

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA

PATRÍCIA OLIVEIRA BENETOLO

Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica pelo uso da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes obesos.

Ribeirão Preto
2016

PATRÍCIA OLIVEIRA BENETOLO

Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica pelo uso da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes obesos.

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Puericultura e Pediatria, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dra. Regina Sawamura.

Ribeirão Preto
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Benetolo, Patrícia Oliveira

Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica pelo uso da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes obesos / Patrícia Oliveira Benetolo; orientador Regina Sawamura - Ribeirão Preto, 2016. (52 p)

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. Opção: Investigação em Pediatria.

Descritores: 1. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) 2. Esteatose hepática 3. Ressonância nuclear magnética 4. Crianças e adolescentes com obesidade

Nome: Benetolo, Patrícia Oliveira

Título: Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica pelo uso da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes obesos.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

A Deus e à todos os amigos que de alguma maneira colaboraram para a realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profª. Drª. Regina Sawamura, por toda consideração, confiança e ajuda ao longo do desenvolvimento desse projeto.

À Profª. Drª. Maria Inez Machado Fernandes, à Drª. Ieda R. L. Del Ciampo e ao Dr. Jorge Elias Junior pela colaboração.

À equipe do Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP por toda ajuda ao longo dos anos de desenvolvimento desse projeto de mestrado.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP pela oportunidade de realizar o curso de mestrado.

Resumo

Benetolo, P. O. **Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica pelo uso da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes obesos.** 2016. Dissertação - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Introdução: A obesidade é uma doença crônica que aumenta sua prevalência progressivamente no mundo todo. Uma das suas principais complicações é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que pode apresentar-se de forma assintomática, com esteatose hepática, esteato-hepatite, cirrose e hepatocarcinoma. Está associada à dislipidemia, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e resistência insulínica. O padrão ouro para seu diagnóstico é a biopsia hepática, considerado método invasivo. Medidas indiretas são usadas para auxiliar na sua detecção, como dados do exame físico, exames de bioquímica e de imagem. **Objetivo:** Diagnosticar DHGNA usando a ressonância nuclear magnética (RNM) como método não invasivo, correlacionando-a com achados clínicos e laboratoriais. **Metodologia:** Estudo transversal de 50 crianças e adolescentes seguidas no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Foram submetidas à questionário sobre histórico pessoal e familiar, à exame físico, exames laboratoriais (lipidograma, transaminases, glicemia e insulina basal) e RNM de abdome para cálculo da de gordura hepática, visceral e subcutânea. **Resultados:** Diagnosticado esteatose hepática em 14 (28%) dos participantes, sendo 8 com esteatose grave (porcentagem de gordura >18%) e 4 não grave (porcentagem gordura hepática entre 9 e 18%). Houve diferença estatisticamente significativa entre a gordura hepática detectada pela RNM e o gênero masculino, triglicérides, TGO, TGP, relação TGO/TGP e acantose nigricans. O cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) e da síndrome metabólica não apresentaram relação positiva com a porcentagem de gordura hepática. **Conclusão:** A frequência de esteatose hepática, utilizando a RNM como ferramenta diagnóstica, foi inferior à encontrada na literatura. Dos parâmetros estudados, os melhores preditores de esteatose hepática foram triglicérides, TGO, TGP, relação TGO/TGP, gênero masculino, acantose nigricans e Z score para IMC elevado.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), esteatose hepática, ressonância nuclear magnética, crianças e adolescentes com obesidade

Abstract

Benetolo, P. O. **Evaluation of Non alcoholic fatty liver disease by MRI in children and obese adolescents**. 2016. Dissertation - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Introduction: Obesity is a chronic disease whose prevalence progressively increasing worldwide. One of its main complications is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which may occur in an asymptomatic form, as simple fatty liver, steatohepatites (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This disease is associated with dyslipidemia, hypertension, diabetes, metabolic syndrome and insulin resistance. The gold standard for diagnosis is a liver biopsy, considered to be an invasive method. Indirect measures are used to aid its diagnosis, such as physical, biochemical and imaging tests. **Objective:** Diagnosing NAFLD using MRI as non-invasive method and correlating it with clinical and laboratory findings. **Methodology:** A cross-sectional study of 50 children and adolescents followed at the Obesity clinic of the University Hospital, FMRP-USP. A questionnaire about personal and family history was applied and each subject was submitted to physical examination, laboratory tests (lipid profile, transaminases, glycemia and basal insulin) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen for calculation of hepatic, visceral and subcutaneous fat. **Results:** Fatty liver disease was diagnosed in 14 (28%) of the participants, 8 of them with severe steatosis (fat percentage > 18%) and 4 with milder steatosis (fat percentage between 9 and 18%). There was a statistically significant difference between the hepatic fat detected by MRI and male gender, triglycerides, AST, ALT, AST/ALT ratio and acanthosis nigricans. The calculation of the Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) and of the metabolic syndrome did not show a positive relationship with the percentage of hepatic fat. **Conclusion:** The frequency of hepatic steatosis using MRI as a diagnostic tool, was lower than the values reported in the literature. Among the parameters studied, the best predictors of liver steatosis were triglycerides, AST, ALT, AST/ALT ratio, male gender, acanthosis nigricans and Z score for high body mass index.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), fatty liver, MRI, obese children and adolescents.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	09
2. OBJETIVO	13
3. METODOLOGIA	14
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXO A	47
ANEXO B	50

1. Introdução

A obesidade é uma doença crônica que cresce de forma epidêmica em todo o mundo e em todas as idades. Em crianças e adolescentes americanas, observa-se que a sua prevalência triplicou nas últimas três décadas. Nos Estados Unidos, cerca de 15% das crianças e adolescentes são obesos. No Brasil, nos últimos 30 anos, o número de crianças e adolescentes de ambos os sexos com sobrepeso e obesidade subiu de 4 para 18% e de 7,5 para 15,5%, respectivamente (PADILHA et al., 2010). A obesidade na infância associa-se à sua persistência na vida adulta e também a uma série de comorbidades como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática, alterações do metabolismo da glicose, problemas ortopédicos, apneia do sono, síndrome dos ovários policísticos e problemas psicossociais (BUFF et al., 2007).

Entre as suas diversas repercussões, destaca-se a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que já é apontada como a etiologia mais comum de doença hepática na criança em países desenvolvidos (LEE; JONAS, 2007; FELDSTEIN et al., 2009; SCHWIMMER et al., 2015).

A DHGNA é uma condição médica que afeta tanto a população adulta como a pediátrica, é difícil de ser reconhecida, pois os pacientes são assintomáticos ou podem apresentar apenas hepatomegalia. Manifesta-se como esteatose hepática simples (EH) e esteato-hepatite (ALISI; LOCATELLI; NOBILI, 2010). Ainda que na maioria das situações tenha comportamento benigno, ocasionalmente pode evoluir para hepatopatia crônica avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular (SCHWIMMER et al., 2015). Ocorre geralmente em indivíduos diabéticos, obesos ou com hiperlipidemia (usualmente hipertrigliceridemia), às vezes com hipertensão, associando-se com a síndrome metabólica de resistência insulínica (PACIFICO et al., 2011). Diversas publicações demonstram relação entre DHGNA e resistência insulínica (NASCIMENTO et al., 2013; SCHWIMMER et al., 2003) e entre DHGNA e doença cardiovascular (PACIFICO et al., 2011; SCHWIMMER et al., 2008). Tem sido proposto que a gordura visceral pode ser o maior contribuinte para a esteatose hepática nos estados de resistência à insulina (PARK et al., 2008). Em adultos, acredita-se que a resistência insulínica leva a esteatose hepática por aumento da lipólise no tecido gorduroso e muscular, aumentando assim o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado através da veia porta, que serão armazenados na forma de triglicérides (FISHBEIN et al., 2006). Algumas evidências sugerem que a adiposidade visceral parece ser mais importante que a massa corpórea para prever

esteatose hepática (PARK et al., 2008; FISHBEIN et al., 2006). Acredita-se que a resistência à insulina seja também um dos fatores responsáveis pela DHGNA na criança, entretanto estudos a respeito da adiposidade visceral em crianças com DHGNA são escassos. Infelizmente, a medida indireta da adiposidade visceral utilizada por adultos tais como a razão cintura/quadril não é aplicável na criança, motivo que faz alguns autores utilizarem métodos de imagem para a sua detecção (FISHBEIN, M. H. et al., 2006).

Schwimmer et al. (2006) estudaram a presença de DHGNA, utilizando autópsias de 742 crianças com idade entre 2 e 19 anos. A prevalência da DHGNA aumentou com a idade, de 0,7% entre 2-4 anos para 17,3% entre 15-19 anos e esteve presente em crianças com peso normal (5%), sobrepeso (16%) e obesas (38%). A prevalência da DHGNA também foi variável de acordo com a etnia, sendo maior em crianças de origem hispânica (11,8%) e menor nas de raça negra (1,5%); nos asiáticos houve grande variabilidade, 4% nas crianças cambojanas ou vietnamitas e 20% nas filipino-americanas. Anderson et al (2015) em recente estudo de revisão sistemática, detectaram prevalência de 7,6% em crianças da população geral e 34,2% em crianças de clínicas de obesidade. Existem poucos estudos de DHGNA em crianças brasileiras com sobrepeso e obesidade, que tem mostrado uma prevalência variando de 44,1% (DUARTE e SILVA, 2010, 2011) a 57,4% (SOUZA et al., 2008), quando pesquisados por ultrassonografia hepática. A dificuldade no diagnóstico, aliada ao pequeno número e padronização de estudos disponíveis, especialmente em nosso meio, torna a prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica ainda pouco conhecida na faixa etária pediátrica.

O padrão-ouro para o diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica é a biópsia hepática; contudo, devido à dificuldade de execução e ao risco de complicações, métodos indiretos, como exames de imagem e laboratoriais, associados à história e exame clínico, têm sido amplamente utilizados em crianças e adolescentes (TRESACO et al., 2005).

Na prática clínica, o diagnóstico de DHGNA frequentemente é estabelecido após a identificação de exames laboratoriais alterados, como transaminases séricas, em indivíduos de risco para a patologia. A aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico oxalacética (AST/TGO) e a alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica (ALT/TGP) encontram-se discretamente ou moderadamente elevadas, com níveis 5 vezes maiores que a normalidade. A razão ALT/AST (TGO/TGP) menor que 1 sugere a DHGNA e quando maior ou igual a 1, sugere fibrose intensa e cirrose (ALKHOURI; MCCULLOUGH, 2012; ZAMIN et al., 2002). Apesar da alta frequência de esteatose hepática evidenciada por exames de imagem, somente 10% dos adolescentes obesos apresentam ALT (TGP) sérica

elevada. Esta discrepância pode ser explicada pela baixa sensibilidade das transaminases séricas para detectar baixos níveis de acúmulo de gordura hepática. Anormalidades nas transaminases séricas são observadas mais frequentemente em indivíduos com esteatose grave (FISHBEIN et al., 2003).

Entre as técnicas de imagem não invasivas atualmente disponíveis para detectar esteatose hepática, citam-se o ultrassom abdominal (US), a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM).

O ultrassom (US) é usado para triagem, tem sensibilidade limitada, sendo incapaz de detectar infiltração gordurosa abaixo de 20%, não distingue esteatose de fibrose hepática (FISHBEIN et al., 2003 e ALISI; LOCATELLI; NOBILI, 2010) e é operador-dependente (SODER; BALDISSEROTTO, 2009). Tem-se mostrado útil para detectar casos graves de esteatose hepática (EH), entretanto um ultrassom negativo não exclui o diagnóstico de doença hepática gordurosa (ALISI; LOCATELLI; NOBILI, 2010).

A tomografia computadorizada é mais sensível que o ultrassom. Não tem capacidade de quantificar o depósito de gordura no fígado, podendo apenas estimá-lo. É pouco utilizada em crianças, principalmente devido à radiação excessiva, à maior necessidade de sedação e ao custo mais elevado, quando comparada ao ultrassom (SODER; BALDISSEROTTO, 2009). Uma grande limitação da tomografia computadorizada é a possibilidade do depósito de gordura poder ser mascarado pelo efeito produzido pela sobrecarga de ferro, que é frequente na DHGNA (ALISI; LOCATELLI; NOBILI, 2010). Na maioria das vezes a esteatose na DHGNA é generalizada, embora ocasionalmente possa ser focal, tornando necessário o diagnóstico diferencial com possíveis lesões malignas. Nesses casos, a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ter maior acurácia no diagnóstico correto (CORTEZ-PINTO; CAMILO, 2004).

A RNM é o método de imagem mais sensível e objetivo para demonstração e quantificação da esteatose hepática (EH) em adultos. É capaz de determinar a fração de gordura hepática, incluindo níveis muito baixos ou próximos aos valores de referência da normalidade, cujo ponto de corte é $\leq 9\%$ (FISHBEIN et al., 2003) e tem sido empregada também para avaliar a distribuição da adiposidade corporal (FISHBEIN et al., 2006). Comparando com a biópsia hepática, a RNM tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de esteatose em todo o espectro da doença, com sensibilidade e especificidade para detecção de esteatose de leve a grave de 82-97% e 76-95%, respectivamente. (ANDERSON et al., 2015).

Utilizando-se sequências específicas, tais como *double gradient echo chemical shift imaging*, é possível calcular a fração livre de gordura do fígado, representando, portanto, um meio mais

objetivo para monitorizar estes pacientes (FISHBEIN et al., 2005). Esta técnica é aplicável na pediatria devido à sua precisão e simplicidade e tempo de duração do exame menor quando comparado aos outros métodos (FISHBEIN et al., 1997). Por não ser operador dependente (RADETTI et al., 2006), não emitir radiação ionizante e pela sua capacidade de quantificar a fração de gordura, a RNM representa o melhor método para investigação da esteatose hepática (EH) em crianças obesas. Além disso, no mesmo exame é possível avaliar a relação entre o grau de EH e a distribuição de tecido adiposo na criança que pode se depositar no tecido subcutâneo ou visceral (SODER; BALDISSEROTTO, 2009). Estudos têm demonstrado que a distribuição do tecido adiposo, particularmente a adiposidade visceral, apresenta importante papel na patogênese da esteatose hepática na criança (PACIFICO et al., 2007; FISHBEIN et al., 2006). O inconveniente deste exame é seu custo elevado, possibilidade de necessitar de sedação e sua limitação em pacientes claustrofóbicos (ALISI; LOCATELLI; NOBILI, 2010).

Um outro método de grande acurácia para determinação do conteúdo de gordura hepática é a ressonância magnética por espectroscopia (MRS) que permite uma estimativa direta da massa gorda do fígado através da densidade de prótons. É um método não-invasivo, considerado exato e preciso, no entanto é demorado, tecnicamente difícil, restrito em cobertura espacial e, atualmente, só está disponível em alguns centros (ACHMAD et al., 2015).

Utilizando diferentes métodos, dados da literatura mundial mostram que a prevalência da DHGNA em crianças e adolescentes quando diagnosticada por biópsia hepática podem variar de 13 a 58,1%; por RNM, de 31,8 a 40%; por US, de 13,7 a 75% e por alteração de transaminases (TGP), de 14 a 55,8% (PADILHA et al., 2010). Portanto, ainda hoje, a verdadeira prevalência da doença é desconhecida, pois pode sofrer influencia de diversos fatores como o tempo, a idade, sexo, etnia, região geográfica, grau de obesidade e o método de avaliação (ANDERSON ET AL, 2015). Avaliar crianças com obesidade, sinais de resistência insulínica e síndrome metabólica é imprescindível para uma melhor qualidade de vida desses pacientes tanto na infância quanto na vida adulta, impedindo a evolução da DHGNA e também reduzindo o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2.

Diante do aumento expressivo da prevalência de obesidade em crianças no nosso meio e da sua relação direta com o desenvolvimento da DHGNA, pretendemos, com o uso da RNM, detectar e quantificar a fração de gordura hepática, assim como a distribuição da gordura visceral e subcutânea em crianças e adolescentes com obesidade, seguidas em um ambulatório de referência para obesidade infantil e correlacionar esses achados com diversos marcadores, como avaliação clínica e laboratorial.

2. Objetivos

- Avaliar a prevalência de esteatose hepática utilizando a ressonância nuclear magnética como instrumento de pesquisa em crianças e adolescentes com obesidade, seguidas em um Ambulatório de referência para obesidade infantil.
- Identificar parâmetros clínicos e laboratoriais, que melhor se correlacionaram com a esteatose hepática diagnosticada pela RNM.

3. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo e controlado de crianças e adolescentes com obesidade, seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (Processo HCRP nº 6984/2010).

Os participantes selecionados apresentavam índice de massa corpórea (IMC) \geq percentil 95, segundo os gráficos do CDC - *Center for Disease Control and Prevent* (KUCZMARSKI et al., 2000) e seus responsáveis legais necessitaram outorgar, livremente, o consentimento pós-informado para sua participação na pesquisa (Anexo A).

Foram excluídos pacientes com Z escore de estatura/idade $< -1,0$ (SHEN et al., 2003), pois poderia indicar retardo no crescimento linear de longa duração e também desnutrição crônica (WATERLOW, 1997). Excluídos também, portadores de doenças hepáticas, genéticas e de imunodeficiências, em vigência de uso crônico ou suspensão há menos de um ano de uso crônico de medicamentos imunossupressores, corticoterapia, vitaminas, antibióticos e outras medicações que pudessem alterar os exames da função hepática ou aqueles que estivessem na vigência de quadros infecciosos ou inflamatórios.

As variáveis do estudo foram: idade, sexo, etnia e antecedentes familiares de obesidade, dislipidemia, hipertensão, histórico de acidente vascular cerebral, infarto e hepatopatia (Anexo B). As variáveis clínicas incluíram: circunferência abdominal, diagnóstico de acantose nigricans, hepatomegalia e avaliação de pressão arterial.

O tamanho amostral calculado foi de 50 pacientes. Para tal, foram considerados diferentes estimativas de prevalência e valores para a precisão (elegido 20% de prevalência e 10% de precisão) e calculado possíveis tamanhos amostrais do estudo para se verificar a prevalência de esteatose (SCHEAFFER; MENDENHALL; OTT, 2005).

Para crianças acima de 2 anos de idade, a aferição do peso foi realizada em balança eletrônica do tipo plataforma, com escala de 100 gramas, da marca Filizolla, calibrada, com o indivíduo em posição ortostática, no centro da balança e descalço. Para medida da estatura foi utilizado estadiômetro resistente à deformação, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos ao longo do corpo (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pelo índice de Quetelet, onde $IMC = P/E^2$ (QUETELET, 1994), sendo considerado alterado (obesidade) o $IMC \geq$ percentil 95

(KUCZMARSKI et al., 2000). Como a amostra estudada foi diferente quanto ao gênero e idade, para homogeneizá-la, foi calculado Z escore para IMC, utilizando o programa WHO Anthro Plus, versão 1.0.2 (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2006). Foi considerado o Z escore >3 , como super obeso e entre 2 e 3, obeso.

A circunferência abdominal (CA) foi aferida utilizando-se uma fita métrica não extensível, em posição ortostática, tomando por referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, segundo as recomendações do *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), 1988-94 e FERNANDEZ et al., 2004; realizando-se a aferição, em centímetros, no momento da expiração. Para a determinação do percentil para a CA, foi considerado gênero, idade e valor absoluto da CA (MCCARTHY; JARRETT; CRAWLEY, 2001). O cálculo do percentil não se aplica a crianças menores de 6 anos de idade. Foi considerado como alterada a circunferência abdominal maior que o percentil 90 (COOK et. al., 2003 e SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

A pressão arterial (PA) foi aferida com o paciente sentado, em repouso, no braço direito e apoiado ao nível do precórdio, com esfigmomanômetro de mercúrio dotado de manguito adequado ao tamanho da criança (SILVA et al., 2007). A pressão arterial sistólica (PAS) foi determinada no primeiro som de Korotkoff e a pressão arterial diastólica (PAD), no desaparecimento do mesmo. Para a determinação do percentil da PA, foi considerado o gênero, idade e percentil da estatura (The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, 2004). Considerado normal o valor do percentil abaixo ou igual a 90; pré-hipertensão, entre 90 e 95; e hipertensão, valores maiores ou iguais a 95.

A presença de fígado palpável, mais que 2 cm do rebordo costal direito, foi considerada hepatomegalia (SZILAGYI, 2005).

O diagnóstico de acantose nigricans foi baseado na presença de manchas hiperocrômicas em dobras cutâneas (pescoço, cotovelo e/ou axila) (KATZ; GOFF; FELDMAN, 2000).

Após jejum de 12 horas, coletaram-se sangue por venopunção periférica para os exames bioquímicos que consistiram de perfil lipídico, LDL (alterado ≥ 100 mg/dl), HDL (alterado ≤ 40 mg/dl), triglicerídeos (alterado ≥ 110 mg/dl) e colesterol total (alterado ≥ 170 mg/dl); alanina aminotransferase - ALT (TGP; alterado ≥ 41 U/L), aspartato aminotransferase - AST (TGO; alterado ≥ 38 U/L), relação TGO/TGP (< 1 sugere DHGNA), gamaglutamil transferase (GamaGT; alterado ≥ 50 U/L), fosfatase alcalina (alterado ≥ 645 U/L, albumina (normal entre 3,0 e 5,4 g/dl), tempo de protrombina-INR (normal entre 0,8 a 1,2), glicemia (alterado ≥ 100 mg/dl) e insulina (foi calculado o número de vezes o limite superior da normalidade, pois

durante o estudo foram utilizados kits com valores de referência diferentes; 2,1 a 22 MIU/ml e 7,8 a 29,4 MIU/ml). A insulina e a glicemia foram utilizadas para cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) (TRESACO et al., 2005), para avaliar o grau de resistência insulínica, sendo considerados alterados os valores do HOMA maiores que 2,5.

Não há um critério definido para síndrome metabólica na infância e adolescência. Com base em Cook et. al. (2003) e na SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2013), foi considerado diagnóstico para síndrome metabólica na faixa etária de 2 a 19 anos, a presença de 3 ou mais dos critérios: circunferência abdominal \geq percentil 90; triglicérides \geq 110mg/dl; HDL \leq 40mg/dl; glicose \geq 100 mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90.

A ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome foi realizada para a quantificação da fração de gordura hepática e para quantificação da gordura abdominal (FISHBEIN et al., 1997 e 2005; SHEN et al., 2003). Todos os exames foram feitos em aparelho de alto campo, com magnitude de 1,5 Tesla (Philips Medical System; modelo ACHIEVA). Foram obtidas as seguintes sequencias: sequência pesada em T2, plano coronal, turbo-spin-eco (TSE) com supressão da respiração (TR= 737 mseg, TE=80 mseg, flip angle=90°, *eco-train-length* = 121, espessura de corte=6mm, gap= 8%, 30 cortes em 22-segundos de supressão da respiração) utilizada como localizador; sequência pesada em T1 no plano axial, duplo-eco, em-fase (TE= 4,6 mseg) e fora-de-fase (TE= 2,3 mseg), com supressão da respiração, spoiled gradient echo (SGE) (TR= 111 mseg, flip angle=80°, espessura de corte=6mm, gap= 7%, 30 cortes para cada eco, em 29-segundos de supressão da respiração), com aquisições no abdome incluindo o fígado e região umbilical. Para análise da gordura visceral e subcutânea foi utilizado o corte axial ao nível da cicatriz umbilical obtido na sequencia T1, com realização de segmentação manual da gordura subcutânea e visceral, com obtenção da área em mm². Para a área da gordura abdominal total foi considerada a soma das áreas da gordura visceral e subcutânea no mesmo corte. O cálculo da quantidade de gordura nestas áreas foi realizado pelo obtenção do número e do tamanho dos voxels (mm) segmentados. Para análise da gordura hepática foi selecionada a região central com melhor posicionamento do fígado, sendo delimitadas quatro regiões de interesse (ROI) no tamanho 10mm², nos segmentos VI/VII, V/VIII, IV e II/III. Os quatro ROIs foram posicionados evitando grandes vasos intrahepáticos. O cálculo da fração de gordura hepática utilizando-se a média das 4 medidas seguiu a fórmula descrita por Fishbein et al. (2005), $(ISem-fase - ISfora-de-fase) / 2ISem-fase$, onde valores maiores ou iguais 9% foram considerados como infiltração gordurosa hepática. A porcentagem de

gordura hepática maior que 18%, foi considerado como esteatose grave (FRANZESE et al., 1997 e FISHBEIN et al., 2003).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SAS/STAT system for Windows, 2014. A comparação do sexo, triglicérides, Z escore IMC, HDL, acantose nigricans, TGO, TGP, índice TGO/TGP, Gama GT, fosfatase alcalina, colesterol total, LDL, HOMA e síndrome metabólica com relação à porcentagem de gordura hepática, de gordura subcutânea e de gordura visceral foi feita através do teste de Mann-Whitney. A comparação da pressão arterial sistólica e diastólica com relação a essas mesmas variáveis foi realizada com o teste Kruskal-Wallis. Para todas as comparações adotou-se o nível de significância de 5%. A fim de relacionar entre si as medidas da porcentagem de gordura hepática, gordura visceral, gordura subcutânea e cintura abdominal, foi proposto o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) (PAGANO, 2004; CONOVER, 1980). Para estimar a razão de prevalência nas análises dos fatores de risco para a esteatose hepática foi utilizado o método de regressão logística simples e múltipla, descrito por Cox e Snell (1989).

4. Resultados

Foram incluídas 50 crianças e adolescentes com idades entre 4 e 16 anos (média 10,7; desvio padrão 2,7; mediana 11), sendo 22 crianças (4-10 anos, média 8,3; mediana 8,5) e 28 adolescentes (11-19 anos; média 12,6; desvio padrão 1,6; mediana 12). Pertenciam 28 (56%) ao sexo masculino e 22 (44%) ao feminino.

As informações obtidas pelo questionário respondido pelo responsável ou pelo paciente sobre sinais e sintomas, realização de dieta e atividades físicas; antecedentes familiares (clínicos e laboratoriais) e antecedentes pessoais, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados do questionário aplicado aos responsáveis de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Questionário	Sim n (%)	Não n (%)	Não sabe n (%)
<u>Antecedentes familiares</u>			
Consanguinidade	2 (4)	48 (96)	0
Pai obeso	25 (50)	24 (48)	1 (2)
Mãe obesa	27 (54)	23 (46)	0
Pai hipertenso	16 (32)	25 (50)	9 (18)
Mãe hipertensa	14 (28)	35 (70)	1 (2)
Pai com TG alterado	19 (38)	22 (44)	9 (18)
Mãe com TG alterado	5 (10)	40 (80)	5 (10)
Pai com CT alterado	19 (38)	22 (44)	9 (18)
Mãe com CT alterado	4 (8)	40 (80)	6 (12)
Pai diabético	6 (12)	38 (76)	6 (12)
Mãe diabética	5 (10)	44 (88)	1 (2)
Histórico familiar de AVC	26 (52)	24 (48)	0
Histórico familiar de enfarte	27 (54)	21 (42)	2 (4)
Histórico de cirurgia bariátrica na família	6 (12)	43 (86)	1 (2)
Histórico familiar de hepatopatia	21 (42)	26 (52)	3 (6)
<u>Antecedente pessoal</u>			
Faz dieta	30 (60)	20 (40)	0
Faz atividade física	38 (76)	12 (24)	0
Sente fadiga/cansaço no corpo	20 (40)	30 (60)	0
Dor abdominal	16 (32)	34 (68)	0
Presença de acantose nigricans	23 (46)	27 (54)	0
Icterícia	0	50 (100)	0
Colúria	1 (2)	49 (98)	0
Acolia fecal	1 (2)	49 (98)	0

TG, triglicérides; CT, colesterol total; AVC, acidente vascular cerebral.

Os dados referentes ao exame físico encontram-se nas Tabelas 2, 3 e 4. Os pacientes analisados não apresentavam icterícia e nem baço palpável, 58% tinham acantose nigricans, todos apresentavam circunferência abdominal e Z escore alterados e 10% tinham fígado palpável. A hipertensão arterial sistólica e diastólica esteve alterada em 20% dos pacientes.

Tabela 2 - Dados do exame físico de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Exame físico	Alterado (%)	Normal (%)
Icterícia	0	50 (100)
Acantose nigricans	29 (58)	21 (42)
Circunferência abdominal	50 (100)	0
Fígado palpável	5 (10)	45 (90)
Baço palpável	0	50 (100)

Tabela 3 - Dados da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP classificados quanto ao percentil em normal, pré-hipertensão e hipertensão.

PA	n (%)
PAS-normal	26 (52)
PAS-Pré HA	14 (28)
PAS-HA	10 (20)
PAD-normal	28 (56)
PAD-Pré HA	12 (24)
PAD-HA	10 (20)

Normal (percentil ≤ 90); Pré HA, pré-hipertensão arterial (entre percentil 90 e 95) e HA; hipertensão arterial (\geq percentil 95);

Tabela 4 - Dados da mediana, média, desvio padrão, mínimo e máximo de parâmetros clínicos (Z escore para IMC e cintura abdominal) obtidos no exame físico de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Variável	n	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Z escore (IMC)	50	3,4	3,8	1,8	1,8	11,5
Cintura Abdominal	50	97,5	97,4	14,1	67,0	126,0

IMC, índice de massa corporal.

Z escore (IMC) entre 2 e 3 foi considerado obeso e Z escore maior que 3 foi considerado como superobeso.

Os dados referentes aos exames bioquímicos encontram-se registrados na Tabela 5. Houve alteração da TGO em 12,5% dos pacientes e da TGP em 16%, a razão TGO/TGP foi menor que 1 em 36% deles. A Gama GT estava alterada em somente 4% dos obesos, entretanto a

fosfatase alcalina apresentou níveis alterados em 40% deles. Na avaliação do perfil lipídico, identificou-se com maior frequência a alteração do triglicéride (60%) e em menor proporção do colesterol total (42%). Todos os pacientes tinham glicemia e função hepática (albumina e INR) normais. O exame bioquímico que mais se alterou foi o índice de HOMA, sendo anormal em 86,2% dos pacientes.

Tabela 5 - Dados dos exames de bioquímica de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP quanto ao número de pacientes que realizaram o exame, número de pacientes com exames alterados e valores da mediana, média, desvio padrão, mínimo e máximo.

Variável	n	Alterado (%)	Mediana	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
TGO	48	6 (12,5)	21,0	28,3	29,2	9,0	194,0
TGP	50	8 (16)	19,3	31,6	43,9	9,0	307,5
TGO/TGP	48	18 (36)	1,12	1,11	0,42	0,38	2,6
Gama GT	50	2 (4)	22,0	34,3	72,7	12,0	533,0
Fosfatase alcalina	50	20 (40)	585,5	578,3	225,9	141,0	1022,0
Proteína total	47	0	7,2	7,0	1,1	0,0	7,9
Albumina	47	0	4,0	4,0	0,4	3,5	5,1
HOMA	29	25 (86,2)	4,5	5,4	3,9	1,2	19,7
INR	45	0	1,0	1,0	0,1	0,8	1,1
Glicemia de jejum	50	0	85,0	86,5	6,1	74,0	98,0
Colesterol total	50	21 (42)	164,5	166,6	36,5	89,0	283,0
Triglicérides	50	30 (60)	129,0	127,0	52,3	45,0	259,0
HDL	50	35 (70)	37,0	37,6	7,8	26,0	67,0
LDL	50	27 (54)	103,0	104,2	35,0	46,0	217,0

Os dados de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo dos valores de gordura hepática, subcutânea e visceral obtidos com a ressonância magnética dos pacientes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados da RNM (gordura subcutânea, visceral e hepática) de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Variável	n	Mediana	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Gordura subcutânea (mm ²)	50	33238,7	55379,5	104175,0	3556,9	625325,0
Gordura visceral (mm ²)	50	4335,3	5586,0	6835,2	809,4	46261,0
Gordura hepática (%)	50	4,8	10,0	13,0	0,9	71,6

A esteatose hepática foi diagnosticada em 14 (28%) participantes, sendo 8 (57,1%) com esteatose grave (percentual de gordura hepática maior que 18 %) e 6 (42,9%) com esteatose não grave (percentual de gordura hepática entre 9 a 18 %). A tabela 7 mostra a frequência da presença ou ausência da esteatose hepática nas diferentes variáveis analisadas.

Tabela 7 - Frequência das variáveis estudadas quanto a presença ou não de esteatose hepática em 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Variável	Esteatose hepática	
	Não	Sim
Gênero feminino (22)	19 (86,4%)	3 (13,6%)
Gênero masculino (28)	17 (60,7%)	11 (39,2%)
Triglicérides alterado (30)	18 (60,0%)	12 (40%)
Triglicérides normal (20)	18 (90,0%)	2 (10,0%)
HDL alterado (35)	27 (77,1%)	8 (22,8)
HDL normal (15)	9 (60%)	6 (40%)
PAS HAS (10)	8 (80%)	2 (20%)
PAS normal (26)	18 (69,2%)	8 (30,7%)
PAS pré HAS (14)	10 (71,4%)	4 (28,5%)
PAD HAS (10)	10 (100%)	0 (0%)
PAD normal (28)	18 (64,2%)	10 (35,7%)
PAD pré HAS (12)	8 (66,6%)	4 (33,3%)
Acantose nigricans não (21)	18 (85,7%)	3 (14,28%)
Acantose nigricans sim (29)	18 (62%)	11 (38%)
TGO alterado (6)	1 (16,6%)	5 (83,3%)
TGO normal (42)	33 (78,5%)	9 (21,5%)
TGP alterado (8)	3 (37,5%)	5 (62,5%)
TGP normal (42)	33 (78,5%)	9 (21,4%)
TGO/TGP <1 (18)	9 (50%)	9 (50%)
TGO/TGP ≥1 (32)	27 (84,4%)	5 (15,6%)
Gama GT alterado (2)	1 (50%)	1 (50%)
Gama GT normal (48)	35 (73%)	13 (27%)
Fosfatase alcalina alterado (20)	13 (65%)	7 (35%)
Fosfatase alcalina normal (30)	23 (76,6%)	7 (23,3%)
Colesterol total alterado (21)	15 (71,4%)	6 (28,5%)
Colesterol total normal (29)	21 (72,4%)	8 (27,5)
LDL alterado (27)	19 (70,3%)	8 (29,6%)
LDL normal (23)	17 (73,9%)	6 (26,0%)
HOMA alterado (25)	15 (60%)	10 (40%)
HOMA normal (4)	3 (75%)	1 (25%)
Síndrome metabólica ausente (12)	9 (75%)	3 (25%)
Síndrome metabólica presente (38)	27 (71,0%)	11 (28,9%)

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HA, hipertensão arterial; Pré HA, pré-hipertensão arterial.

Dos 14 participantes com esteatose hepática, 11 (78,6%) eram do gênero masculino e 3 (21,4%) do feminino. Para o gênero, houve diferença estatística em relação ao percentual de gordura hepática que foi preponderante no gênero masculino (p 0,04). Também houve diferença estatística quanto a gordura visceral para o gênero masculino (p 0,04), mostrado na tabela 8.

Tabela 8 - Mínimo, mediana e máximo da porcentagem de gordura subcutânea (mm²), gordura visceral (mm²) e gordura hepática (%) obtido pela RMN, distribuídos por gênero e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	Gênero (n)	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	Masculino (28)	18091,7	32971,5	625325	p 0,36
	Feminino (22)	3556,9	35242,9	64759,6	
Gordura visceral (mm ²)	Masculino (28)	809,4	4813,1	11644	p 0,04
	Feminino (22)	814,6	2902,6	46261	
Gordura hepática (%)	Masculino (28)	1,1	7,3	40,8	p 0,04
	Feminino (22)	0,9	3,6	71,6	

Utilizando-se o Z escore para IMC, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em obesos (Z escore entre 2 e 3) e super obesos (Z escore >3), representando 17 (34%) e 33 (66%), respectivamente. Houve diferença estatisticamente significativa no que se refere à quantidade de gordura visceral e subcutânea entre os dois grupos (p 0,03 e 0,04, respectivamente), mas não para os percentuais de gordura hepática, como mostrado na tabela 9.

Tabela 9 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando os pacientes com Z escore para IMC entre 2 e 3, e >3 e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	Z escore IMC (n)	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	entre 2 e 3 (17)	13524	29464,7	49443,9	p 0,04
	>3 (33)	3556,9	40001,2	625325	
Gordura visceral (mm ²)	entre 2 e 3 (17)	809,4	2856,3	46261	p 0,03
	>3 (33)	814,6	4700	11644	
Gordura hepática (%)	entre 2 e 3 (17)	1,1	5,4	71,6	p 0,51
	>3 (33)	0,9	4,2	40,8	

Z escore entre 2 e 3: obesos; Z escore >3: super obesos.

Mais da metade (60%) dos pacientes possuíam níveis de triglicerídeos alterados. Comparando-se os pacientes com triglicerídeos alterados e normais, foi observada diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao percentual de gordura hepática (p<0,01), como mostra a tabela 10. Calculando-se a razão de prevalência (RP), pacientes com triglicerídeos alterados tiveram 4 vezes a chance dos pacientes sem alteração de triglicerídeos de ter esteatose hepática, RP 4 (IC 95%: 1,01 – 15,99; valor-p 0,04).

Tabela 10 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando os pacientes com níveis de triglicerídeos alterados ou normais e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis.

	Triglicerídeo n (%)	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	Alterado 30 (60)	3556,9	33238,7	477720,2	p 0,99
	Normal 20 (40)	13524	34174,1	625325	
Gordura visceral (mm ²)	Alterado 30 (60)	1535,4	4416,2	46261	p 0,46
	Normal 20 (40)	809,4	4288,9	8439,6	
Gordura hepática (%)	Alterado 30 (60)	1,1	6,9	71,6	p <0,01
	Normal 20 (40)	0,9	2,9	15,5	

A acantose nigricans foi detectada em 29 (58%) pacientes, sendo 11 com esteatose hepática. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para o percentual de gordura hepática (p 0,03), como mostra a tabela 11.

Tabela 11 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando os pacientes com ou sem acantose nigricans e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	Acantose nigricans	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	Presente (29)	3556,9	37188,7	477720,2	p 0,31
	Ausente (21)	13524	29464,7	625325	
Gordura visceral (mm ²)	Presente (29)	1535,4	4389,6	46261	p 0,1
	Ausente (21)	809,4	2920,8	11644	
Gordura hepática (%)	Presente (29)	1,1	5,4	71,6	p 0,03
	Ausente (21)	0,9	3	31,5	

Na população de 50 pacientes de crianças/adolescentes obesos, 16% apresentaram transaminases alteradas. Alterações de TGO foram observadas em 6 (12,5%) pacientes, sendo em 5 (35,7%) do grupo com esteatose e em 1 (2,9%) daquele sem esteatose. A TGP esteve alterada em 8 (16%) pacientes, sendo em 5 (35,7%) do grupo com esteatose e em 3 (8,3%) sem esteatose.

Houve diferença estatisticamente significativa para fração de gordura hepática entre os pacientes com transaminases alteradas e normais, como mostram as tabela 12 e 13.

Calculando-se a razão de prevalência, pacientes com TGO alterado tiveram 3,89 vezes a chance dos pacientes com TGO normal de ter esteatose hepática, RP 3,89 (IC 95%: 1,97 - 7,68; valor-p <0,01) e pacientes com TGP alterado tiveram 2,91 vezes a chance dos pacientes com TGP normal de ter esteatose hepática, RP 2,91 (IC 95%: 1,31 - 6,42; valor-p <0,01).

Tabela 12 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando os pacientes com ou sem alteração de TGO e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	TGO	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	Alterado (6)	25069,9	28652,7	57132,5	p 0,82
	Normal (42)	3556,9	37941,8	625325	
Gordura visceral (mm ²)	Alterado (6)	1535,4	3564,1	11301	p 0,65
	Normal (42)	809,4	4423	46261	
Gordura hepática (%)	Alterado (6)	2,7	29,5	40,8	p < 0,01
	Normal (42)	0,9	4,1	71,6	

Tabela 13 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando os pacientes com ou sem alteração de TGP e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	TGP	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	Alterado (8)	25069,9	37670,5	57132,5	p 0,43
	Normal (42)	3556,9	33238,7	625325	
Gordura visceral (mm ²)	Alterado (8)	1535,4	3564,1	11301	p 0,65
	Normal (42)	809,4	4423	46261	
Gordura hepática (%)	Alterado (8)	2,7	296,8	40,8	p 0,01
	Normal (42)	0,9	43,9	71,6	

A relação TGO/TGP menor que 1 sugere a DHGNA e quando maior ou igual a 1, sugere fibrose intensa e cirrose. Em 18 (36%) pacientes a relação TGO/TGP foi <1, sendo 9 com esteatose hepática. Houve diferença estatisticamente significante para fração de gordura hepática entre os pacientes com a relação TGO/TGP <1 e ≥1, como mostram as tabela 14. Calculando-se o razão de prevalência, pacientes com a relação TGP/TGP <1 tiveram 3 vezes

a chance dos pacientes com relação TGO/TGP ≥ 1 de ter esteatose hepática, RP 3 (IC 95%: 1,19 - 7,56; valor-p 0,02).

Tabela 14 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando-se os pacientes com a relação TGO/TGP < 1 e ≥ 1 e análise estatística (Mann Whitney) da relação entre as variáveis comparadas.

	TGO/TGP (%)	Mínimo	Mediana	Máximo	Mann Whitney
Gordura subcutânea (mm ²)	< 1 (18)	23433,4	40561	625325	p 0,14
	≥ 1 (30)	3556,9	32971,45	477720,2	
Gordura visceral (mm ²)	< 1 (18)	2159,4	4393,2	11644	p 0,11
	≥ 1 (30)	809,4	3605,7	46261	
Gordura hepática (%)	< 1 (18)	1,1	12,15	71,6	p $< 0,01$
	≥ 1 (30)	0,9	3,75	18,4	

Relação TGO/TGP < 1 sugere a DHGNA e ≥ 1 sugere fibrose intensa e cirrose.

A frequência da pressão arterial (normal, pré-hipertensão e hipertensão) nos pacientes, assim como sua frequência na presença ou ausência de esteatose hepática estão descritos na tabela 15. À comparação entre os pacientes com pressão arterial sistólica e diastólica (normal, pré-hipertensão e hipertensão), foi observada diferença estatisticamente significativa somente para a quantidade de gordura subcutânea e pressão diastólica (p 0,04), tabelas 16 e 17.

Tabela 15 - Dados da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e diastólica (PAD) quanto a frequência e quanto a presença ou ausência de esteatose hepática (EH).

PA	n (%)	Presença EH	Ausência EH
PAS-normal	26 (52)	8	18
PAS-Pré-HA	14 (28)	4	10
PAS-HA	10 (20)	2	8
PAD-normal	28 (56)	10	18
PAD-Pré-HA	12 (24)	4	8
PAD-HA	10 (20)	0	10

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Normal (percentil ≤ 90); Pré HA, pré-hipertensão arterial (entre percentil 90 e 95) e HA; hipertensão arterial (\geq percentil 95).

Tabela 16 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando-se os pacientes com pressão arterial sistólica normal, pré-hipertensão e hipertensão e análise estatística (Kruskal-Wallis) da relação entre as variáveis comparadas.

	PAS	Mínimo	Mediana	Máximo	Kruskal-Wallis
Gordura subcutânea (mm ²)	normal (26)	3556,9	32669,9	625325,0	p 0,74
	Pré-HA (14)	20530,3	39348,1	57132,5	
	HA (10)	3556,9	32971,45	477720,2	
Gordura visceral (mm ²)	normal (26)	814,6	4416,2	46261,0	p 0,69
	Pré-HA (14)	1535,4	4218,8	11301,0	
	HA (10)	809,4	3633,4	10320,2	
Gordura hepática (%)	normal (26)	0,9	5,7	40,8	p 0,86
	Pré-HA (14)	1,2	3,7	28,3	
	HA (10)	1,1	5,9	71,6	

PAS, pressão arterial sistólica; Pré HA, pré-hipertensão arterial e HA, hipertensão arterial.

Tabela 17 - Mínimo, mediana e máximo da gordura subcutânea, gordura visceral e porcentagem de gordura hepática obtido pela RMN, considerando-se os pacientes com pressão arterial diastólica normal, pré-hipertensão e hipertensão e análise estatística (Kruskal-Wallis) da relação entre as variáveis comparadas.

	PAD	Mínimo	Mediana	Máximo	Kruskal-Wallis
Gordura subcutânea (mm ²)	normal (28)	13524,0	30297,0	53104,3	p 0,04
	Pré-HA (12)	3556,9	46228,1	625325,0	
	HA (10)	23433,4	44145,2	477720,2	
Gordura visceral (mm ²)	normal (28)	814,6	4058,9	46261,0	p 0,71
	Pré-HA (12)	809,4	4474,2	11301,0	
	HA (10)	2485,4	4652,1	10320,2	
Gordura hepática (%)	normal (28)	0,9	5,4	40,8	p 0,48
	Pré-HA (12)	1,2	5,1	71,6	
	HA (10)	1,1	3,3	8,8	

PAD, pressão arterial diastólica; Pré HA, pré-hipertensão arterial e HA, hipertensão arterial.

A fosfatase alcalina estava alterada em 20 (40%) pacientes, 7 deles tinham esteatose hepática. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para a gordura subcutânea entre os paciente com fosfatase normal e alterada (p 0,02).

Houve forte correlação entre a cintura abdominal e gordura subcutânea (coeficiente de Spearman 0,87), correlação moderada para a gordura visceral (coeficiente de Spearman 0,61) e baixa correlação para a porcentagem de gordura hepática (coeficiente de Spearman de 0,31). A média (\pm DP) da circunferência abdominal foi igual a 97,2 (\pm 15,4) nos pacientes com esteatose hepática e 97,4 (\pm 13,8) no grupo sem esteatose.

As quantidades de gordura visceral e subcutânea, apresentaram baixa correlação com a porcentagem de gordura hepática pelo coeficiente de correlação de Spearman; 0,3 e 0,36, respectivamente. Houve moderada correlação entre a gordura visceral e a subcutânea (coeficiente de Spearman 0,53).

Dos 14 (28%) pacientes com esteatose hepática, 8 (57,1%) tinham esteatose grave (% gordura hepática maior que 18) e 6 (42,9%) tinham esteatose não grave (% de gordura hepática entre 9 a 18 %). Houve correlação positiva para os dois grupos (esteatose grave e não grave) apenas quando comparado com TGO e TGP alterados (p 0,03 para as duas variáveis). Não houve correlação para as demais variáveis. As variáveis estudadas, cuja análise estatística tiveram significância com a fração de gordura hepática (gênero, acantose nigricans, triglicérides, TGO, TGP e relação TGO/TGP), são apresentadas nos gráficos abaixo de 1 a 6.

Gráfico 1 - Relação entre gênero e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

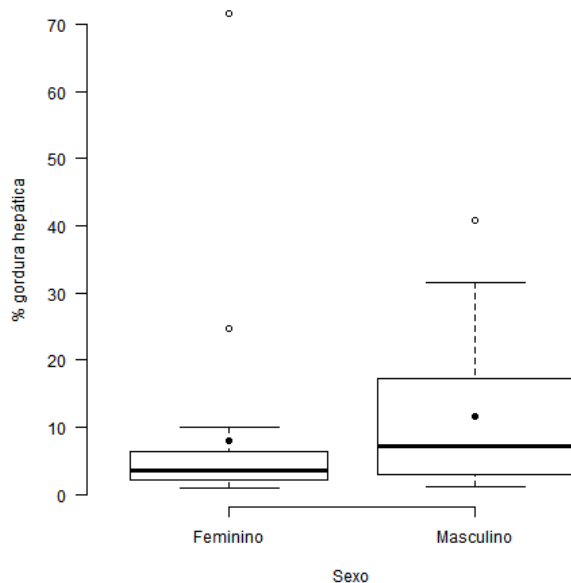


Gráfico 2 - Relação entre acantose nigricans e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

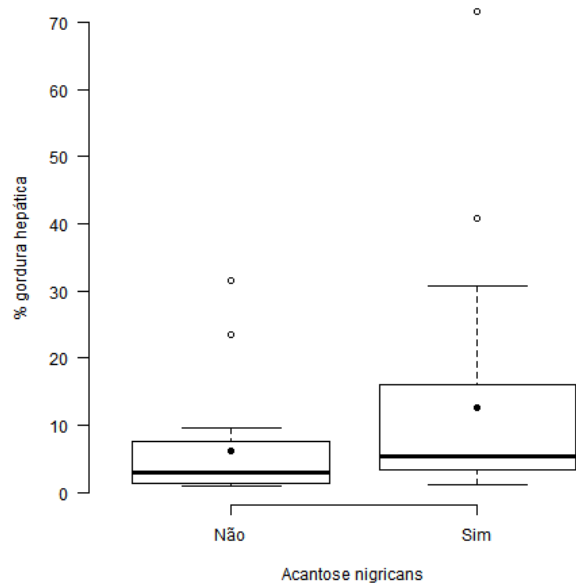


Gráfico 3 - Relação entre triglicérides e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

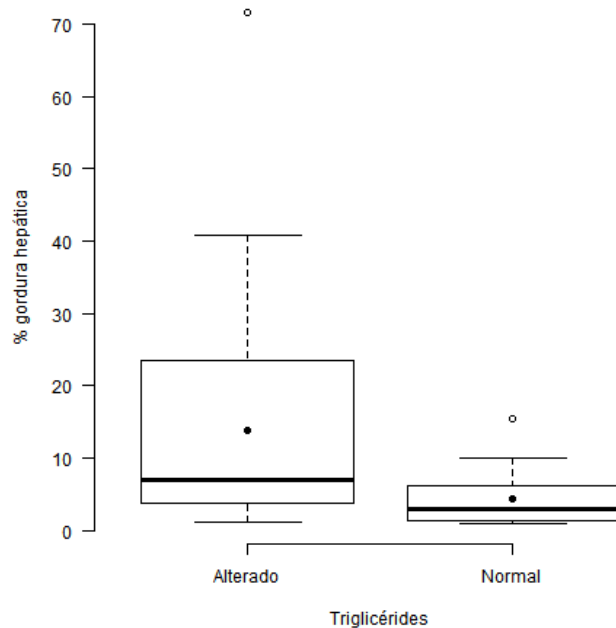


Gráfico 4 - Relação entre TGO (transaminase glutâmico oxalacética) e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

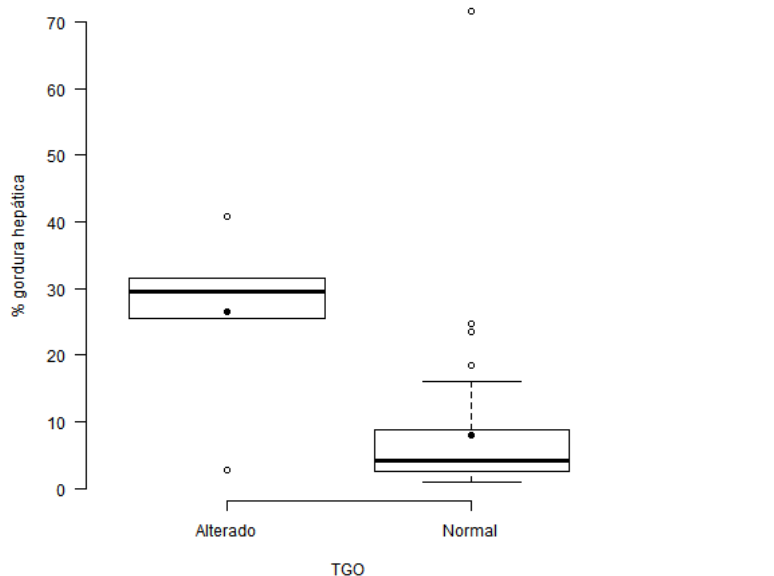


Gráfico 5 - Relação entre TGP (transaminase glutâmico pirúvica) e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e.

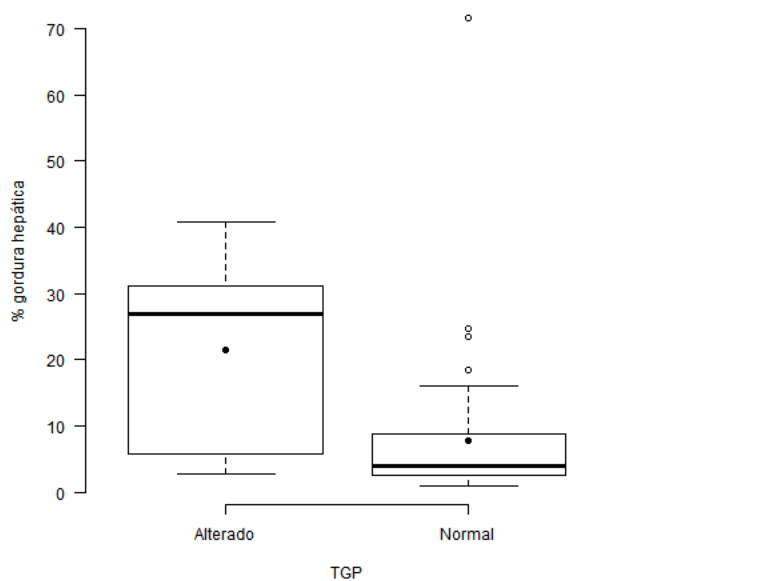
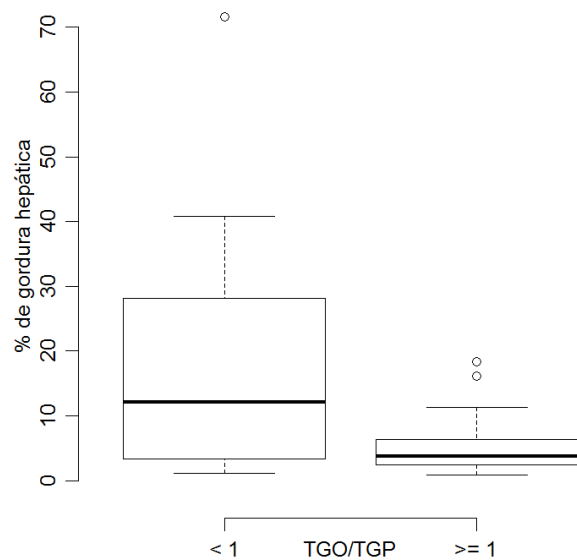


Gráfico 6 - Relação entre relação TGO/TGP e porcentagem de gordura hepática obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.



As variáveis estudadas cuja análise estatística tiveram significância com a gordura visceral (gênero, Z escore para IMC e circunferência abdominal), são apresentadas nos gráficos abaixo de 7 a 9.

Gráfico 7 - Relação entre gênero e porcentagem de gordura visceral obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

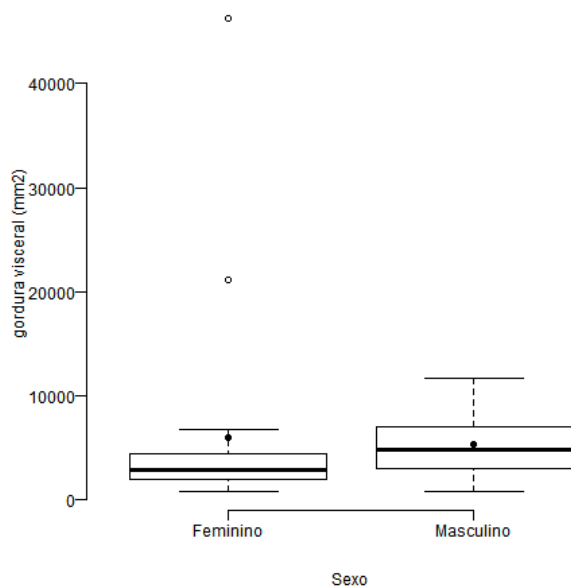


Gráfico 8 - Relação entre Z score para IMC e porcentagem de gordura visceral obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

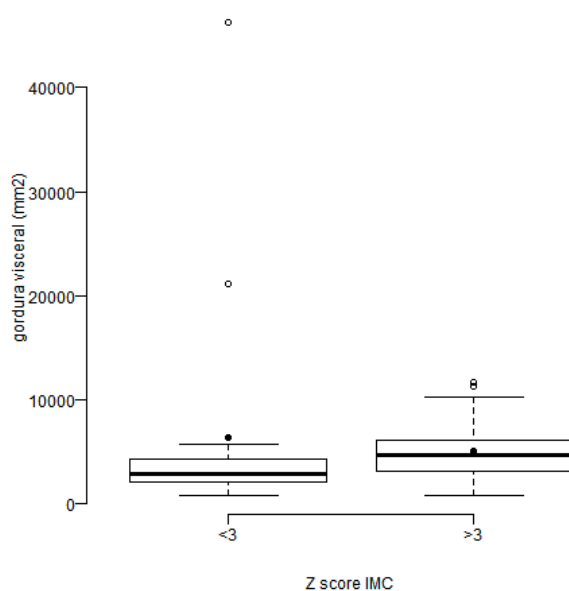
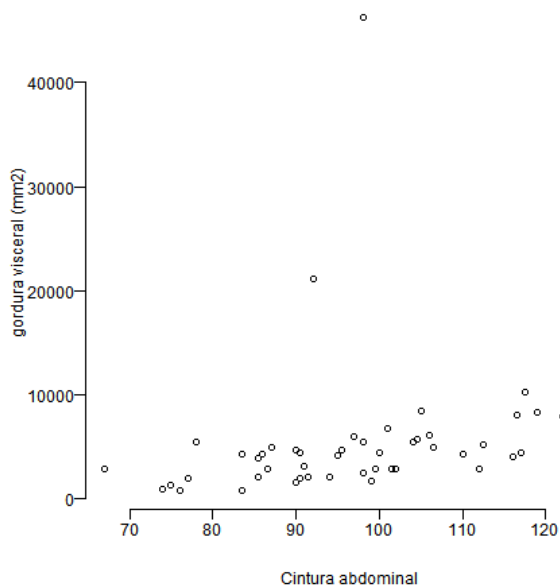


Gráfico 9 - Relação entre cintura abdominal e porcentagem de gordura visceral obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, sugerindo moderada correlação entre elas (correlação de Spearman 0,61).



As variáveis estudadas, cuja análise estatística tiveram significância com a gordura subcutânea (Z score para IMC, pressão arterial diastólica, fosfatase alcalina e circunferência abdominal), são apresentadas nos gráficos abaixo de 10 a 13.

Gráfico 10 - Relação entre Z escore para IMC e porcentagem de gordura subcutânea obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

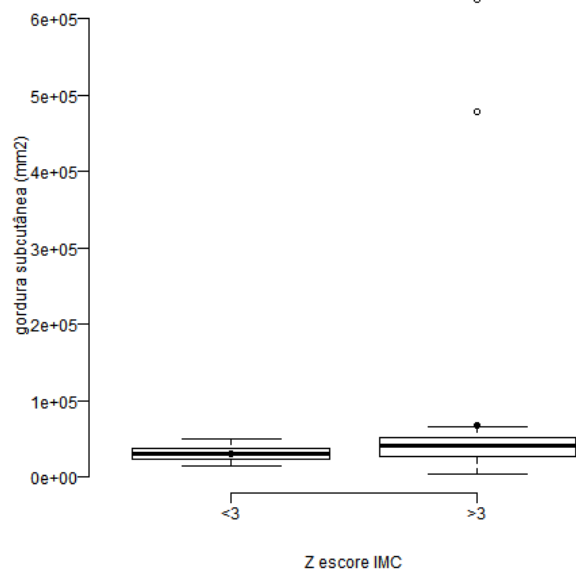


Gráfico 11 - Relação entre PAD (pressão arterial diastólica) e porcentagem de gordura subcutânea obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

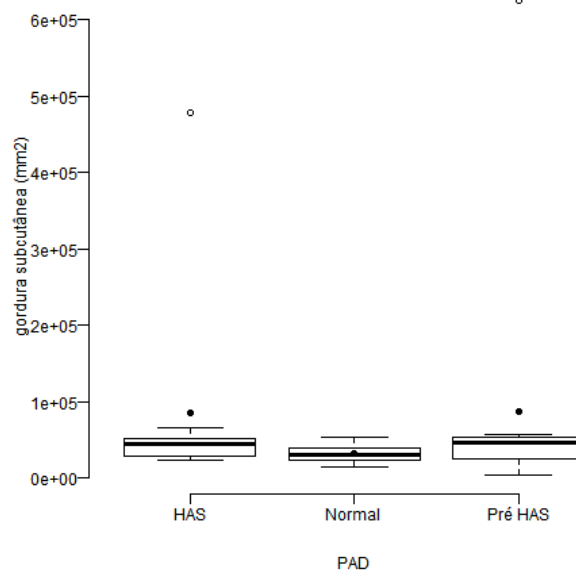


Gráfico 12 - Relação entre fosfatase alcalina e porcentagem de gordura subcutânea obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

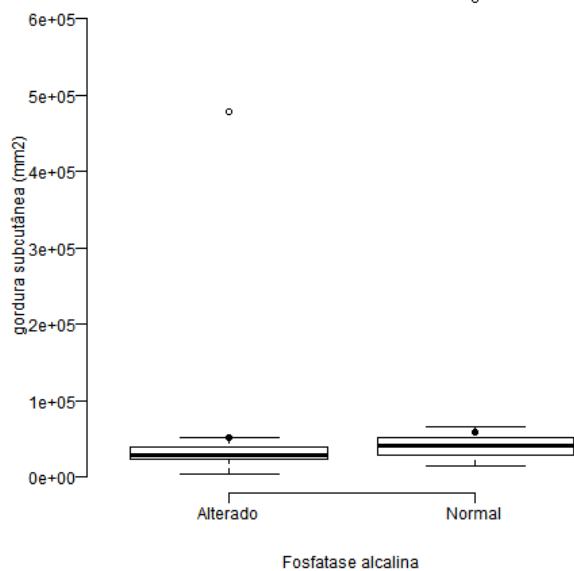
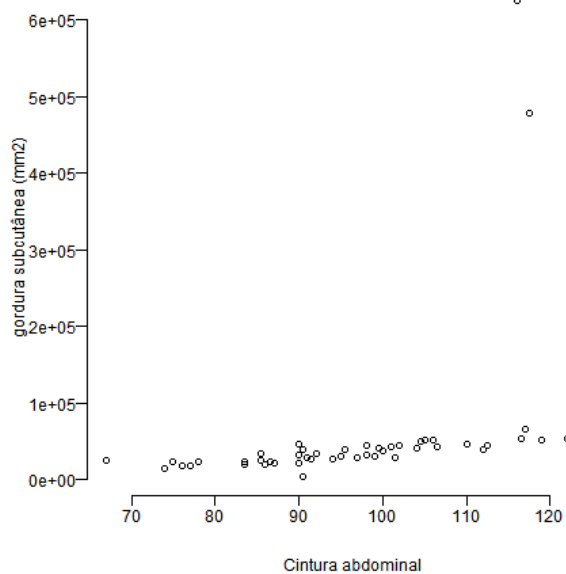
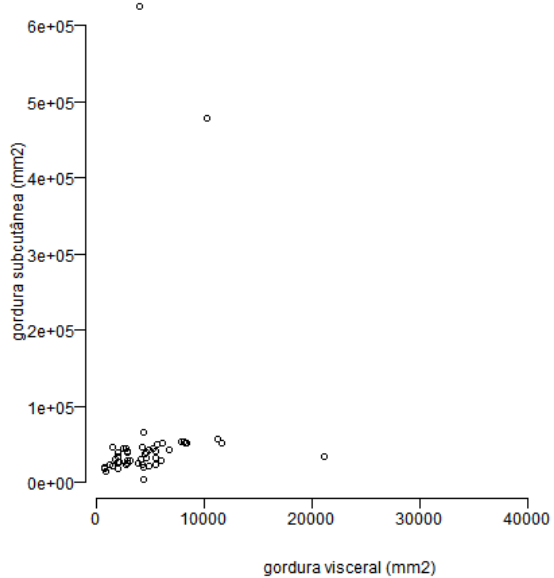


Gráfico 13 - Relação entre cintura abdominal e porcentagem de gordura subcutânea obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, sugerindo correlação entre elas (coeficiente de Spearman 0,87).



A análise estatística entre gordura subcutânea e visceral é apresentada no gráfico 14.

Gráfico 14 - Relação entre porcentagem de gordura subcutânea e visceral obtida por RNM de 50 pacientes seguidos no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, evidenciando moderada correlação entre elas (coeficiente de Spearman 0,53).



5. Discussão

A presente população de estudo constou de 50 crianças/adolescentes, de um centro de referência em obesidade infantil, consideradas obesas ou super obesas, cuja média e mediana de Z escore para índice de massa corpórea foi de 3,8 e 3,4, respectivamente. Nesta casuística, a ressonância nuclear magnética (RNM) detectou esteatose hepática em 14 (28%) participantes, sendo 8 com esteatose grave (depósito de gordura hepática >18%) e 6 não grave (depósito de gordura hepática entre 9 e 18%). Essa frequência foi menor do que a encontrada na literatura mundial quando utilizado a RNM, que tem variado de 31,8 a 40%, segundo Padilha et al. (2010). Estas distintas prevalências podem ser devidas a diferença de regiões, de etnia e de faixa etária. Nossa população de estudo constou de crianças com grande miscigenação racial, constituída um pouco mais da metade de brancos e o restante de negros e mulatos, nenhum de origem asiática. Este fato pode explicar em parte nossa menor prevalência, visto que a literatura refere que a proporção de DHGNA é menor nas crianças de raça negra e maior nas de origem hispânicas (SCHWIMMER et al., 2006). As mais altas prevalência tem sido encontradas na Ásia (ANDERSON et al., 2015).

Dos 50 participantes, 28 eram do sexo masculino e desses, 11 apresentaram esteatose hepática pela RNM, sendo a razão entre o gênero de 3,6:1. Esta razão foi superior à encontrada na literatura. Assim, no Brasil, Souza et al em 2008, avaliando 67 crianças com sobrepeso/obesidade, não observaram diferença entre doença hepática gordurosa não alcoólica avaliada por ultrassom e gênero, entretanto Duarte et al em 2011, encontraram uma proporção de 2,7:1, a favor dos meninos. Schwimmer et al. (2005) observaram que meninos tiveram prevalência de DHGNA na razão de 2:1, quando comparados às meninas. Tal fato também foi encontrado na população adulta (1,5:1) e uma provável explicação para isso é a maior propensão dos homens de acumular o excesso de gordura corporal no compartimento intra-abdominal e a influência dos hormônios sexuais. No presente estudo, encontramos diferença estatística significativa para gênero masculino quando comparado com o percentual de gordura hepática (p 0,04) e com a gordura visceral (p 0,04).

Quanto à idade, o presente grupo foi constituído por 22 crianças e 28 adolescentes. Entre as crianças, 15 (68,2%) não apresentaram esteatose hepática, enquanto 7 (31,8%) o apresentavam, sendo que 5 destes eram de esteatose grave. Nos adolescentes, 21 (75%) não apresentavam esteatose e 7 (25%) sim, sendo 4 representados por esteatose grave. Estes

achados foram diferentes dos encontrados por Duarte et al. (2011), que estudando 77 crianças/adolescentes obesos, observaram que no grupo de crianças menores de 10 anos, foi detectado apenas a esteatose leve, e a forma moderada foi constatada somente entre os adolescentes.

Não encontramos diferença na média de circunferência abdominal dos obesos portadores de esteatose hepática em relação aos pacientes com ausência de esteatose. Estes achados são discordantes dos de Duarte et al. (2011), que avaliaram pacientes com idade entre 2 anos e 13 anos e 11 meses, e encontraram diferença significativa em relação a este dado.

Nosso estudo mostrou que 30 (60%) dos participantes tinham triglicérides alterado, sendo 12 com esteatose hepática. O HDL estava alterado em 35 (70%) participantes, sendo 8 com esteatose hepática. O colesterol total estava alterado em 21 (42%) dos participantes, sendo 6 com esteatose hepática e o LDL em 27 (54%), sendo 8 com esteatose. Para o perfil lipídico, houve significância estatística apenas entre o triglicérides e a fração de gordura hepática ($p < 0,01$). Calculando-se o razão de prevalência, pacientes com triglicérides alterados tiveram 4 vezes a chance dos pacientes sem alteração de triglicérides de ter esteatose hepática, RP 4 (IC 95%: 1,01 – 15,99; p 0,04). Segundo Schwimmer et al. (2008), crianças com esteatose hepática comprovadas por biópsia, apresentaram níveis significativamente altos de triglicérides, colesterol total, LDL, insulina, glicose e pressão arterial. Outros autores demonstraram correlação de aumento de triglicérides e diminuição de HDL em pacientes com esteatose hepática (PARK et al., 2008; TOLEDO et al., 2006; NOBILI et al., 2010).

A esteatose hepática associada ao aumento do nível sérico da alanina aminotransferase é marcador utilizado para diagnóstico presuntivo de esteato-hepatite, na ausência de avaliação histopatológica (DUARTE et al, 2011). No presente estudo, detectamos níveis aumentados de transaminases em 16% da população estudada (12% para TGO e 16% para TGP). As proporções de transaminases alteradas variam bastante na literatura, assim, no Brasil, Souza et al (2008), estudando crianças com sobrepeso e obesas, detectaram somente 3% de anormalidade nos níveis de TGP. Estudo populacional americano (STRAUSS; BARLOW; DIETZ, 2000) com adolescentes obesos e publicações envolvendo crianças seguidas em centros de referência para tratamento da obesidade na Itália (FRANZESE, 1997) e na China (CHAN, 2004) encontraram aumento de TGP em 9,5%, 25% e 24% dos indivíduos avaliados, respectivamente.

Observamos que pacientes obesos com esteatose hepática apresentaram mais alteração de transaminases quando comparados àqueles sem esteatose, assim, 5 indivíduos (35,7%) com esteatose tinham TGO alterada, a mesma porcentagem foi encontrada para TGP, enquanto

nos indivíduos sem esteatose estas porcentagens caíram para 2,9 e 8,3%, respectivamente. Nossos achados mostram proporções superiores ao de Duarte et al. (2011) que detectaram alterações de aminotransferases em 9,1% (3/33) do grupo com esteatose hepática e em 4,9% (2/41) daquele sem esteatose.

Encontramos diferença significativa nos níveis de transaminases quando comparados ao percentual de gordura hepática ($p < 0,01$ e $p < 0,01$ para TGO e TGP, respectivamente). As crianças com esteatose hepática tiveram uma razão de prevalência (RP) de 3,89 (IC 95%: 1,97 - 7,68; $p < 0,01$) para TGO alterada comparadas com aquelas sem esteatose hepática, enquanto que para TGP alterada a RP foi de 2,91 (IC 95%: 1,31 - 6,42; $p < 0,01$). Dos 5 pacientes com esteatose hepática que tiveram as transaminases alteradas, a esteatose foi classificada como grave (fração de gordura hepática $> 18\%$) e houve correlação positiva para os grupos com esteatose grave e não grave quando comparados apenas com alteração de TGO ($p < 0,03$) e TGP ($p < 0,03$). Tal fato também é evidenciado em outros estudos. De acordo com Pacifico et al. (2007), a concentração das transaminases tem correlação positiva com o aumento da fração de gordura hepática, assim como a insulina e a resistência insulínica. Franzese et al. (1997) e FISHBEIN et al. (2003), mostraram que o aumento das transaminases foi significativamente maior em pacientes com aumento severo de gordura hepática. A literatura mostra que as alterações de TGP já estariam relacionadas com algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da doença hepática gordurosa não alcoólica (SOUZA et al., 2008).

Estudo conduzido por Fishbein et al. (2003), com crianças obesas, mostrou que as alterações da TGP só apareciam quando a infiltração gordurosa do fígado, vista por ressonância nuclear magnética, atingia proporção maior do que 18,5% do parênquima. Os dados da presente pesquisa, não confirma os achados acima, assim, detectamos 8 pacientes com porcentagem de gordura hepática maior que 18,5%, sendo que 5 (62,5%) apresentavam alteração de transaminases e 3 (37,5%) não. Em contrapartida, em 3 pacientes sem esteatose hepática (porcentagem de gordura 2,7; 3,3 e 8,2%) as transaminases estavam alteradas. A relação TGO/TGP, que quando menor que 1 sugere DHGNA (ALKHOURI; MCCULLOUGH, 2012; ZAMIN et al., 2002), esteve alterada em 18 (36%) pacientes, sendo que apenas 1 tinha esteatose hepática; porém, houve correlação positiva com a fração de gordura hepática ($p < 0,01$), sendo a razão de prevalência de 3 (IC 95%: 1,19 - 7,56; valor- $p < 0,02$).

No presente trabalho, a síndrome metabólica foi detectada em 38 (76%) pacientes, sendo que destes, somente 11 (28,9%) apresentavam esteatose hepática. Não houve correlação estatística entre a síndrome metabólica e as gorduras hepática, visceral e subcutânea. DUARTE et al.

(2011), comparativamente, diagnosticaram a síndrome metabólica em menos pacientes, 27,3% (21/77), entretanto, detectaram por ultrassonografia, proporção maior de esteatose hepática, 47,6% (10/21), sendo 60% leve e 40% moderada.

Entretanto, a literatura mostra que a síndrome metabólica, condição altamente aterogênica, está relacionada com a presença da DHGNA em adultos (PACIFICO et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2013). Um estudo de caso-controle comparando 150 crianças com sobrepeso que tiveram biópsia hepática positiva para esteatose hepática com igual número de crianças sem esteatose, mostrou que após ajustar para idade, sexo, raça, etnia e hiperinsulinemia, crianças com síndrome metabólica tiveram um OR (odds ratio) de 5,0 (95% CI, 2,6-9,7) para esteatose hepática comparadas com crianças sem a síndrome metabólica (SPRINGER et al., 2010).

A acantose nigricans esteve presente em 29 (58%) dos participantes, sendo 11 com esteatose hepática. Esta proporção foi intermediária a referida na literatura por Schwimmer et al. (2003), de 49% das 43 crianças submetidas à biópsia hepática para diagnóstico de DHGNA e por Duarte et al. (2011), que identificaram acantose nigricans em 81,8% dos pacientes (27/33). Portanto este achado é um sinal importante que o pediatra deve valorizar, pois pode refletir hiperinsulinemia, e indiretamente esteatose hepática. Na presente pesquisa, encontramos diferença estatisticamente significativa entre o percentual de gordura hepática e a acantose nigricans ($p < 0,03$), mas não para gordura visceral e subcutânea.

Para avaliar o grau de resistência insulínica foi calculado o HOMA, que estava alterado em 25 (86,2%) dos 29 pacientes em que foi possível esse cálculo, e 10 (40%) deles apresentaram esteatose hepática. A literatura mundial mostra relação entre DHGNA e resistência insulínica (NASCIMENTO et al., 2013; SCHWIMMER et al., 2003). Também tem sido proposto que a gordura visceral pode ser o maior contribuinte para a esteatose hepática nos estados de resistência à insulina (PARK et al., 2008). Nosso estudo, quanto à análise comparativa entre HOMA e percentual de gordura hepática, gordura visceral e subcutânea, não evidenciou correlação entre elas. E também houve baixa correlação entre a porcentagem de gordura hepática e as gorduras visceral e subcutânea. Fishbein et al., (2006), empregando a RNM, avaliaram a gordura hepática e a distribuição de tecido adiposo (gordura visceral e gordura subcutânea) em 39 crianças, observaram correlação entre a fração de gordura hepática e gordura visceral ($r < 0,37$, $p < 0,05$), mas não com a gordura subcutânea.

Todos os pacientes tinham cintura abdominal alterada e eram obesos. De acordo com o Z escore para IMC, dividimos nossa população de estudo em dois grupos, obesos e super obesos. Dos 17 participantes obesos, 4 (23,5%) tinham esteatose hepática, sendo 1 esteatose

grave. Dos 33 super obesos, 10 (30,3%) tiveram esteatose grave. Entre os dois grupos (obeso e super obeso), não houve diferença estatisticamente significativa para a fração de gordura hepática, apenas para a gordura visceral e subcutânea. Quanto à cintura abdominal, houve correlação positiva para gordura subcutânea, moderada para a gordura visceral e nenhuma para a porcentagem de gordura hepática.

Awai et al. (2014) realizaram revisão sistemática para avaliar as evidências e recomendações para os métodos de imagem para esteatose hepática na criança, e incluíram 9 estudos, 5 utilizando o ultrassom (US) e 4 a RNM. Analisaram 2 estudos que comparavam os achados do US com a RNM e observaram que das crianças interpretadas como tendo gordura hepática positiva pelo US, cerca da metade (48-56%) foram confirmadas pela ressonância nuclear magnética. O coeficiente de correlação de Pearson entre o escore de esteatose por ultrassom e fração de gordura hepática por RM foi moderada (r 0,68). Outro estudo avaliou a acurácia da RNM para determinar a fração de gordura hepática comparada com a histologia e observou que os achados da ressonância se correlacionaram fortemente (r 0,88) com o grau histológico de esteatose entre as crianças com DHGNA. Awai et al. (2014) concluíram que as evidências disponíveis para a utilização da RNM por imagem foram promissoras, mas que os dados eram ainda insuficientes para recomendar sua utilização em crianças para avaliar a esteatose hepática.

Um exame que tem ganhado grande destaque na literatura nos últimos anos é a RNM por espectroscopia (MRS), que apesar de ter grande acurácia, é um exame demorado e de difícil execução, por este motivo, no presente estudo elegemos a RM por imagem, pois tem risco mínimo, é não invasiva, mais rápida e mais fácil de realizar do que a MRS. Os resultados da RNM são mais precisos do que o ultrassom, não utiliza radiação ionizante, e fornece cobertura espacial de todo o fígado. Apesar da literatura referir que os exames de RNM em crianças pode ser um desafio por causa da apnéia, limitando a capacidade ou tolerância deste exame, podendo resultar em artefato de movimento e/ou exigindo modificação nos parâmetros da RNM para reduzir o tempo de apnéia (ACHMAD et al., 2015), não encontramos no presente trabalho tal dificuldade. Verificamos que ressonância nuclear magnética por imagem é um exame factível de ser executado em crianças e adolescentes, podendo representar uma ferramenta diagnóstica eficaz e não invasiva de esteatose hepática nesta faixa etária. Entretanto, mais estudos devem ser feitos de modo longitudinal e com maior amostragem, para melhor analisar a correlação entre esteatose hepática e seu fatores de risco, assim como suas consequências.

6. Conclusão

Os resultados obtidos permitiram concluir que a frequência de esteatose hepática, utilizando a RNM como ferramenta diagnóstica, foi igual a 28%, sendo inferior à encontrada na literatura. Dos parâmetros estudados, os melhores preditores de esteatose hepática foram triglicérides, TGO, TGP, relação TGO/TGP, gênero masculino, acantose nigricans e Z score para IMC elevado (maior que 3). Chamamos a atenção para a maior valorização desses parâmetros de exame físico e laboratoriais durante a avaliação de pacientes obesos, que podem auxiliar na identificação de esteatose hepática, permitindo assim um diagnóstico precoce, instituição de medidas terapêuticas adequadas, no intuito de evitar complicações mais grave e irreversíveis como cirrose e até o hepatocarcinoma .

7. Referências

- ALISI, A.; LOCATELLI, M.; NOBILI, V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care*, v. 13, n. 4, p. 397-402, jul. 2010.
- ALKHOURI, N.; MCCULLOUGH, A. J. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterology Hepatology*, New York, v. 8, n. 10, p. 661-8, out. 2012.
- ANDERSON, E. D. et al. Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Nutr*. 2015 May;145(5):983-9.
- ACHMAD, E. et al. Feasibility of and agreement between MR imaging and spectroscopic estimation of hepatic proton density fat fraction in children with known or suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(8):3084-90.
- BUFF, C. D. G. et al. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 25, p. 221-226, 2007.
- CHAN, D. F. et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257-63.
- COOK, S. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine Journal*, v. 157, n. 8, p. 821-7, ago. 2003.
- CORTEZ-PINTO, H.; CAMILO, M. E. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, v. 18, n. 6, p. 1089-104, dez. 2004.
- COX, D. R.; SNELL, E. J. *Analysis of binary data*. London; New York: Chapman and Hall, 1989. ISBN: 9780412306204.
- NASCIMENTO, J. H. et al. MRI-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease is correlated to insulin resistance in adolescents. *Academic Radiology*, v. 20, n. 11, p. 1436-42, nov. 2013.
- DUARTE, M. A. S. D. M.; SILVA, G. A. P. D. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *Jornal de Pediatria*, v. 87, p. 150-156, 2011.
- DUARTE, M. A. S. D. M.; SILVA, G. A. P. D. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 10, p. 171-181, 2010.
- FELDSTEIN, A. E. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20-Years. *Gut*, v. 58, n. 11, p. 1538-44, nov. 2009.

FERNANDEZ, J. R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, v. 145, n. 4, p. 439-44, Oct 2004.

FISHBEIN, M. H.; CASTRO, F.; CHERUKU, S.; et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 39, n. 7, p. 619-25, ago. 2005.

FISHBEIN, M. H.; GARDENER, K. G.; POTTER, C. J.; et al. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 15, n. 3, p. 287-93, 1997.

FISHBEIN, M. H.; MINER, M.; MOGREN, C.; CHALEKSON, J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 36, n. 1, p. 54-61, jan. 2003.

FISHBEIN, M. H.; MOGREN, C.; GLEASONI, T.; STEVENS, W. R. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 42, n. 1, p. 83-8, jan. 2006.

FRANZESE, A. et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 42, n. 7, p. 1428-32, jul. 1997.

KATZ, A. S.; GOFF, D. C.; FELDMAN, S. R. Acanthosis nigricans in obese patients: Presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatology Online Journal*, v. 6, n. 1, p. 1, set. 2000.

KUCZMARSKI, R. J. et al. CDC growth charts: United States. *Advance Data*, n. 314, p. 1-27, 8 jun. 2000.

LEE, C. K.; JONAS, M. M. Pediatric hepatobiliary disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 23, n. 3, p. 306-9, maio 2007.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988. ISBN: 9780873221214.

MCCARTHY, H. D.; JARRETT, K. V.; CRAWLEY, H. F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 55, n. 10, p. 902-7, out. 2001.

PACIFICO, L.; CELESTRE, M.; ANANIA, C.; et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatrica*, v. 96, n. 4, p. 542-7, abr. 2007.

PACIFICO, L.; NOBILI, V.; ANANIA, C.; et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol*, v. 17, n. 26, p. 3082-91, 14 jul. 2011.

PADILHA, P. D. C. et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 28, p. 387-393, 2010.

PAGANO, M. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.

PARK, B. J. et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 23, n. 6, p. 900-7, jun. 2008.

QUETELET, L. A. J. *A treatise on man and the development of his faculties*. *Obesity Research*, v. 2, n. 1, p. 72-85, jan. 1994.

RADETTI, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatrica*, v. 95, n. 7, p. 833-7, jul. 2006.

SCHEAFFER, R. L.; MENDENHALL, W.; OTT, L. *Elementary Survey Sampling*. Belmont: Thomson Brooks/Cole: 2005. ISBN: 9780534418052.

SCHWIMMER, J. B.; PARDEE, P. E.; LAVINE, J. E.; BLUMKIN, A. K.; COOK, S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*, v. 118, n. 3, p. 277-83, 15 jul. 2008,

SCHWIMMER, J. B.; MCGREAL, N.; DEUTSCH, R.; FINEGOLD, M. J.; LAVINE, J. E. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):e561-5.

SCHWIMMER, J. B.; MIDDLETON, M. S.; BEHLING, C.; NEWTON, K. P. et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 61, n. 6, p. 1887-95, jun. 2015.

SCHWIMMER, J. B.; DEUTSCH, R.; RAUCH, J. B.; BEHLING, C.; et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatrics*, v. 143, n. 4, p. 500-5, out. 2003.

SCHWIMMER, J. B.; DEUTSCH, R.; KAHEN, T.; LAVINE, J. E. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, v. 118, n. 4, p. 1388-93, out. 2006.

SHEN, W. et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity Research*, v. 11, n. 1, p. 5-16, jan. 2003.

SILVA, M. A. M. D. et al. Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, p. 491-495, 2007.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. *V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, n. 4, p. 1-36, out. 2013.

SODER, R. B.; BALDISSEROTTO, M. Esteatose hepática na obesidade infantil: investigação por imagem. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 19, n. 4, p.202-208, out. 2009.

SOUZA, F. I. S. et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 26, p. 136-141, 2008.

SPRINGER, F. et al. Quantitative assessment of intrahepatic lipids using fat-selective imaging with spectral-spatial excitation and in-/opposed-phase gradient echo imaging techniques within a study population of extremely obese patients: feasibility on a short, wide-bore MR scanner. *Investigative Radiology*, v. 45, n. 8, p. 484-490, 2010.

STRAUS, R. S.; BARLOW, S. E.; DIETZ, W. H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2000;136:727-33.

SZILAGYI, P. G. Avaliação Pediátrica - Da Lactância à Adolescência. In: SZILAGYI, Peter G.; BICKLEY, Lynn S. *Bates Propedêutica Médica*. 8. ed. Guanabara Koogan, 2005. Cap. 18.

The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, v. 114, n. 2 Suppl 4th Report, p. 555-76, ago. 2004.

The SAS/STAT system for Windows. Release 9.2. SAS Inst., Cary, NC. 2014.

The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-94, v. 11, n. 10.

TRESACO, B. et al. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 61, n. 2, p. 381-8, jun. 2005.

WATERLOW, J. C. Protein-energy malnutrition: the nature and extent of the problem. *Clinical Nutrition*, v. 16 Suppl 1, p. 3-9, mar. 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age : methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. vii, 312 p.

ZAMIN JR., Idilio et al . A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteatohepatite não-alcoólica. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 39, n. 1, p. 22-26, mar. 2002 .

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido apresentado aos pais/responsáveis pelos crianças e adolescentes.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: “Avaliação da esteato-hepatite através da ressonância nuclear magnética em crianças e adolescentes com obesidade”

Pesquisadores responsáveis:

Regina Sawamura, CRM 48692

Maria Inez Machado Fernandes, CRM 26967

Patrícia Oliveira Benetolo, CRM 132190

Gostaríamos de solicitar a sua autorização para que seu filho (a) participe do projeto de pesquisa acima mencionado. A participação é voluntária. O senhor é livre para decidir se deseja ou não participar da pesquisa. A recusa em participar do estudo não prejudicará, em nada, o acompanhamento que o seu filho (a) já recebe neste hospital. Se a Sra. (Sr.) concordar em participar e após desejar desistir do estudo, isto poderá ser feito em qualquer momento.

O que se quer estudar e porque fazer este estudo?

Esta pesquisa quer saber se as crianças e adolescentes obesas apresentam acúmulo de gordura no fígado. Para isto será utilizado um dos métodos mais sensíveis para detectar gordura e cicatrizes no fígado, que é a ressonância magnética. Sabe-se que esta gordura pode causar lesão no fígado e até evoluir para cirrose.

O que é preciso fazer para participar do estudo?

Responder um formulário com perguntas relacionadas à obesidade, dirigidas ao paciente ou responsável. As perguntas do formulário serão feitas de maneira clara, humana, de maneira que não haja constrangimento para respostas.

Será realizado o exame físico de rotina.

Será colhido sangue, da veia do braço, de uma única vez. Esse sangue será utilizado para dosagem de vários exames laboratoriais de rotina (bioquímicos e hormonais) que podem ajudar no diagnóstico de lesão do fígado, os relacionados com a obesidade.

Será realizada a ressonância magnética para verificar a presença de gordura no fígado e nos órgãos do abdome.

Como é feito o exame de ressonância magnética?

A criança ou adolescente deve se deitar sobre uma mesa estreita que desliza para dentro de um tubo semelhante a um túnel. Será criado um campo magnético ao seu redor, em seguida, serão emitidas ondas de rádio sobre os tecidos em questão. Geralmente serão necessárias algumas tomadas de imagens, cada uma levando de 2 a 15 minutos. O processo é indolor. Não se sente o campo magnético nem as ondas de rádio. O principal desconforto é a sensação claustrofóbica que algumas pessoas têm ao ficar dentro do túnel. O som alto que o aparelho emite pode incomodar um pouco. O exame deve ser feito com a criança parada, sem se mexer, portanto em alguns casos pode ser necessário o uso pela boca de um remédio para dormir durante o exame, o hidrato de cloral.

O meu filho pode sofrer alguma lesão com este estudo?

Não, o desconforto que poderá ocorrer é na coleta de sangue que será feita por pessoal treinado para evitar problemas durante a coleta.

A ressonância magnética é um exame rápido, seguro e não emite radiação ionizante (raios X). O hidrato de cloral, utilizado para a criança dormir, é uma medicação segura e raramente dá problemas de respiração.

O estudo trará algum custo para a minha família e quem saberá dos resultados?

Não haverá nenhum custo para a participação do seu filho (a) nesta pesquisa. Garantimos que será guardado segredo de sua identidade. Todas as informações colhidas e resultados de exame serão mantidas em segredo e só serão utilizadas para divulgar os resultados deste projeto sem citar os nomes dos participantes.

Consentimento do responsável pela criança:

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

Nome do responsável (letra de forma): _____

Parentesco do responsável: _____

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do voluntário responsável pelo paciente

Eu expliquei o propósito deste estudo ao voluntário e estou certa de que ela (e) entendeu os motivos, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do pesquisador

Problemas ou perguntas

Se a Sra. (Sr.) tiver alguma pergunta sobre o estudo ou no caso de qualquer problema relacionado a pesquisa entre em contato com a Dra. Regina Sawamura no telefone (16) 36022672 ou (16) 81486991, Dra. Patrícia Oliveira Benetolo (16)81170114.

ANEXO B - Ficha de avaliação clínica aplicada na entrevista com os pais das crianças e adolescentes com obesidade.

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome: _____

Registro: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade em anos e meses: _____

Sexo: 1 Feminino () - 2 Masculino ()

Filiação: Mãe: _____ Idade: _____

Pai: _____ Idade: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Consanguinidade: _____

Etnia: _____

Obesidade:

Pai obeso: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Mãe obesa: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Outros familiares: _____

7. Hipertensão arterial:

Pai hipertenso: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Mãe hipertensa: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Outros familiares: _____

8. Triglicerídeos:

Pai c/nível aumentado: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Mãe c/nível aumentado: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Outros familiares: _____

9. Colesterol:

Pai c/nível aumentado: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Mãe c/nível aumentado: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Outros familiares: _____

10. Diabetes:

Pai com diabetes: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Mãe com diabetes: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Outros familiares: _____

11. Antecedentes familiares de:

AVC: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Infarte:: 1 sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Cirurgia para redução do estômago: 1 sim ()-2 não ()-3 não informado ()

Doença hepática: sim () - 2 não () - 3 não informado ()

Quem: _____

12. A mãe se considera obesa?

1 sim () - 2 não () - 3 não sabe ()

13. Quais as complicações que a mãe/pai conhece da obesidade?

III- PERGUNTAS SOBRE ANTECEDENTES PESSOAIS (dirigida ao paciente/responsável)

14. Quando começou a engordar: _____ ou () não sabe

15. Na sua opinião você se acha:

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

16. Quais as complicações que a criança conhece da obesidade?

17. Atualmente está fazendo alguma dieta?

1 sim () - 2 não () - 3 não sabe informar()

18. Pratica algum esporte ou atividade física?

1 sim () - 2 não () Qual? _____

Quantas vezes por semana _____

19. É vacinado para hepatite B?

1 sim () - 2 não () - 3 não sabe informar() *Verificar cartão vacinal

20. Atualmente está usando algum tipo de medicação?

1 sim () - 2 não ()

Qual? _____ Porque? _____

21. Consome bebida alcoólica?

1 sim () - 2 não ()

Quantidade? _____ Frequência _____

22. Tem alguma queixa:

Fadiga (cansaço no corpo): 1 sim () - 2 não ()

Dor abdominal: 1 sim () - 2 não ()

Mancha escura nas dobras (pescoço, cotovelo): 1 sim () - 2 não ()

Icterícia: 1 sim () - 2 não ()

Colúria: 1 sim () - 2 não ()

Acolia fecal: 1 sim () - 2 não ()

V- EXAME FÍSICO DO PACIENTE

23. Peso: _____

24. Altura: _____

25. IMC: _____ Percentil: _____

26. Cintura abdominal: _____

27. Maturidade sexual: Estágios de Tanner: _____

28. Pressão arterial: Sistólica: _____ mmHg Diastólica _____ mmHg

29. Pele: Presença de acantose nigricans? 1 sim () - 2 não ()

Localização: pescoço () - região axilar () - dobra de cotovelo ()

30. Icterícia: 1 sim () - 2 não ()

31. Fígado palpável? 1 sim () - 2 não () Quanto? _____

32. Baço palpável? 1 sim () - 2 não () Quanto? _____

VI- EXAMES LABORATORIAIS

TGO _____ Valor referência: _____ n°x LSN: _____

TGP _____ Valor referência: _____ n°x LSN: _____

GamaGT _____ Valor referência: _____ n°x LSN: _____

Glicemia de jejum _____ Valor normal < 100mg% ()

Tolerância diminuída 100 a 125mg% ()

Colesterol total _____

Triglicerídeos _____

LDL _____

HDL _____

Albumina: _____

Tempo de protrombina: Paciente: _____ Controle: _____ INR: _____

Exames de imagem: ressonância Magnética

() com sinais de esteatose - () sem sinais de esteatose