

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Sérgio Henrique Viegas Ladeira

**Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em
crianças e adolescentes**

Belo Horizonte – Minas Gerais

2018

Sérgio Henrique Viegas Ladeira

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para a conclusão do curso.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Belo Horizonte

2018

L154d Ladeira, Sérgio Henrique Viegas.
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes [manuscrito]. / Sérgio Henrique Viegas Ladeira. - - Belo Horizonte: 2018.
68 f.

Orientador (a): Eleonora Druve Tavares Fagundes.
Area de concentração: Hepatologia Pediátrica.
Monografia (Especialização): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 2. Fígado Gorduroso/ epidemiologia. 3. Saúde da Criança. 4. Saúde do Adolescente. 5. Obesidade Pediátrica/complicações. 6. Comportamento Alimentar. 7. Comportamento Sedentário. 8. Dissertação Acadêmica. I. Fagundes, Eleonora Druve Tavares. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 311



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes

SÉRGIO HENRIQUE VIÉGAS LADEIRA

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, área de concentração GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA.

Aprovada em 19 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Eleonora Drube Tavares Fagundes - Orientador
UFMG

Prof(a). Alexandre Rodrigues Ferreira
UFMG

Prof(a). Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho
UFMG

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha orientadora, Dra. Eleonora, que me auxiliou durante todo o período da residência de gastroenterologia pediátrica, me ensinando a cada dia não apenas hepatologia pediátrica, mas também como ser um profissional melhor buscando sempre o melhor para o paciente.

A todos os membros da equipe de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG por toda paciência e aprendizado adquirido ao longo deste período.

Aos pacientes atendidos, que tanto me ensinaram nestes últimos anos, não apenas gastroenterologia pediátrica.

A todos os meus colegas de residência, em especial Letícia, Thiago e Maria Carolina que sempre me acolheram durante toda a residência.

À minha família por todo apoio e incentivo em todos os momentos.

RESUMO

A obesidade infantil é uma epidemia mundial. Antigamente, era tida como sinal de prosperidade e riqueza entretanto, hoje é sinal de doença, que necessita de tratamento.

São várias as comorbidades associadas a obesidade, destacando-se a doença hepática gordurosa não alcoólica, um termo abrangente que envolve desde a esteatose hepatocelular simples até quadros mais avançados de esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepática. Atualmente, é a segunda maior causa de transplante hepático nos Estados Unidos, com potencial de se tornar a primeira nas próximas décadas.

Associado a este panorama, ainda existe o desafio do diagnóstico, uma vez que os critérios clínicos e laboratoriais ainda são controversos. A biópsia é o padrão ouro, entretanto é um procedimento invasivo e sujeito a riscos. Por isso, ainda se utiliza frequentemente a ultrassonografia e dosagem de enzimas hepáticas para triagem e avaliação apesar de suas limitações.

O tratamento de DHGNA deve obrigatoriamente envolver a abordagem da obesidade. Por isto, os pilares do tratamento envolvem necessariamente a mudança do estilo de vida e dos hábitos alimentares. Apesar de inúmeros estudos que abordam essa condição, até o momento não se definiu a melhor estratégia de associação da tríade do tratamento para os pacientes pediátricos: atividade física, dieta e medicamentos. A equipe multidisciplinar deve, junto com o paciente e a família, construir uma rotina de hábitos alimentares e atividades físicas adequadas para cada criança.

Palavras chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatose hepática, esteato-hepatite, criança, adolescente

ABSTRACT

Childhood obesity is a worldwide epidemic. Formerly it was a sign of prosperity and wealth, however, it is a sign of disease, which is essential for treatment.

There are several comorbidities associated with obesity, including non-alcoholic fatty hepatitis, a comprehensive term that ranges from a hepatocellular steatosis to more advanced hetero-atherosclerosis, fibrosis and cirrhosis of the liver. This is a second major cause of liver transplant in the United States, with the potential to become a first in the next few decades.

Associated with this scenario, the challenge of diagnosis still exists, since clinicians and laboratories are still controversial. Biopsy is the gold standard, but it is an invasive and risky procedure. So even then, use an ultrasound and dosage of liver enzymes for screening and an assessment of their limitations.

Treatment of NAFLD should involve an approach to obesity. Why, the pillars of the process involve a lifestyle and eating habits. Although in vivo, this condition, to date, is no better strategy of triad association of treatment for pediatric patients: physical activity, diet and medications. A multidisciplinary team should, together with the patient and a family, form a routine of food activities and physical activities for each child.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, steatohepatitis, child, adolescent

LISTA DE QUADROS

Quadro1: Diagnóstico diferencial de DHGNA.....	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATG	<i>Anti thymocyte globulin</i>
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamiltransferase
HAI	Hepatite autoimune
IMC	Índice de massa Corporal
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PeFLD	Paediatric fatty liver disease
US	Ultrassom

SUMÁRIO¹

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	15
3. METODOLOGIA.....	15
4. TERMOS E DEFINIÇÕES.....	15
5. EPIDEMIOLOGIA.....	17
5.1. A OBESIDADE NA SOCIEDADE: PANORAMA HISTORICO E GLOBAL.....	17
5.2. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DHGNA	18
5.3. FISIOPATOLOGIA.....	19
6. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA	22
6.1. História clínica e exame físico.....	22
6.2. Exames laboratoriais	23
6.3. Escores clínicos e laboratoriais.....	25
6.4. Exames de imagem.....	27
6.4.1. Ultrassonografia.....	27
6.4.2. Elastografia.....	29
6.4.3. Ressonância magnética	31
6.4.4. Tomografia Computadorizada	32
6.5. Biópsia Hepática e histologia hepática	33
6.6. Sumário sobre os exames complementares.....	37
7. TRATAMENTO.....	37
7.1. Tratamento não farmacológico	38
7.1.1. Alteração de hábitos alimentares	39
7.2. Tratamento farmacológico.....	42
7.2.1. Vitamina E	43
7.2.2. Metformina	44
7.2.3. Ácido ursodesocólico	45
7.2.4. Probióticos.....	46

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e da ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

7.2.5. Bitartrato de cisteamina	47
7.2.6. PUFAS	48
7.3. Cirurgia bariátrica.....	48
8. CONCLUSÃO	49

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da incidência e prevalência dos casos de obesidade infantil, observa-se o aumento concomitante de várias comorbidades relacionadas, destacando-se a hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemias e a doença hepática gordurosa não alcoólica / nonalcoholic fatty liver disease (DHGNA / NAFLD)[1].

Assim, pode-se observar que a epidemia de obesidade na população mundial eleva a DHGNA ao patamar de uma causa comum de doença hepática em crianças e adolescentes constituindo tema de preocupação em saúde pública [2]. Estima-se que a prevalência desta condição, em crianças e adolescentes no mundo ocidental, seja de 5 a 15%[3].

DHGNA é o termo utilizado para se referir a um amplo espectro de doenças hepáticas, que vão desde o simples acúmulo de gordura hepática até formas variadas de inflamação, fibrose e necrose hepatocelular, em indivíduos sem história prévia de consumo de álcool.[4][5] A DHGNA é definida como esteatose hepática crônica que não é secundária a causas genéticas nem desordens metabólicas, infecciosas, uso de medicações, consumo de etanol ou mal nutrição, consistindo então em um diagnóstico de exclusão.

Devido à possibilidade de progressão para cirrose hepática, a DHGNA se tornou a segunda causa de indicação de transplante hepático em adultos em 2013, perdendo apenas para a hepatite C. Observou-se um aumento de 170% de pacientes com DHGNA na fila do transplante entre 2004 e 2013, enquanto que em relação à hepatite C ocorreu queda de 14% nos Estados Unidos da América.[6]

Associado a esse panorama, ainda existe o desafio do diagnóstico, uma vez que os critérios clínicos e laboratoriais ainda são controversos. A biópsia é o padrão ouro, entretanto é um procedimento invasivo e sujeito a riscos. Novos exames laboratoriais e de imagem tem sido desenvolvidos com objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica, no entanto, em geral, envolvem custos elevados e ainda não estão amplamente disponíveis. Por isso, ainda se utiliza frequentemente a ultrassonografia e dosagem de enzimas hepáticas para triagem e avaliação apesar de suas limitações.

Como a DHGNA é consequência da obesidade, seu tratamento deve envolver necessariamente a mudança do estilo de vida e dos hábitos alimentares. Apesar de inúmeros estudos, até o momento não se definiu a melhor estratégia de associação

da tríade do tratamento para os pacientes pediátricos: atividade física, dieta e medicamentos. Os profissionais de saúde que assistem esses pacientes sabem das dificuldades envolvidas no tratamento e seguimento. Como conseguir a aderência deste paciente ao tratamento proposto? Além disso, será que existe uma fórmula universal a ser seguida por todos? Neste cenário, vê-se o surgimento de vários medicamentos com o objetivo de abordar a DHGNA nos pacientes que não aderem às mudanças do estilo de vida.

Devido à relevância do tema e considerando estes questionamentos é que se desenvolve este trabalho, com o objetivo não de trazer respostas definitivas, mas de levantar discussões sobre estas duas doenças que se constituem como elementos de uma mesma entidade e assim se interrelacionam: DHGNA e obesidade.

2. OBJETIVO

O presente estudo visa elaborar uma revisão de literatura sobre a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) na criança e no adolescente, com foco na abordagem diagnóstica e terapêutica.

3. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa em livros textos de referência em Hepatologia Pediátrica e na internet em sites de pesquisa científica que sumarizam as evidências disponíveis na literatura (UpTo Date, Dynamed) e em bases de dados disponíveis no Portal Capes (dentre elas PUBMED, Elsevier) por artigos em português e inglês publicados nos últimos 18 anos sobre doença hepática gordurosa não alcoólica. Foram incluídos artigos originais e de revisão a partir das seguintes palavras chaves: crianças (children), pediatria (pediatrics), doença hepática gordurosa não alcoólica (non-alcoholic fatty liver disease), obesidade (obesity). Além disso, protocolos considerados importantes para a abordagem do tema foram adicionados à revisão.

4. TERMOS E DEFINIÇÕES

DHGNA é o termo genérico utilizado para se referir a um amplo espectro de apresentações, não secundárias a causas genéticas nem desordens metabólicas, infecciosas, uso de medicações, consumo de etanol ou desnutrição, que vão desde a esteatose hepatocelular simples até quadros mais avançados de esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepática. É um diagnóstico de exclusão. A forma mais comum de apresentação é representada pela esteatose hepática sem inflamação nem fibrose. Estes vários estágios descritos podem apresentar caráter regressivo ou progressivo.[7]

A esteatose hepática simples consiste no acúmulo de lipídio em pelo menos 5% dos hepatócitos, sem necro-inflamação associada a lesão hepatocelular. [8]A esteatose hepática pode ser classificada como primária ou secundária[9], sendo que a primária ocorre como parte da síndrome metabólica, onde não há outro diagnóstico subjacente. É o caso da DHGNA, objeto de estudo desta monografia. A secundária é

subjacente a diversas outras condições que levam a esteatose hepática, destacando-se a fibrose cística, hemocromatose, doença de Wilson, uso de corticoides, antirretrovirais, quimioterapia, nutrição parenteral, álcool, dentre outras.[9]

A esteato-hepatite não alcóolica (EHNA) está associada a processo inflamatório, com ou sem fibrose. Esta condição apresenta maior risco para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular.[8], [10]Cerca de 20-25% dos casos de adultos com DHGNA evoluem para EHNA e, destes pacientes, 20% desenvolverão fibrose e subsequentemente cirrose, num período médio de 15 anos. [11]

O uso do termo DHGNA para crianças também é discutido, sendo sugerido o termo “paediatric fatty liver disease” (PeFLD), como mais apropriado, uma vez que o consumo de álcool usualmente não é um fator de doença hepática nesta faixa etária.[12]No entanto, seguindo a tendência da maior parte das publicações nacionais e internacionais, optamos por manter os termos DHGNA e EHNA até que haja consenso sobre a terminologia.

5. EPIDEMIOLOGIA

5.1. A OBESIDADE NA SOCIEDADE: PANORAMA HISTORICO E GLOBAL

O aumento da incidência e prevalência de obesidade nas crianças e adolescentes, em decorrência do estilo de vida sedentário associado à ingestão alimentar hipercalórica, está associado ao aumento dos casos de DHGNA.

A epidemia de obesidade é o resultado de mudanças culturais, sociais e financeiras ocorridas ao longo do último século.[13][14] Nos tempos de escassez alimentar, a obesidade era tida como símbolo de prosperidade e saúde. Entretanto, com o maior acesso aos alimentos, principalmente os industrializados, os efeitos maléficos da obesidade foram observados. [14]

Embora a causa fundamental da obesidade seja um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, a etiologia da obesidade é objeto de pesquisa científica, uma vez que envolve vários mecanismos bioquímicos complexos, com origem multifatorial, envolvendo interação complexa entre gene, ambiente, e comportamentos biopsicossociais.[15]

A obesidade afeta crianças e adolescentes de todas as idades. Num estudo de revisão de literatura, com levantamento de dados entre 1999 e 2009, observou-se que a prevalência do sobrepeso e obesidade aumentou de 5% para quase 14% entre crianças americanas com idade entre 2 e 5 anos de idade, de 6,5% para quase 19% nas crianças entre 6 e 11 anos e de 5% para 17,5% nos adolescentes entre 12 e 19 anos de idade.[16]

No Brasil este fenômeno também é observado. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde contabilizou que 56,9% da população brasileira apresentava excesso de peso e a obesidade acometia quase 30 milhões de adultos. Segundo dados do Ministério da Saúde, na faixa etária de 5 a 9 anos o aumento do sobrepeso em meninos foi de 10,9% em 1974 para 34,8% em 2009; para as meninas, foi de 8,6% para 32% neste mesmo período. Em relação à obesidade em meninos, neste mesmo período, variou de 2,9% para 16,6% e nas meninas foi de 8,6 para 11,8% da população pediátrica nesta faixa etária. [17]

Atualmente, já é bem estabelecida a associação entre a obesidade e a DHGNA que tem sido considerada como a sintomatologia hepática da síndrome metabólica.

Por sua vez, a obesidade é associada a muitas comorbidades extra-hepáticas como doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e osteopenia em crianças e adultos.[18][19] Em revisão retrospectiva de 428 crianças com DHGNA confirmada por biópsia, aproximadamente 99% deles tinham pelo menos uma comorbidade extra-hepática.[20]

5.2. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DHGNA

Nas crianças americanas, a prevalência de DHGNA quase triplicou no período de 2007 a 2010 (10,7%) em relação ao período de 1988 a 1994 (3,9%) e continua aumentando[21], uma vez que a obesidade e a DHGNA estão relacionadas. Entretanto, é importante ressaltar que os critérios diagnósticos de DHGNA variam na literatura, o que pode explicar, em parte, as diferenças de incidência e prevalência entre os diversos estudos.

Da mesma forma que nos Estados Unidos da América, Schwimmer et al. observaram que a prevalência da DHGNA vem aumentando na Europa, com taxas variando entre 3 até 10% da população pediátrica em geral. O aumento proporcional da DHGNA em decorrência da obesidade é consequência direta da associação de obesidade com resistência à insulina, diabetes e dislipidemia.[2]

Mubarak et al., baseando-se em dados estatísticos do National Health and Nutrition Examination Survey, identificaram aumento de 2,5 vezes nos casos de DHGNA em adultos, durante o período de três décadas (9,6% no período de 1988 a 1994 contra 24% no período de 2005 a 2010). Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram idade entre 18 e 35 anos de idade e alanina aminotransferase (ALT) elevada (> 30 para homens e > 19 para mulheres) em pacientes com IMC > 25 kg/m², sendo excluídas outras causas de alterações das enzimas hepáticas.[22]

Outro estudo, conduzido por Welsh et al., aplicando a mesma metodologia do estudo de Mubarak et al., mas em pacientes adolescentes, obteve resultado similar, sendo observado um aumento da prevalência de 3,9% no período entre 1988 e 1994 para 10,7% no período de 2007 a 2010. [21]

Os fatores de risco, tanto para crianças como para adultos são aqueles associados a obesidade [23], destacando-se os hábitos alimentares pouco saudáveis, com ingestão de alimentos com altos níveis calóricos e lipídicos, associado ao estilo de

vida sedentário. [24] A gordura visceral é um preditor independente de necroinflamação e fibrose na DHGNA em adultos. [25]

A predisposição genética também deve ser levada em consideração. Alguns estudos apontam casos de esteatose hepática ocorrendo em crianças não obesas, mas que apresentam forte predisposição genética, sinalizando a diversidade de condições associadas a DHGNA ainda não bem definidas. Estes casos podem se tratar de casos secundários a distúrbios genético-metabólicos ainda não identificados, ou seja, esteatose secundária. [26]

Há ainda a participação da origem étnica como fator de risco, sendo descrita maior susceptibilidade em hispânicos, asiáticos e indígenas americanos. Acredita-se que esta diferença esteja relacionada a fatores genéticos e ambientais, incluindo tipo de dieta. [27] Nos Estados Unidos, estudos com população pediátrica e adulta demonstraram maior prevalência de DHGNA em pacientes de origem hispânica e taxas mais baixas em americanos de origem africana [28][29]. A prevalência maior ocorreu em adultos jovens hispânicos de origem mexicana, atingindo 35,3%. [22]

Alguns estudos apontam que em adultos, o estrogênio é fator protetor para DHGNA, em decorrência de sua ação anti-inflamatória. Este efeito protetor foi descrito em estudos, destacando-se o de Gutierrez-Grobe et al., no qual mulheres pós-menopausa que fizeram terapia de reposição hormonal com estrogênio apresentaram redução do acúmulo de lipídios no fígado. [30]

5. 3. FISIOPATOLOGIA

A DHGNA pode ser considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica [31], que é caracterizada pela resistência à insulina, obesidade visceral, dislipidemia, anormalidades do metabolismo da glicose e hipertensão.

Schwimmer et al. observaram que crianças com DHGNA apresentaram índices como glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos, pressão arterial sistólica e diastólica maiores que as crianças com sobrepeso e obesidade sem DHGNA, reforçando a relação entre DHGNA e síndrome metabólica.[32]

Em indivíduos saudáveis, a insulina estimula a captação de glicose pelo fígado e por tecidos periféricos [33], enquanto que no estado de jejum, o fígado se torna o principal produtor de glicose, por meio da gliconeogênese e glicogenólise.[34].

Durante o período de jejum, em condições fisiológicas, os adipócitos sofrem lipólise, gerando ácidos graxos livres, que acabam sendo captados no fígado, onde sofrem reações de oxidação pela mitocôndria ou são esterificados e exportados como triglicerídeos.

Nos pacientes com resistência à insulina observa-se a necessidade de níveis mais altos deste hormônio para suprimir a lipólise hepática. A hiperglicemia e a hiperinsulinemia estimulam a síntese de novos ácidos graxos livres, atuando como mais combustível para este processo. Assim, mais ácidos graxos são liberados para a corrente sanguínea, gerando mais triglicerídeos. O estado de balanço positivo, no qual o gasto energético é menor que o consumo, também contribui para a abundância de ácidos graxos livres[35].

Quando a capacidade de armazenamento de energia pelo tecido adiposo é saturada, passa a ocorrer a deposição lipídica ectópica em outros tecidos, como o músculo, pâncreas, coração e fígado. [35]. Esta é a base do fenômeno da lipotoxicidade, que é influenciada por fatores genéticos e ambientais.

No tecido hepático, a lipotoxicidade pode ser fatal para os hepatócitos. Por meio deste processo, os hepatócitos mortos eliminam moléculas sinalizadoras que ativam uma complexa cascata necro-inflamatória. A própria oxidação dos triglicerídeos, levam ao aumento de espécies reativas de oxigênio, que induzem liberação de citocinas, aumentando o dano às células hepáticas.[36].A peroxidação lipídica pode promover proliferação de células estreladas, contribuindo para a fibrogênese [37]. Tudo isto, em conjunto, induz estresse oxidativo [38], gerando a disfunção mitocondrial e, eventualmente, necrose celular [39].

Assim, a lipotoxicidade pode ser vista como o cume do processo de estresse energético. A lipotoxicidade e, conseqüentemente a DHGNA, é parte de um processo sistêmico, que envolve todo o corpo humano.

Os ácidos graxos livres armazenados no fígado são originados, em sua maior parte, da gordura visceral [40]. A circunferência abdominal está correlacionada com o tecido adiposo visceral em ambos os sexos, sendo um marcador clínico para a obesidade [25].Esta relação entre adiposidade regional e DHGNA é influenciada por hormônios sexuais. A gordura visceral é mais armazenada na região visceral em homens e em mulheres pós-menopausa. [41]

Outro fator importante neste processo é a diminuição da secreção de adiponectinas pelo tecido adiposo. Este hormônio diminui a lipólise extra-hepática,

atuando assim para diminuir os níveis circulantes de ácidos graxos livres. Os pacientes obesos apresentam secreção reduzida de adiponectinas.[35]

Todo este processo, também é influenciado por um grande número de genes, especialmente aqueles associados ao metabolismo da regulação lipídica. O estudo Genetics of Obesity-Related Liver Disease (GOLD) demonstrou que DHGNA é, em aproximadamente 27% dos casos, uma doença hereditária, com polimorfismos encontrados em vários genes, destacando-se os PNPLA3, NCAN, GCKR, LYPLAL1 e PPP1R3B, associados com esteatose hepática, em europeus. [42]

Além das vias inflamatórias, estudos recentes analisam uma possível relação entre a disfunção do eixo intestino-fígado e a DHGNA. O intestino e o fígado mantêm uma relação de dupla via, no qual os nutrientes do intestino alcançam o fígado por meio da circulação portal e os ácidos biliares, produzidos pelos hepatócitos, são liberados no intestino através das vias biliares. Isto constitui o eixo intestino-fígado. [43] Sabe-se que inúmeras bactérias habitam o intestino, entretanto poucas se encontram na circulação portal. Em pacientes com DHGNA ocorre alteração no padrão de espécies da microbiota intestinal[44] e observa-se que isto afeta a integridade da barreira intestinal. Hoje, acredita-se que a perda de integridade desta barreira possibilitaria a chegada de endotoxinas, álcool e bactérias ao fígado, aumentando o processo inflamatório associado.

Desta forma, nota-se que o mecanismo da lesão hepática na DHGNA é um "processo de múltiplos hits" envolvendo a resistência insulínica, o estresse oxidativo, apoptose, alterações nos níveis de adipocinas, microbiota intestinal, dentre tantos outros[45]. Alguns autores consideraram a DHGNA como um complexo de fenótipos, resultado da influência de fatores genéticos, ambientais, comportamentais e sociais. [46] O melhor entendimento de todos estes fatores e sua relação com a DHGNA talvez seja a base necessária para a elaboração de teoria capaz de explicar porque apenas uma pequena porcentagem dos pacientes progride da esteatose à esteato-hepatite.

6. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

O estabelecimento de critérios diagnósticos para DHGNA, especialmente em pacientes pediátricos e adolescentes é um desafio, principalmente por tratar-se de condição assintomática na maioria dos casos. DHGNA é o termo que engloba um espectro variado de apresentações de uma mesma entidade em decorrência do caráter evolutivo da doença. Desta forma, o estabelecimento de critérios diagnósticos de alta especificidade e sensibilidade tornam-se tarefas árduas.

A DHGNA é uma doença insidiosa, uma vez que a maioria das crianças não apresentam sinais ou sintomas, apesar de poderem apresentar dano hepático. Assim, o diagnóstico, pode decorrer de achados incidentais, como alteração em exames de imagem ou exames laboratoriais hepáticos realizados por razões diversas.

A presunção clínica, por meio de sinais, tais como obesidade central, elevação de enzimas hepáticas, destacando a ALT, e/ou evidência ultrassonográfica, associado à exclusão de outras causas de hepatopatias, é que muitas vezes leva ao diagnóstico de DHGNA.[47]

Apesar de ser tentador assumir o diagnóstico de DHGNA em crianças obesas com ALT levemente elevada, erros podem advir deste raciocínio. Schwimmer et al.[47] observaram que 18% dos pacientes encaminhados para avaliação por especialista, devido à suspeita de esteatose hepática, apresentaram condições hepáticas que não a DHGNA. Causas metabólicas secundárias são muito mais prováveis em crianças com menos de 3 anos de idade e a DHGNA ainda é comparativamente rara em pacientes com idade menor que 10 anos de idade.[9]

6.1. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

A dificuldade do diagnóstico da DHGNA decorre da inexistência de sintomas específicos, gerando investigações desnecessárias ou mesmo, o inverso, quando não ocorre a investigação em pacientes acometidos. Sintomas vagos como fadiga e dor abdominal inespecífica são relatados. No estudo de Schwimmer et al. [48], a hepatomegalia foi o achado mais comum (51%) em 43 pacientes com diagnóstico de DHGNA comprovado pela biópsia hepática. Entretanto, é importante destacar a dificuldade em determinar a hepatomegalia nestes pacientes por meio do exame

físico, em decorrência da obesidade muitas vezes associada a DHGNA. Neste mesmo estudo, a acantose nigricans, um sinal relacionado à hiperinsulinemia, também foi relatado em 49% dos pacientes. [49][48]

Por se tratar de uma doença cujo diagnóstico é de exclusão, ao se avaliar um paciente com suspeita de DHGNA deve-se excluir outras etiologias para elevação da ALT e/ou esteatose hepática e investigar a presença de doenças crônicas hepáticas coexistentes (Quadro 1). Assim, a avaliação clínica criteriosa, com anamnese bem elaborada e exame físico completo, associado à avaliação laboratorial complementar constituem ferramentas fundamentais para o diagnóstico desta condição. A presença de icterícia, atraso do desenvolvimento psicomotor e acometimento de outros órgãos deve levantar a suspeição de esteatose secundária. Também é importante realizar avaliação nutricional completa destes pacientes, incluindo diário alimentar, IMC, dentre outros critérios.

Quadro 1: Diagnóstico diferencial de DHGNA

Doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial de DHGNA
Doença de Wilson
Deficiência de alfa 1 anti-tripsina
Fibrose cística
Doença celíaca
Hepatite C
Doenças mitocondriais
Doenças de depósito e do metabolismo (doenças do metabolismo dos ácidos graxos, distúrbios no metabolismo dos carboidratos, Tirosinemia tipo I, doença de Niemann-Pick, defeito na síntese dos ácidos biliares, deficiência de citrina, deficiência de lipase ácida lipossomal)
Síndrome de Mauriac
Uso de drogas hepatotóxicas

6.2. EXAMES LABORATORIAIS

A DHGNA é uma doença de exclusão. A avaliação deve ser ampla e completa pois é imperativo excluir causas secundárias de esteatose hepática. No entanto, a indicação de exames laboratoriais deve também ser racional considerando custos,

acurácia dos exames e relação custo-benefício. Por isto, a investigação criteriosa é parte fundamental para estabelecimento do diagnóstico.

Dentre todas as enzimas hepáticas, a que apresenta melhor sensibilidade para o diagnóstico de DHGNA é a ALT, apesar de sua limitação especialmente na diferenciação de seus fenótipos. Os valores utilizados ainda são controversos, especialmente em crianças, devido aos poucos estudos existentes. Na literatura, observa-se a tendência ao uso de duas vezes o valor de referência da ALT específica para o sexo (ALT 50 para meninos e 44 para meninas). Em crianças com 10 anos ou mais e com sobrepeso/ obesidade, este ponto de corte tem sensibilidade de 57% e especificidade de 71%. [47]

Atualmente, a tendência é utilizar valores de corte cada vez mais baixos para estes exames, mas ainda existe controvérsia sobre estes valores. Nos Estados Unidos, os pontos de corte específicos baseados no sexo foram determinados a partir de dados nacionalmente representativos e validados em uma coorte bastante diversa, sendo de 22 mg/dL para meninas e 26 mg/dL para meninos [51].

Em estudo canadense, o limite superior de normalidade para ALT encontrado foi de 30 mg/dL em crianças de 1 a 12 anos de idade e 24 mg/dL entre 13 e 19 anos. [52]

Schwimmer et al. [47] observaram que DHGNA é mais comum em crianças com ALT > 80 U/L em comparação àquelas com ALT < 80 (41% e 21%, respectivamente). Também descreveram que a ALT não apresenta sensibilidade suficiente para prever o fenótipo da DHGNA ou a gravidade. Valores maiores de aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT) estão associados com pior histologia ou podem representar uma condição diferente da DHGNA.

Assim, a ALT se correlaciona pouco com a presença e a gravidade da DHGNA, e mesmo pacientes com ALT normal já podem apresentar graus avançados de fibrose, não excluindo portanto o diagnóstico de DHGNA em crianças. [53] Nestes pacientes, as aminotransferases podem variar de valores normais a moderadamente aumentados com flutuações ao longo do tempo.

O ESPGHAN e o NASPGHAN recomendam a realização dos seguintes exames em pacientes obesos (IMC > percentil 85) e naqueles com suspeita de DHGNA:

► hemograma completo, AST, ALT, fosfatase alcalina (FA), GGT, bilirrubina total e frações, albumina, coagulograma, ureia, creatinina e eletrólitos;

- ▶ Imunoglobulinas séricas e auto anticorpos hepáticos;
- ▶ Sorologia para hepatite B e C, citomegalovírus e Epstein– Barr vírus;
- ▶ dosagem de α 1 -antitripsina, ceruloplasmina sérica, ferritina;
- ▶ Ultrassom hepático, esplâncnico e das vias biliares.

Exames metabólicos também são importantes na DHGNA[54]:

- ▶ Perfil lipídico: (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides);
- ▶ Hemoglobina glicada e, se indicado, dosagem de glicemia sérica, insulina sérica e teste de tolerância oral a glicose;
- ▶ Testes de função tireoideana.

Considerar ainda os exames laboratoriais necessários para diagnóstico diferencial com doenças metabólicas em crianças menores de 10 anos, em especial as menores de três anos de vida, de acordo com os dados clínicos, como história e exame físico.

A idade para a primeira triagem laboratorial para DHGNA em crianças obesas é outro ponto controverso. Atualmente, alguns especialistas consideram que deva ser realizada entre 8 e 11 anos para todas as crianças obesas (percentil IMC acima de 95) e paracrianças com excesso de peso (percentil IMC entre 85 e 94) associado a fatores de risco adicionais (adiposidade central, resistência à insulina, pré-diabetes/diabetes, dislipidemia, apneia do sono ou história familiar de EHNA). [55]

A triagem precoce deve ser considerada em pacientes mais jovens que apresentem fatores de risco como obesidade grave, história familiar de DHGNA ou hipopituitarismo.[55]

Entretanto, o médico não deve se restringir a protocolos rígidos para definir o momento oportuno para solicitar os exames complementares. É importante avaliar, por meio do exame clínico completo, os fatores de risco para, assim, determinar a necessidade de adiantar ou não a triagem laboratorial.

6.3. ESCORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Devido à ausência de sinais clínicos patognomônicos e de exames laboratoriais com boa acurácia, vários escores combinando dados clínicos e laboratoriais foram

estudados como ferramentas para o auxílio no diagnóstico de esteatose e fibrose hepática. Para a DHGNA vários escores ainda estão em estudo e em processo de validação.

Bedogni et al. [56] validaram o *Fat Liver Index* (FLI) de esteatose hepática em uma população de adultos no mediterrâneo no estudo Dionysios Nutrition & Liver. Por meio deste estudo, estabeleceram a complexa relação:

$$FLI = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicérides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{circunferência abdominal} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicérides})} + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{circunferência abdominal} - 15.745) \cdot 100$$

que varia de 0 a 100

FLI > 60 é sugestivo de esteatose hepática com grande probabilidade de ser identificado pelo ultrassom.

O Índice de esteatose hepática (HSI em inglês – Hepatic steatosis index) foi validado em um estudo transversal realizado através de check-up de saúde na população de adultos coreana.[57] Neste estudo, a análise multivariada indicou os principais fatores associados à esteatose hepática, e a seguinte equação desenvolvida foi:

$$HSI = 8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{IMC} (+2, \text{ se mulher}; +2, \text{ se diabético}).$$

O índice de esteatose hepática descartou casos de DHGNA em um ponto de corte inferior a 30, com sensibilidade de 93,1%, e confirmou o diagnóstico em um ponto de corte maior que 36, com especificidade de 92,4%. [57].

Por sua vez, escores como NAFLD Fibrosis Score (NFS), APRI e FIB-4 foram desenvolvidos com o objetivo de prever fibrose hepática nos pacientes com DHGNA, o que representa um importante fator prognóstico. Vários estudos em adultos têm mostrado resultados promissores. No entanto, ainda faltam estudos consistentes em crianças. [58]

O NFS é uma fórmula complexa, facilmente acessível para cálculo em aplicativos, e considera idade, IMC, teste de tolerância à glicose, dosagem de AST, ALT, plaquetas e albumina. Pontuação menor que -1,455, significa pouca

probabilidade de fibrose ou fibrose ausente. Pontuação maior que 0,675 indica fibrose acentuada ou cirrose.

Escores específicos para crianças têm sido desenvolvidos como Pediatric NAFLDfibrosis index (PNFI) e Pediatric NAFLDfibrosis score (PNFS). O primeiro considera idade, cintura e dosagem de triglicérides. O segundo considera dosagem de ALT, FA e contagem de plaquetas. Os resultados parecem promissores, mas ainda são necessários mais estudos com número maior de crianças. [58]

6.4. Exames de imagem

Com a evolução dos sistemas computadorizados de processamento de imagens associadas a evolução de redes neurais computacionais, os exames de imagem evoluíram de tal forma a constituírem ferramentas importantes no diagnóstico de diversas doenças. Postula-se que o método de imagem ideal, não só para avaliação da esteatose hepática, mas de qualquer condição patológica, deveser amplamente disponível, não invasivo, seguro, sensível, preciso e com alto padrão de reprodutibilidade.

Nos últimos anos, observa-se a evolução de vários métodos de imagem. Destacam-se como sistemas de imagem mais específicos para o diagnóstico de esteatose hepática, o parâmetro de atenuação controlada medido pela elastografia hepática e a espectroscopia de ressonância magnética de hidrogênio-1. Entretanto, devido a vários fatores, dentre eles o custo, observa-se que esta tecnologia ainda não seja a realidade da maioria dos centros de saúde brasileiros.

Com isso, outros métodos de imagem, mesmo que com limitações, são utilizados para estudar o fígado e, conseqüentemente, constituem ainda ferramentas úteis para o diagnóstico de DHGNA, destacando-se o ultrassom(US).[59][60]

6.4.1. Ultrassonografia

O US apresenta grande aplicabilidade no estudo do abdome, consistindo em exame de imagem de baixo custo, de fácil realização e não invasivo.

Williams et al. utilizaram oUS hepático para rastrear indivíduos assintomáticos na população, sem doença hepática conhecida ou uso significativo de álcool, e notaram que a DHGNA é mais prevalente que o esperado. Ao analisar um grupo com 48 pacientes, com idade entre 18 e 70 anos, que foram submetidos ao US e, caso apresentassem esteatose seriam submetidos a biópsia hepática confirmatória do diagnóstico. Assim, foi observado que DHGNA e esteatose estavam presentes em 46% e 12,2% da população, respectivamente.[61]

Pelo US hepático pode-se obter uma estimativa do grau/extensão da esteatose hepática presente, avaliada pelo contraste ecocardiográfico hepático, ecogenicidade e visualização de vasos intra-hepáticos, parênquima hepático e o diafragma[62].

Na ultrassonografia, os sinais indicativos mais importantes sugestivos de esteatose hepática, são:

- (1) brilho do parênquima;
- (2) atenuação de feixe profundo;
- (3) embaçamento vascular (perda de ecos das paredes das veias porta);
- (4) aumento da discrepância de ecogenicidade entre o fígado e o parênquima renal (índice hepatorenal)[63], [64], [65].

Pode-se classificar a esteatose hepática, por meio da ultrassonografia, em:[66]

Grau 0: nenhum;

Grau 1: leve

Grau 2: moderada

Grau 3: grave

Com objetivo de aumentar a uniformidade na interpretação do US, escores específicos estão sendo desenvolvidos. Desta forma, com a padronização das características ultrassonográficas da DHGNA, aumentar-se-ia a precisão diagnóstica e a eficácia do exame como método complementar. Entretanto, mesmo com o uso desses escores, a US apresenta limitações. É um exame operador dependente com baixa confiabilidade e reprodutibilidade intraobservadores. [65]

Vários estudos demonstram que a ultrassonografia subestima a prevalência de esteatose hepática quando menor que 20%, não apresentando sensibilidade suficiente para detectar esteatose leve. [67][68]A sensibilidade para detectar graus moderados de esteatose varia de 55% a 90%.[68][69]

Comentado [U1]: Rever. Não houve mudança do anterior. Está confuso e as % referem a que?

Em estudo prospectivo, Dasarathy et al. realizaram ultrassonografia seguida por biópsia hepática para avaliar a acurácia do US no diagnóstico da esteatose hepática. Quando a esteatose era maior que 20% na biópsia, o US apresentava alta sensibilidade (100%) e especificidade (90%). Nos casos de esteatose inferior a 20%, a especificidade do US diminuía para 73% e a sensibilidade para 43%, com altas taxas de falso negativo. [67] Hamaguchi et al. também descreveram um sistema de escore ultrassonográfico, utilizando contraste eco hepatorenal, brilho hepático, atenuação profunda e embaçamento vascular, relataram resultados semelhantes ao estudo de Dasarathy et al. [70]

No estudo de Shannon, foram recrutadas 208 crianças com idade entre 3 e 14 anos (média de idade de 10,8 anos e 64% eram meninos) que apresentavam DHGNA comprovada por biópsia. O ultrassom foi realizado um mês após o procedimento da biópsia hepática. Assim, observou-se que o US não apresentou boa correlação com a determinação da atividade inflamatória nem com o grau de fibrose, entretanto demonstrou ser uma ferramenta útil para determinação de esteatose hepática. [71]

A própria obesidade é uma barreira, pois dificulta a capacidade de detecção da ecogenicidade hepática, devido a camadas espessas de gordura subcutânea. [72] Quando comparados com outras doenças hepáticas, os pacientes adultos com DHGNA apresentaram tecido subcutâneo mais espesso, com uma média de $25,6 \pm 5,6$ mm. Os pacientes sem DHGNA apresentam espessura média de tecido subcutâneo de $19,5 \pm 5,2$ mm. [73]

O US também apresenta limitação em estimar o grau de fibrose. Estudos mostraram uma correlação fraca entre os achados ultrassonográficos e o estágio histológico da fibrose na biópsia. [72]

Desta forma, apesar da ultrassonografia ser um exame amplamente disponível, efetivo para detectar infiltração gordurosa quando maior que 20%, ainda apresenta desempenho insatisfatório na detecção de esteatose hepática leve, o que limita seu uso como exame de triagem.

6.4.2. Elastografia

A elastografia consiste numa tecnologia emergente, uma evolução da ultrassonografia, por meio da qual é possível avaliar a rigidez e outras propriedades mecânicas teciduais de forma não invasiva. [74]

A elastografia por ultrassonografia é cada vez mais utilizada na prática clínica e por meio dela é possível avaliar a fibrose hepática.

Existem várias técnicas de elastografia por ultrassom, incluindo a elastografia transitória, elastografia por ondas de cisalhamento, elastografia por impulsos dentre outras. [74]

A **elastografia transitória** baseia-se na elastografia unidimensional, no qual um pulso, gerado por transdutor, é transmitido ao tecido hepático. Por meio de sensores, consegue-se acompanhar e medir a velocidade de propagação destas ondas no interior do parênquima e, com isto, estimar o grau de rigidez tecidual, pois ondas sonoras apresentam maior velocidade de propagação em tecidos rígidos (como no fígado inflamado ou fibrótico). [75], [76]

Para realizar o exame, duas variáveis devem ser levadas em conta: taxa de sucesso do exame, que é calculada pelo número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições e o intervalo interquartil, que reflete a variabilidade das medidas, o qual não deve exceder 20 a 30% do valor final da mediana. [77]

A elastografia transitória também é dificultada pela presença de gordura e / ou volume de líquido significativo entre a parede torácica e o fígado. [78][79] Além disso, o exame não se constitui um bom método para avaliar o grau de congestão hepática e de inflamação. [80][81]

A **elastografia transitória com parâmetro controlado** é uma variação da elastografia convencional, que possibilita avaliar a taxa de atenuação do feixe, de forma unidimensional, ao longo da trajetória e, assim, estimar a rigidez tecidual. A técnica apresenta vantagens sobre a convencional, destacando-se o fato de não ser operador dependente. [82][83] Ela também é menos influenciada por erro de interpretação de amostras isoladas, uma vez que avalia uma área tecidual maior. [84]

Esse método consegue diagnosticar esteatose hepática, com índices de 10% de esteatose. [84][85]

Em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico com 152 pacientes chineses, a elastografia transitória com parâmetro controlado demonstrou ser ferramenta promissora para a quantificação não invasiva da esteatose hepática. Apresenta sensibilidade de 88,8% e especificidade de 82,5% quando o percentual de gordura

hepática era de 5%, e atingem 93,3% e 83,3% respectivamente, quando o percentual de gordura é de 34%. Uma limitação deste estudo foi a obesidade, sendo isto demonstrado pela queda na sensibilidade (92,3%) e especificidade (79,1%) quando o percentual de gordura foi de 67%. [86]

Naoyuki et al. demonstraram que a elastografia transitória com parâmetro controlado possui correlação com o percentual real de gordura hepática nos pacientes com DHGNA com índice de massa corporal (IMC) menor que 28 kg/m² ($r = 0,579$, $P < 0,0001$). Entretanto, isto não foi observado em pacientes com IMC maior que 28 kg/m², demonstrando que a obesidade afeta significativamente os resultados, sendo uma limitação deste equipamento. [87]

Ferraioli et al. avaliaram 289 crianças, sendo identificadas 50 com esteatose pelo US e 77 com esteatose pela elastografia, com uma boa correlação entre o exame e a obesidade ($r = 0,53$). [88]

Elastografia por onda de cisalhamento pontual é uma variação da técnica de elastografia, por meio da qual a região do tecido hepático em análise é excitada por um impulso acústico de alta frequência. Este impulso faz com que o tecido gere ondas, em resposta ao estímulo inicial, que se propagam perpendicularmente ao eixo do feixe gerado pelo ultrassom. [89][90] Este exame possui vantagens, destacando-se a possibilidade de poder ser aplicado em pacientes obesos ou com ascite, uma vez que as ondas de cisalhamento são geradas localmente dentro do fígado. [90]

Uma evolução desta técnica é a **elastografia bidimensional por onda de cisalhamento**. Nesta o impulso acústico gerado pelo aparelho, atinge profundidades maiores, ao longo da linha axial, gerando ondas de cisalhamento em várias profundidades. Assim, constrói-se um plano de imagens de alta resolução temporal, gerando, com elastogramas associados, aumentando-se a amostragem. [91], [92]

As aplicações de elastografia, seja unidimensional ou bidimensional por onda de cisalhamento em fibrose hepática ainda são limitadas em nosso meio devido à sua disponibilidade restrita, alto custo associado e evidência ainda insuficiente sobre seu desempenho diagnóstico. [91] Entretanto, são métodos promissores, devido ao caráter não invasivo e a possibilidade de avaliar a rigidez do tecido hepático.

6.4.3. Ressonância magnética

Nos últimos anos, a ressonância magnética (RM) tem se mostrado ferramenta útil para demonstrar infiltração gordurosa no fígado.[93] Dentre o conjunto de exames de imagem não invasivos, é considerada a referência na avaliação da esteatose hepática.[94]

Este exame apresenta boa correlação com a histologia para avaliação da esteatose hepática em crianças [95]. Destaca-se o estudo de Martino et al. no qual 27 crianças com diagnóstico de DHGNA tiveram o resultado da biópsia comparada com imagens de ressonância magnética. Considerando quantidade de gordura hepática próxima a 6%, obteve-se sensibilidade de 92,6% e especificidade de 95,7% para o diagnóstico desta condição. [94]. Dos exames de imagem, a ressonância magnética é, atualmente, a mais acurada das técnicas.

No estudo em que 25 crianças romanas obesas com DHGNA comprovada por biópsia hepática foram submetidas a RM para determinar a acurácia deste método. Observou-se alto grau de correlação entre a histologia e a RM. [96]

Porém, apresenta algumas limitações – o tempo prolongado para a rotina clínica, o alto custo do exame, necessidade de experiência do operador, processamento de dados e interpretação dos resultados – tornando-se seu uso limitado na prática clínica para estudos populacionais e monitoramento de tratamento[97][98]

Várias abordagens de imagem rápida estão sendo desenvolvidas para permitir o mapeamento de T1 e T2 em maior volume de fígado, dentro de um pequeno número de inspirações, aumentando assim, o potencial para seu uso clínico, principalmente em crianças.[94].

6.4.4. Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada não apresenta boa sensibilidade para detectar esteatose leve e pequenas alterações no conteúdo de gordura. Seu uso para diagnóstico e monitoração da resposta ao tratamento é limitado devido ao uso de radiação ionizante, o que é especialmente importante nas crianças. [97]. A tomografia apresenta sensibilidade entre 54 e 93% e especificidade de 90 a 100%. [99]

6.5. BIÓPSIA HEPÁTICA E HISTOLOGIA HEPÁTICA

A realização de biópsia hepática é um dos pilares do diagnóstico da DHGNA. É considerada o padrão ouro para o diagnóstico e avaliação histológica da DHGNA[100]. Entretanto, sua indicação de rotina na prática clínica ainda é controversa. Se for realizada somente nas crianças com níveis elevados de aminotransferases pode levar ao subdiagnóstico da DHGNA ou então diagnóstico em estágios tardios. Por outro lado, sua realização de rotina, deve ser questionada, uma vez que se trata de procedimento invasivo com baixo, mas não desprezível risco de complicação associado ao procedimento [101]. Nas crianças com sobrepeso ou obesas (IMC acima do percentil 95 ou $IMC > 35 \text{ kg / m}^2$) existe ainda a dificuldade associada a determinar a posição do fígado, além da grossa camada de tecido subcutâneo interpondo o fígado e o operador. [102] Outra limitação da biópsia consiste na amostragem do tecido, obtida aleatoriamente, que nem sempre reflete o que ocorre no restante do órgão, além da variabilidade na interpretação anatomopatológica do tecido obtido.[103]

Embora as aminotransferases e os exames de imagem sejam testes não invasivos aceitáveis para o rastreamento de pacientes com DHGNA, a identificação da inflamação e fibrose requer a biópsia hepática.[104] Infelizmente, até o momento, não existe correlação confiável entre os níveis de aminotransferases ou imagens ultrassonográficas com a histologia hepática na DHGNA.[105], [106]

Dentre as vantagens de se realizar a biópsia hepática, destaca-se a possibilidade de diagnosticar e estadiar a DHGNA, uma vez que por meio desta técnica pode-se descrever as alterações necroinflamatórias e a fibrose no tecido hepático, caracterizando-se a esteatose, o tipo de acúmulo de gordura macro ou microvesicular, a inflamação, necrose e o grau de fibrose que possam estar presentes na amostra.

A principal característica histológica da DHGNA é a presença de gordura macrovesicular no interior dos hepatócitos, com deslocamento do núcleo celular para a periferia.[107]

O infiltrado inflamatório da esteatoepatite não alcoólica é caracteristicamente leve, consistindo principalmente de linfócitos e histiócitos e / ou células de Kupffer que frequentemente formam microgranulomas. Em pacientes adultos com EHNA, a inflamação é encontrada principalmente nos espaços lobulares, enquanto nas

crianças, o infiltrado inflamatório é prevalente nos tratos portais, e este pode ser o único local envolvido.[108]

Acreditava-se que a principal característica morfológica da esteatoepatite seria o balonismo, que em níveis microscópicos, seria definido como o aumento celular de 1,5 a 2 vezes o diâmetro normal dos hepatócitos, com base na coloração com hematoxilina e eosina.[109]. Além disto, seriam observadas a presença de corpúsculo de Mallory, inflamação lobular predominantemente neutrofilica e a presença de fibrose perissinusoidal na zona 3. Entretanto, hoje sabe-se que estas são características variáveis, não existindo critérios histopatológicos específicos para o diagnóstico de esteato-hepatite.

Outro marcador histológico de dano hepático crônico é a fibrose. Em adultos, a fibrose ocorre como deposição pericelular e perisinusoidal característica que começa na zona 3. Em crianças, a fibrose é mais provavelmente encontrada no trato portal-periportal (zona 1), mesmo que o envolvimento pericelular e perisinusoidal também possa ser evidente.[110]

Também é importante destacar que alguns pacientes apresentam características atípicas, como predominante inflamação linfocítica ou fibrose portal apenas, levando a questionamentos se estes achados se refeririam a padrões histológicos de diferentes fases da DHGNA ou se seriam condições clínico patológicas sobrepostas que poderiam estar presentes em diferentes regiões do fígado simultaneamente, uma vez que a biópsia consiste numa pequena amostra do tecido hepático. Megamitocôndrias também são frequentemente observadas na DHGNA e são visualizadas à microscopia de luz como inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas. [111]

Existem diversas classificações para realizar o estadiamento. Dentre elas, destaca-se a classificação do Clinical Research Network[8]:

- DHGNA tipo 1: Presença de esteatose macrovesicular em mais de 5% dos hepatócitos filtrado inflamatório polimorfonuclear e fibrose mais expressiva em região perivenular ou Zona 3; presença de balonização de células hepáticas e corpúsculos de Mallory e megamitocôndrias.
- DHGNA tipo 2: Presença de esteatose macrovesicular em mais de 5% dos hepatócitos com infiltrado mononuclear e fibrose periportal, mais expressivo em zona 1 ou periportal. Distribuição de gordura periportal com raros corpúsculos de

mallory e presença de megamitocôndrias. Esta é a forma mais frequente em crianças.

Entretanto, a completa diferenciação entre estes dois tipos de DHGNA é um processo complexo, dado que existe a possibilidade de sobreposição não evidenciada na biópsia hepática, em decorrência de amostragem tecidual. Também permanece incerto se estes dois histológicos tipos de DHGNA apresentam história natural ou prognóstico diferentes.[112]

No estudo de Schwimmer et al. em que se observaram os aspectos histológicos em 34 crianças e adolescentes com DHGNA associada a sobrepeso / obesidade com esteatose documentada em 84% dos pacientes, observou-se a forma do tipo 1 em 17% e do tipo 2 em 51% e a forma mista no restante. Pelo estudo, concluiu-se que o tipo 2 estaria mais associado à obesidade e à idade mais precoce da manifestação clínica. [110]

Outra forma de classificação da esteatose baseando-se na histologia é:[66]

- 1) negativa (<5% dos hepatócitos contendo vacúolos de gordura),
- 2) leve (5% a 33% dos hepatócitos),
- 3) moderada (> 33% a 66% dos hepatócitos), ou
- 4) grave (> 66% dos hepatócitos)

Por meio da biópsia hepática, também é possível o estadiamento histopatológico da fibrose na DHGNA:[113]

Grau 1: Fibrose limitada as áreas perivenulares e/ou perissinusoidais;

Grau 2: Fibrose perivenular com septos;

Grau 3: Septos fibrosos unindo estruturas vasculares com esboço de nódulos;

Grau 4: Cirrose.

O escore de Brunt foi proposto em 1999, onde 10 variáveis histológicas foram inicialmente analisadas para classificar a esteatoepatite. Por meio de análise, concluiu-se que a esteatose, o balonismo e a inflamação intra-acinar e portal foram consideradas variáveis histológicas significativas. Uma pontuação foi desenvolvida para refletir a localização e a extensão da fibrose. Estabeleceu-se 4 estágios para a fibrose: [114]

Estágio 1: fibrose perisinusoidal da zona 3;

Estágio 2: fibrose perisinusoidal da zona 3 com fibrose portal;

Estágio 3: fibrose perisinusoidal da zona 3 com fibrose portal e fibrose em ponte;

Estágio 4: cirrose.

Outro sistema de escores é o sistema NASH-CRN (NASH-Clinical Research Network). Este sistema refinou a proposta de classificação de Brunt et al., estabelecendo um sistema de pontuação tendo-se como parâmetros: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-2), balonismo hepatocelular(0-2) e fibrose (0-4). [115]

Estes escores são ferramentas úteis para classificar a atividade da doença, possibilitando comparar alterações histológicas das biópsias hepáticas em estudos longitudinais. Entretanto, a fraca concordância interobservador permanece um desafio.[116]

As Diretrizes da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição orientam que a biópsia deva ser realizada quando há incerteza diagnóstica (particularmente em crianças menores de 10 anos ou não obesas), maior risco de doença avançada (por exemplo, esplenomegalia na ultrassonografia) ou com transaminases persistentemente elevadas (AST e / ou ALT) após 3-6 meses de intervenção no estilo de vida.[117]. Considera-se inadequada a realização de biópsias seriadas com o objetivo de monitorizar a progressão da doença ou a resposta terapêutica a curto prazo. [117]

Embora a biópsia hepática seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de DHGNA, ela apresenta desvantagens e limitações. Por isto, alguns autores a descrevem como um “padrão-ouro imperfeito” devido à variabilidade da amostragem e à variabilidade entre os observadores.[118][119]

A **Microscopia de Segunda Geração Harmônica** é um novo sistema de imagem baseado em microscopia óptica não-linear que quantifica, por meio de algoritmos computacionais, a fibrose através de características arquitetônicas exclusivas de colágeno. Ela avalia a arquitetura hepática e fornece identificação precisa do colágeno fibrilar, por meio de sua estrutura helicoidal tripla única, sem necessidade de coloração dos tecidos. [120].

Embora esta técnica ofereça novidades na avaliação da fibrose, deve-se enfatizar que ela não substitui a necessidade da biópsia hepática invasiva e não deve substituir o histopatologista na prática clínica. As informações fornecidas pela microscopia de segunda geração harmônica são limitadas à avaliação da fibrose, enquanto os histopatologistas fornecem detalhes essenciais sobre outras características, como inflamação, esteatose, corpos de Mallory-Denk, deposição de ferro e exclusão de outras doenças hepáticas. [121]

6.6. Sumário sobre os exames complementares

Ao final desta secção, conclui-se que existem vários métodos de imagem que podem ser utilizados como ferramentas complementares para o diagnóstico de DHGNA. Uma análise comparativa temporal permite observar que os exames tendem a tornar-se menos dependentes do examinador, principalmente em decorrência da associação deles com sistemas computadorizados, menos invasivos e com menor dose de radiação. Entretanto, foram se tornando cada vez mais caros, dificultando o acesso universal a eles. Entretanto, até o presente momento, nenhum deles possui sensibilidade e especificidade suficientes para substituir a biópsia hepática, que ainda é considerada o exame padrão ouro apesar de também apresentar suas próprias limitações.

Ao comparar os diversos exames de imagem, percebe-se que cada um apresenta vantagens e limitações. O guideline do NASPGHAN / ESPGHAN reforça esta diferença entre os exames. Por exemplo, a ressonância magnética é um bom exame para identificar esteatose hepática, enquanto a elastografia apresenta melhor desempenho na identificação da fibrose hepática. No entanto, estes exames ainda têm acesso bastante limitado em nosso meio, o que restringe frequentemente a realização apenas da ultrassonografia convencional.

A biópsia hepática, apesar de ser necessária para o diagnóstico definitivo, conforme descrito no guideline do NASPGHAN/ESPGHAN, deve ser reservada para os pacientes com maior risco de DHGNA ou de fibrose hepática, por se tratar de procedimento invasivo.

7. TRATAMENTO

O tratamento indicado para DHGNA é tema de discussão e pesquisa nos meios científicos. Apesar de inúmeros estudos presentes na literatura médica que abordam esta condição, até o momento não se definiu a melhor estratégia de associação da tríade do tratamento para os pacientes pediátricos: atividade física, dieta e medicamentos.

O tratamento de DHGNA deve obrigatoriamente envolver a abordagem da obesidade. Por isto, os pilares do tratamento envolvem necessariamente a mudança do estilo de vida e dos hábitos alimentares. A participação do pediatra é peça fundamental, pois ele, juntamente com equipe multidisciplinar, é quem irá, junto com o paciente e a família, estabelecer uma rotina de hábitos alimentares e atividades físicas adequadas para a criança.

Em pediatria, os estudos ainda são controversos, com número limitado de pacientes, não se conseguindo definir por meio de estudos randomizados e controlados, a melhor abordagem destes pacientes, uma vez que o tratamento envolve, necessariamente, mudança no estilo de vida. Em condições complicadas com cirrose hepática, o transplante pode tornar-se necessário.

A perda de peso é sem dúvidas o tratamento mais benéfico para pacientes com DHGNA. [122]No entanto, a perda de peso sustentada é difícil de conseguir na prática mesmo em clínicas pediátricas especializadas em obesidade. Idealmente, a perda de peso deve ser gradual, aproximadamente 500 g/semana ou menos; perdas mais rápidas podem ter efeitos deletérios além da maior possibilidade de recuperação da massa perdida. [123]Inclusive, a restrição dietética excessiva e a rápida perda de peso podem agravar o distúrbio metabólico e aumentar a lesão hepática, além de não se obter uma adesão satisfatória em longo prazo. Assim, sugere-se que a perda de peso deve ser progressiva e comedida.[123]

Alcançar e manter a perda de peso requer uma abordagem multidisciplinar, com a participação do pediatra, gastroenterologista pediátrico, nutricionista e educadores. Também deve ser centrada na família, abordando a atividade física e a dieta, mas adaptada a realidade dos envolvidos.

O tratamento da DHGNA pode ser dividido então em tratamento não farmacológico, farmacológico e abordagem cirúrgica.

7.1. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Como a DHGNA é uma complicação da obesidade e o aumento da gordura hepática é associado à resistência insulínica e à hipertrigliceridemia,[124]o tratamento desta condição envolve necessariamente a abordagem da obesidade [28]. Para isto, a presença de uma equipe multiprofissional, com educadores físicos, nutricionistas,

pediatras, gastroenterologista pediátricos e endocrinologistas pediátricos torna-se parte essencial do tratamento.

A abordagem multidisciplinar por profissionais especializados deve envolver, além do próprio paciente, a sua família. Nesta forma de seguimento, observou-se melhora da obesidade e também das aminotransferases, colesterol total e frações, triglicérides e histologia em crianças com DHGNA[125].

A associação entre dieta e atividade física pode ser indicada como a primeira linha de tratamento, tanto para prevenir a DHGNA, quanto para tratá-la e evitar a progressão para quadros mais avançados de esteatose e doença hepática crônica.

A associação entre atividade física e melhora dos hábitos alimentares é bem estabelecida para adultos como tratamento não medicamentoso, embora faltem estudos controlados e randomizados em crianças.

7.1.1. Alteração de hábitos alimentares

A mudança de hábitos alimentares é um dos pilares do tratamento de DHGNA. Entretanto, a melhor dieta ainda é alvo de pesquisas e os resultados são controversos.[117]

Sabe-se que uma perda de peso de 7 a 10% está associado à melhora da esteatose hepática, remissão da DHGNA, e até mesmo regressão de fibrose [126], justificando assim a abordagem dos hábitos dietéticos dos pacientes.

O aconselhamento dietético pode parecer confuso e avassalador para as famílias, especialmente se isso desafiar seus hábitos alimentares atuais e práticas culturais. Por esse motivo, o envolvimento de um nutricionista é vital, como parte de uma clínica multidisciplinar. [127]

Mager et al. em seu estudo observaram, num grupo de 31 crianças, entre 7 e 18 anos com DHGNA e controles saudáveis, que em uma dieta rica em frutose e com pouca quantidade de ácidos graxos poliinsaturados, combinado com hábitos de vida sedentários, estava associada à DHGNA.[128]

Schwarz et al. observaram num estudo de curto prazo (9 dias) 41 crianças latinas e afro-americanas obesas com idades entre 9 e 18 anos que habitualmente eram grandes consumidores de açúcares (> 50 g / dia). Eles demonstraram que ao restringir a frutose a menos de 4% da energia total mesmo sem reduzir o consumo

total de energia, houve melhora da esteatose hepática avaliada por ressonância magnética.[129]

O consumo de frutose também foi relacionado à DHGNA. Num estudo transversal com 271 crianças e adolescentes obesos com DHGNA, Mosca et al. demonstraram que o consumo de frutose está associado com a prevalência de DHGNA.[130]

Uma dieta com baixo índice glicêmico tem sido utilizada como abordagem terapêutica. Ramon-Krauel et al. compararam uma dieta com baixo teor glicídico com uma dieta com baixo teor de gordura por 6 meses. Em ambos grupos observou-se diminuição das enzimas hepáticas com melhora significativa na sensibilidade à insulina e na circunferência da cintura ($p = 0,02$). [131]

Razavi Zade [132] et al. implementaram um ensaio clínico randomizado em que 60 adultos obesos com DHGNA foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: dieta controle com redução calórica padrão e dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) por 8 semanas. Ambas dietas apresentavam macronutrientes semelhantes, mas a dieta DASH é rica em frutas, vegetais, cereais integrais e produtos lácteos com baixo teor de gordura e pobre em gorduras saturadas e colesterol. Os participantes do grupo da dieta DASH apresentaram melhora significativa nos níveis de ALT ($p=0,02$), FA ($p=0,001$), níveis de insulina ($p=0,01$), peso ($p=0,006$), IMC ($p=0,01$), triglicérides ($p=0,04$), e marcadores inflamatórios ($p=0,03$) em relação ao controle.

Della Corte et al. [133] analisaram a relação da dieta mediterrânea em 243 crianças obesas com ou sem DHGNA. Observou-se que a baixa adesão à dieta mediterrânea foi associada com a presença de NASH, dano hepático, incluindo fibrose, evidenciado pela biópsia, além de aumento da resistência à insulina e fatores inflamatórios, como proteína C reativa. Muitas crianças do estudo, mesmo sendo de origem italiana, não conseguiram aderir plenamente a esta dieta por longo tempo, demonstrando assim a importância de se adequar o tratamento a realizada da criança.[133]

Outros estudos também confirmaram que a adesão à dieta mediterrânea foi associada a melhores resultados na DHGNA, com redução no IMC e nos perfis lipídicos na população adulta.[134][135][136]

Um fator importante a ser avaliado é a aderência do paciente à dieta. Esta deve ser individualizada para cada paciente, respeitando sua cultura, como forma de

aumentar a adesão. Um ponto estratégico fundamental para o sucesso do tratamento é o envolvimento familiar, que também deve aderir as mudanças propostas.

Assim como em adultos, não há evidências suficientes para sustentar uma dieta específica para todas as crianças. Entretanto, está claro que a redução do peso e diminuição da adiposidade é útil em crianças com DHGNA.[137], [138] Assim, qualquer dieta que possibilite a perda de peso, respeitando as necessidades específicas de cada faixa etária e contexto sócio-cultural, pode efetivamente reduzir a esteatose hepática.

Um ponto a ser destacado é a importância da prevenção deste quadro, por meio das consultas de seguimento pediátrico ambulatorial. Nestas consultas, o pediatra deverá, em conjunto com a família, estabelecer a alimentação saudável da criança, desde o início da introdução da alimentação complementar, pois sabe-se que os padrões alimentares que se formam na infância tendem a ser mantidos na fase adulta.

7.1.2. Atividade física

O segundo pilar do tratamento da obesidade e consequentemente, da DHGNA, consiste na prática de atividade física regular. A maioria dos estudos reforça a importância de se praticar atividade física, mas não compara os diferentes tipos de exercícios nem indica a quantidade ou intensidade a ser realizada de cada modalidade. [117]

Parece que quase qualquer forma de atividade física é benéfica: o treinamento de resistência e o exercício vigoroso e sustentado têm evidências que sustentam sua recomendação em adultos. [139] Estudos que avaliam o papel da atividade física, incluindo exercícios aeróbicos e de resistência física demonstraram redução da adiposidade visceral, do acúmulo lipídico intra-hepático e da resistência à insulina. [140][141]

Um método prático de aumentar os níveis gerais de atividade é reduzir o tempo de tela sedentário, especialmente para crianças e adolescentes. [142] Os especialistas recomendam um tempo máximo de tela de uma ou duas horas por dia. [143]

Lee et al. compararam exercícios aeróbicos e de resistência para reduzir a gordura hepática em meninos obesos. Houve redução significativa na gordura hepática, medida pela ressonância magnética em ambos os grupos de exercício [140]. Assim, neste estudo observa-se que o exercício físico regular, independente da modalidade, está associado a reduções significativas na quantidade de gordura hepática em meninos adolescentes obesos previamente sedentários.

Assim como ocorre com a dieta, o padrão de atividade física a ser realizada ainda precisa de mais estudos para ser determinado. Entretanto, cabe destacar que a atividade física para crianças deve assumir um caráter lúdico. Ao submeter a criança ou o adolescente a rotinas repetitivas de exercícios físicos, observa-se que esta atividade está fadada ao fracasso. Assim, é importante aliar atividades que reforcem a importância do brincar, para, assim, conseguir maior adesão e sucesso no tratamento da obesidade e conseqüentemente da DHGNA.

Além disto, o reforço positivo é importante para que o paciente apresente maior aderência ao tratamento. O aconselhamento intensivo precisa ser implementado para que o paciente consiga manter-se dentro da nova rotina de atividades e alterações dos hábitos alimentares instituídos. [144]

7.2. Tratamento farmacológico

Até o momento, nenhuma medicação mostrou benefício significativo para o uso indiscriminado em crianças com DHGNA. Os estudos em geral contam com amostras pequenas de pacientes. Para pacientes adultos obesos com DHGNA que não respondem à dieta, exercício e terapia comportamental, a farmacoterapia pode ser tentada. O uso de medicamentos deve ser individualizado, levando em conta a gravidade da doença hepática, comorbidades e considerações práticas relacionadas ao custo, efeitos colaterais e de dosagem.

A vitamina E e a metformina são os principais agentes terapêuticos testados no tratamento da DHGNA em crianças. A justificativa para o uso destas medicações seria o estresse oxidativo e a resistência à insulina observadas na DHGNA, respectivamente. A utilização da terapia anti-oxidante teria como objetivo diminuir o estresse oxidativo, o que poderia então retardar a progressão da esteatose para a

esteato-hepatite. Outros agentes que têm sido testados são os poliácidos graxos modificados (PUFAs), probióticos e vitamina D. [117]

7.2.1. Vitamina E

A vitamina E é utilizada no tratamento da DHGNA, devido a suas propriedades antioxidantes. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na progressão da lesão hepatocelular que ocorre na DHGNA e, por isto, a vitamina vem sendo utilizada no tratamento desta doença. Acredita-se que o seu uso levaria a diminuição da inflamação hepática. [145]

Um ensaio clínico randomizado PIVENS (Pioglitazona vs Vitamina E vs Placebo) para o tratamento de pacientes não diabéticos com esteato-hepatite não alcoólica, com duração de 96 semanas, o curso de vitamina E (800 UI por dia) resultou em uma taxa mais alta de melhoria da DHGNA em adultos em comparação com placebo, com redução das aminotransferases, esteatose e inflamação tissular. [146]

No estudo randomizado duplo-cego, controlado, de metformina e de vitamina E para o tratamento da DHGNA em crianças sem diabetes ou cirrose, nem a vitamina E (400 UI duas vezes ao dia) nem a metformina (500 mg duas vezes ao dia) foram superiores ao placebo em atingir o desfecho primário de uma redução sustentada nos níveis de ALT (40 U/L). Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa na maioria dos desfechos histológicos secundários nos grupos tratados com metformina ou vitamina E versus placebo. No entanto, a vitamina E (95% CI, -0.8 a -0.3; P=.006) melhorou significativamente o balonismo hepatocelular no subgrupo de crianças com DHGNA comprovada por biópsia, em relação ao grupo placebo (95% CI, -0.2 à 0.3) e ao grupo em uso de metformina (95% CI, -0.6 à -0.0; P=.04). [147]

Nobili et al. compararam o uso de alfa-tocoferol 600 UI/dia e ácido ascórbico (500 mg/dia) em 25 crianças com DHGNA com placebo em 28 crianças, por 2 anos. Ambos os grupos foram submetidos a correção das dietas e aumento da atividade física. Ao final do estudo observou-se, por meio de biópsia hepática, que a melhora no escore de atividade da DHGNA foi semelhante em ambos os grupos, controle e intervenção, sem diferença estatística entre os dois grupos. Também se observou melhora significativa em ambos os grupos, nos níveis de aminotransferases,

triglicerídeos, colesterol e glicemia sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. [148]

Vajro et al. estudaram 28 crianças obesas com elevação das aminotransferases e aumento da ecogenecidade hepática observado ao ultrassom. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo 1 que foi tratado com dieta de baixa-caloria associada com placebo por 5 meses e o grupo 2 que foi tratado com dieta de baixa-caloria associada a D- acetato de alfa-tocoferol (400 mg/dia por 2 meses e 100 mg/dia por 3 meses). No segundo mês de tratamento os grupos foram reavaliados e subdivididos em pacientes que aderiram à dieta e naqueles que não aderiram a dieta, baseando-se na redução de peso. Foi observada melhora na ecogenecidade hepática somente nas crianças que perderam peso. Os grupos que aderiram à dieta de baixa caloria ($n = 6$; $p = 0.0019$) e os que fizeram uso apenas da vitamina E sem aderir a dieta ($n=7$; $p < 0.0001$) evoluíram com normalização das aminotransferases. Assim, concluíram que a suplementação de vitamina E pode ser uma estratégia a ser utilizada em crianças com baixa adesão à mudança do estilo de vida, incluindo a má adesão a prática de atividade física e às recomendações dietéticas. [145]

Preocupações sobre a segurança da dose elevada de vitamina E foram levantadas em adultos, após meta-análises de ensaios clínicos, que indicaram um aumento da mortalidade com vitamina E, e aumento de eventos cardiovasculares adversos e câncer de próstata [149]. É necessária estreita e cuidadosa monitorização dos estudos em crianças para verificar a efetividade e segurança.

Como pode-se observar, os estudos relacionados como uso da vitamina E para o tratamento da DHGNA, ainda apresentam resultados divergentes. Outra limitação refere-se à heterogeneidade de formulação e a dosagem da vitamina E utilizada nos estudos científicos, dificultando a comparação dos estudos e o estabelecimento de posologias terapêuticas adequadas.

7.2.2. Metformina

A metformina é uma biguanida que atua diminuindo a hiperinsulinemia, melhorando a sensibilidade à insulina através da ativação da proteína quinase por monofosfato de adenosina e diminuindo assim a gliconeogênese e retardo na absorção intestinal de glicose.

Vários estudos foram realizados para avaliar a eficácia da metformina para o tratamento da DHGNA em crianças, entretanto, os resultados são conflitantes.

Um estudo piloto incluindo 57 crianças com idade entre 9 e 18 anos de idade e com sobrepeso ou obesidade com DHGNA, comprovada por biópsia, foram acompanhadas por 2 anos. Os participantes foram divididos randomicamente em dois grupos: sendo um submetido apenas a mudança de estilo de vida e aconselhamento nutricional e outro grupo que recebeu estas orientações associadas ao uso de metformina 1,5 g/dia. Neste período, o grupo que recebeu a metformina não apresentou vantagem significativamente estatística sobre o grupo controle com relação a melhora das enzimas hepáticas ou histologia. A ALT reduziu significativamente nos pacientes em que se observou a perda de peso em ambos os grupos (intervenção: 35 [21–43] para 32 [20–46] U/L; controle: 66 [28–121] para 33 [14–45] U/L; $p \leq 0.01$). A esteatose vista pela biópsia hepática também foi reduzida nos dois grupos (controle: $p = 0,02$ e intervenção: $0,02$), com melhora no balonismo (ambos: $p = 0,008$). [150].

O estudo TONIC duplo-cego randomizado multicêntrico envolveu 173 participantes com idade entre 8 e 17 anos com DHGNA, comprovada por biópsia. Os pacientes foram divididos em três grupos: controle com placebo, metformina (500 mg duas vezes ao dia) e vitamina E (800 UI diariamente). Mudança no estilo de vida foi encorajada em todos os grupos. Constatou-se que a metformina comparando com a vitamina E e com o placebo, não apresentou melhora da ALT. Entretanto, ocorreu melhora no balonismo em 38% das crianças em uso de metformina (500 mg duas vezes ao dia), sendo estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p = 0,02$). No entanto, não houve diferença na esteatose, inflamação ou fibrose em comparação com placebo. [147]

Até o momento não há resultados conclusivos de que a metformina deva ser utilizada no tratamento para a DHGNA ou NASH em crianças. No entanto, como é a droga de escolha para diabetes tipo 2, muitos pacientes adultos são tratados com metformina principalmente devido à sua resistência à insulina.

7.2.3. Ácido ursodesocólico

O ácido ursodesocólico é um ácido biliar que atua como agente antioxidante hepático com propriedades anti-inflamatórias [104]. Os estudos em adultos mostraram

consistentemente que o ácido ursodesocólico não apresenta benefícios no tratamento da DHGNA em adultos. Uma revisão da Cochrane, baseando-se em 4 trials clínicos randomizados, feita por Orlando et al. confirmou que não há nenhuma evidência para apoiar o uso do ácido ursodesocólico na DHGNA em adultos. [151]

Um estudo controlado randomizado envolvendo 31 crianças obesas com níveis elevados de ALT e ultrassonografia sugestiva de esteatose foram divididos em quatro grupos: controle, outro submetido somente a dieta, outro submetido somente ao uso de ácido ursodesocólico e o último associando o uso desta medicação com a dieta. Observou-se então que os grupos que fizeram dieta, com ou sem o uso da medicação evoluíram com melhora da ALT. O grupo que não recebeu intervenção e o grupo que fez uso somente da medicação, sem a prática da dieta apresentaram resultados similares, mantendo a elevação da ALT. [152]

Assim, atualmente não há evidências na literatura para o uso do ácido ursodesocólico no tratamento da DHGNA tanto em crianças quanto em adultos. [151]

7.2.4. Probióticos

Evidências recentes sugerem que a microbiota intestinal possui papel no desenvolvimento da obesidade e de suas complicações, incluindo DHGNA. O microbioma do obeso é modificado de modo a aumentar o rendimento de energia dos alimentos por meio da maior eficiência em absorver os nutrientes. O papel da disbiose intestinal no desenvolvimento e a progressão da DHGNA ainda não estão claros. Talvez, a variabilidade interindividual da apresentação da doença e a progressão da DHGNA resultem das diferenças interações do microbioma hospedeiro-intestino. [153] Assim, acredita-se que a manipulação de microbiota intestinal com probióticos pode ser uma estratégia de tratamento eficaz no futuro.

Em um estudo controlado, envolvendo 20 crianças com aminotransferases elevadas e ultrassonografia com evidência de esteatose, observou-se uma melhora significativa na ALT após tratamento de 8 semanas com probiótico *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG (12 bilhões de UFC / dia) em comparação placebo independentemente de alterações no IMC. No entanto, não houve melhora das alterações observadas na ecogenecidade hepática. [154].

Alisi et al. demonstraram melhora ultrassonográfica significativa da esteatose em crianças com DHGNA confirmada por biópsia após 4 meses de tratamento com

VSL # 3 em comparação com placebo[155]. Além disso, foi observada diminuição significativa no IMC, com a queda da média de 27,1 para 24,9. No entanto, não houve melhora dos níveis de ALT.

Outro estudo randomizado controlado com probiótico (*Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, 3×10^9 UFC, *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32269, 6×10^9 UFC; *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576, 2×10^9 CFU e *Lactobacillus rhamnosus* DSMZ 21690, 2×10^9 CFU) por 12 semanas mostrou melhora nas enzimas hepáticas e perfil lipídico em crianças obesas com evidência de esteatose por ultrassom. [156]

Comparando-se os dois estudos citados nos parágrafos anteriores, pode-se observar que os probióticos foram testados em estudos de curta duração (2–4 meses) e que ambos foram limitados pelo uso de imagens ultrassonográficas.

Os resultados observados até o momento juntamente com baixo custo e os poucos efeitos colaterais associados ao uso de probióticos, fazem destes uma possível opção de tratamento futuro. Entretanto, mais estudos controlados, com maior tamanho de amostra, seguimento a longo prazo e avaliação da eficácia com base na histologia do fígado, além de uma maior compreensão da microbiota intestinal são necessários para validar o uso desta medicação na DHGNA em crianças.

7.2.5. Bitartrato de cisteamina

A Cisteamina, por via oral, combina com a cistina extracelular, formando a cisteína, que pode ser usada pelas células para produzir glutatona. (157) A glutatona é um antioxidante intracelular hepático cuja depleção tem sido implicada na fisiopatologia da lesão hepática na DHGNA. (158)

Em um estudo piloto incluindo 11 crianças com DHGNA comprovada por biópsia, os pacientes tratados com cisteamina por 6 meses e orientações sobre mudança de estilo de vida apresentaram melhora estatisticamente significativa tanto da AST quanto da ALT em comparação com os pacientes que receberam apenas orientações de dieta e exercício físico. [159]

O estudo multicêntrico de liberação tardia de bitartrato de cisteamina foi conduzido para avaliar a eficácia da cisteamina em crianças com DHGNA. Assim, ensaio clínico controlado por placebo e duplo-cego, 169 crianças de 8 a 17 anos com DHGNA confirmada por biópsia foram randomizados para receber cisteamina ou placebo por 52 semanas. Crianças em uso de cisteamina evoluíram com melhora nos

níveis de ALT e inflamação lobular. Contudo, não houve diferença na pontuação da atividade NAFLD, inflamação portal, esteatose ou fibrose entre os grupos de tratamento. Numa análise *post hoc* de crianças <65 kg, crianças em uso de cisteamina tiveram um melhor chance de alcançar melhora histológica em comparação com o grupo placebo. [160]

Apesar de ter sido observada melhora nos níveis de ALT, não foi observada melhora histológica, sendo necessários mais estudos controlados para avaliar a real eficácia deste medicamento na DHGNA em crianças.

7.2.6. PUFAS

A suplementação da dieta com PUFAS, incluindo ômega 3 e o ácido docosahexaenóico vem sendo de alvo de pesquisas no tratamento da DHGNA. Estes alimentos apresentam propriedades antiinflamatórias, antitrombóticas, antiarrítmicas hipolipidêmicas e vasodilatadoras, além da possibilidade de melhora do perfil lipídico. Devido a estas propriedades, estudos estão em desenvolvimento para avaliar o uso da suplementação desta substância na dieta e, assim, avaliar o seu efeito na DHGNA.

No estudo randomizado de Nobili et al. no qual 60 crianças com DHGNA comprovada por biópsia hepática foram acompanhadas por 6 meses e avaliadas pela ultrassonografia durante 6 meses de tratamento com 250 ou 500 mg de DHA em comparação com o grupo placebo não se observou melhora na ALT. [161]

Desta forma, o uso da suplementação alimentar com PUFA ainda carece de mais estudos antes de ser aplicada como estratégia terapêutica.

7.3. Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica tem sido estudada como proposta de tratamento para DHGNA em decorrência da perda de peso observada após este procedimento em indivíduos com obesidade grave, com impacto benéfico sobre a DHGNA e outras.

A cirurgia bariátrica pode levar a perda de peso clinicamente significativa em adolescentes gravemente obesos (IMC mínimo >35 kg / m²) com reduções médias do IMC de aproximadamente 30% no primeiro ano após o bypass gástrico e/ou gastrectomia vertical em Y de Roux. [162]

Comentado [U2]: abreviatura

A redução no IMC é tipicamente associada à melhora substancial e até mesmo à resolução de muitas comorbidades relacionadas à obesidade, incluindo dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, diabetes e apneia do sono em um a dois anos de pós-operatório.[163][164]

Um estudo prospectivo na França envolvendo 109 adultos com DHGNA comprovada por biópsia determinou a resolução da doença em aproximadamente 85% dos pacientes, após 1 ano de cirurgia bariátrica. Além disso, houve uma redução significativa da esteatose e da fibrose nestes pacientes.[165]

A perda de peso por meio da cirurgia bariátrica aliada a mudança do estilo de vida e alimentação também foi avaliada em uma coorte multicêntrica prospectiva de adolescentes obesos (IMC > 35 kg / m²) que mostrou redução aproximada de 30% no IMC médio um ano após a cirurgia bariátrica.[162]

Uma estudo italiano, incluindo 21 pacientes gravemente obesos com DHGNA comprovada por biópsia, submetidos a gastrectomia vertical por laparoscopia, demonstrou resolução de DHGNA em 100% e reversão da fibrose estágio 2 em 90% dos pacientes.[166]

Assim, devido a altas taxas de resolução de danos hepáticos, a DHGNA foi proposta como indicação de cirurgia bariátrica pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição.[167]

Apesar de perda de peso e resolução dramática da obesidade, faltam estudos clínicos a longo prazo, que permitam a avaliação dos benefícios e danos da cirurgia bariátrica como abordagem terapêutica para adolescentes com DHGNA. [168]

Desta forma, a cirurgia bariátrica não é recomendada atualmente como terapia específica para DHGNA, devido à falta de dados sobre resultados em crianças e em adolescentes. Entretanto, ela vem sendo considerada em casos específicos, para adolescentes selecionados com IMC > 35 kg / m², e que apresentem DHGNA não-cirrótica associada a comorbidades graves (por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, apneia grave do sono) que provavelmente melhorarão com o procedimento. [165]

8. CONCLUSÕES

A epidemia de obesidade é o resultado de mudanças culturais, sociais e financeiras ocorridas ao longo do último século. A DHGNA é considerada a

manifestação hepática da síndrome metabólica associada à obesidade com possibilidade de tornar-se importante fator de risco de transplante hepático dentro de algumas décadas. O melhor entendimento sobre a fisiopatologia desta condição é fundamental e o diagnóstico ainda é um desafio devido à ausência de exames com acurácia adequada. O desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais eficazes também é necessário, incluindo o desenvolvimento de biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade.

Por ser uma doença secundária à obesidade, torna-se imperativo a ação de medidas efetivas de combate e prevenção à obesidade. Para isto, a família da criança também deve ser abordada e atuar, de forma proativa neste tratamento, que não deve se restringir apenas ao paciente obeso. A família, o pediatra, os educadores, os educadores físicos e as nutricionistas exercem papel fundamental no combate a obesidade infantil, seja por meio da orientação ou mesmo do desenvolvimento de programas de incentivo a prática de atividades físicas e/ou orientação quanto aos hábitos alimentares saudáveis. A eficácia do tratamento medicamentoso, principalmente em crianças, ainda é controverso, não sendo indicado até o presente momento.

A obesidade já é reconhecida como um problema dentro da sociedade atual. Infelizmente, a DHGNA ainda não o é. Assim, os pediatras devem ficar atentos a esta condição e avaliar a necessidade de exames quando necessário. É importante destacar a importância que o pediatra geral assume quanto ao controle desta doença, uma vez que é ele quem primeiro vai reconhecer esta condição, e assim orientar o paciente e seus familiares encaminhando ao especialista, quando for necessário.

9. REFERÊNCIAS

- [1] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713–8. doi:10.1016/j.jhep.2010.04.030.
- [2] Schwimmer, Jeffrey B; Yu ELLJE. Non-alcoholic fatty liver disease : epidemiology , pathophysiology , diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2009;20:26–9. doi:10.1016/j.paed.2009.09.005.
- [3] Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the Phenotype

and Approach to Pediatric Versus Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.009.

- [4] Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2006;10:109–31. doi:10.1016/j.cld.2005.10.007.
- [5] Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of Elevated Alanine Aminotransferase Among US Adolescents and Associated Factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814–20. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.077.
 - [6] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting **REFERÊNCIAS**
- [1] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatology*. 2010; 53:713–8. Doi:10.1016/j.jhep.2010.04.030.
- [2] Schwimmer JB, Yu ELLJE. Non-alcoholic fatty liver disease : epidemiology , pathophysiology , diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2009; 20:26–9. Doi:10.1016/j.paed.2009.09.005.
- [3] Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the Phenotype and Approach to Pediatric Versus Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016. Doi:10.1053/j.gastro.2016.03.009.
- [4] Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis*. 2006;10:109–31. Doi:10.1016/j.cld.2005.10.007.
- [5] Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of Elevated Alanine Aminotransferase Among US Adolescents and Associated Factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814–20. Doi:10.1053/j.gastro.2007.08.077.
- [6] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 1-9. Doi:10.1053/j.gastro.2014.11.039.

- [7] Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. 2005; 636-41. Doi: 10.1097/01. mop. 0000172816.79637.c5.
- [8] Brunt, Elizabeth M; Kleiner DE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical research. 2012; 32: 3-13. Doi: 10.1055/s-0032-1306421.
- [9] Bellentani S, Marino M. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty. 2010; 155–61. Doi:10.1159/000282080.
- [10] Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. 2010;16:5286–96. Doi:10.3748/wjg.v16.i42.5286.
- [11] Angulo P. Long-Term Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is Liver Histology of Any Prognostic Significance? HEPATOLOGY, Vol. 51, No. 2, 2010. Hepatology n.d; 373–5. Doi:10.1002/hep.23521.
- [12] Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD – Pathophysiological insights and approach to management. J Hepatol 2018; 68:1286–99. Doi:10.1016/j.jhep.2018.02.006.
- [13] Novak NL, Brownell KD. Role of Policy and Government in the Obesity Epidemic. 2012; 2345–52. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037929.
- [14] Eknoyan G. HISTORY A History of Obesity , or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. 2006; 13:421–7. Doi:10.1053/j.ackd.2006.07.002.
- [15] Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity : An overview on its current perspectives and treatment options. 2004; 2:1–8. Doi: 10.1186/1475-2891-3-3.
- [16] Ben-Sefer E, Ben-Natan M, Ehrenfeld M. Childhood obesity: Current literature, policy and implications for practice. Int Nurs Rev 2009; 56:166–73. Doi:10.1111/j.1466-7657.2008.00708.x.
- [17] Lessa M. Encontro Regional para o Enfrentamento da Obesidade Infantil. Ministério Da Saúde. 2017.
- [18] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A SW. Extra-hepatic complications of Nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014; 59:1174–97. Doi:doi:10.1002/hep.26717.
- [19] Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V, Alkhouri N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. Pediatr Clin North Am. 2017; 64:659–75. Doi:10.1016/j.pcl.2017.01.008.

- [20] Alkhoury N, Selvakumar PKC, Kabbany MN, Lopez R, Mosca A, Della Corte C, et al. Extrahepatic complications are extremely common in children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and their frequency correlates with NAFLD histologic severity. *Gastroenterology* 2016; 150:S1172. Doi:10.1016/S0016-5085(16)33961-0.
- [21] Welsh JA, Rn MPH, Karpen S, Msph MBV. Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013; 162:496–500.e1. Doi:10.1016/j.jpeds.2012.08.043.
- [22] Mubarak G, Mrad RA, Merjaneh N, Lopez R, Zein NN, Alkhoury N. The increasing burden of nonalcoholic fatty liver disease among young adults in the United States: A growing epidemic. *Hepatology* 2016; 64:1386–7. Doi:10.1002/hep.28555.
- [23] Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016; 315:2284–91. Doi:10.1001/jama.2016.6458.
- [24] Nanney MS, Lytle LA, Farbakhsh K, Moe SG, Linde JA, Gardner JK, et al. Weight and weight-related behaviors among 2-year college students. *J Am Coll Heal* 2015; 63:221–9. Doi:10.1080/07448481.2015.1015022.
- [25] Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: A key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48:449–57. Doi:10.1002/hep.22350.
- [26] Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1585–92. Doi:10.1053/j.gastro.2009.01.050.
- [27] Deboer MD. Ethnicity obesity and the metabolic syndrome: implications on assessing risk and targeting intervention. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6:279–89. Doi:10.1586/eem.11.17.
- [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. Doi:10.1542/peds.2006-1212.
- [29] B.M. A, D.H. VT. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci World J* 2013;2013. Doi: 10.1155/2013/481893.

- [30] Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol* 2014;9:402–9. Doi: 10.1016/S1665-2681.
- [31] Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:721–8. Doi:10.3949/ccjm.75.10.721.
- [32] 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; 118:277–83. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739920.
- [33] Edens MA, Kuipers F, Stolk RP. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obes Rev* 2009; 10:412–9. Doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00594.x.
- [34] Concepts C, Targher G, Day CP, Bonora E, Concepts C, Targher G, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341–50. Doi:10.1056/NEJMra0912063.
- [35] Sethi JK, Vidal-Puig AJ. *Thematic review series: Adipocyte Biology*. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007; 48:1253–62. Doi:10.1194/jlr.R700005-JLR200.
- [36] Machado M V., Michelotti GA, De Almeida Pereira T, Boursier J, Kruger L, Swiderska-Syn M, et al. Reduced lipopapoptosis, hedgehog pathway activation and fibrosis in caspase-2 deficient mice with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2015; 64:1148–57. Doi:10.1136/gutjnl-2014-307362.
- [37] Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Angelico F. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Epidemiological, clinical and pathophysiological evidences. *Intern Emerg Med* 2012; 7:291–6. Doi:10.1007/s11739-012-0819-4.
- [38] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387–95. Doi:10.1002/hep.20466.
- [39] Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2011; 34:1139–44. Doi:10.2337/dc10-2229.

- [40] Nielsen S, Guo ZK, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113:1582–8. Doi:10.1172/JCI21047.
- [41] Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther* 2017; 34:1291–326. Doi:10.1007/s12325-017-0556-1.
- [42] Umamo G, Martino M, Santoro N. The Association between Pediatric NAFLD and Common Genetic Variants. *Children* 2017; 4:49. Doi:10.3390/children4060049.
- [43] Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model.” *World J Gastroenterol* 2018; 24:2974–83. Doi:10.3748/wjg.v24.i27.2974.
- [44] Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:213–21. Doi:10.1111/jgh.13058.
- [45] Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56:35–45. Doi:10.1007/s10620-010-1241-2.
- [46] Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2018; 13:321–50. Doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043617.
- [47] Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non- alcoholic fatty liver disease. 2013; 1267–77. Doi:10.1111/apt.12518.
- [48] Rashid M RE. Nonalcoholic Steatohepatitis in Childre...diatric Gastroenterology and Nutrition_3.pdf n.d.
- [49] Schwimmer JB, Deutsch R RJ. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2003; 3476. Doi: 10.1067/S0022-3476(03)00325-1.
- [50] Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease 2014; 4596:1–8. Doi:10.1136/bmj.g4596.

- [51] Lavine JE, Schwimmer JB MJ. Design, Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: TONIC Trial 2011; 31:62–70. Doi:10.1016/j.cct.2009.09.001.Treatment.
- [52] Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children METHODS: RESULTS. 2012; 868. Doi:10.1373/clinchem.2011.177741.
- [53] Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim Y, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. 2007; 47:239–44. Doi:10.1016/j.jhep.2007.02.007.
- [54] Mann JP, Goonetilleke R, Mckiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. 2015; 1–5. Doi:10.1136/archdischild-2014-307985.
- [55] Leung DH, Williams K, Fraley JK, Klish WJ. Of ALT Among Obese Children at Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Implications for Screening. 2009; 48:50-7. Doi: 10.1177/0009922808321678.
- [56] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. 2006; 60:1–7. Doi:10.1186/1471-230X-6-33.
- [57] Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2010; 42:503–8. Doi:10.1016/j.dld.2009.08.002.
- [58] Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N. A Comprehensive Review of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Gastroenterol Rep. 2015; 17:1–7. Doi:10.1007/s11894-015-0447-z.
- [59] Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, Hanna RF, Bydder M, Middleton MS, Hamilton G, Chavez AD, Schwimmer JB SC. Fatty Liver Disease: MR Imaging Techniques for the Detection and Quantification of Liver Steatosis. 2009; 231–61. Doi: 10.1148/rg.291075123.
- [60] Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. 2009; 51:433–45. Doi:10.1016/j.jhep.2009.05.023.

- [61] Contreras M, Landt CL, Harrison SA. CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy : A Prospective Study. *YGAST* 2011; 140:124–31. Doi:10.1053/j.gastro.2010.09.038.
- [62] Chiloiro M, Riezzo G, Chiarappa S, Correale M, Guerra V, Amati L, et al. Relationship Among Fatty Liver, Adipose Tissue Distribution and Metabolic Profile in Moderately Obese Children : An Ultrasonographic Study. 2008; 2693–8. Doi: 10.2174/138161208786264197.
- [63] Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. 2011; 1082–90. Doi:10.1002/hep.24452.
- [64] Volkmann HL Von, Havre RF, Løberg EM, Haaland T, Immervoll H, Haukeland JW, et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2013;15:16–22. Doi:10.11152/mu.2013.2066.151.hlv1qmu2.
- [65] Marshall RH, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal Index as an Accurate, Simple, and Effective Tool in Screening for Steatosis. 2012; 997–1002. Doi:10.2214/AJR.11.6677.
- [66] Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:765–73. Doi:10.1016/j.cgh.2013.09.050.
- [67] Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, Mccullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis : A prospective study q. *J Hepatol*. 2009; 51:1061–7. Doi:10.1016/j.jhep.2009.09.001.
- [68] Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol*. 2010; 52:579–85. Doi:10.1016/j.jhep.2010.01.008.
- [69] Baršić N, Lerotić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, Duvnjak M. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:3945–54. Doi:10.3748/wjg.v18.i30.3945.
- [70] Hamaguchi M, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, et al. The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- Reflects the Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation. 2007; 2708–15. Doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.
- [71] Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:190–5. Doi:10.1097/MPG.0b013e31821b4b61.
- [72] Mishra P, Younossi ZM. Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2716–7. Doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01520.x.
- [73] Riley TR, Bruno MA, Hershey T. Sonographic Measurement of the Thickness of Subcutaneous Tissues in Nonalcoholic Liver Diseases. 2005; 33:439–41. Doi:10.1002/jcu.20164.
- [74] Talwalkar J. Elastography for Detecting Hepatic Fibrosis: Options and Considerations. *Gastroenterology.* 2008; 135:297–9. Doi:10.1053/j.gastro.2008.06.015.
- [75] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. 2010; 256. Doi: 10.1148/radiol.10091662.
- [76] Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. 2015; 1–11. Doi:10.2214/AJR.15.14552.
- [77] Rust MF, Ong MEIF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis. 2008; 960–74. Doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034.
- [78] Foucher J, Bernard P, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P. Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations. 2010; 828-35. Doi:10.1002/hep.23425.
- [79] Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-silva MR, Varault A, et al. Significant Variations in Elastometry Measurements Made Within Short-term in Patients With Chronic Liver Diseases 2015:763–71. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.037.
- [80] Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography : a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by

- major changes of transaminases. 2007; 360–9. Doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00811.x.
- [81] Bonino F, Arena U, Brunetto MR, Coco B, Fraquelli M. Review Liver stiffness , a non-invasive marker of liver disease : a core study group report. 2010; 78:69–78. Doi:10.3851/IMP1626.
- [82] Lédinghen V De, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart B, Cassinotto C, et al. Controlled Attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis : a. *J Hepatol*. 2013. Doi:10.1016/j.jhep.2013.12.018.
- [83] Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. 2012: 902–10. Doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x.
- [84] Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. 2012; 911-8. Doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
- [85] Arcellin PAM, Oupon RAP, Andrin LAS. Ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis : preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. 2010; 36:1825–35. Doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
- [86] Shen F, Zheng R, Mi Y, Wang X, Pan Q, Chen G, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. 2014; 20:4702–11. Doi:10.3748/wjg.v20.i16.4702.
- [87] Fujimori N, Tanaka N, Shibata S, Sano K, Yamazaki T, Sekiguchi T, et al. Controlled attenuation parameter is correlated with actual hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease with none-to-mild obesity and liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2016; 46:1019–27. Doi:10.1111/hepr.12649.
- [88] Ferraioli G, Tinelli C, De Silvestri A, Lissandrin R, Above E, Dellafiore C, et al. The clinical value of controlled attenuation parameter for the noninvasive assessment of liver steatosis. *Liver Int*. 2016; 36:1860–6. Doi:10.1111/liv.13207.
- [89] Nightingale K, Soo M, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging : in vivo demonstration of clinical feasibility 2002; 28:227–35. Doi: 10.1016/S0301-5629(01)00499-9.
- [90] Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging : A Review. 2011:328–39. Doi: 10.2174/157340511798038657.

- [91] Sirli R, Bota S, Sporea I, Jurchis A, Popescu A, Gradinaru-Tascau O SM. Liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging in patients without known liver pathology. 2013; 39:1362–7. Doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.021.
- [92] Marie M, Jean-luc G, Thomas D. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : preliminary in vivo feasibility study. 2009; 35:219–29. Doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.018.
- [93] Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:1560–6. Doi:10.3748/wjg.v16.i13.1560.
- [94] Martino M Di, Pacifico L, Bezzi M, Miscio R Di, Sacconi B, Chiesa C, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy , proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents. 2016; 22:8812–9. Doi:10.3748/wjg.v22.i39.8812.
- [95] Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic Resonance Imaging and Liver Histology as Biomarkers of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Running title: Hepatic Steatosis in MRI vs Histology Authors: n.d.
- [96] Pacifico L, di Martino M, Catalano C, Panebianco V, Bezzi M, Anania C, et al. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3012–9. Doi:10.3748/wjg.v17.i25.3012.
- [97] Bohte AE, Van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011;21:87–97. Doi:10.1007/s00330-010-1905-5.
- [98] McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol.* 2009; 51:389–97. Doi:10.1016/j.jhep.2009.04.012.
- [99] Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:7392–402. Doi:10.3748/wjg.v20.i23.7392.

- [100] Zhang Q. 3.0T 1 H magnetic resonance spectroscopy for assessment of steatosis in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:6736. Doi:10.3748/wjg.v21.i21.6736.
- [101] Westheim B, Aagenæs I, Østensen AB, Sanengen T, Almaas R. Effect of Operator Experience and Frequency of Procedure Performance on Complication Rate After Ultrasound-Guided Percutaneous Liver Biopsies. 2013; 57:638–43. Doi:10.1097/MPG.0b013e3182a0c7a5.
- [102] Harwood J, Bishop P, Liu H, Nowicki M. Safety of Blind Percutaneous Liver Biopsy in Obese Children A Retrospective Analysis. 2010; 44:253–5. 10.1097/MCG.0b013e3181cf8358.
- [103] Matos H, Noruegas MJ, Gonçalves I. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. 2012; 1322–5. Doi:10.1007/s00247-012-2433-z.
- [104] Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64:1388–402. Doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [105] Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2002; 745–50. Doi:10.1053/gast.2002.35354.
- [106] Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, Lavine JE, et al. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *J Pediatr.* 2014; 164:707–713.e3. Doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.071.
- [107] Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 1998; 15: 246-58.
- [108] Alisi A, Bedogni G, De Vito R, Comparcola D, Manco M, Nobili V. Relationship between portal chronic inflammation and disease severity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2011; 43:143–6. Doi:10.1016/j.dld.2010.05.007.
- [109] Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2005; 3093–9.

- [110] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42:641–9. Doi:10.1002/hep.20842.
- [111] Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Parks JK, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31:430–4. Doi:10.1016/S0168-8278(99)80033-6.
- [112] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE. Portal Chronic Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Histologic Marker of Advanced NAFLD—Clinicopathologic Correlations from the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. 2008; 809–20. Doi:10.1002/hep.22724.
- [113] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011; 53:810–20. Doi:10.1002/hep.24127.
- [114] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2467–74. Doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x.
- [115] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41:1313–21. Doi:10.1002/hep.20701.
- [116] Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Aynur U, Natta ML Van, Cummings OW, et al. Generalizability of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Histologic Scoring System For Nonalcoholic Fatty Liver Disease . 2011; 45:55–8. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3181dd1348.
- [117] Committee H, Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, Mckiernan P, et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents : Position Paper of the ESPGHAN. 2012; 54:700–13. Doi:10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
- [118] Hui SL, Zhou XH. *Statistical Methods in Medical Research: Evaluation of diagnostic tests without gold standards* 1998. Doi:10.1177/096228029800700404.

- [119] Jung ES, Lee K, Yu E, Kang YK. Interobserver Agreement on Pathologic Features of Liver Biopsy Tissue in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2016; 190–6. Doi: 10.4132/jptm.2016.03.01.
- [120] Sun W, Chang S, Tai DCS, Tan N, Xiao G, Tang H, et al. Nonlinear optical microscopy: use of second harmonic generation and two-photon microscopy for automated quantitative liver fibrosis studies. *J Biomed Opt.* 2008; 13:064010. Doi:10.1117/1.3041159.
- [121] Bedossa P. Harmony in liver fibrosis. *J Hepatol.* 2010;52:313–4. Doi:10.1016/j.jhep.2009.11.020.
- [122] Poonam M, Nila RM, Zobair My, FACC F. Non-alcoholic fatty liver disease. *N C Med J.* 2016; 50:1–5. Doi:10.1097/MOG.000000000000175.
- [123] Committee E, Agostoni AC, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Role of Dietary Factors and Food Habits in the Development of Childhood Obesity: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. 2011; 52:662–9. Doi:10.1097/MPG.0b013e3182169253.
- [124] Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine Aminotransferase Levels and Fatty Liver in Childhood Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. 2014; 91:4287–94. Doi:10.1210/jc.2006-1010.
- [125] Devore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, Balistreri WF, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:119–23. Doi:10.1097/MPG.0b013e318290d138.
- [126] Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology.* 2016; 63:2032–43. Doi:10.1002/hep.28392.
- [127] Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:285–300. Doi:86/2/285 [pii].
- [128] Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, Yap J. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Parenter Enter Nutr.* 2015; 39:73–84. Doi:10.1177/0148607113501201.

- [129] Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, Korn NJ, Wen MJ, Tai VW, et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology*. 2017; 153:743–52. Doi:10.1053/j.gastro.2017.05.043.
- [130] Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017; 66:1031–6. Doi:10.1016/j.jhep.2016.12.025.
- [131] Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, Voss SD, Mulkern R V., Apura MM, et al. A Low-Glycemic-Load versus Low-Fat Diet in the Treatment of Fatty Liver in Obese Children. *Child Obes*. 2013; 9:252–60. Doi:10.1089/chi.2013.0022.
- [132] Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int*. 2016; 36:563–71. Doi:10.1111/liv.12990.
- [133] Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Iasevoli S, Nobili V. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition*. 2017; 39–40:8–14. Doi:10.1016/j.nut.2017.02.008.
- [134] Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, et al. Effect of mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized study. *Nutrients*. 2017; 9. Doi:10.3390/nu9080870.
- [135] Georgoulis M, Kontogianni MD, Margariti A, Tiniakos D, Fragopoulou E, Zafiropoulou R, et al. Associations between dietary intake and the presence of the metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet*. 2015; 28:409–15. Doi:10.1111/jhn.12323.
- [136] Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Román DA. Mediterranean Diet Is Associated With Liver Histology in Patients With Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Hosp*. 2015; 32:2518–24. Doi:10.3305/nh.2015.32.6.10074.
- [137] De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *World Rev Nutr Diet*. 2014; 109:4–5. Doi:10.1159/000356352.

- [138] Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *World Rev Nutr Diet*. 2014; 109:5–6. Doi:10.1159/000356352.
- [139] Fedewa M V, Gist NH, Evans EM, Dishman RK, Fedewa AM V, Gist NH. Exercise and Insulin Resistance in Youth: A Meta-Analysis. 2014. Doi:10.1542/peds.2013-2718.
- [140] Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise Without. 2012; 61:2787–95. Doi:10.2337/db12-0214.
- [141] Van der Heijden G-J, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents. *Obesity*. 2010; 18:384–90. Doi:10.1038/oby.2009.274.
- [142] Vos MB, McClain CJ. Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. 2015.
- [143] Liao Y, Liao J, Durand CP, Dunton GF. Obesity Treatment / Pediatric Obesity Which type of sedentary behaviour intervention is more effective at reducing body mass index in children? A meta-analytic review. 2014; 159–68. Doi:10.1111/obr.12112.
- [144] Nakajima K. Multidisciplinary Pharmacotherapeutic Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2012. Doi:10.1155/2012/950693.
- [145] Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E Treatment in Pediatric Obesity-Related Liver Disease : A Randomized Study. 2004; 48–55. Doi: 14676594.
- [146] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1675–85. Doi:10.1056/NEJMoa0907929.
- [147] Lavine JE, Schwimmer JB, Natta ML Van, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. 2015; 305: 1659-68. Doi: 10.1001/jama.2011.520.
- [148] Nobili V, Manco M, Devito R, Ciommo V Di, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle Intervention and Antioxidant Therapy in Children with Nonalcoholic

- Fatty Liver Disease: A Randomized, Controlled Trial. 2008; 48: 119-28. Doi:10.1002/hep.22336.
- [149] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013; 8:1–14. Doi:10.1371/journal.pone.0074558.
- [150] Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: An open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008; 30:1168–76. Doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.012.
- [151] Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and / or steatohepatitis (Review). *Cochrane Collab*. 2009. Doi:10.1002/14651858.CD005160.pub2.www.cochranelibrary.com.
- [152] Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*. 2000; 136:739–43. Doi:10.1016/S0022-3476(00)26774-7.
- [153] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027–31. Doi:10.1038/nature05414.
- [154] Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of lactobacillus rhamnosus strain gg in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52:740–3. Doi:10.1097/MPG.0b013e31821f9b85.
- [155] Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:1276–85. Doi:10.1111/apt.12758.
- [156] Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64:413–7. Doi:10.1097/MPG.0000000000001422.

- [157] Dohil R, Cabrera BL, Gangoiti JA, Barshop BA, Rioux P. Pharmacokinetics of cysteamine bitartrate following intraduodenal delivery. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014; 28:136–43. Doi:10.1111/fcp.12009.
- [158] Videla L, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones I, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci*. 2004; 106:261–8. Doi:10.1042/CS20030285.
- [159] Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:1036–44. Doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04626.x.
- [160] Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, Neuschwander-Tetri BA, Xanthakos SA, Kohli R, et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. *Gastroenterology*. 2016; 151:1141–1154.e9. Doi:10.1053/j.gastro.2016.08.027.
- [161] Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: Double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011; 96:350–3. Doi:10.1136/adc.2010.192401.
- [162] Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016; 374:113–23. Doi:10.1056/NEJMoa1506699.
- [163] Messiah SE, Lopez-Mitnik G, Winegar D, Sherif B, Arheart KL, Reichard KW, et al. Changes in weight and co-morbidities among adolescents undergoing bariatric surgery: 1-year results from the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9:503–13. Doi:10.1016/j.soard.2012.03.007.
- [164] Alqahtani AR, Elahmedi MO, Qahtani A Al. Co-morbidity resolution in morbidly obese children and adolescents undergoing sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10:842–52. Doi:10.1016/j.soard.2014.01.020.
- [165] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149:379–88. Doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014.

- [166] Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J Pediatr*. 2017; 180:31–37.e2. Doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.101.
- [167] Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60:550–61. Doi:10.1097/MPG.0000000000000715.
- [168] Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7340. Doi:10.1002/14651858.CD007340.pub2.

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS CURSO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA	UFMG
---	--	-------------

FOLHA DE APROVAÇÃO

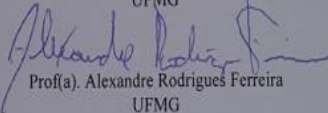
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes

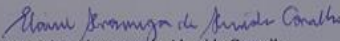
SÉRGIO HENRIQUE VIÉGAS LADEIRA

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, área de concentração GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA.

Aprovada em 19 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Eleonora Druve Tavares Fagundes - Orientador
UFMG


Prof(a). Alexandre Rodrigues Ferreira
UFMG


Prof(a). Elaine Alvarenga de Almeida Carvalho
UFMG

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2018.