38,0	42,5
50,0-54,9	12,0	15,0	17,5	20,5	25,5	32,0	36,0	38,5	42,0
55,0-59,9	12,0	15,0	17,0	20,5	26,0	32,0	36,0	39,0	42,5
60,0-64,9	12,5	16,0	17,5	20,5	26,0	32,0	35,5	38,0	42,5
65,0-69,9	12,0	14,5	16,0	19,0	25,0	30,0	33,5	36,0	40,0
70,0-74,9	11,0	13,5	15,5	18,0	24,0	29,5	32,0	35,0	38,5

Anexo G – Percentil para circunferência de circunferência abdominal segundo idade e sexo percentil de estatura

	Percentil para sexo masculino					Percentil para sexo feminino				
	10º	25º	50º	75º	90º	10º	25º	50º	75º	90º
Intersecção	40.1	41.2	42.7	44.1	43.6	39.9	41.2	41.7	42.1	42.8
Variação	1.6	1.7	1.9	2.2	3.2	1.6	1.7	2.1	2.8	3.7
Idade (anos)										
2	43.2	44.6	46.4	48.5	50.0	43.0	44.6	46.0	47.7	50.1
3	44.8	46.3	48.3	50.7	53.2	44.6	46.3	48.1	50.6	53.8
4	46.3	48.0	50.1	52.9	56.4	46.1	48.0	50.2	53.4	57.5
5	47.9	49.7	52.0	55.1	59.6	47.7	49.7	52.3	56.2	61.1
6	49.4	51.4	53.9	57.3	62.8	49.2	51.4	54.5	59.0	64.8
7	51.0	53.1	55.7	59.5	66.1	50.8	53.2	56.6	61.8	68.5
8	52.5	54.8	57.6	61.7	69.3	52.4	54.9	58.7	64.7	72.2
9	54.1	56.4	59.4	63.9	72.5	53.9	56.6	60.9	67.5	75.8
10	55.6	58.1	61.3	66.1	75.7	55.5	58.3	63.0	70.3	79.5
11	57.2	59.8	63.2	68.3	78.9	57.0	60.0	65.1	73.1	83.2
12	58.7	61.5	65.0	70.5	82.1	58.6	61.7	67.3	75.9	86.9
13	60.3	63.2	66.9	72.7	85.3	60.2	63.4	69.4	78.8	90.5
14	61.8	64.9	68.7	74.9	88.5	61.7	65.1	71.5	81.6	94.2
15	63.4	66.6	70.6	77.1	91.7	63.3	66.8	73.6	84.4	97.9
16	64.9	68.3	72.5	79.3	94.9	64.8	68.5	75.8	87.2	101.6
17	66.5	70.0	74.3	81.5	98.2	66.4	70.3	77.9	90.0	105.2
18	68.0	71.7	76.2	83.7	101.4	68.0	72.0	80.0	92.9	108.9

FONTE: Adaptado de IDF (2007)

Anexo H – Classificação da pressão sistólica e diastólica segundo idade, sexo e percentil de estatura

Classificação	Percentil para pressão sistólica e diastólica segundo idade, sexo e percentil de estatura
Normal	Pressão < percentil 90
Limítrofe	Pressão entre percentis 90 e 95 ou Se pressão sistólica maior que 120 mm Hg – menor que percentil 90 Se pressão diastólica maior que 80 mm Hg – menor que percentil 95
Estagio 1	Entre percentis 95 e 99, mais 5 mm Hg
Estagio 2	Maior que percentil 99 mais 5 mm Hg

FONTE: Adaptado de SBH (2007)

Anexo I – Percentis da pressão sistólica e diastólica por percentil de estatura e idade de meninas até 17 anos

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Anexo J – Percentis da pressão sistólica e diastólica por percentil de estatura e idade de meninos até 17 anos

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Anexo K – Valores de referência para classificação do perfil lipídico de crianças acima de 2 anos até 19 anos de idade

Dosagem bioquímica e Método		Valores de Referência
Aspartato aminotransferase Método enzimático	Normal	25.8-42.6 UI/L
Alanina aminotransferase Método enzimático	Normal	28.6 - 46.2 UI/L
Glicemia de jejum Método Glicose oxidase	Normal Tolerância diminuída	< 100 mg/dL 100 e 125 mg/dL
Colesterol total Método: enzimático colorimétrico	Normal Limítrofe Aumentado	< 170 mg/dL 170 a 199 mg/dL > 200 m/dL
Triglicerídeos Método: enzimático colorimétrico	Para menores de 10 anos de idade	Normal ≤ 100 mg/dL Aumentado > 100 mg/dL
	Na faixa etária de 10 a 19 anos de idade	Normal ≤ 130 mg/dL Aumentado > 130 mg/dL
LDL Método: enzimático colorimétrico	Normal Limítrofe Aumentado	< 110 mg/dL 110 a 129 mg/dL ≥ 130 mg/dL
Colesterol HDL Método: PEG 6000 modificado	Menor de 10 anos de idade 10 a 19 anos	Desejável ≥ 40 mg/dL Desejável ≥ 35 mg/dL

FONTE: Adaptado de Kwitterovich¹⁸