



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO:
RELAÇÃO COM OS COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA**

André Luiz Correia Ramos

**Dissertação apresentada à Universidade
Estadual da Paraíba – UEPB, em
cumprimento aos requisitos necessários
para a obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública.**

Orientadora: Prof. Dra. Carla Campos
Muniz Medeiros

Campina Grande

2011

**ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO:
RELAÇÃO COM OS COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA**

André Luiz Correia Ramos

**Dissertação apresentada à Universidade
Estadual da Paraíba – UEPB, em
cumprimento aos requisitos necessários
para a obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública.**

Orientadora: Prof. Dra. Carla Campos
Muniz Medeiros

Campina Grande
2011

FOLHA DE APROVAÇÃO

André Luiz Correia Ramos

Título: Esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso: relação com os componentes da síndrome metabólica

Orientador(a): **Prof^a. Dr^a. Carla Campos Muniz Medeiros**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Aprovada em: 18 / 08 / 2011

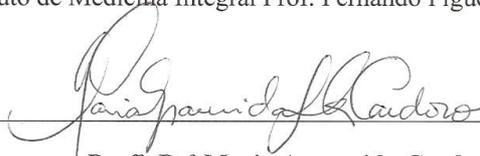
Banca Examinadora



Prof^a. Dr^a. Carla Campos Muniz Medeiros
Universidade Estadual da Paraíba / Campina Grande-PB



Prof^o. Dr^o. João Guilherme Bezerra Alves
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira / Recife-PE



Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Cardoso
Universidade Estadual da Paraíba / Campina Grande-PB

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

	Página
Quadro 1 <i>Critérios para classificação de alterações histológicas em biópsias hepáticas realizadas em crianças e adolescentes.....</i>	17
Figura 1 <i>Avaliação diagnóstica e conduta da DHGNA(Doença hepática gordurosa não alcoólica)</i>	20
Figura 1.1 <i>Curva ROC das enzimas hepáticas para o desfecho esteatose hepática.....</i>	43
Figura 2.1 <i>Curva ROC das enzimas hepáticas para o desfecho síndrome metabólica.....</i>	63
..	

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Classificação da síndrome metabólica em adultos de acordo com os critérios da OMS, NCEP/ATP-III e IDF.....	13
Tabela 2. Classificação da síndrome metabólica em crianças e adolescentes de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes.....	14
Tabela 1.1 Distribuição de frequências das variáveis gênero, faixa etária, estado nutricional, circunferência abdominal, raça, escolaridade materna e renda familiar de crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos atendidos no Centro de Obesidade Infantil, ISE, Campina Grande - PB, 2009-2010 (n=152).....	40
Tabela 1.2 Distribuição da esteatose hepática de acordo com o sexo, idade, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, renda familiar, escolaridade materna em crianças e adolescentes com excesso de peso atendidas no Centro de Obesidade Infantil, ISEA Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).....	41
Tabela 1.3 Distribuição das enzimas hepáticas de acordo com a presença de esteatose hepática segundo os pontos de cortes adotados na literatura, em crianças e adolescentes com excesso de peso atendidas no Centro de Obesidade Infantil, ISEA Campina Grande-PB, 2009-2010(n=152).....	41
Tabela 1.4 Média e desvio padrão das enzimas hepáticas, de acordo estado com nutricional, faixa etária, sexo, circunferência abdominal, presença ou não de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA- Campina Grande-PB, 2009-2010.....	42

Tabela 1.5	Valor médio e desvio padrão das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT de acordo com a presença e o grau de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA- Campina Grande-PB, 2009-2010.....	42
Tabela 1.6	Análise da Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT para diagnóstico de esteatose hepática.....	43
Tabela 2.1	Distribuição de frequências das variáveis sexo, faixa etária, estado nutricional, esteatose hepática, síndrome metabólica, CA, pressão arterial sistólica e diastólica, HOMA-IR, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-c de crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).....	59
Tabela 2.2	Distribuição da frequência de sexo, esteatose hepática e valores médios e desvio padrão das variáveis: idade, índice de massa corpórea, CA, pressão arterial sistólica e parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de SM em crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152) ..	60
Tabela 2.3	Distribuição da SM e dos valores médios e desvio padrão das características clínicas e de exames laboratoriais de acordo com a presença ou ausência da esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152) ..	61
Tabela 2.4	Valores médios e desvio padrão das enzimas de acordo com os componentes da SM.....	62

Tabela 2.5 Análise da Curva ROC para o desfecho SM síndrome metabólica e testes da função hepática 62

Tabela 2.6 Sensibilidade e especificidade do diagnóstico de SM para ponto de corte de Gama- GT..... 63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanina-aminotransferase
AST	Aspartato-aminotransferase
ATP	Trifosfato de Adenosina
CA	Circunferência abdominal
COI	Centro de Obesidade Infantil
DCV	Doenças cardiovasculares
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
EH	Esteatose Hepática (EH),
EHNA	Esteatohepatite Não Alcoólica (EHNA),
ENDEF	Estudo Nacional da Despesa familiar
GAMA-GT	Gama glutamiltranspeptidase (Gama-GT),
HDL	Colesterol HDL
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
ISEA	Instituto de Saúde Elpídio de Almeida
LDL	Colesterol LDL
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PPV	Pesquisa sobre Padrões de Vida
ROC	Receiver Operating Characteristic
SM	Síndrome metabólica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUÇÃO	11
.....	
1.1 Síndrome Metabólica	11
.....	
1.1.1 Síndrome metabólica em crianças	13
.....	
1.2 Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)	15
.....	
1.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)	15
.....	
1.3.1 Epidemiologia	16
.....	
1.3.2 Evolução e mecanismos da DHGNA em indivíduos obesos	16
.....	
1.3.3 DHGNA em crianças e adolescentes	17
.....	
1.3.4 História natural	18
.....	
1.3.5 Diagnóstico da DHGNA	19
.....	
1.3.6 Tratamento da DHGNA	21
.....	
1.3.8 Estudos da DHGNA no Brasil	21
.....	
2. OBJETIVOS	22
.....	
2.1 Objetivo Geral	22
.....	
2.2 Objetivos Específicos	22
.....	

3.	MATERIAL	E	MÉTODO	23
3.1	Tipo		do	23
estudo			
3.2	População		e	23
amostra			
3.3	Critérios de elegibilidade.....			23
3.4	Variáveis de Estudo.....			24
3.5	Técnicas e método de coleta.....			26
3.5.1			Medidas	26
antropométricas			
3.5.2			Pressão	27
arterial			
3.5.3			Procedimentos	27
laboratoriais			
3.6	Definição	de	Síndrome	28
Metabólica			
3.7	Diagnóstico	de	Esteatose	29
Hepática			
3.8			Análises	29
estatísticas.....			
3.9			Considerações	30
éticas			
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO				31
.....				
6. CONCLUSÃO				72
.....				
7.			REFERÊNCIAS	73
.....				
8.	ANEXOS		E	80
APÊNDICE			
Apêndice	1.	Modelo	do	81
questionário.....			
Apêndice	2.	Termo	de	consentimento
esclarecido.....			livre	83

Anexo 1. CAAE do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UEPB,
aprovando a 85
investigação.....

RESUMO

Introdução: O excesso de peso na infância particularmente na adolescência está relacionado com várias co-morbidades, tais como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, Síndrome Metabólica (SM) e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de esteatose hepática (EH), perfil das enzimas hepáticas e sua associação com os componentes da síndrome metabólica em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Metodologia:** Estudo transversal envolvendo 152 crianças e adolescentes atendidas no sistema único de saúde do município de Campina Grande-PB. Para a comparação entre os grupos de acordo com a presença ou não da esteatose hepática ou da síndrome metabólica foi utilizado o teste do *Qui-quadrado* ou o de *Fisher* e a análise de variância. A capacidade das enzimas hepáticas para identificarem a esteatose hepática ou a síndrome metabólica foi avaliada através da curva Receiver Operating Characteristic (ROC). A análise estatística foi realizada no SPSS versão 17.0 e considerado um intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** A EH foi observada em 25,9% das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade, sendo mais freqüente entre as crianças (29,2%), do sexo masculino (28,3%) e nos obesos graves (30,1%). Em relação às enzimas hepáticas, foi observada a associação de EH com o Gama-GT com o ponto de corte de 24U/L ($p=0,040$). As médias das enzimas hepáticas aumentaram significativamente de acordo com a presença e o grau da esteatose. Os valores médios de ALT e Gama-GT foram estatisticamente superiores no grupo com SM. Observou-se um maior valor médio de insulina e HOMA-IR ($p=0,001$) e uma tendência de PAS mais elevada ($p=0,052$) nos que tinham EH. Nenhuma das enzimas hepáticas apresentaram um bom ponto de corte para o diagnóstico da EH. Já o Gama-Gt no valor de 19,5 U/L foi um bom preditor da SM. **Conclusões:** A elevada prevalência de EH na população estudada (25,9%) e a ausência de um ponto de corte adequado das enzimas hepáticas para o diagnóstico desta condição contribuem para levantar evidências sobre a necessidade de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade como critério para avaliação da esteatose hepática. Alterações em enzimas hepáticas, principalmente a Gama-GT, apresentam associação com a síndrome metabólica, e isoladamente com os triglicerídeos.

Palavras chaves: Obesidade, Esteatose hepática, Síndrome X metabólica, Criança, adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Childhood Overweight, especially during adolescence, is associated to various

Introduction: Overweight in childhood especially in adolescence is associated with various comorbidities such as dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Objectives: Assessing the prevalence of fatty liver, liver enzyme profile and its association with components of metabolic syndrome in overweight children and adolescents. Methodology: Cross-sectional study involving 152 children and adolescents treated in the public health system in Campina Grande-PB. Chi-square or Fisher's test and variance were used to compare groups according to presence or absence of hepatic steatosis and metabolic syndrome. The ability of liver enzymes to identify hepatic steatosis or the metabolic syndrome was evaluated through the use of a receiver operating characteristic curve (ROC). Statistical analysis was performed with SPSS version 17.0 using the confidence interval of 95%. Results: Hepatic steatosis was observed in 25.9% of children and adolescents with overweight / obesity, being more frequent among children (29.2%), boys (28.3%) and severely obese (30.1 %). Gamma-GT was associated with steatosis ($p = 0.040$), considering the cut off 24U / L. The average values of the liver enzymes increased significantly according to presence and degree of steatosis. The medium values of ALT and Gamma-GT were significantly higher in the group with MS. There was a higher mean insulin and HOMA-IR ($p = 0.001$) and a trend toward higher SBP ($p = 0.052$) in those who had no hepatic steatosis in liver enzymes showed a good cutoff point for the diagnostic of steatosis. Since the Gamma-GT in the value of 19.5 U/L was a good predictor of metabolic syndrome. Conclusions: The high prevalence of steatosis in the population studied (25.9%) and the absence of an appropriate cutoff point of liver enzymes for the diagnosis of this condition contributes to collect evidence about the need to perform ultrasonography in children and adolescents who are overweight and obesity as a criterion for assessment of hepatic steatosis. Changes in liver enzymes, especially Gamma-GT, are associated with metabolic syndrome, and with triglycerides.

Key words: Obesity, fatty liver, metabolic syndrome X, Child, adolescents.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade representa o problema nutricional de maior ascensão entre a população mundial observada nos últimos anos tornando-se um dos principais problemas de saúde pública. Evolui de forma epidêmica, atingindo todas as faixas etárias ¹.

Nos últimos 35 anos, o Brasil passou por marcantes transformações demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas. Observou-se um processo de transição nutricional nas últimas décadas, com diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade. Comparando os dados do Estudo Nacional da Despesa familiar (ENDEF), realizado em 1974-1975, com dados da pesquisa sobre Padrões de Vida (PPV), realizado em 1996/97, constatou-se um aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade de 4,1% para 13,9% em crianças e adolescentes ².

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (**POF**), realizada em 2008-2009, **detectou que** o excesso de peso vem aumentando, estando presente em 21,7% dos adolescentes e 34,8% das crianças entre cinco e nove anos de idade, e a obesidade em 5,9% e 16,6%, respectivamente ³.

As conseqüências da obesidade para a saúde variam desde graves doenças não letais, porém debilitantes e que afetam diretamente a qualidade de vida, até o risco aumentado de morte prematura ⁴.

O excesso de peso na infância e particularmente na adolescência está relacionado com várias comorbidades tais como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, problemas ortopédicos e psicossociais, apnéia do sono, síndrome do ovário policístico, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica ⁴.

1.1 Síndrome Metabólica

Reaven, em 1988, introduziu o conceito de síndrome X para descrever um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, frequentemente presentes no indivíduo obeso ⁵. O conceito desta síndrome se expandiu e sua denominação mudou para “síndrome metabólica” ⁶. Devido à inexistência de uma definição aceita internacionalmente, algumas entidades tentaram caracterizá-la. Além da intolerância à glicose, hipertensão arterial e dislipidemia (hipertigliceridemia e baixa concentração sérica de colesterol HDL), obesidade central, hiperlipidemia

pós prandial, microalbuminúria, hiperuricemia, hipofibrinólise e hiperandrogenismo foram descritas como parte da síndrome metabólica ⁷.

A Organização Mundial de Saúde sugeriu que o diagnóstico deveria ser estabelecido quando, em adição ao distúrbio do metabolismo da glicose (resistência insulínica e /ou intolerância à glicose), o indivíduo apresentasse no mínimo dois dos seguintes componentes: (1) pressão arterial > 140/90 mmHg; (2) Hipertrigliceridemia > 150 mg/dL e/ou baixas concentrações de HDL-colesterol (< 35 mg/dL para homens e < 40 mg/dL para mulheres); (3) obesidade central (relação cintura quadril > 0,90 cm para homens e > 0,85 cm para mulheres) e/ou índice de massa corpórea > 30 Kg/m² e (4) microalbuminúria (≥ 20 µg/min ou relação albumina-creatinina ≥ 30 mg/g) ⁸.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Prevenção e tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM), a síndrome metabólica é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina ⁹. Em abril de 2005, a International Diabetes Federation (IDF) reformulou o sistema de Classificação da NCEP-ATP III, apresentando critérios mais estritos para o diagnóstico de síndrome metabólica, e ressaltando a obesidade abdominal como a principal característica dessa condição, e a necessidade de diferenciação do risco de acordo com a etnia populacional ^{8,10}.

A utilidade da SM como um conjunto de fatores de risco tem sido o foco de debates na comunidade científica. Os componentes individuais da síndrome metabólica são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. As tentativas de se estabelecer critérios diagnósticos para esta síndrome são baseadas no princípio de que estes componentes podem agir de maneira sinérgica ou aditiva, amplificando o risco. Entretanto, deve ser mencionado que os estudos sobre mecanismos fisiopatológicos e riscos cardiovasculares, bem como as tentativas de definição da síndrome metabólica, são recentes e ainda restam muitas dúvidas e indefinições sobre o assunto ¹¹.

O Comitê de Prática Profissional da Associação Americana de Diabetes e o Comitê da Associação Européia para o Estudo do Diabetes apontou questões pertinentes em relação à síndrome metabólica, descritas a seguir. Os critérios diagnósticos são ambíguos ou incompletos, e a base racional para a escolha de limiares é mal definida. O valor de se incluir diabetes na definição é questionável. A

resistência à insulina como hipótese etiológica unificadora (que caracterizaria o aglomerado de fatores de risco como síndrome) é incerta. Não há uma razão clara para se incluir ou excluir outros fatores de risco cardiovasculares. O risco cardiovascular associado à síndrome parece não ser maior que a soma das partes (cada fator de risco). O tratamento da síndrome não é diferente do tratamento de cada um de seus componentes e o valor clínico do diagnóstico da síndrome não é claro ¹¹.

Esses questionamentos são relevantes, e ajudam a levantar questões ainda não respondidas, assim como aprofundar a investigação sobre os mecanismos fisiopatológicos. A possível identificação de novos componentes etiopatogênicos deverá se somar ou complementar a resistência à insulina, e não reduzir sua importância na síndrome metabólica ¹¹.

A classificação de SM em adultos de acordo com os critérios da OMS, NCEP/ATP-III e IDF está descrita na tabela 1.

Tabela 1. Classificação da síndrome metabólica em adultos de acordo com os critérios da OMS, NCEP/ATP-III e IDF

Crítérios/ componentes	OMS (1999)	NCEP/ATP-III (2001)	IDF (2005)
Obrigatório	Resistência à insulina + pelo menos 2 critérios	Pelo menos três critérios	Obesidade central definida por etnia + pelo menos 2 critérios
Definição de adiposidade	IMC \geq 30 kg/m ² ou RCQ > 0,9 (homens) ou > 0,85 (mulheres)	CA \geq 102 cm (homens) ou \geq 88 cm (mulheres)	CA \geq 90 cm (homens) ou \geq 80 cm (mulheres)
Metabolismo glicêmico	Diabetes, TDG ou GJA	Glicemia de jejum \geq 100 mg/dL	Glicemia de jejum \geq 100 mg/dL
Dislipidemia	Triglicerídeos \geq 150 mg/dL ou HDL \geq 35 (homens) ou \geq 40 (mulheres) mg/dL ou em uso de hipolipemiante	Triglicerídeos \geq 150 mg/dL ou HDL \geq 40 (homens) ou \geq 50 (mulheres) mg/dL ou em uso de hipolipemiante	Triglicerídeos \geq 150 mg/dL ou HDL \geq 40 (homens) ou \geq 50 (mulheres) mg/dL ou em uso de hipolipemiante
Hipertensão arterial	PA \geq 140 ou 90 mmHg ou em uso de anti- hipertensivo	PA \geq 130 ou 85 mmHg ou em uso de anti- hipertensivo	PA \geq 130 ou 85 mmHg ou em uso de anti- hipertensivo
Outros componentes	Microalbuminúria		

CA=circunferência abdominal; GJA = glicemia de jejum alterada; HDL = colesterol HDL; IDF= Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation); IMC = índice de massa corporal; NCEP/ATP-III = Programa Nacional de Educação em Colesterol/Painel de Tratamento de Adultos-III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III); OMS = Organização Mundial da Saúde; PA = pressão arterial; RCQ = relação cintura-quadril; TDG = tolerância diminuída à glicose

1.1.1 Síndrome metabólica em crianças

Há várias definições para SM em adultos com base no NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III), OMS (Organização Mundial de Saúde) e IDF (International Diabetes Federation). Os critérios do NCEP/ATPIII enfatizam critérios clínicos, enquanto a OMS considera a resistência insulínica como etiologia subjacente para a SM ⁹. Recentemente, foram realizadas modificações adicionais pelo IDF na tentativa de fazer uma definição unificadora para SM em crianças que inclui a obesidade central mais a presença de dois critérios adicionais entre hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo, hipertensão e hiperglicemia ¹⁰.

Na faixa etária pediátrica, os critérios e seus pontos de corte para diagnóstico de SM, ainda não estão bem estabelecidos, porém atualmente, há uma tendência a serem mais utilizados os critérios propostos pelo NCEP/ATP III, modificados para a idade ¹².

O IDF sugeriu a definição pediátrica da SM semelhante a de adultos. Os pontos de corte dos adolescentes acima de 16 anos seriam os mesmos utilizados para os adultos. Em crianças de 10 a 16 anos utiliza-se o percentil 90 para a medida de circunferência abdominal. Naquelas de seis a 10 anos, usa-se o mesmo percentil, porém não é a condição essencial para o diagnóstico de SM, devendo-se intensificar a suspeita clínica para história familiar positiva e demais condições predisponentes, conforme tabela 2 ^{7, 13}.

Tabela 2. Classificação da síndrome metabólica em crianças e adolescentes de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes

Critérios/ componentes	Idade		
	6 a < 10 anos	10 a 16 anos	> 16 anos
Definição de adiposidade	CA ≥ percentil 90º	CA ≥ percentil 90º	CA ≥ 90 cm (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres)

Metabolismo glicêmico	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/Dl
Dislipidemia	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou HDL ≥ 40 mg/dL ou em uso de hipolipemiante	Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou HDL ≥ 40 (homens) ou ≥ 50 (mulheres) mg/dL ou em uso de hipolipemiante
Hipertensão arterial	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	PA ≥ 130 ou 85 mmHg ou em uso de anti-hipertensivo	PA ≥ 130 ou 85 mmHg ou em uso de anti-hipertensivo

CA= circunferência abdominal; HDL = colesterol HDL; PA = pressão arterial

Assim, ainda não existe consenso na definição de SM em crianças. Alguns modelos de classificação foram apresentados, e observa-se considerável divergência entre eles. Neste contexto, torna-se necessário um melhor delineamento para um maior entendimento dos fatores de risco e de seus limites de corte (faixas de risco), que reflitam o risco de futura doença cardiovascular e diabetes ¹⁴.

1.2 Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão associadas a essa condição, dentre elas destaca-se a esteatose hepática (EH) que é considerada por alguns pesquisadores como o componente hepático da SM ^{15,16}.

A relação entre DHGNA e síndrome metabólica está cada vez mais reconhecida, e esse fato tem estimulado o interesse no possível papel da DHGNA no desenvolvimento da aterosclerose ^{17,18}.

Marceau et al., mostraram que existe uma relação entre os componentes da síndrome metabólica e DHGNA diagnosticado por exame histopatológico. Avaliou-se a distribuição de gordura, tolerância a glicose, hipertensão e dislipidemia e observou-se associação independente para a variação de gordura do fígado ¹⁹.

Estudo de coorte verificou que a SM é um preditor de esteatose hepática ²⁰ e a chance de apresentá-la aumenta de acordo com o agrupamento (ou incremento) de fatores de risco da SM ²¹.

Segundo o Terceiro Relatório do Painel Nacional de Especialistas em Educação sobre Colesterol referente à detecção, avaliação e tratamento do

colesterol sanguíneo elevado em adultos, que pode ser aplicado à população geral, a síndrome metabólica está presente em 60% de mulheres e em 30% de homens afetados por EH. A presença da síndrome metabólica aumenta em três vezes o risco de esteatohepatite não alcoólica (EHNA) em indivíduos com DHGNA. A síndrome metabólica está particularmente associada a alto risco de fibrose ou cirrose hepática, independentemente do grau de EH e da presença de enzimas de atividade necroinflamatória ²².

1.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A DHGNA representa um amplo espectro de doença hepática, caracterizada principalmente pela esteatose macrovesicular que ocorre na ausência de consumo de bebida alcoólica. Inclui alterações no tecido hepático, variando de uma simples infiltração hepática de gordura denominado esteatose hepática não alcoólica (EH), progredindo para o estabelecimento de um processo inflamatório, esteatohepatite não alcoólica (EHNA), até a cirrose. É caracterizada histologicamente pela presença de balonização celular, corpúsculos hialinos de Mallory, infiltrado inflamatório e fibrose perisinusoidal ^{22,23}.

1.3.1 Epidemiologia

A EH é considerada a desordem mais freqüente do fígado na atualidade. É, em geral, assintomática, ocorrendo em diversos grupos étnicos, sem predileção de sexo ou idade ^{24,25}. Embora a EH possa ocorrer em indivíduos não obesos, a maioria dos casos ocorre em indivíduos com sobrepeso e em obesos. Sua prevalência é de 10% a 24% na população em países ocidentais ²³ e de 57% a 74% entre indivíduos obesos adultos ^{26,27}. Em crianças, a prevalência é de 2,6% e naquelas com excesso de peso, varia de 22,5% a 52,8% ²⁸.

A verdadeira prevalência de EH em obesos é ainda desconhecida e deve estar sendo subestimada, principalmente devido à falta de um teste definitivo, além da natural resistência em realizar biópsia do fígado nos indivíduos com sobrepeso assintomáticos, por tratar-se de um exame invasivo.

1.3.2 Evolução e mecanismos da DHGNA em indivíduos obesos

A evolução da DHGNA é progressiva, e resulta de várias alterações metabólicas que podem ocorrer associadas a um fator genético. Apesar de não se conhecer com exatidão as vias metabólicas desses eventos, atualmente prevalece a hipótese de que várias etapas estariam envolvidas no progressivo dano hepático ¹⁹.

A hiperinsulinemia crônica e a resistência insulínica têm sido valorizadas em situações como a obesidade e a síndrome metabólica. A elevação da insulina favorece a lipogênese e inibe a lipólise, inclusive no fígado, favorecendo a infiltração de gordura nesse órgão. Portanto, sugere-se a resistência à insulina como um importante gatilho para o desenvolvimento da DHGNA ²⁹.

O estado de obesidade atua como um estado pró-inflamatório, provocando um aumento dos mediadores de fase aguda, entre eles, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). O acúmulo de lipídios nos adipócitos e a expansão do tecido adiposo levam a uma liberação de citocinas pró-inflamatórias provocando um estado de resistência insulínica ³⁰.

A esteatose é tanto causa como resultado das vias relacionadas com a geração de espécies reativas ao oxigênio, peroxidação lipídica e estresse oxidativo, degradando a cadeia respiratória mitocondrial, depletando adenosina trifosfato (ATP) e produzindo citocinas pró-inflamatórias ³¹.

Este ciclo auto-perpetuante de resistência insulínica e inflamação levaria à ativação crônica do inibidor de quinase kappa beta e interação com fator nuclear de transcrição, que regulam a expressão de genes que codificam proteínas pró-inflamatórias ²⁹.

Uma segunda etapa de dano hepatocelular é atribuída à peroxidação dos lipídeos na membrana do hepatócito, e em parte pela produção de citocinas. Alterações dos estoques de ATP do hepatócito e enzimas ativadoras do citocromo P450 podem ser o ponto inicial da progressão da doença e da fibrogênese ³¹.

Além disso, estudos clínicos experimentais sugerem que níveis plasmáticos elevados de insulina e glicose estimulam a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo levando à fibrose hepática ³².

1.3.3 DHGNA em crianças e adolescentes

A esteatose hepática em crianças e adolescentes é classificada histologicamente em tipo 1 e tipo 2, de acordo com a intensidade de degeneração em forma de balão, fibrose perisinusoidais, esteatose, inflamação e fibrose portal, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Critérios para classificação de alterações histológicas em biópsias hepáticas realizadas em crianças e adolescentes

Características diferenciais	Tipo 1	Tipo 2
Degeneração em forma de balão	Presente ou ausente	Ausente
Esteatose	Presente ou ausente	Ausente
Fibrose perisinusoidais	Presente	Presente
Inflamação portal	Ausente	Presente ou ausente
Fibrose portal	Ausente	Presente ou ausente

Fonte: Schwimmer, 2005.

O tipo 2 é mais comum em crianças mais jovens, onde a obesidade severa é muito presente, acometendo principalmente os meninos, asiáticos, americanos e hispânicos. No sexo feminino, o tipo 1 quando presente é mais frequente durante o estágio pré-puberal de Tanner, enquanto que o tipo 2 ocorre na fase pós menarca. O tipo 2 também tem sido encontrado em adultos com obesidade mórbida ³².

A enorme variação de estimativa de prevalência (8 a 80%) tem sido atribuída à dificuldade de detectar a presença ou ausência de um fígado gordo usando métodos não invasivos ³³.

Estudos mostram que a média de idade para o aparecimento de esteatose hepática varia de 11,5 a 13,5 anos, embora a doença possa ser diagnosticada a partir dos 2 anos de idade. O estágio de desenvolvimento, hormônios sexuais e a resistência insulínica na puberdade podem favorecer à incidência de DHGNA ^{28,33,34}.

1.3.4 História natural

A história natural da DGHNA ainda não está bem estabelecida, devido à falta de estudos prospectivos avaliando as crianças ao longo do tempo. Em um coorte longitudinal retrospectivo de base hospitalar, que avaliou 66 pacientes pediátricos com excesso de peso ao longo de um período de até 20 anos, a síndrome metabólica esteve presente em 29% dos avaliados, e dentre aqueles que não

possuíam a síndrome, 83% apresentavam pelo menos um critério; quatro pacientes evoluíram para DM2 e quatro evoluíram para cirrose. Apesar das limitações do estudo, a DHGNA em crianças pode ser uma doença progressiva que resulta em cirrose e morte em uma pequena, porém significativa proporção de crianças ³⁵.

Em adultos, estudos indicam que um terço dos pacientes com DHGNA irá progredir para cirrose em 5 a 10 anos. A coexistência de outras doenças hepáticas pode acelerar a progresso da doença hepática ³⁶. A obesidade e o hiperinsulinismo têm sido considerados fator de risco independente para carcinoma hepatocelular e outras formas de câncer. Um estudo recente identificou 4.406 casos de carcinoma hepatocelular e encontrou a esteatoepatite não alcoólica como o principal fator de risco etiológico (53%), seguido por diabetes (36%) ³⁷.

Além dos riscos à saúde, a DHGNA tem impacto na qualidade de vida das crianças. Em um estudo da qualidade de vida, foram avaliados 239 indivíduos com média de 12,6 anos. As crianças com DHGNA, comprovada por biópsia, obtiveram piores escores em comparação com crianças saudáveis. Embora esse achado não tenha sido considerado fator independente de confundimento, como por exemplo, a obesidade, os escores não diferiram significativamente com a gravidade histológica ³⁸.

1.3.5 Diagnóstico da DHGNA

O rastreamento é proposto nos casos de excesso de peso ou obesidade com evidência de resistência insulínica. Assim como outras doenças hepáticas (50-100%), a DHGNA é assintomática, e quando presente os sintomas são pouco específicos, como dor vaga no quadrante direito do abdômen, cansaço e fraqueza ²⁵.

O diagnóstico inicial da doença é feito por meio da elevação dos níveis de enzimas hepáticas – aminotransferases (AST e ALT) e gama glutamiltranspeptidase (Gama-GT), e métodos de imagem ²⁸. Alguns autores consideram o índice AST/ALT uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial em relação à hepatite alcoólica, já que na EHNA este índice tenderia ser inferior a um ³⁹.

A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA, sendo o único meio de confirmar e estadiar a severidade do dano hepático. Contudo, devido ao caráter invasivo, dificuldade de execução e ao risco de complicações, métodos de exames de imagem e laboratoriais têm sido propostos

como rastreamento ^{40,41,42}. O método ultrassonográfico é um dos mais empregados por ser menos invasivo e de fácil aplicabilidade ⁴¹.

A ultrassonografia na DHGNA é caracterizada pelo aumento da ecogenicidade do parênquima hepático em relação ao córtex renal, redução da visibilidade dos vasos hepáticos e da intensidade da penetração do eco dentro do parênquima. Sua sensibilidade é de 89% e especificidade de 93% para o diagnóstico de esteatose, quando comparado com o padrão ouro ⁴³. Entretanto, quando a infiltração gordurosa acomete menos de 30% do fígado, há uma perda da sensibilidade e a interpretação torna-se mais subjetiva. É importante ressaltar que o ultrassom não pode ser utilizado para excluir DHGNA ⁴⁴.

Outros métodos podem ser utilizados para o diagnóstico da esteatose hepática como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A tomografia computadorizada apresenta problema de exposição à radiação que é indesejável em uma população pediátrica. Por outro lado, a ressonância magnética é o método de imagem mais sensível e promissor para quantificação de gordura do fígado. Inclui a espectroscopia por ressonância magnética (MRS) ou elastografia por ressonância magnética, que permitem realizar a quantificação do teor de gordura em todo o órgão, mostrando-se como método diagnóstico promissor em alguns estudos pediátricos ⁴⁵, porém seu uso é limitado devido ao alto custo.

O diagnóstico primário de DHGNA é realizado diante da exclusão de outras causas secundárias de esteatose, como doença hepática alcoólica e hepatites virais. Testes sorológicos devem ser utilizados para excluir a hipótese de hepatite viral, bem como a exclusão de consumo excessivo de álcool. A figura 1 apresenta um algoritmo para a investigação diagnóstica de DHGNA ⁴⁶.

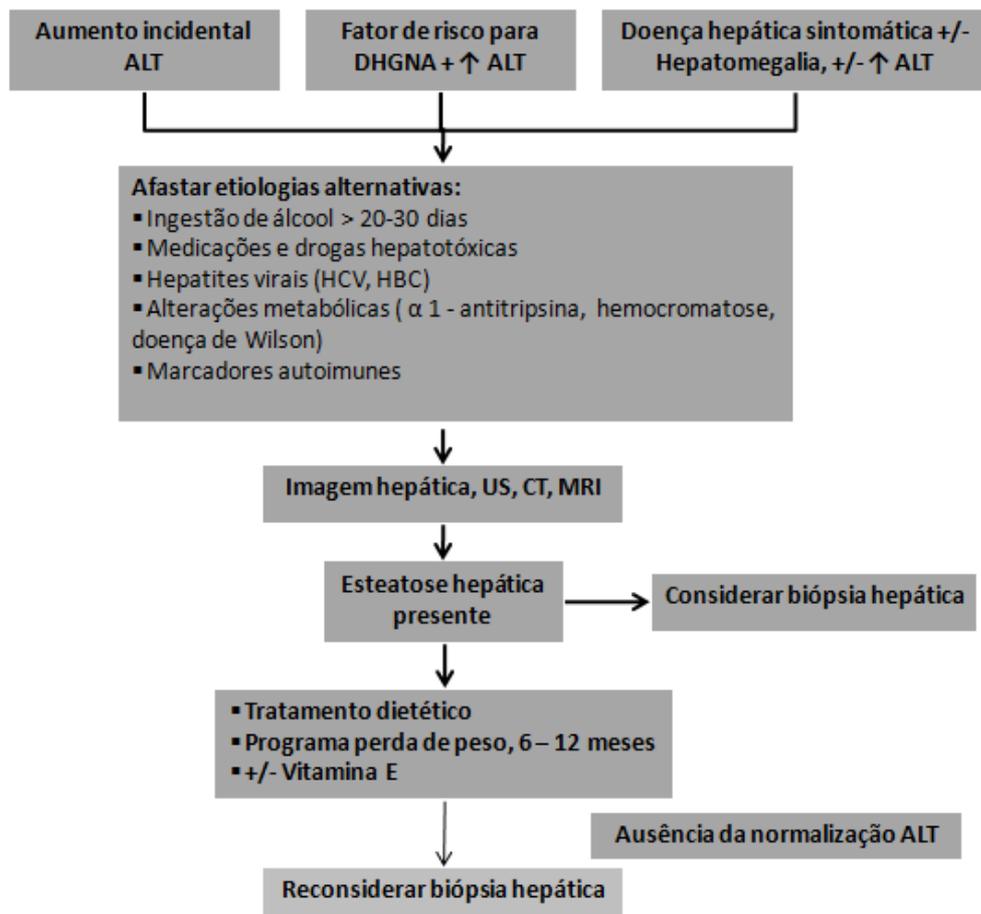


Figura 1. Avaliação diagnóstica e conduta da DHGNA
 Fonte:. Adaptado de CARVALHEIRA et al., 2006

Biomarcadores não invasivos tornaram-se uma prioridade para encontrar métodos alternativos de diagnóstico e acompanhar pacientes com DHGNA, considerando as limitações, custos e riscos da biópsia. Esses biomarcadores incluem a medida de fibrose e apoptose de hepatócitos. O teste de fibrose hepática avançada (ELF) engloba um painel de marcadores séricos, incluindo o ácido hialurônico, pró-peptídeo aminoterminal do colágeno tipo III (PIIINP) e o inibidor de metaloproteinase tecidual (TIMP-1) ⁴⁷.

1.3.6 Tratamento da DHGNA

O tratamento da DHGNA não está intimamente ligado ao tratamento da SM. Vários estudos mostram que a perda de peso acarreta melhora da sensibilidade à insulina em pacientes obesos. Entretanto, um estudo feito com 69 obesos submetidos à gastroplastia, mostrou que, mesmo com a melhora das taxas

hormonais e metabólicas dos pacientes obesos após acentuada perda de peso, houve um aumento na prevalência de DHGNA e desenvolvimento de inflamação portal e fibrose após a cirurgia ⁴⁹, sugerindo que dieta extremamente hipocalórica pode piorar a histologia hepática.

Dessa forma, alguns autores enfatizam o fato de que o combate à obesidade e sobrepeso e suas complicações metabólicas por meio de aumento da atividade física, adequação da ingestão alimentar e conseqüentemente redução de peso gradual e sustentada, seja a melhor forma de prevenir e combater a evolução da DHGNA ^{49,50}.

Alguns medicamentos têm sido propostos para tratar DHGNA em crianças sendo divididos em duas categorias, aqueles que tratam a síndrome metabólica e aqueles que têm efeito hepatoprotetor, incluindo antioxidantes com vitamina E ⁴⁷. Os benefícios da metformina e da vitamina E em crianças estão sendo avaliados em um estudo multicêntrico, duplo cego, controlado e randomizado (TONIC - Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children) utilizando a histologia como o ponto final ⁵⁰.

1.3.8 Estudos da DHGNA no Brasil

A relação entre DHGNA e obesidade na população adulta, está bem caracterizada em vários estudos, porém são escassos os trabalhos científicos que avaliaram a relação entre DHGNA e SM, sobretudo, em crianças e adolescentes. ^{21,51}. Na nossa região inexistem estudos desta natureza, sendo importante o conhecimento desse dado, uma vez que existem possibilidades de variações regionais.

A elevada frequência de degeneração gordurosa nos pacientes obesos, na maioria assintomática, e a possibilidade de progressão para doença crônica do fígado, aliadas a poucos dados existentes na literatura sobre esta temática, justificam a importância deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Verificar a prevalência de esteatose hepática e o perfil das enzimas hepáticas em crianças e adolescentes com excesso de peso e sua relação com os componentes da síndrome metabólica.

2.2 ESPECÍFICOS

- 1- Descrever a população estudada em relação aos fatores sócio-demográficos (faixa etária, sexo, renda, escolaridade materna) estado nutricional e perfil metabólico.
- 2- Verificar a prevalência das alterações das enzimas hepáticas (AST, ALT, Gama-GT) e ultrassonográficas.
- 3- Verificar associação entre as alterações ultrassonográficas e as enzimas hepáticas.
- 4- Avaliar o valor médio das enzimas hepáticas e dos componentes da SM (aumento da pressão arterial, distúrbios do metabolismo dos glicídios, lipídios, CA alterada), do HOMA-IR e insulina, de acordo com a presença ou não da SM ou da esteatose hepática.
- 5- Verificar o ponto de corte das enzimas hepáticas para o diagnóstico de esteatose hepática e da SM.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo do estudo

Estudo transversal, com abordagem quantitativa, parte de um projeto maior intitulado “Fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso” desenvolvido no período de julho de 2009 a março de 2010 no centro de obesidade infantil (COI), Instituto Elpídio de Almeida (ISEA), Campina Grande-PB. O COI foi implantado pela equipe de pesquisadores, especificamente para atender as demandas do projeto.

3.2 População e amostra

A captação das crianças e adolescentes foi feita através da divulgação da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde do município, através da secretaria de saúde. Os indivíduos que apresentavam os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar e encaminhados pelos profissionais das equipes de saúde ao COI, que congrega os pesquisadores e uma equipe multidisciplinar composta por endocrinologista, nutricionista, psicóloga, enfermeira, assistente social e preparador físico.

Foi estudada, portanto, uma amostra de conveniência que incluiu 152 crianças captadas durante o período do estudo. Considerando que esse número representa as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, atendidos pela demanda dos serviços de saúde do município, calculou-se através do Statcalc do Epi info o tamanho da amostra ideal, para se verificar a representatividade do número estudado. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 a 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980. Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 25% ⁵², e de esteatose de 22,5% ²⁸. Para um erro de 5%, o tamanho mínimo da amostra resultaria em 139 indivíduos.

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos;
- Diagnóstico de sobrepeso ou obesidade.

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com doença que impliquem em prejuízo da atividade física, como por exemplo, os portadores de paralisia cerebral e síndromes genéticas;
- Causas secundárias de obesidade, como endocrinopatias pré-existentes;
- Pacientes com doença subjacente ou em uso de medicação que interfira na pressão arterial e no metabolismo glicídico ou lipídico;
- História de etilismo.

3.4 Variáveis de Estudo

- Esteatose hepática;
- Síndrome metabólica;
- Exames laboratoriais (Glicemia, Insulina, HOMA, AST, ALT, Gama-GT)
- Medidas antropométricas: peso, estatura, índice da massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e Pressão arterial;
- Variáveis sócio-econômicas: raça, gênero, idade, renda familiar e escolaridade materna.

3.4.1 Definições de termos e variáveis

- Esteatose hepática: variável categórica obtida por ultrassonografia de abdome superior, e classificada em esteatose leve, moderada e grave;
- Síndrome metabólica: variável categórica definida com presente ou ausente de acordo com os critérios da Adult Treatment Panel III (ATPIII) adaptados para faixa etária, incluindo o critério da resistência insulínica preconizado pela OMS (1999);
- Variáveis laboratoriais:
 - o Glicemia de jejum: variável numérica contínua expressa em mg/dL. Foram considerados normais valores entre 75 e 99 mg/dL;
 - o Insulina: variável numérica contínua expressa em μ UI/mL. Foram adotados como valores normais, os valores de insulina menores que 15 μ UI/mL;

- Resistência Insulínica: variável numérica categórica e contínua expressa através do HOMA- IR. Foi considerado como ponto de corte o HOMA- IR $\geq 2,5$;
- AST: variável numérica contínua e categórica expressa em U/L. Foram considerados os seguintes pontos de corte ≥ 37 e ≥ 18 ;
- ALT: variável numérica contínua e categórica expressa em U/L. Foram considerados os seguintes pontos de corte. ≥ 30 e ≥ 18 ;
- Gama-GT: variável numérica contínua e categórica expressa em U/L. Foram considerados os seguintes pontos de corte ≥ 35 e ≥ 24 .

- Medidas Antropométricas:

- Peso: variável contínua em quilogramas, obtido pela aferição feita pela equipe da pesquisa;
- Estatura: variável contínua em centímetros, obtida pela aferição feita pela equipe da pesquisa;
- IMC: variável numérica categórica e contínua. Para a classificação do estado nutricional, calculou-se o IMC, e conforme recomendações do Centers of Disease Control and Prevention (CDC) trabalhou-se, de acordo com os percentis, com as seguintes categorias: sobrepeso ($85 \geq \text{IMC} < 95$), obesidade ($95 \geq \text{IMC} < 97$) e obesidade grave ($\text{IMC} \geq 97$);
- Circunferência abdominal: variável numérica categórica e contínua. Foram considerados alterados os valores acima do percentil 90 (IDF), porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos, de acordo com o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III (NCEP-ATPIII).
- Pressão Arterial: variável numérica categórica definida como normal a pressão sistólica ou diastólica abaixo percentil 90 para gênero, idade e estatura, e alterada: pré-hipertensão ou limítrofe entre o percentil 90 e 95, e hipertensão acima ou no percentil 95, de acordo com a I Diretriz de Aterosclerose na Infância e V Diretriz Brasileira de Hipertensão.

-Variáveis sócio-econômicas:

- Cor da pele: variável nominal categórica auto-referida pelo indivíduo em branca, parda, negra e indígena e posteriormente, dicotômica categorizada em branca e não-branca;
- Gênero: variável nominal categórica dicotômica (feminino/ masculino);
- Faixa etária: variável numérica categórica e contínua expressa em anos completos de vida definidos em: pré-escolar (2 a 5 anos), escolar (6 a 9anos), e adolescente (10 a 18 anos);
- Renda familiar: variável numérica categórica. Foi considerado como renda o salário e auxílios governamentais e utilizados valores de acordo com o salário mínimo de 2009 que era de R\$ 465,00: até 2 (R\$ 930,00); e mais que 2 (maior que R\$ 930,01);
- Escolaridade materna: variável nominal nas seguintes categorias: nenhuma ou ensino fundamental; ensino médio ou superior; ensino superior completo; não soube informar.

3.5 Técnicas e método de coleta

No primeiro encontro, foi realizada uma triagem para avaliar se os indivíduos encaminhados atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Foram excluídos aqueles que, no momento da coleta de dados, fossem portadores de alguma doença infecciosa e que estivessem em uso de medicação que interferisse no metabolismo glicídico ou lipídico.

Foi utilizado um formulário para registro de informação que constava de dados sobre as crianças e adolescentes (idade, sexo), condições socioeconômicas dos pais (escolaridade materna e renda familiar total), medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal), pressão arterial, resultados dos exames laboratoriais (glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol HDL, insulina sérica, AST, ALT e Gama-GT) e resultados dos exames de imagem (Ultrassonografia).

Das 160 crianças e adolescentes captadas, uma foi excluída por apresentar quadro clínico de hepatite, uma por uso de medicação corticosteróide, e seis por não realizarem algum dos exames necessários (USG e/ou exames laboratoriais), sendo avaliados, ao final, 152 indivíduos.

3.5.1 Medidas antropométricas

As medidas antropométricas de peso, estatura e circunferência abdominal foram coletadas em duplicata, considerando a média das duas medidas. Para obtenção do peso, foi utilizada uma balança digital tipo plataforma da marca Welmy® com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A altura foi obtida utilizando-se um estadiômetro da marca Tonelli com precisão de 0,1 cm, composto de plataforma desenhada indicando a posição dos pés, régua medindo até 207 cm e um cursor ⁴.

A classificação do estado nutricional foi realizada através do índice da massa corpórea (IMC) calculado pelo quociente entre o peso (em Kg) e o quadrado da estatura (em metros), sendo consideradas como obesas graves, as crianças que se encontram acima ou no percentil 97; obesas, as que se encontram no percentil 95 ou acima deste, e com sobrepeso aquelas entre o percentil 85 e 95, definidos conforme as recomendações do CDC, 2000 ⁵³.

A circunferência abdominal foi avaliada com fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente de pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração. Foram considerados como elevados, valores

acima do percentil 90, porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos ^{54,55}.

A faixa etária foi categorizada em 2 a 9, pré-escolares e escolares, e 10 a 18 anos, adolescentes.

3.5.2 Pressão arterial

A pressão sistólica e diastólica foi aferida três vezes no braço direito após descanso de 10 minutos, em intervalos de repouso de aproximadamente 2 minutos de acordo com o método estabelecido na V Diretriz Brasileiras de Hipertensão Arterial, com esfigmomanômetro aneróide calibrado, sendo usados manguitos de tamanhos adequados, considerando como resultado a média das duas últimas medidas ⁵⁶.

3.5.3 Procedimentos laboratoriais

Os pacientes foram submetidos a um jejum de 12 horas para realização dos testes bioquímicos. Coletou-se na veia antecubital em decúbito dorsal, cerca de 5 mL de sangue sem anticoagulante em tubo à vácuo, sistema VACUETTE® Greiner Bio-one.

Para a avaliação do perfil lipídico foram realizados os exames triglicerídeos, colesterol HDL, realizados por método enzimático colorimétrico (Biotécnica®). Foi adotado os pontos de corte como adequado, os propostos pela I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência, triglicerídeos < 130mg/dl, HDL-c > 45 mg/dl ⁵⁷.

Para avaliação do perfil hepático foram coletados AST, ALT e Gama-GT, avaliados por método enzimático colorimétrico (Biotécnica®), em equipamento automatizado - Hitachi 911 (ROCHE®). Apesar da Sociedade Brasileira de Pediatria considerar o ponto de corte maior 45 U/L alguns estudos mostram que esse ponto de corte está ^{51,58,59}. Neste estudo utilizamos dois pontos de cortes conforme descrito na literatura. Ponto de corte ≥ 37 U/L para AST, 30 U/L para ALT e 24 U/L para Gama-GT ⁵¹. E ponto de corte de ≥ 18 U/L para AST e ALT ⁵⁸ e ≥ 35 U/L para Gama-GT ⁵⁹.

A insulina sérica foi dosada por quimioluminescência direta em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®).

A glicemia sérica foi mensurada por método enzimático colorimétrico, com o kit Biotécnica, em equipamento automatizado, Hitachi 911 (Roche Diagnostics, EUA). Foram diagnosticados glicemia de jejum alterada, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes, os pacientes que obtiveram glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ⁶⁰.

A presença de resistência insulínica foi determinada pelo HOMA-IR (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*) que é produto da insulina de jejum (ug/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 ⁶¹. Esse índice apresenta boa correlação com os exames considerados padrão-ouro para tal finalidade, como o *clamp* hiperinsulinêmico. O risco de resistência insulínica foi definido para valores de HOMA-IR $\geq 2,5$ ^{62,63}.

3.6 Definição de Síndrome Metabólica

Foram adotados os critérios da Adult Treatment Panel III (ATPIII) adaptados para faixa etária, incluindo o critério da resistência insulínica preconizado pela OMS (1999). Para o diagnóstico da SM, utilizou-se com critério a combinação de pelo menos 3 dos seguintes componentes: circunferência abdominal \geq percentil 90 para sexo, idade e raça, triglicerídeos ≥ 130 mg/dl, HDL-c < 45 mg/dl ⁵⁷, pressão sistólica ou diastólica \geq percentil 90 para idade, sexo e estatura ⁵⁵, glicemia de jejum alterada ≥ 100 mg/dl e/ou resistência insulínica (HOMA-IR $\geq 2,5$) ⁶⁰.

3.7 Diagnóstico de Esteatose Hepática

O diagnóstico de esteatose baseou-se no resultado da ultrassonografia de abdome superior, realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), por um único médico radiologista, sem o conhecimento prévio de dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. O equipamento utilizado foi da marca Medison SonoAce 8000EX Prime com transdutor convexo multifrequencial de 5 MHz. As alterações do parênquima hepático foram classificadas como: fígado normal, esteatose difusa leve, moderada e grave ⁶⁴. Essa classificação utiliza como parâmetros a ecogenicidade hepática em comparação com o córtex renal, a

intensidade de penetração do eco no parênquima hepático, a visibilidade diafragmática e a ecogenicidade das estruturas vasculares hepáticas ⁴³

3.8 Análises estatísticas

Os dados foram registrados em planilhas Excel e transferidos para o SPSS versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL). Após a verificação da consistência dos dados descreveu-se a população através das variáveis sócio-demográficas e características clínicas. Em seguida foram realizados testes de hipóteses, nos quais as variáveis categóricas foram analisadas através da comparação de proporções utilizando-se o teste do *Qui-quadrado* ou de *Fisher* (dependendo do número de casos nas categorias de análise). A comparação dos valores médios das características clínicas e exames laboratoriais entre os grupos foi realizada através da análise de variância (*Anova table*) e teste de *Bonferroni*. Todas as análises estatísticas consideraram um intervalo de confiança de 95%.

Para avaliar o ponto de corte das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT na identificação da EH e SM foi utilizada a análise da *curva Receiver Operating Characteristic* (ROC). A curva ROC é uma curva construída por meio da representação gráfica da sensibilidade (taxa de verdadeiro-positivo) versus 1-especificidade (taxa de falso-positivo) de um teste diagnóstico, ao longo da faixa de possíveis valores de ponto de corte, em que o melhor é aquele que fica no “ombro” da curva. A área sob a curva ROC determina a acurácia do teste diagnóstico e, quanto maior a área, melhor o teste ⁶⁵. Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes e não doentes, teria uma área sob a curva de 0.5 (seria a hipótese nula). Acima de 0,70 é considerado um resultado satisfatório ⁶⁶.

3.9 Considerações éticas

Esta pesquisa é parte de um projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB nº 0523.0.133.000-09 (Anexo1).

Do ponto de vista normativo, a pesquisa está em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Portanto os pais ou responsáveis foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos, métodos e procedimentos a serem seguidos, e após a autorização da participação das crianças e adolescentes, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Apêndice 2)

Após os resultados, os participantes tiveram os encaminhamentos necessários para o acompanhamento com a equipe multidisciplinar e tratamento, quando necessário.

5. RESULTADOS

ARTIGO 1

ESTEATOSE HEPÁTICA E PERFIL DAS ENZIMAS HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO. Submetido à Revista XXXX, vide Carta ao Editor (ANEXO X) e Normas de Publicação (ANEXO X).

ESTEATOSE HEPÁTICA E PERFIL DAS ENZIMAS HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO

HEPATIC STEATOSIS IN OVERWEIGHT CHILDREN AND ADOLESCENTS

André Luiz Correia Ramos

Alessandra Teixeira Ramos

Maria Aparecida Cardoso

Juliana A Fernandes Noronha

Geruza Maria Almeida Guimarães

Carla Campos Muniz Medeiros

Instituições:

1. Núcleo de estudos e pesquisas epidemiológicas / Universidade Estadual da Paraíba – UEPB
2. Instituto de Saúde Elpídio de Almeida – ISEA/PB
3. Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC/PB

Endereço para correspondência:

André Luiz Correia Ramos

Rua Tomás Soares de Sousa, 950 - Catolé.

58.410-235 – Campina Grande – Paraíba

e-mail: andreroscgs@labprosanguene.com.br

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência de esteatose hepática (EH) e o perfil das enzimas hepáticas em crianças e adolescentes com excesso de peso e definir o ponto de corte das enzimas para predição da esteatose hepática. Metodologia: Estudo transversal envolvendo 152 crianças e adolescentes usuários do serviço público de saúde do município de Campina Grande-PB. A população foi descrita através de frequências médias e desvio padrão das variáveis sócio-demográficas e clínicas. Para a comparação das proporções da prevalência de esteatose hepática entre os grupos foi utilizado o teste do *Qui-quadrado* ou o de *Fisher*, enquanto que os valores médios das enzimas hepáticas foram testados através de análise de variância. Utilizou-se o teste de *Anova table* e *Bonferroni* para avaliar o perfil hepático de acordo com o grau de esteatose. A sensibilidade e especificidade das enzimas hepáticas em predizer a EH foi avaliada através da curva ROC. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL) e foi adotado um intervalo de confiança de 95%. Resultados: A prevalência de esteatose hepática observada foi de 25,9%, sendo mais freqüente nas crianças (29,2%) do que nos adolescentes (24,3%), no sexo masculino (28,3%) do que no feminino (24,2%) e entre os obesos graves (30,1%). Em relação às enzimas, apenas o Gama-GT mostrou associação com a esteatose hepática, quando considerado o ponto de corte de 24 U/L ($p=0,040$). Embora as médias das enzimas hepáticas tenham aumentado significativamente com a presença e o grau da esteatose ($p < 0,05$), nenhuma delas apresentou um ponto de corte adequado para diagnóstico da esteatose. Conclusões: A elevada prevalência de esteatose hepática na população estudada (25,9%) e a ausência de um ponto de corte adequado das enzimas hepáticas para o diagnóstico desta condição contribui para levantar evidências sobre a necessidade de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, como critério para avaliação da esteatose hepática independentemente da idade e sexo.

Palavras chaves: Obesidade; esteatose hepática; adolescente; criança; curva ROC.

ABSTRACT

Introduction Assessing the prevalence of Non-alcoholic fatty-liver disease (NAFLD) and liver enzyme profile in children and adolescents are overweight, and setting the cutoff point for prediction of these fatty liver. Methodology: Cross-sectional study with a quantitative approach, involving 152 children and adolescents users of public health system in Campina Grande-PB. The population was described by absolute and relative frequency, the socio-demographic and clinical medium and standard deviation. To compare the proportions of the prevalence of fatty liver among the groups, we used the chi-square or Fisher. A comparison of medium values of liver enzymes between the groups was performed using the t-student. To evaluate the hepatic according to the degree of steatosis, we used the ANOVA test and Bonferroni table. The sensitivity and specificity of liver enzymes to predict the hepatic steatosis was evaluated by receiver operating characteristic curve. Data were analyzed using SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) and it was adopted a confidence interval of 95%. Results: The prevalence of hepatic steatosis was seen in 25.7%, being more frequent in children (29.2%) than in adolescents (24.3%) in boys (28.3%) than in girls (24.2%) and among the severely obese (30.1%). Regarding to liver enzymes, the association was observed only with fatty liver gamma-GT when considering the cutoff of 24 U / L ($p = 0.040$). The average liver enzymes increased significantly according to presence and degree of steatosis ($p < 0.05$), but none of them showed an appropriate cutoff point for diagnosis of fatty liver. Conclusions: The high prevalence of NAFLD in the population studied (25.7%) and the absence of an appropriate cutoff point of liver enzymes for the diagnosis of this condition contributes to collect evidence about the need to perform ultrasonography in children and adolescents with overweight and obesity as a criterion for evaluation of hepatic steatosis regardless of age and sex.

Key words: Obesity; steatohepatitis; adolescents, child, ROC.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade infantil e suas comorbidades metabólicas estão aumentando a um ritmo alarmante em países desenvolvidos e em desenvolvimento ¹. Estima-se mundialmente que existam pelo menos 155 milhões de pessoas com sobrepeso/obesidade, dos quais 30 a 45 milhões são de crianças ². Dentre as complicações crônicas associadas à obesidade destaca-se a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

A DHGNA inclui um amplo espectro de alterações no tecido hepático, variando de uma simples infiltração hepática de gordura, denominado Esteatose Hepática (EH), passando pelo estabelecimento de um processo inflamatório, Esteatohepatite Não Alcoólica (NASH), até a cirrose hepática ^{3,4}. Casos de cirrose em obesos, antes diagnosticados como criptogênicos, têm sido atribuídos à evolução da esteatohepatite não alcoólica ⁵.

A evolução da EH é progressiva e resultante de várias alterações metabólicas que podem ocorrer associadas a um fator genético. Apesar de não se conhecer exatamente as vias metabólicas destes eventos, há um consenso que o excesso de tecido adiposo atua como um estado pró-inflamatório, provocando um aumento dos mediadores de fase aguda, entre eles o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). O acúmulo de lipídios nos adipócitos e a expansão do tecido adiposo levam a uma liberação de citocinas pró-inflamatórias provocando um estado de resistência à insulina ⁶.

Nos casos de excesso de peso ou obesidade, o rastreamento para DHGNA é proposto quando há evidência de resistência insulínica ⁶. A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA, sendo o único meio de confirmar e estadiar a severidade do dano hepático. Contudo, devido ao caráter invasivo, à dificuldade de execução e ao risco de complicações, o diagnóstico da doença EH é feito por meio da elevação dos níveis de enzimas hepáticas – aminotransferases (AST e ALT) e gama glutamiltranspeptidase (Gama-GT), e por métodos de imagem ⁷.

Não há um consenso na literatura do ponto de corte das enzimas hepáticas para rastreamento da EH. Apesar da Sociedade Brasileira de Pediatria considerar o ponto de corte maior 45 U/L alguns estudos mostram que este ponto de corte está superestimado ^{8,9,10}.

Dentre os exames de imagem, o método ultrassonográfico é um dos mais empregados, por ser menos invasivo e de fácil aplicabilidade ¹¹.

A ultrassonografia (US) na DHGNA é caracterizada pelo aumento da ecogenicidade do parênquima hepático em relação ao córtex renal, redução da visibilidade dos vasos hepáticos e a intensidade da penetração do eco dentro do parênquima. Sua sensibilidade é de 89% e especificidade de 93% para o diagnóstico de esteatose, quando comparado com o padrão ouro ¹², porém quando a infiltração gordurosa acomete menos de 30% do fígado há perda da sensibilidade e a interpretação torna-se mais subjetiva ¹³.

A relação entre DHGNA e obesidade na população adulta, está bem caracterizada em vários estudos ^{14,15,16,17}, porém são escassos os trabalhos científicos que avaliaram esta relação em crianças e adolescentes. Na nossa região inexistem estudos desta natureza, sendo importante o conhecimento desse dado, uma vez que existem possibilidades de variações regionais.

Tendo em vista a grande frequência de degeneração gordurosa hepática nos obesos e a possibilidade de progressão para doença crônica do fígado o objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de esteatose hepática e o perfil de enzimas hepáticas em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, bem como definir o ponto de corte das enzimas hepáticas que podem indicar esteatose hepática.

2. METODOLOGIA

Estudo transversal realizado dentro de uma pesquisa maior intitulada “Fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso” que avaliou 200 crianças e adolescentes com excesso de peso.

A captação das crianças e adolescentes foi obtida com a divulgação da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde do município, através da secretaria de saúde. Os indivíduos que apresentavam os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar e encaminhados pelos profissionais das equipes de saúde ao Centro de Obesidade Infantil (COI), que congrega os pesquisadores e uma equipe multidisciplinar composta por endocrinologista, nutricionista, psicóloga, enfermeira, assistente social e preparador físico.

Assim, estudou-se uma amostra de conveniência que incluiu 152 crianças captadas durante o período de julho de 2009 a março de 2010. Considerando que esta amostra representa as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos pela demanda dos serviços públicos de saúde do município, calculou-se através do Statcalc do Epi info o tamanho da amostra ideal, para se verificar a representatividade do número estudado. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 a 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980. Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 25% ¹⁸, e de esteatose de 22,5% ⁷. Para um erro de 5%, o tamanho mínimo da amostra resultaria em 139 indivíduos.

Neste período foram avaliadas 160 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos, com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. Os critérios de exclusão foram: uso abusivo de álcool, uso de medicações que alterassem as enzimas hepáticas, o metabolismo lipídico e glicídico, ou portadoras de doenças infecciosas que alterassem as transaminases. Assim, dois indivíduos foram excluídos, um por ser portador de hepatite e outro por uso de medicação corticosteróide, além de seis indivíduos que foram considerados perda, devido a não realização dos exames (US e/ou exames laboratoriais). Dessa forma, a amostra final foi composta por 152 indivíduos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba sob o processo nº0040.0.133.000-08. Os pais foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e tendo concordado assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste primeiro encontro foi aplicado um formulário que abordava dados sobre as crianças e adolescentes (idade, gênero, cor, escolaridade materna, renda familiar), aferidas as medidas antropométricas (estatura, peso, circunferência abdominal (CA)), solicitados e agendados os exames (AST, ALT, Gama-GT e ultrassonografia).

As medidas antropométricas peso, estatura e CA foram coletadas em duplicata, e calculou-se a média das duas medidas. Para obtenção do peso, foi utilizada uma balança digital tipo plataforma da marca Welmy® com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A altura foi obtida utilizando um estadiômetro da marca Tonelli® com precisão de 0,1 cm, composto de plataforma desenhada indicando a posição dos pés, régua medindo até 207 cm e um cursor ¹⁹.

A circunferência abdominal foi verificada com fita métrica inelástica da marca cardiomed® com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração. Foram considerados alterados os valores acima do percentil 90, porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos.

A classificação do estado nutricional foi realizada através do Índice da Massa Corpórea (IMC) calculado pelo quociente entre o peso (em Kg) e o quadrado da estatura (em metros), sendo consideradas como obesas graves as crianças que se encontram acima ou no percentil 97, obesas, as que se encontram no percentil 95 ou acima deste, e com sobrepeso, aquelas entre o percentil 85 e 95 definidos conforme as recomendações do CDC, 2000 ²⁰.

A avaliação do perfil hepático foi realizada através da coleta de sangue após 12 horas de jejum para a mensuração das enzimas hepáticas, AST, ALT e Gama-GT do método enzimático colorimétrico (BIOTÉCNICA®), em equipamento automatizado – Hitachi 911 (ROCHE®) no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba (LAC/UEPB). Como não existe um consenso sobre o ponto de corte adequado para rastreamento da esteatose hepática, as enzimas hepáticas foram avaliadas como variáveis contínuas e categóricas, adotando os pontos de corte de Lira et al que consideraram alterados os seguintes valores: AST \geq 37 U/L, ALT \geq 30 U/L, Gama-GT 24 U/L ⁸ e por CHANG et al \geq 18 U/L, ALT \geq 18 U/L, Gama-GT \geq 35 U/L ¹⁰.

O diagnóstico de esteatose baseou-se no resultado da ultrassonografia de abdome superior. Foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), por um único médico radiologista, que não tinha o conhecimento prévio de dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. O equipamento utilizado foi da marca MedisonSonoAce 8000 EX Prime com transdutor convexo multifrequencial de 5 MHz. As alterações do parênquima hepático foram classificadas como normal, esteatose difusa leve, moderada e grave ²¹. Essa classificação utiliza como parâmetros a ecogenicidade hepática em comparação com o córtex renal, a intensidade de penetração do eco no parênquima hepático, a visibilidade diafragmática e a ecogenicidade das estruturas vasculares hepáticas ¹².

A população foi descrita através das variáveis sócio-demográficas e clínicas (estado nutricional, circunferência abdominal, enzimas hepáticas e achados

ultrassonográficos), através de frequências médias e desvio padrão. As variáveis foram categorizadas da seguinte forma: estado nutricional, sobrepeso/obesidade (85 IMC < 97) e obesidade grave (IMC ≥ 97); faixa etária, pré-escolar/escolar (2 a 9 anos) e adolescente (10 a 18 anos); circunferência abdominal, normal (< percentil 90 para gênero, estatura e idade) e elevada (≥ percentil 90); esteatose hepática (sim ou não). A comparação das proporções da prevalência de esteatose hepática com as variáveis do estudo foi realizada através do teste do *Qui-quadrado* ou o de *Fisher*, enquanto que, a comparação dos valores médios das enzimas hepáticas foi realizada através da análise de variância. A avaliação do perfil hepático de acordo com o grau de esteatose, categorizado em normal (categoria 1), leve (categoria 2) e moderada a grave (categoria 3), foi testado através do teste de *Anova table* e o de *Bonferroni*. Para avaliar a sensibilidade e especificidade das enzimas hepáticas em indicar a EH foi utilizada a análise da *curva ROC*. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL) e foi adotado um intervalo de confiança de 95%.

3. RESULTADOS

A descrição da população estudada pode ser observada na tabela 1. A distribuição indica que a maioria era formada por adolescentes (68,4%) e pelo gênero feminino (60,5%). Ressalta-se que 61,6% apresentavam obesidade grave, 83,6% tinha CA alterada. A esteatose hepática foi observada em 25,9%, sendo 19,9% leve, 4,0% moderada, e 2,0% acentuada.

As características sócio-econômicas indicam que se trata, na grande maioria, de uma população de baixa renda e baixa escolaridade. Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição de frequências das variáveis gênero, faixa etária, estado nutricional, circunferência abdominal, raça, escolaridade materna e renda familiar de crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos atendidos no Centro de Obesidade Infantil, ISE, Campina Grande - PB, 2009-2010 (n=152).

Variáveis		N	%
Gênero	Masculino	60	39,5%
	Feminino	92	60,5%
Faixa Etária	2 a 9,9 anos	48	31,6%
	10 a 18 anos	104	68,4%
IMC	Sobrepeso / obesidade	58	38,4%
	Obesidade Grave	93	61,6%
CA	Normal	25	16,4%
	Aumentada	127	83,6%
Cor da pele	Branco	53	35,1%
	Não-branco	98	64,9%
Escolaridade Materna	Nenhum ou EFC	62	41,1%
	EMC ou ESC	89	58,9%
Renda	Até 2 SM	77	52,0%
	Mais de 2 SM	71	48,0%
Avaliação Ultrassonográfica	Normal	112	74,1%
	Esteatose grau leve	30	19,9%
	Esteatose grau moderado	6	4,0%
	Esteatose grau grave	3	2,0%
AST	≥18 U/L	133	88,1%
	< 18 U/L	18	11,9%
AST	≥ 37 U/L	12	7,9%
	< 37 U/L	139	92,1%
ALT	≥ 18 U/L	67	44,4%
	< 18 U/L	84	55,6%
ALT	≥ 30 U/L	13	8,6%
	<30 U/L	138	91,4%
Gama-GT	≥ 24 U/L	61	40,4%
	< 24 U/L	90	59,6%
Gama-GT	≥ 35 U/L	18	11,9%
	< 35 U/L	133	88,1%

IMC – Índice de massa corpórea, CA – Circunferência abdominal,

A esteatose hepática foi mais frequente nas crianças (29,2%) do que nos adolescentes (24,3%), nos meninos (28,3%) do que nas meninas (24,2%) e entre os obesos graves (30,1%), porém sem significância estatística ($p>0,05$). Tabela 2

Tabela 2. Distribuição da esteatose hepática de acordo com o sexo, idade, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, renda familiar e escolaridade materna em crianças e adolescentes com excesso de peso atendidas no Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

Variável		Achado ultrassonográfico de esteatose		RP (IC95%)	p
		Sim n(%)	Não n(%)		
Sexo	Masculino	17 (28,3%)	43(71,7%)	1,24 (0,59-2,59)	0,568
	Feminino	22(24,2%)	69(75,8%)		
Idade	2 a 9,9 anos	14(29,2%)	34(70,8%)	0,78 (0,36-1,68)	0,522
	10 a 18 anos	25(24,3%)	78(75,7%)		
IMC	Sobrepeso/obesidade	11(19,0%)	47(81,0%)	1,84 (0,83-4,06)	0,128
	Obesidade grave	28(30,1%)	65(69,9%)		
CA	Alterado	34(26,4%)	95(73,6%)	1,48 (0,51-4,25)	0,719
	Normal	5(22,7%)	17 (77,3%)		
Renda	< 2 salários	20(26,0%)	57(74,0%)	1,04(0,50-2,16)	0,914
	> 2 salários	19(26,8%)	52(73,2%)		
Escolaridade da mãe	Analfabeto/fundamental	12 (19,4%)	50 (80,6%)	1,81(0,84-3,94)	0,129
	Médio e superior	27(30,3%)	62 (69,7%)		
Cor	Branco	12(22,6%)	41(77,4%)	1,32 (0,60-2,88)	0,488
	Não-branco	27(27,8%)	70(72,2%)		

IMC – Índice de massa corpórea, CA – Circunferência abdominal,

Em relação às enzimas hepáticas, foi observada a associação de esteatose hepática apenas com o Gama-GT, quando adotado o ponto de corte de 24 U/L ($p=0,040$), com uma chance duas vezes maior de apresentar esta condição (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das enzimas hepáticas de acordo com a presença de esteatose hepática segundo os pontos de cortes adotados na literatura, em crianças e adolescentes com excesso de peso atendidas no Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

Variável		Achado ultrassonográfico de esteatose		RP (IC95%)	p
		Sim n(%)	Não n(%)		
AST	≥18 U/L	38(97,4%)	95(85,6%)	6,40 (0,82-49,9)	0,034 ^b
	< 18 U/L	1(2,6%)	16(14,4%)		
AST	≥ 37 U/L	6(15,4%)	6(5,4%)	3,18 (0,96-10,5)	0,048
	< 37 U/L	33(84,6%)	105(94,6%)		
ALT	≥ 18 U/L	20(51,3%)	47(42,3%)	1,43 (0,69-2,98)	0,334
	< 18 U/L	19(48,7%)	64(57,7%)		
ALT	≥ 30 U/L	6(15,4%)	7(6,3%)	2,70 (0,85-8,6)	0,083
	<30 U/L	33(84,6%)	104(93,7%)		
Gama-GT	≥ 24 U/L	21(53,8%)	39(35,1%)	2,15 (1,03-4,52)	0,040
	< 24 U/L	18(46,2%)	72(64,9%)		
Gama-GT	≥ 35 U/L	8(20,5%)	10(9,0%)	2,61 (0,95-7,18)	0,057

< 35 U/L	31(79,5%)	101(91,0%)
----------	-----------	------------

Teste de quiquadrado de Pearson^b teste exato de Fisher^c

A média de AST foi significativamente maior entre as crianças ($p= 0,021$) e obesos graves ($p=0,010$) que apresentaram também uma maior média de Gama-GT ($p= 0,025$). Os pacientes do sexo masculino apresentaram valores significativamente maiores em todas as enzimas ($p <0,001$; $p= 0,001$; e $p= 0,029$) (Tabela 4).

Tabela 4. Média e desvio padrão das enzimas hepáticas, de acordo com o estado nutricional, faixa etária, sexo, circunferência abdominal, presença ou não de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA-Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

	AST	p	ALT	p	Gama-GT	p
IMC						
Obesidade	23,4 ($\pm 6,2$)	0,010	15,1 ($\pm 8,5$)	0,39	20,9 ($\pm 12,6$)	0,025
Obesidade grave	28,3 ($\pm 13,1$)		20,2 ($\pm 17,3$)		25,7 ($\pm 12,5$)	
Faixa etária						
2 a 9,9 anos	29,4 ($\pm 7,6$)	0,021	16,7 ($\pm 9,6$)	0,404	21,1 ($\pm 6,7$)	0,062
10 a 19 anos	24,9 ($\pm 12,3$)		18,9 ($\pm 16,6$)		25,3 ($\pm 14,6$)	
Sexo						
Feminino	23,4 ($\pm 6,2$)	< 0,001	15,0 ($\pm 8,2$)	0,001	22,1 ($\pm 9,4$)	0,029
Masculino	31,0 ($\pm 15,2$)		23,2 ($\pm 20,4$)		26,7 ($\pm 16,4$)	
CA						
Normal	22,8 ($\pm 7,0$)	0,080	14,5 ($\pm 8,3$)	0,174	19,7 ($\pm 9,4$)	0,068
Alterada	27,1 ($\pm 11,8$)		18,9 ($\pm 15,7$)		24,8 ($\pm 13,2$)	
Esteatose						
Sim	24,8 ($\pm 6,7$)	0,004	16,2 ($\pm 9,8$)	0,003	22,9 ($\pm 11,0$)	0,114
Não	30,8 (18,5)		24,2(23,1)		26,7 (16,8)	

As médias das enzimas hepáticas aumentaram significativamente de acordo com a presença e o grau da esteatose. Foi verificado um maior valor médio da AST quando comparados pacientes normais e esteatose grau 1 ($p= 0,018$), e da Gama-GT quando comparados esteatose grau 1 e esteatose grau 2 ou 3 ($p=<0,0001$) (Tabela 5)

Tabela 5. Valor médio e desvio padrão das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT de acordo com a presença e o grau de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

	Categoria 1(n=112)	Categoria 2(n=30)	Categoria 3 (n=9)	p^a	p^b
	Média (dp)	Média (dp)	Média (dp)		
AST	24,9 ($\pm 6,7$)	31,2 ($\pm 20,3$)	29,67 ($\pm 10,6$)	0,002	0,018 (1 vs. 2)
ALT	16,2 ($\pm 9,7$)	21,8 ($\pm 21,7$)	32,2 ($\pm 27,2$)	0,015	0,005 (1 vs 3)
Gama-	16,2 ($\pm 9,7$)	21,6 ($\pm 9,0$)	43,67 ($\pm 25,0$)	<0,00	< 0,0001(1 vs.

GT	1	3) < 0,001(2 vs. 3)
-----------	---	------------------------

^aTeste Anova ^b Comparação múltipla de Bonferroni. Categoria 1 – Ultrassonografia normal; Categoria 2 - Esteatose leve ; Categoria 3 - Esteatose moderada e grave

A tabela 6 mostra a análise da curva ROC das enzimas hepáticas para o diagnóstico de EH. A área da curva e todas as enzimas foram < 0,7. Isto indica que nenhuma destas enzimas apresentou ao mesmo tempo uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EH.

Tabela 6. Análise da Curva ROC para diagnóstico de esteatose hepática.

Variável	Área	Intervalo de confiança 95%	
		Limite inferior	Limite superior
AST	0,623	0,524	0,722
ALT	0,613	0,507	0,719
GAMA	0,555	0,438	0,671

Curva ROC

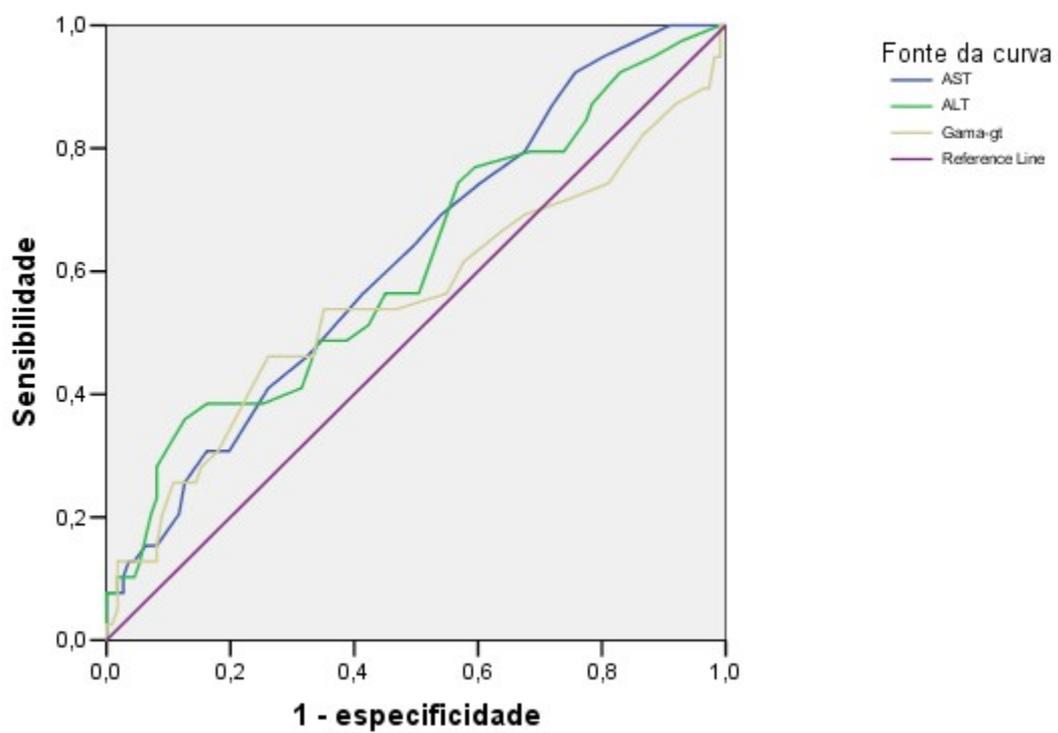


Figura 1. Curva ROC das enzimas hepáticas para o desfecho esteatose hepática

4 DISCUSSÃO

A prevalência da esteatose hepática no presente estudo foi de 25,9%. Duarte et al encontraram uma prevalência de 42,9% sendo mais frequente entre as crianças obesas ²². Chan et al encontraram, em 84 crianças obesas de 7 a 18 anos, esteatose hepática em 77% ²³, Franzese et al em um segmento italiano em crianças obesas encontraram EH em 53% das crianças²⁴. Estes autores atribuem essa frequência elevada devido ao alto grau de obesidade e por terem sido referenciados por cuidados médicos para atendimento especializado.

Vale ressaltar ainda que esta prevalência pode estar subestimada, pois casos de esteatose hepática leve podem não ter sido diagnosticados uma vez que, a sensibilidade do US para diagnóstico desta condição pode diminuir quando a infiltração gordurosa for menos que 30% ⁷. Além disso, trata-se de um método diagnóstico operador dependente, o que pode justificar a diferença entre os resultados encontrados.

Estudos mostram que a esteatose é mais frequente no sexo masculino ^{25,26}. No presente estudo, houve uma predominância de esteatose no sexo masculino e em crianças, porém sem significância. Este dado corrobora com um estudo com crianças de até 14 anos na cidade de Recife (PE), que encontrou um predomínio de esteatose no sexo masculino e em menores de 10 anos de idade ²². Essas diferenças entre os sexos podem estar relacionadas aos níveis de hormônios sexuais, expressão hepática de receptores de hormônios sexuais e secreção de GH ²⁷.

Os fatores genéticos que predisõem à DHGNA ainda são desconhecidos, sabe-se que hispânicos, asiáticos e indígenas americanos têm uma predisposição maior ²⁸. Louthan et al detectaram uma menor prevalência de esteatose hepática em crianças obesas de etnia negra, apesar de apresentarem os fatores de risco para a DHGNA aumentados, tais como obesidade e resistência insulínica ²⁹. Neste estudo apesar da esteatose hepática ter sido mais prevalente entre os não-brancos, não foram observadas diferenças significativas.

Apesar da literatura indicar associação entre CA aumentada e resistência insulínica, e considerar esta condição como um critério para rastreamento da doença hepática ²², no presente estudo observou-se que havia uma associação de maiores

valores das enzimas hepáticas, AST e Gama-GT apenas com a categoria de obesos graves, não tendo sido observada associação destas com a CA alterada.

Na avaliação das enzimas hepáticas de acordo com a presença e o grau de esteatose, foi demonstrada a associação de uma média maior de AST em pacientes com EH leve quando comparados com pacientes normais, e do Gama-GT, quando se comparou EH leve com esteatose moderada e grave. O fato mostra que elevações discretas na AST podem estar associadas ao início de infiltração hepática, e o do Gama-GT, a uma evolução do dano. O Gama-GT desempenha um importante papel no sistema de defesa antioxidante, e níveis elevados pode ser um marcador do estresse oxidativo e inflamação subclínica ^{30,31}. Nesse aspecto, os valores normais das enzimas hepáticas não excluem o risco de estresse oxidativo, especialmente quando estas estiverem no quartil superior ³².

Duarte (2011), em um estudo com 77 pacientes entre 2 anos a 14 anos, encontrou elevação de ALT em 9,1% das crianças que tinham esteatose hepática²². No presente estudo, dos 13 indivíduos (8,5%) que apresentaram ALT superior a 30 UI/mL, apenas 6 (46,2%) apresentaram diagnóstico ultrassonográfico de esteatose. Quando comparada a média de ALT em relação à presença de esteatose, o resultado foi significativamente maior entre os normais e os com esteatose de grau moderado e grave.

Franzese *et al.*, em um estudo longitudinal, observaram que níveis séricos de transaminases elevadas correlacionavam-se com os graus moderados e graves de esteatose hepática²⁴. Por isso tem sido recomendado que a investigação ultrassonográfica integre a avaliação global do paciente obeso, independentemente da idade, sexo e estado nutricional, sobrepeso ou obesidade.

A alanina aminotransferase (ALT) é um marcador usado para diagnóstico presuntivo de esteato-hepatite, na ausência de estudo histológico. Portanto, elevações nessa enzima podem ser interpretadas como uma evolução de EH para esteato-hepatite ⁷.

O presente estudo comparou alguns pontos de corte descritos na literatura, e observou que, adotando o ponto de corte ALT, AST, e Gama-GT, alguns pacientes com esteatose hepática deixariam de ser diagnosticados. Franzese *et al.* demonstraram que apenas 10% das crianças obesas com esteatose apresentavam a concentração de enzimas hepáticas alterada ^{24,33}.

A análise da curva ROC, não demonstrou um ponto de corte adequado das enzimas hepáticas para o diagnóstico de esteatose hepática, fortalecendo a conduta de realização da ultrassonografia em todas as crianças e adolescentes com excesso de peso, uma vez que os valores de enzimas normais, considerados pela literatura^{8,9,10}, podem coexistir com EH.

Dentre as limitações do presente estudo relatamos a perda parcial da amostra inicial dos indivíduos que não compareceram à coleta de sangue ou à realização da ultrassonografia e a impossibilidade de realização da sorologia para hepatites.

O estudo mostrou que as enzimas hepáticas não consistem em um bom marcador para diagnóstico de EH, uma vez que não se chegou a um ponto de corte adequado que pudesse ser considerado como preditor da doença, indicando a necessidade da US para a sua detecção e intervenção precoce no sentido de prevenir a evolução da doença para a cirrose hepática.

Este fato é preocupante uma vez que a amostra estudada reflete a população infanto-juvenil atendida na atenção básica de saúde do município de Campina Grande-PB, na qual grande parte é de baixa renda e de pouca escolaridade, com acesso restrito a realização da US.

5. CONCLUSÃO

A elevada prevalência de EH na população estudada é preocupante. A ausência de um ponto de corte adequado das enzimas hepáticas para o seu diagnóstico limitam a sua utilização enquanto método de triagem, evidenciando-se a necessidade de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, como critério para avaliação dessa condição, independentemente da idade e sexo. É importante ressaltar ainda que a DHGNA é apenas umas das complicações associadas à obesidade, e que essa, na sua forma grave, pode evoluir para a cirrose hepática.

6. REFERÊNCIAS

1. Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 2005; 94:995-1005.
2. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in 2009. *The journal of pediatrics*. vol. 155, n. 4.
3. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis*. 2007;11:155-172, x.
4. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5:27-42.
5. Duarte MASM, Silva, GAP. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife 2010;10 (2): 171-181.
6. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/ hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 50 nº 2 Abril 2006. 360-367.
7. 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;43:413-27.
8. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS. Colugnati FAB, Taddei JAAC. Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2010; 86(1): 45-52.
9. Souza FIS, Amâncio OMS, Sarni ROS, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca, FLA, Hix, S. Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos *Rev Paul Pediatr* 2008;26(2):136-41.
10. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang . Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-92.

11. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:539-43.
12. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-5.
13. Nobili V, Pinzani M. Paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59:561–564.
14. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371–379.
15. Schindhelm RK., Diamant M, Heine R J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Risk. *Current Diabetes Reports* 2007, 7:181–187.
16. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722–8.
17. Marceau P, Biron S, Hould F-S, Marceau S, Simard S, Thung S. N, Kral J G. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 84: 1513-1517
18. Silva , R.C.Q. et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents with Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:716-718, 2005.
19. WHO. The WHO Child Growth Standards: Growth reference : BMI for age (0a 5) e (5 a 19 anos) Disponível : www.who.int/childgrowth. Acesso: 30 de agosto 2008.
20. CDC table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistic in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002,

modificado 20/04/2001 <http://www.cdc.gov/growthcharts> . Acesso: setembro2009.

21. Cerri, Giovanni Guido; Oliveira, Ilka Regina S. de. Ultra-Sonografia Abdominal - 2ª ed. Revinter Rio de Janeiro, 2008.
22. Duarte MASM, Silva GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, 2011;87.
23. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:1257-63.
24. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC 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;42:1428-32.
25. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:48–53.
26. Tominaga K , Fujimoto E , Suzuki K , Hayashi M , Ichikawa M and Inaba Y . Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. Environ Health Prev Med (2009) 14:142–149.
27. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. “Endocrine NAFLD” a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. J Hepatol 2006;44:1196-207.
28. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006; 118:1388-93.
29. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, et al. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:426–9.

30. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 127-133.
31. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum g-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31 : 1851-5.
32. Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, Koca C. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome : A clinic-based cross-sectional survey. *Indian J Med Res* 132, July 2010, pp 56-61.
33. Chiloiro M, Riezzo G, , Chiarappa S,, Correale M, Guerra V, Amati L,, Noviello MR, Jirillo E. Relationship Among Fatty Liver, Adipose Tissue Distribution and Metabolic Profile in Moderately Obese Children: An Ultrasonographic Study. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, Vol. 14, No. 26

ARTIGO 2

ALTERAÇÃO HEPÁTICA: RELAÇÃO COM OS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO

Submetido à Revista XXXX, vide Carta ao Editor (ANEXO X) e Normas de Publicação (ANEXO X).

**ALTERAÇÃO HEPÁTICA: RELAÇÃO COM OS COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO**

LIVER DISORDERS: RELATIONSHIP WITH METABOLIC SYNDROME
COMPONENTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT

AUTORES:

André Luiz Correia Ramos

Alessandra Teixeira Ramos

Maria Aparecida Cardoso

Juliana A Fernandes Noronha

Carla Campos Muniz Medeiros

Instituições:

1. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB
2. Instituto de Saúde Elpidio de Almeida – ISEA/PB
3. Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC/PB

Endereço para correspondência:

André Luiz Correia Ramos

Rua Tomás Soares de Sousa, 950 - Catolé.

58.410-235 – Campina Grande – Paraíba

e-mail:andreroscg@labprosangue.com.br

RESUMO

Objetivos: Verificar a relação entre os componentes da síndrome metabólica, esteatose hepática e alterações das enzimas hepáticas em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso. Metodologia: Estudo transversal envolvendo 152 crianças e adolescentes entre 2 a 18 anos usuárias dos serviços públicos de saúde do município de Campina Grande-PB. As variáveis sexo, idade, IMC, CA, PA, glicose, TG, HDL-c, HOMA-IR assim como as transaminases AST ALT e Gama-GT foram analisadas em relação a presença ou não da EH e da SM. Foram utilizados testes de qui-quadrado e análise de variância. Para avaliar a sensibilidade e especificidade das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT em indicar a SM, utilizou-se análise da curva ROC. Foi adotado um intervalo de confiança de 95%. Resultados: A EH esteve presente em 25,9% e a SM em 62,9% dos casos. Não foi observada associação entre essas condições, porém uma média maior da insulina e do HOMA-IR ($p= 0,001$) e uma tendência a uma maior pressão arterial sistólica foi verificada nos indivíduos que apresentavam EH ($p= 0,052$). Valores médios maiores de ALT e Gama-GT estiveram associados à presença da síndrome metabólica ($p= 0,021$; $p < 0,001$). O ponto de corte da Gama-GT para o diagnóstico da SM foi de 19,5 U/L. Conclusões: A esteatose hepática apresenta associação com alguns componentes da síndrome metabólica, devendo ser avaliada nas crianças e adolescentes com excesso de peso, principalmente naquelas que já apresentam o diagnóstico da síndrome. O Gama-GT mostrou-se um bom indicador da síndrome metabólica.

Palavras-chaves: Obesidade; Esteatose hepática; Síndrome X metabólica; Criança; Adolescente; Curva ROC; Transaminases.

ABSTRACTS

Objectives: Assessing the relationship among the components of metabolic syndrome, fatty liver and liver enzyme abnormalities in obese or overweight children and adolescents. **Methodology:** Cross-sectional study including 152 children and adolescents aged 2 to 18, users of the public health system in Campina Grande-PB, Brazil. The population was described by their socio-demographic and clinical variable. It was determined the prevalence of metabolic syndrome, and compared with metabolic parameters. The comparison of mean values of liver enzymes and metabolic syndrome components within groups according to the presence of hepatic steatosis and the metabolic syndrome and its components was performed by analysis of variance. To evaluate the sensitivity and specificity of liver enzymes, ALT, AST and Gamma-GT in order to detect metabolic syndrome, this study used a Receiver Operating Characteristic analysis. The dataset was analyzed through the SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) using a confidence interval of 95%. **Results:** In the population studied, 25.7% had hepatic steatosis, and 61.2% metabolic syndrome. It wasn't found association between these conditions but a higher average insulin and HOMA-IR ($p=0.001$) and a trend toward a higher systolic blood pressure was observed in the group with steatosis ($p=0.052$). Regarding liver enzymes, higher mean values of ALT and gamma-GT were associated with the presence of metabolic syndrome ($p=.021$ and <0.001 respectively). Gamma-GT has shown to be a good indicator of metabolic syndrome. **Conclusions:** Hepatic steatosis was correlated with some components of the metabolic syndrome and should be evaluated in overweight children and adolescents, especially those who already have the diagnosis of the syndrome.

Keywords: Obesity; Steatosis hepatic; Metabolic X Syndrome, Child, Adolescent.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência mundial da obesidade infantil, juntamente com o do diabetes mellitus tipo 2 em jovens, ressalta a importância do diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM) em crianças e adolescentes ¹. Além da SM, várias outras co-morbidades, tais como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) ² estão associadas à obesidade.

Embora a DHGNA não faça parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão a ela associadas, sendo considerada por alguns pesquisadores como o componente hepático da síndrome ^{3,4}.

A SM está presente em 60% de mulheres e em 30% de homens afetados por DHGNA. A presença da SM aumenta em três vezes o risco de esteatohepatite não alcoólica em indivíduos com DHGNA⁵. Um estudo descritivo com 77 pacientes entre 2 a 14 anos indicou uma prevalência de síndrome metabólica de 27,3%, dos quais 47,6% apresentavam EH ⁶.

Hamaguchi et al (2005) verificaram através de um estudo de coorte que a SM é um preditor de EH. Outro estudo mostrou que a chance de apresentá-la aumenta de acordo com o incremento de fatores de risco da síndrome ⁷.

A relação da obesidade com a DHGNA e com a SM, e a carência de estudos evidenciando estas duas últimas condições, fundamentaram a realização desta pesquisa. Este estudo pretende verificar a associação entre as alterações hepáticas de crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso e os componentes da síndrome metabólica.

2 METODOLOGIA

Estudo transversal parte de uma pesquisa maior intitulada “Fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso” que avaliou 200 crianças e adolescentes com excesso de peso.

A captação das crianças e adolescentes foi obtida com a divulgação da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde do município, através da secretaria de saúde. Os indivíduos que apresentavam os critérios de inclusão do estudo eram convidados a participar e encaminhados pelos profissionais das equipes de saúde

ao Centro de Obesidade Infantil (COI), que congrega os pesquisadores e uma equipe multidisciplinar composta por endocrinologista, nutricionista, psicóloga, enfermeira, assistente social e preparador físico.

Assim, estudou-se uma amostra de conveniência que incluiu 152 crianças captadas durante o período de julho de 2009 a março de 2010. Considerando que esta amostra representa as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos pela demanda dos serviços públicos de saúde do município, calculou-se através do Statcalc do Epi info o tamanho da amostra ideal, para se verificar a representatividade do número estudado. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 a 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980. Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 25% ⁸, e de esteatose de 22,5% ⁹. Para um erro de 5%, o tamanho mínimo da amostra resultaria em 139 indivíduos.

Foram avaliadas 160 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos, com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. Os indivíduos com condição associada ao prejuízo da atividade física, os portadores de paralisia cerebral, síndromes genéticas, aqueles com causas secundárias de obesidade, como endocrinopatias pré-existentes, aqueles que tivessem doença ou em uso de medicação que interferisse na pressão arterial, no metabolismo glicídico ou lipídico, foram excluídos. Dessa forma, dois indivíduos foram excluídos, um por ser portador de hepatite e outro por uso de medicação corticosteróide. Além disso, seis não fizeram parte do grupo por não realizarem os exames (ultrassonografia e/ou exames laboratoriais), resultando uma amostra de 152 indivíduos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba sob o processo nº0040.0.133.000-08. Os pais foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e tendo concordado assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste primeiro encontro foi aplicado um formulário que abordava dados sobre as crianças e adolescentes (idade, gênero, cor, escolaridade materna, renda familiar), aferidas as medidas antropométricas (estatura, peso, circunferência abdominal (CA)), solicitados e agendados os exames (AST, ALT, Gama-GT e ultrassonografia).

As medidas antropométricas peso, estatura e CA foram coletadas em duplicata, e calculou-se a média das duas medidas. Para obtenção do peso, foi

utilizada uma balança digital tipo plataforma da marca Welmy® com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A altura foi obtida utilizando um estadiômetro da marca Tonelli® com precisão de 0,1 cm, composto de plataforma desenhada indicando a posição dos pés, régua medindo até 207 cm e um cursor ²

A circunferência abdominal foi verificada com fita métrica inelástica da marca cardiomed® com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração. Foram considerados alterados os valores acima do percentil 90, porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos. ^{10,11}.

A classificação do estado nutricional foi realizada através do Índice da Massa Corpórea (IMC) calculado pelo quociente entre o peso (em Kg) e o quadrado da estatura (em metros), sendo consideradas como obesas graves as crianças que se encontram acima ou no percentil 97, obesas, as que se encontram no percentil 95 ou acima deste, e com sobrepeso, aquelas entre o percentil 85 e 95 definidos conforme as recomendações do CDC, 2000 ¹².

Para a avaliação do perfil lipídico foi realizada coleta de sangue após 12 horas de jejum para a mensuração do triglicerídeos, colesterol HDL, realizados por método enzimático colorimétrico (Biotécnica®). Foram adotados os pontos de corte como adequados, aqueles propostos pela I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência, triglicerídeos < 130mg/dl, HDL-c > 45 mg/dl ¹³.

A glicemia sérica foi mensurada por método enzimático colorimétrico, com o kit Biotécnica, em equipamento automatizado, Hitachi 911 (Roche Diagnostics, EUA). Foram diagnosticados como glicemia de jejum alterada, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes, os pacientes que obtiveram glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ¹⁴.

A insulina sérica foi dosada por quimioluminescência direta em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®), sendo considerada alterada, valor ≥ 15 ug/mL.

A presença de resistência insulínica foi determinada pelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) que é produto da insulina de jejum (ug/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 ¹⁵. Esse índice apresenta boa correlação com os exames considerados padrão-ouro para tal

finalidade, como o clamp hiperinsulinêmico. O risco de resistência insulínica foi definido para valores de HOMA-IR $\geq 2,5$ ^{16,17}.

Para o diagnóstico de SM foram adotados os critérios da Adult Treatment Panel III (ATPIII) adaptados para faixa etária ¹¹, incluindo o critério da resistência insulínica preconizado pela OMS (1999). A SM foi diagnosticada na presença de pelo menos 3 dos seguintes componentes: circunferência abdominal \geq percentil 90 para sexo, idade e raça, triglicerídeos ≥ 130 mg/dl, HDL-c < 45 mg/dl ¹³, pressão sistólica ou diastólica \geq percentil 90 para idade, sexo e estatura ¹⁸, glicemia de jejum alterada ≥ 100 mg/dl e/ou resistência insulínica (HOMA-IR $\geq 2,5$) ¹⁴.

O diagnóstico de esteatose baseou-se no resultado da ultrassonografia (US) de abdome superior. Foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), por um único médico radiologista, que não tinha o conhecimento prévio de dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. O equipamento utilizado foi da marca Medison SonoAce 8000EX Prime com transdutor convexo multifreqüencial de 5 MHz.

As alterações do parênquima hepático foram classificadas como normal, esteatose difusa leve, moderada e grave ¹⁹. Essa classificação utiliza como parâmetros a ecogenicidade hepática em comparação com o córtex renal, a intensidade de penetração do eco no parênquima hepático, a visibilidade diafragmática e a ecogenicidade das estruturas vasculares hepáticas ²⁰.

A população foi descrita através das variáveis sócio-demográficas e clínicas, através de frequências médias e desvio padrão. Em seguida, foi determinada a prevalência de síndrome metabólica, sendo comparado com os parâmetros metabólicos. A comparação dos valores médios das características clínicas e exames laboratoriais entre os grupos foi realizada através da análise de variância. Para avaliar a sensibilidade e especificidade das enzimas hepáticas, ALT, AST e Gama-GT em predizer a SM foi utilizada a análise da curva ROC. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL) e foi adotado um intervalo de confiança de 95%.

3 RESULTADOS

A distribuição da população de acordo com as características clínicas e metabólicas pode ser observada na tabela 1. A maioria era formada por

adolescentes (68,4%) e pelo sexo feminino (60,5%). Foi detectada obesidade grave em 61,6% dos casos enquanto que 83,6% tinham CA alterada.

A prevalência de esteatose foi de 25,9% sendo 19,9% leve, 4,0% moderada, e 2,0% acentuada (Tabela 1). A SM foi diagnosticada em 62,9%, e não foi observada associação estatisticamente significativa entre esteatose hepática e síndrome metabólica (Tabela 3)

Tabela 1- Distribuição de frequências das variáveis sexo, faixa etária, estado nutricional, esteatose hepática, síndrome metabólica, CA, pressão arterial sistólica e diastólica, HOMA-IR, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-c de crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

Variáveis		N	%
Gênero	Masculino	60	60,5%
	Feminino	92	39,5%
Faixa Etária	2 a 9,9 anos	48	31,6%
	10 a 18 anos	104	68,4%
Estado Nutricional	Sobrepeso / obesidade	58	38,4%
	Obesidade Grave	93	61,6%
Avaliação	Normal	112	74,1%
Ultrassonográfica	Esteatose grau leve	30	19,9%
	Esteatose grau moderado	6	4,0%
	Esteatose grau grave	3	2,0%
Síndrome metabólica	Ausente	56	37,1 %
	Presente	95	62,9%
CA	< p90	25	16,4%
	≥ p90	127	83,6%
PAS	< p 90	119	78,3%
	≥ p 90	33	21,7%
PAD	< p 90	89	58,6%
	≥ p 90	63	41,4%
Avaliação	Normal	112	74,1%
Ultrassonográfica	Esteatose grau leve	30	19,9%
	Esteatose grau moderado	6	4,0%
	Esteatose grau grave	3	2,0%
Resistência Insulínica	< 2,5 µUI/mL	78	51,7%
	≥ 2,5 µUI/mL	73	48,3%
Glicemia de jejum	< 100mg/dL	150	99,3%
	≥ 100mg/dL	1	0,7%
Triglicerídeos	< 130 mg/dL	76	50,1%
	≥ 130 mg/dL	75	49,9%
Colesterol-HDL	≥ 45 mg/dL	44	29,3%
	< 45 mg/dL	106	70,7%

CA – Circunferência Abdominal; PAS – Pressão Sistólica; PAD – Pressão Diastólica;

AST - ; ALT - ; Gama-GT - ; SM – Síndrome Metabólica.

A comparação do valor médio dos parâmetros metabólicos e das enzimas hepáticas de acordo com a presença ou não da síndrome metabólica pode ser observada na tabela 2. Entre os componentes da SM apenas a glicemia em jejum não apresentou diferença estatisticamente significantes. Por outro lado, em relação às enzimas hepáticas, observou-se associação de valores mais altos de Gama-GT e ALT com os portadores de SM ($p < 0,001$; $p = 0,021$).

Tabela 2 Distribuição de frequências das variáveis sexo e esteatose hepática, e valores médios e desvio padrão das variáveis idade, índice de massa corpórea, CA, pressão arterial, e parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de SM em crianças e adolescentes com excesso de peso entre 2 e 18 anos, ISEA-Campina Grande, 2009-2010 (n=152)

Variáveis	> 3 critérios da SM	NORMAL < 3 critérios da SM	P
Masculino	67,8%	32,2%	0,320 ^b
Feminino	59,8%	40,2%	
Idade (anos)	11,1 (± 3,7)	11,9 (± 3,5)	0,201
IMC (Kg/m²)	28,2 (± 4,7)	26,1 (± 4,16)	0,008
CA (cm)	88,5 (± 14,6)	82,4 (± 12,2)	0,008
PAS (mmHg)	111,5 (± 11,3)	107,0 (± 9,9)	0,015
PAD (mmHg)	74,2 (± 7,9)	70,8 (± 7,9)	0,014
Glicose (mg/dL)	83,2 (± 7,0)	82,5 (± 7,9)	0,535
Triglicerídeos (mg/dL)	169,6 (± 69,2)	103,2 (± 52,4)	< 0,001
Colesterol – HDL (mg/dL)	38,8 (± 6,5)	45,0 (± 7,9)	< 0,001
Insulina (µUI/mL)	16,1 (± 8,1)	9,1 (± 6,7)	< 0,001
HOMA-IR	3,3 (± 1,8)	1,8 (± 1,3)	< 0,001
AST (U/L)	27,7 (± 13,0)	24,1 (± 7,2)	0,057
ALT (U/L)	20,4 (± 17,2)	14,7 (± 8,5)	0,021
Gama-GT (U/L)	27,1 (± 14,7)	18,8 (± 6,3)	< 0,001

Teste Anova table. ^b Qui-quadrado

Uma maior média de insulina de jejum e do HOMA-IR esteve associada à presença de EH ($p = 0,001$). Os resultados também mostraram uma tendência a uma maior pressão arterial sistólica no grupo com EH (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição da SM, dos valores médios e desvio padrão das características clínicas e de exames laboratoriais, de acordo com a presença ou ausência da esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010 (n=152).

Variáveis	Esteatose Ultrassonográfica	Ultrassonografia normal	p
Masculino	28,3%	71,7%	0,568 ^b
Feminino	24,2%	75,8%	
SM			
Presente	28,7%	71,3%	0,325 ^b
Ausente	21,4%	78,6%	
Idade (anos)	11,2(±2,8)	11,4 (± 3,9)	0,696
IMC (Kg/m²)	27,8 (4,5)	27,3(± 4,6)	0,608
CA (cm)	87,1 (± 12,5)	85,8 (± 14,6)	0,624
PAS (mmHg)	112,6 (± 12,8)	108,6 (± 10,2)	0,052
PAD (mmHg)	73,3 (± 9,8)	72 (± 7,3)	0,715
Glicose (mg/dL)	83,9 (± 6,5)	82,6 (± 7,7)	0,373
Triglicerídeos (mg/dL)	140,0 (± 71,7)	144,7 (± 70,6)	0,722
Colesterol – HDL (mg/dL)	40,5 (± 9,2)	41,4 (± 7,2)	0,525
Insulina (µUI/mL)	17,1 (± 10,6)	12,1 (± 6,9)	0,001
HOMA-IR	3,6 (± 2,3)	2,4 (± 1,4)	0,001

Teste Anova table. ^b Qui-quadrado

A análise entre as médias de enzimas hepáticas e os componentes da síndrome metabólica mostrou uma associação entre a média do Gama-GT ($p < 0,001$) e triglicerídeo alterado, e a resistência insulínica avaliada pelo HOMA-IR associou-se com ALT e Gama-GT ($p = 0,047$; $p = 0,001$).

Tabela 4- Valores médios e desvio padrão das enzimas de acordo com os componentes da SM.

		AST	P	ALT	p	Gama-GT	p
CA	< p90	23,4	0,191	15,9	0,287	19,5	0,078
	≥ p90	26,8		18,7		24,7	
Triglicerídeos	<130mg/dL	26,4	0,933	18,1	0,908	20,3	<0,001
	≥130mg/dL	26,2		18,4		27,6	
Colesterol – HDL	≥45mg/dL	25,4	0,472	16,9	0,462	22,6	0,388
	<45mg/dL	26,8		18,8		24,6	
Glicemia	<100mg/dL	26,4	0,634	18,2	0,882	23,99	0,588
	≥100mg/dL	21,0		16,0		17,00	
PAS	<p90	25,7	0,533	17,4	0,242	23,6	0,533
	≥p90	28,4		20,9		25,18	
PAD	<p90	26,9	0,445	19,2	0,296	23,1	0,366
	≥p90	25,5		16,6		25,1	
HOMA-IR	<2,5μUI/mL	26,5	0,862	15,9	0,047	20,6	0,001
	≥2,5μUI/mL	26,2		20,7		27,4	

CA – Circunferência Abdominal; PAS – Pressão Sistólica; PAD – Pressão Diastólica;

A tabela 5 e a figura 1 mostram a análise da curva ROC das enzimas hepáticas para a avaliação da capacidade de diagnosticar a SM. A área da curva da enzima Gama-GT foi > 0,7. Isso indica que o Gama-GT apresentou uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de SM.

Tabela 5. Análise da Curva ROC para o desfecho SM síndrome metabólica e testes da função hepática

Variável	Área	Intervalo de confiança 95%	
		Limite inferior	Limite superior
Gama-GT	0,729	0,646	0,813
ALT	0,613	0,520	0,706
AST	0,580	0,482	0,678

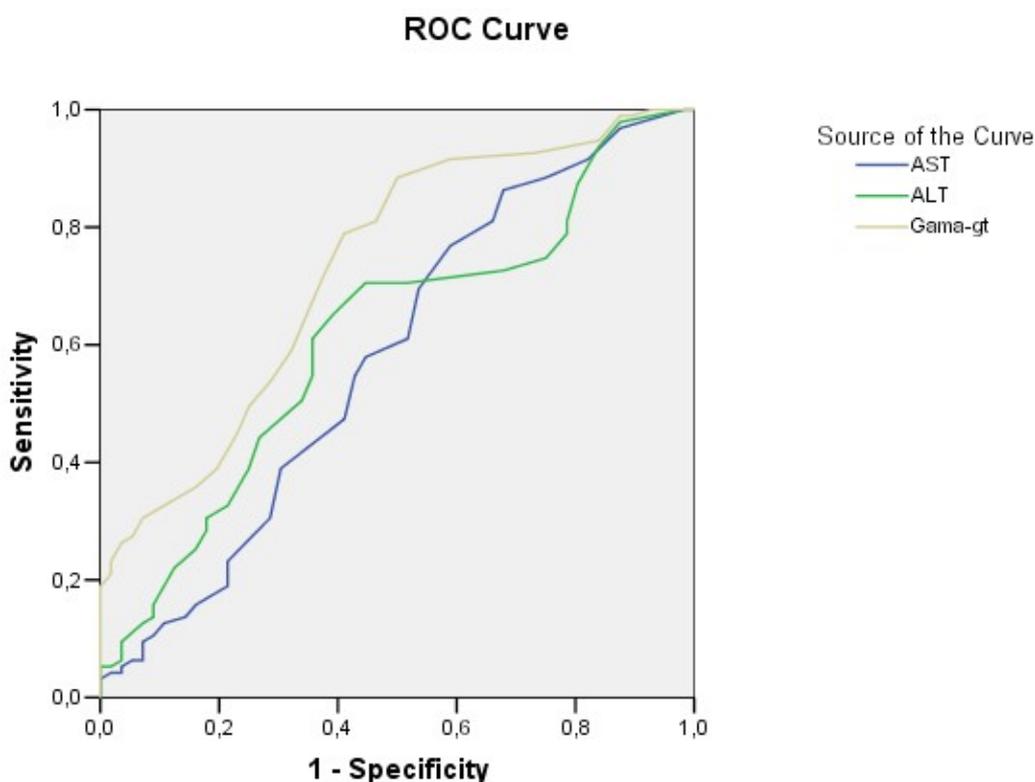


Figura 1. Curva ROC de pontos de corte para diagnóstico da síndrome metabólica.

A sensibilidade e especificidade de alguns valores de Gama-GT no diagnóstico de síndrome metabólica são descritos na tabela 6. Na análise da curva ROC, o melhor ponto de corte encontrado do Gama-GT para o diagnóstico da SM foi 19,5 U/L para sexo masculino e 20,5 para feminino.

Tabela 6. Sensibilidade e especificidade do diagnóstico de SM para ponto de corte de Gama-GT.

Sexo	Gama-GT (U/mL)	Sensibilidade	Especificidad e	Acurácia
Feminino	20,5	70%	53%	66,6% (IC95% 51,9%-81,2%)
Masculino	19,5	69%	70%	75,6% (IC95%-65,4%85,8%)

4. DISCUSSÃO

A relação entre DHGNA e SM é abordada em vários estudos clínicos^{3,7,21,22}. Marceau et al., mostraram que existe uma relação entre os componentes da SM e DHGNA diagnosticado por exame histopatológico. Crianças com SM apresentam cinco vezes mais chances de ter DHGNA quando comparadas com crianças com sobrepeso e obesidade sem SM²³.

A prevalência de SM verificada neste estudo foi de 62,9%, superior a outros relatados na literatura. Silva et al encontraram uma prevalência de 26,1% em crianças com histórico familiar de diabetes tipo II⁸ enquanto que Weiss et al. revelaram taxas de 38,7% em crianças moderadamente obesas e 49,7% em crianças gravemente obesas²⁴. As variações nas taxas de prevalência devem-se, por um lado, aos diferentes pontos de corte utilizados na definição dos componentes da SM nos diversos estudos, e por outro, à inclusão da resistência insulínica no presente estudo como um dos critérios da SM. Tais discrepâncias na prevalência ressaltam a necessidade de uma definição universal da síndrome metabólica em crianças.

No presente estudo o único critério que não apresentou diferença significativa nos valores médios dos que tinham ou não a SM foi a glicemia de jejum, enquanto que os demais componentes (CA, triglicerídeos, Pressão arterial, e HOMA-IR) apresentaram valores maiores nos casos que apresentavam a SM, e o HDL-c, valores menores. Em relação à glicemia de jejum, a ausência de associação pode ter sido devido a baixa prevalência de glicemia de jejum alterada encontrada neste estudo (0,7%) semelhante ao estudo de Genuth et al no qual apenas 1% das crianças com excesso de peso apresentavam elevação na glicemia²⁵.

Schwimmer et al demonstraram que a DHGNA está fortemente associada à SM, independente do IMC e da hiperinsulinemia⁴. Outros estudos verificaram associação da EH com alguns componentes da síndrome metabólica como a hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL, e hipertensão arterial comparando com grupo controles de obesos sem SM^{7,26}. Verificou-se também associação entre a resistência insulínica avaliada pelo HOMA-IR e DHGNA^{27,28}.

No presente estudo não foi observada a associação entre a EH e SM, porém observou-se um maior valor médio de insulina e HOMA-IR e uma tendência de uma PAS mais elevada nos que tinham EH. Os mecanismos biológicos que estão

envolvidos em maior risco de desenvolver distúrbios metabólicos em pacientes com esteatose hepática ainda não são totalmente compreendidos, no entanto, a resistência insulínica parece ser o evento chave.^{7,21} Alguns autores consideram a resistência insulínica como a manifestação precoce hepática da SM^{21,28}.

A elevação da insulina favorece a lipogênese e inibe a lipólise, inclusive no fígado, favorecendo a infiltração de gordura nesse órgão.^{29,30} Desta forma a esteatose pode ser considerada tanto causa como resultado das vias relacionadas com a geração de espécies reativas ao oxigênio, peroxidação lipídica, estresse oxidativo, e produção de citocinas pró-inflamatórias³¹. Estudos clínicos experimentais sugerem que níveis plasmáticos elevados de insulina e glicose estimulam a expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo levando à fibrose hepática⁶.

Este comprometimento no metabolismo lipídico secundário a resistência insulínica pode levar a alterações bioquímicas e clínicas na qual pode desenvolver a síndrome metabólica²¹.

Festi et al mostraram que a presença da síndrome metabólica aumenta em três vezes o risco de esteatohepatite não alcoólica (EHNA) em indivíduos com DHGNA, associando-se a um alto risco de fibrose ou cirrose, independente do grau de EH e da presença de enzimas de atividade necroinflamatória⁵.

Este estudo, além de focar a EH, comparou os níveis de enzimas hepáticas nos indivíduos em relação à presença da SM. As médias de ALT e Gama-GT foram significativamente maiores em pacientes com SM e com a presença de resistência insulínica⁵. Além disto, um maior valor de Gama-GT esteve associado a valores de triglicerídeos alterados. Não houve diferença significativa com o AST. Isto pode ser devido a produção do AST em outros locais além do fígado (músculo cardíaco, musculo esquelético, rins, pâncreas, cérebro, pulmões, leucócitos e eritrócitos), desta forma o AST não pode ser considerado um marcador específico de lesão hepática³⁴.

Kasapoglu et al mostraram em um estudo controlado com pacientes adultos com e sem SM que o Gama-GT, AST e ALT tiveram valores significativamente maiores em pacientes com a síndrome³⁵. Além disso, Wannamethee et al em um estudo prospectivo com 3.500 pacientes não diabéticos com idade entre 60-79 anos revelaram que níveis elevados de ALT e Gama-GT mesmo dentro da normalidade foram encontrados como preditores independentes de diabetes mellitus tipo II³⁶.

No presente estudo, a capacidade preditiva das enzimas hepáticas em relação a SM foi descrita na análise da curva ROC, e mostrou que apenas o Gama-GT tem uma boa capacidade para o diagnóstico de SM. O ponto de corte encontrado para o diagnóstico de SM foi 20,5 em mulheres e 19,5 U/L em homens. Semelhantemente ao encontrado por Kasapoglu et al adultos obesos. Verificaram um maior poder preditor do Gama-GT para SM do que alguns dos seus componentes clássicos (Triglicerídeos, CA, Glicemia, e Pressão arterial diastólica) ³⁵ Estes autores identificaram um ponto de corte adequado para diagnóstico da síndrome de 20,5 U/L para mulheres e de 26,5 U/L para homens ³⁵.

Altos níveis de Gama-GT têm sido associados ao risco aumentado de Doenças cardiovasculares aterosclerótica. Lee et al relataram que, em 3451 participantes do estudo de Framingham, níveis no quartil superior de Gama-GT foram preditores do desenvolvimento SM e esteve associado ao aumento de 67% na incidência de doenças cardiovasculares; esta associação permaneceu significativa mesmo após ajuste para fatores de risco cardíaco e Proteína C reativa ³⁷.

O Gama-GT é uma glicoproteína encontrada não só no fígado, mas em tecidos de outros órgãos, incluindo endotélio vascular e líquido extracelular ligado a lipoproteínas e albumina. Em níveis fisiológicos, o Gama-GT atua como catalizador protéico na degradação da glutathione, um dos principais antioxidante ³⁸. Portanto, o Gama-GT desempenha um papel importante no sistema de defesa antioxidante. Níveis elevados dessa enzima podem ser um marcador de estresse oxidativo e inflamação sub-clínica ³⁵.

O mecanismo de como o Gama-Gt está associado a SM ainda não foi bem esclarecido, Ortega et al (2006) propões que a EH pode causar danos hepatocelulares que simulam a síntese de Gama-GT ³⁹. Alternativamente, o excesso de gordura no fígado pode aumentar o estresse oxidativo, levando ao consumo excessivo do catabolismo da glutathione extracelular, e um aumento compensatório na síntese de Gama-GT. Desta forma, uma maior produção de Gama-GT poderia ser secundária a uma inflamação hepática de baixo grau induzida por esteatose hepática ⁴⁰.

Este estudo teve como limitação o corte transversal impedindo a avaliação da causa/efeito entre a EH, alterações da enzimas hepáticas e a SM e a não realização da biópsia hepática, exame padrão ouro para diagnóstico da EH, por se tratar de um procedimento invasivo e de alto custo. No entanto, estudos mostram que a USG

pode ser utilizada como uma ferramenta de rastreamento para EH com razoável precisão ^{6,21,41}.

Diante dos resultados pode-se inferir apesar da esteatose hepática não estar associada a SM na população estudada, o Gama-GT mostrou-se um bom marcador da síndrome, devendo ser considerado como um dos componentes da SM. Portanto, sugerem-se estudos longitudinais prospectivos que possam melhor esclarecer a causalidade e os fatores envolvidos no processo de formação e desenvolvimento da síndrome metabólica e EH em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

4 CONCLUSÃO

A prevalência da SM e de EH foi elevada entre a população estudada. A resistência insulínica e um maior valor médio de insulina estiveram associados a EH. O Gama-GT mostrou-se como bom marcador da síndrome metabólica devendo fazer parte dos exames laboratoriais de triagem em crianças e adolescentes com excesso de peso. Esses achados ressaltam a importância do rastreamento para complicações metabólicas da obesidade, em crianças e adolescentes.

5 REFERÊNCIAS

1. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas Gr, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011; 9: 48.
2. WHO. The Who Child Growth Standards: Growth reference : BMI for age (0a 5) e (5 a 19 anos), 2009.
3. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS., Colugnati FAB, Taddei JAAC. Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade. J. Pediatr. Rio J. 2010 Feb; 86(1): 45-52.
4. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr Rio J 2003;143:500-5.

5. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* 2004;5:27-42.
6. Duarte MASM, Silva, GAP. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 10 (2): 171-181 abr. / jun., 2010
7. Tominaga K , Fujimoto E , Suzuki K , Hayashi M , Ichikawa M, Inaba Y . Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med* (2009) 14:142–149.
8. Silva, RCQ et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents with Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:716-718, 2005.
9. 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;43:413-27.
10. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429> . Acesso em 24 de outubro de 2010.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
12. CDC table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistic in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001 <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acesso: setembro2007.
13. DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA .*Arq Bras Cardiol* 2005 v. 85 (Supl 6).

14. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 27(suppl 1):S5-S10, 2004.
15. Matthews DR et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
16. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2006 Apr [cited 2011 July 10]; 50(2): 208-215.
17. Madeira I R, Carvalho C NM, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2008 Dec [cited 2011 July 10]; 52(9): 1466-1473.
18. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Aug 114(2 Suppl 4th Report):555-76*, 2004.
19. Cerri, Giovanni Guido; Oliveira, Ilka Regina S. de. *Ultra-Sonografia Abdominal - 2ª ed.* Revinter Rio de Janeiro, 2008.
20. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-5.
21. [Fu JF](#), [Shi HB](#), [Liu LR](#), [Jiang P](#), [Liang L](#), [Wang CL](#), [Liu XY](#). Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011 February 14; 17(6): 735-742
22. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722–8.

23. Marceau P, Biron S, Hould F-S, Marceau S, Simard S, Thung S. N, Kral J G. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 84: 1513-1517.
24. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
25. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160–7.
26. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1046–51.
27. [D'Adamo E](#), [Marcovecchio ML](#), [Giannini C](#), [Capanna R](#), [Impicciatore M](#), [Chiarelli E](#), [Mohn A](#). The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. [Metabolism.](#) 2010;59(5):671-6.
28. [Schwimmer JB](#), [Pardee PE](#), [Lavine JE](#), [Blumkin AK](#), [Cook S](#). Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. [Circulation.](#) 2008; 15;118(3):277-83.
29. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, Adinolfi LE, Ruggiero G, Carulli N, Loria P. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? *J Hepatol* 2006; 44: 190-196.
30. Lebovitz HE. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 134:18-27
31. Day CP, Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S377-S284.
32. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(3): 537-549.

33. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:1388-93.
34. Mainous AG, Diaz VA, King DE, Everett CJ, Player MS. The Relationship of Hepatitis Antibodies and Elevated Liver Enzymes with Impaired Fasting Glucose and Undiagnosed Diabetes. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2008; 21 (6): 497-503.
35. Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, Koca C. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome : A clinic-based cross-sectional survey. *Indian J Med Res* 132, July 2010, pp 56-61.
36. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older man. *Diabetes Care* 2005; 28 2913-8.
37. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 127-133.
38. Mason JE, Starke RD, Van Kirk, JE. Gama-glutamyl transferase: um biomarcador de Risco Cardiovascular Novel. *Cardiologia Preventiva*, 2010; 13: 36-41
39. Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Serum γ glutamyl transpeptidase (GGT) is a determinant of insulin resistance (HOMA-IR) independent of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1419–1422
40. Grundy, [SM](#). Gamma-Glutamyl Transferase Another Biomarker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007; 27: 4-7.
41. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346(16):1221-1231.

6. CONCLUSÃO

A prevalência de esteatose hepática e da síndrome metabólica na população estudada foi elevada.

Valores médios mais elevados da Gama-GT e ALT estiveram associados a esteatose hepática, porém nenhuma das enzimas apresentaram um ponto de corte que fosse preditor da presença da esteatose hepática, fortalecendo as evidências sobre a necessidade de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes com excesso de peso como critério para avaliação da esteatose hepática independentemente da idade, sexo e estado nutricional sobrepeso ou obesidade.

Não foi verificada a associação entre a síndrome metabólica e a esteatose hepática, mas uma maior média de insulina e HOMA-IR foi encontrada nas crianças e adolescentes com esta condição.

Houve associação de um maior valor médio da ALT e Gama-GT entre os indivíduos com SM e com resistência insulínica. O Gama-Gt também mostrou-se associado aos triglicerídeos elevados.

O Gama-Gt mostrou-se um bom preditor da Síndrome Metabólica fortalecendo a hipótese que esta enzima pode desempenhar um papel no diagnóstico precoce da síndrome metabólica com um alto valor preditivo para esta condição.

Os achados reforçam a relação entre a síndrome metabólica e alterações hepáticas fortalecendo a proposta de inclusão da esteatose e das alterações das enzimas hepáticas entre os componentes da síndrome metabólica.

Estudos longitudinais são importantes para elucidar a relação entre a Síndrome Metabólica e esteatose hepática, duas condições crônicas associadas a obesidade e o papel do gama-Gt como marcador da síndrome metabólica.

Políticas públicas e estratégias de prevenção devem ser implementadas principalmente entre a população de baixa renda para identificar as complicações associadas a obesidade entre elas a DHGNA através da realização da Ultrassonografia e da mensuração das enzimas hepáticas, particularmente da Gama-GT, uma vez, na sua forma grave, pode evoluir para a cirrose hepática.

7. REFERÊNCIAS

1. Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 2005; 94:995-1005.
2. Wang Y, Monteiro CA, 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; v.75, p.971-979,.
3. IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Endereço eletrônico: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf.
4. WHO. The Who Child Growth Standards: Growth reference : BMI for age (0a 5) e (5 a 19 anos), 2009.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-31.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
7. Capanema F D, Santos D S, Maciel E T R, Reis, Pi G B. Critérios para definição diagnóstica da síndrome metabólica em crianças e adolescentes / Diagnostic criteria for defining the metabolic syndrome in children and adolescents. [Rev. méd. Minas Gerais](#) 2010;20(3).
8. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1998; 15:539-53.
9. I Diretriz Brasileira de Prevenção e Tratamento da Síndrome Metabólica. Disponível em: http://www.sbh.org.br/download/diretrizes_sindrome_metabolica_org_br. Acesso em 12 de dezembro de 2009.

- 10.** International Diabetes Foundation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2008.
- 11.** Saad MJA, Zanella MT and Ferreira SRG. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2006, vol.50, n.2, pp. 161-162. ISSN 0004-2730.
- 12.** Cook, S. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescent finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- 13.** Pergher RNQ, Melo ME, Halpern, A, Mancini MC, Liga de Obesidade Infantil. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *Jornal de Pediatria – 2010; Vol. 86, Nº 2.*
- 14.** Manna TD, Damiani, D, Setian N. Síndrome Metabólica: revisão. *Pediatria (São Paulo)* 2006;28(4):272-7.
- 15.** Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr (Rio J)* 2003;143:500-5.
- 16.** Duarte MASM, Silva GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, 2011;v. 87, n. 2.
- 17.** Schindhelm RK., Diamant M, Heine R J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Risk. *Current Diabetes Reports* 2007, 7:181–187.
- 18.** Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum g-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31 : 1851-5.
- 19.** Marceau P, Biron S, Hould F-S, Marceau S, Simard S, Thung S. N, Kral J G. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 84: 1513-1517, doi: 10.1210/jc.84.5.1513
- 20.** Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722–8.

21. Tominaga [K.](#), Fujimoto [E.](#), Suzuki [K.](#), Hayashi [M.](#), Ichikawa [M.](#) and Inaba [Y.](#) Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med* (2009) 14:142–149.
22. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* 2004;5:27-42.
23. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis.* 2007;11:155-172, x.
24. Santos RR, Cotrim HP. Relevância das medidas antropométricas na avaliação de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(3):229-32.
25. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças Associadas à Resistência à Insulina/ Hiperinsulinemia, Não Incluídas na Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 360-367.
26. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al.: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000, 132:112–117
27. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-6.
28. 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;43:413-27.
29. Lebovitz HE. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 134:18-27
30. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008 Apr ; 52(3): 537-549.

- 31.** Day CP, Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S377-S284.
- 32.** Duarte MASM, Silva GAP. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, 2010;10 (2): 171-181.
- 33.** Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:1388-93.
- 34.** Baldrige A, Perez-Athayde A, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-4.
- 35.** Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58:1538–1544.
- 36.** Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371–379.
- 37.** Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:913–924.
- 38.** Kistler KD, Molleston J, Unalp A, et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:396–406.
- 39.** Zamin Jr. I, Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteatohepatite não-alcoólica. *Arq. Gastroenterol*, 2002.
- 40.** Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1048-58.
- 41.** Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:539-43.

- 42.** Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-50.
- 43.** Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-5.
- 44.** Nobili V, Pinzani M. Paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59:561–564.
- 45.** Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatrica* 2007;[96](#):542–547.
- 46.** Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005;50:171-80.
- 47.** Mencin AA, Lavine J E.. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011, 14:000–000.
- 48.** Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004;8:549-58.
- 49.** Brent A, Caldwell S. H. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:5.
- 50.** Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials* 2010; 31:62–70
- 51.** Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS., Colugnati FAB, Taddei JAAC. Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade. *J. Pediatr. (Rio J)* 2010; 86(1): 45-52.
- 52.** Silva RCQ et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents with Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:716-718.
- 53.** CDC table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention

and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001 <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acesso: setembro2007.

- 54.** International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>. Acesso em 24 de outubro de 2010.
- 55.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- 56.** The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114: 555-76.
- 57.** Diretriz De Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência .*Arq Bras Cardiol* 2005;85 (Supl 6).
- 58.** Souza FIS, Amâncio OMS, Sarni ROS, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca, FLA, Hix, S. Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos *Rev Paul Pediatr* 2008;26(2):136-41.
- 59.** Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang . Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-92.
- 60.** American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 27(suppl 1):S5-S10, 2004.
- 61.** Matthews DR et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
- 62.** Geloneze Bruno, Tambascia Marcos Antonio. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2): 208-215.
- 63.** Madeira IR, Carvalho C N M, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na

detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52(9): 1466-1473.

64. Cerri, Giovanni Guido; Oliveira, Ilka Regina S. de. Ultra-Sonografia Abdominal - 2ª ed. Revinter Rio de Janeiro, 2008.

65. Fletcher SW. Diagnóstico – curva ROC. In: Fletcher RH, Fletcher SW, editores. Epidemiologia Clínica – Elementos Essenciais. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 63-4.

66. Margotto PR. CURVA ROC Como fazer e interpretar no SPSS disponibilizado no http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Curva_ROC_SPSS.pdf endereço:

8. ANEXOS E APÊNDICES

APÊNDICE 1 – MODELO DE QUESTIONÁRIO

Esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso: relação com a síndrome metabólica e seus componentes

Nº QUEST:

DENTREV:

ENTREVISTADOR:

DADOS PESSOAIS DA CRIANÇA/ADOLESCENTE			
Nome:			
Data de Nascimento (DN):		Idade (IDCRI):	Gênero: () M () F
Rua:			Nº:
Bairro:		Cep:	
Cidade / UF:			
Telefone residencial:		Celular:	
Escola (ESCOLA): (1) Pública (2) Privada		Faixa etária: (1) Pré-escolar (2) Escolar (3) Adolescente	
CDC - Diagnóstico (CDC): (1) Sobrepeso (2) Obesidade Percentil: _____			
Nome do responsável (nome da pessoa que está acompanhando a criança / adolescente no momento da entrevista) (RESP):			
Nome do pai (PAI):			
Nome da mãe (MAE):			
ANTROPOMETRIA			
Peso 1:	Peso 2:	Média peso:	Percentil Peso:
Estatura 1:	Estatura 2:	Média estatura:	Percentil Estatura:
Circunf. Abdominal 1:		Circunf. Abdominal 2:	IMC:
PAS 1:	PAD 1:	PAS 2:	PAD 2:
Média PA:		Percentil PAS:	Percentil PAD:
Presença de acantose nigrans: (1) Sim (2) Não		Menarca: (1) Sim (2) Não Idade: _____	
Local: () Axila () Pescoço () Outros _____		Estágio puberal: _____	

EXAMES LABORATORIAIS

Data	CT	HDL	LDL	VLDL	TG	GLI

Data	TGO	TGP	Ac. Úrico	Creatinina	Uréia	Ferro
Data	Hb	IBC	Insulina	Leptina	PCR	Gama GT
Data	TOTG					
DISLIPIDEMIA:		(1) TIPO I	(2) TIPO II	(3) TIPO III	(4) TIPO IV	
Síndrome Metabólica: (1) Sim (2) Não			Componentes alterados:			
FATORES DE RISCO CDV						
() Hipertensão Arterial		() Dislipidemia		() Hiperglicemia		
() Hereditariedade		() Sedentarismo		() Resistência à insulina		
() Obesidade Abdominal						
ULTRASSONOGRAFIA						
() Normal		() Esteatose Grau 1		() Esteatose Grau 2		() Esteatose Grau 3

Diagnóstico: _____

Critica - Nome: _____ **Data:** _____

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso: relação com a síndrome metabólica e seus componentes.** O motivo que nos leva a estudar este problema a síndrome metabólica é a repercussão que esta doença pode levar a saúde futura das crianças e dos adolescentes. A Síndrome Metabólica é a associação de obesidade com alteração na glicemia, triglicerídeos alto ou colesterol HDL (fração protetora) baixo e hipertensão arterial. Os indivíduos portadores desta síndrome têm uma probabilidade maior de desenvolver esteatose hepática, doença cardiovascular, diabetes tipo 2, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes. **Justificativa:** Esta afecção ocorre cada vez mais na infância, principalmente naquelas com excesso de massa corporal ou seja gordura. A detecção precoce, seguida pela mudança no estilo de vida e hábito alimentar, é importante para evitar a progressão da SM, proteger a saúde futura das crianças e dos adolescentes. **Objetivo:** Nossa pesquisa tem como objetivo: Verificar a prevalência de esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso e sua relação com a síndrome metabólica e seus componentes. **Procedimentos:** os pacientes com diagnóstico de obesidade ou sobrepeso obtido através da relação peso dividido pela altura ao quadrado, serão submetidos inicialmente a entrevista onde será pesquisados os antecedentes familiares de fatores de risco para SM, posteriormente será realizado avaliação antropométrica: peso e estatura, aferição de pressão arterial e medida da circunferência abdominal. Posteriormente, os pacientes serão submetidos a coleta de sangue (5ml) em jejum para a análise bioquímica de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, colesterol total, HDL-c e LDL-c, triglicerídeos, ALT, AST, e Gama-GT e a realização da bioimpedância. Os exames serão realizados no laboratório de análises clínicas (LAC) da UEPB e a insulina em um laboratório terceirizado. Existe apenas um desconforto mínimo na coleta de sangue o que justifica pela importância da detecção precoce das alterações metabólicas. A Ultrassonografia será realizado no setor de imagem do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Uma vez detectado alguma alteração em seus exames o paciente continuará sendo acompanhado e tratado em serviço especializado.

A criança ou adolescentes e seus responsáveis serão esclarecidos(as) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O paciente será livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perdas de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, complementares e da pesquisa serão enviados para o responsável pela criança ou adolescentes e permanecerão confidenciais. Seu nome ou material que indique a sua participação não será liberado sem sua permissão. A criança ou o adolescente não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivado no NEPE (Núcleo de Estudo de Pesquisa Epidemiológica) da Universidade Estadual da Paraíba.

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Eu, _____ fui informada(o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora Dra Carla Campos Muniz Medeiros certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, insulinemia de jejum, ALT, AST e Gama-GT) e a bioimpedância e a ultra-sonografia serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar Dra Carla Campos Muniz Medeiros no telefone : 083-3315-3415. Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia deste consentimento livre esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura

do

pesquisador:-

Data

**Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Pesquisa Epidemiológica da
UEPB**

Dra Carla Campos Muniz Medeiros

CRM 4792

ANEXO 1 – OFÍCIO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA UEPB,

Andamento do projeto - CAAE - 0040.0.133.000-08				
Título do Projeto de Pesquisa PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS E COM SOBREPESO.				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	24/03/2008 14:51:01	09/11/2009 09:52:21		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
3 - Protocolo Aprovado no CEP	09/11/2009 09:52:20	Folha de Rosto	0040.0.133.000-08	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	17/03/2008 12:08:32	Folha de Rosto	FR181812	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	24/03/2008 14:51:02	Folha de Rosto	0040.0.133.000-08	CEP