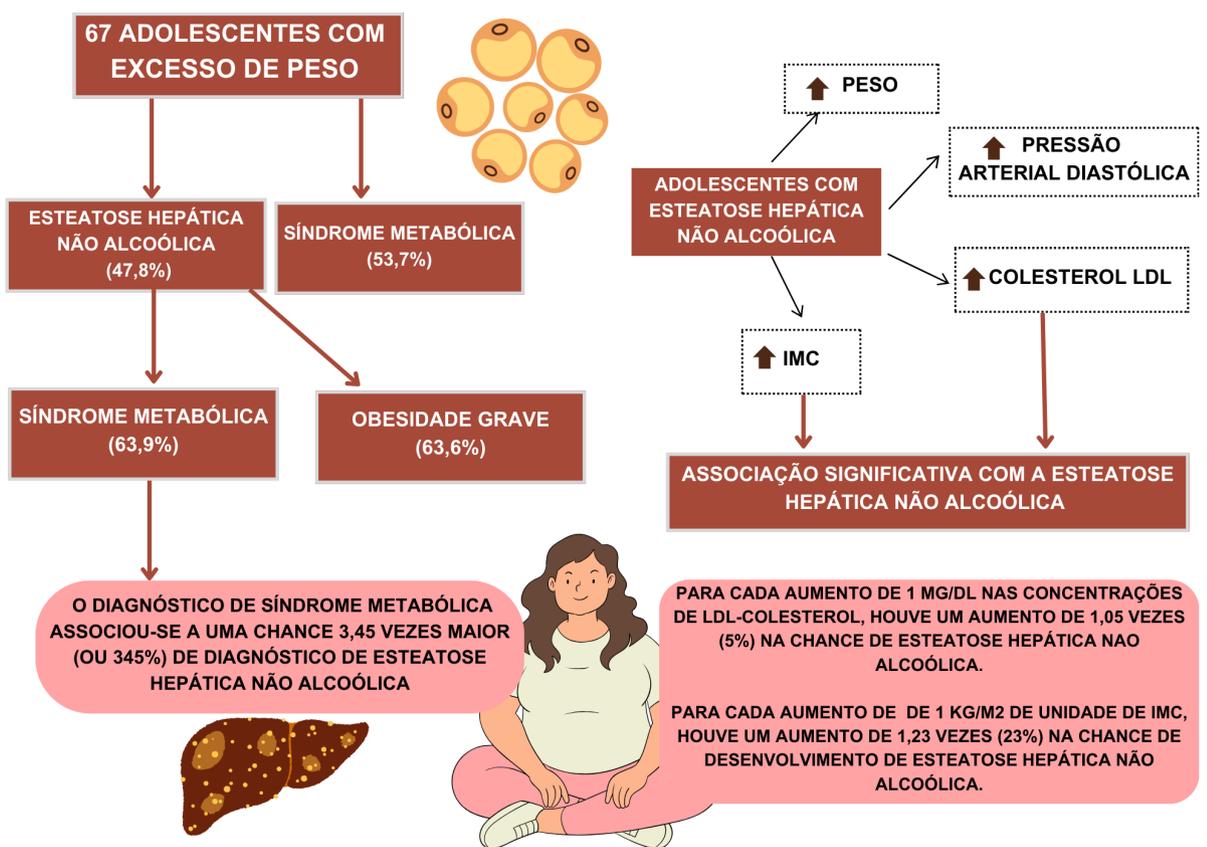


Esteatose hepática não alcoólica e síndrome metabólica em adolescentes com excesso de peso

Letícia Fregona Hungria de Moraes¹  Vânia de Fátima Tonetto Fernandes^{1,2}  Ingrid Kelly Marinho Salustriano¹ 
 Giovana Belisário Reis¹  Guido de Paula Colares Neto^{1,2}  Carolina Costa Figueiredo²  Nara Michelle de Araújo Evangelista²  Deborah Cristina Landi Masquio¹ 

¹Centro Universitário São Camilo – CUSC. São Paulo/SP, Brasil.
²Hospital Infantil Darcy Vargas. São Paulo/SP, Brasil.
 E-mail: Deborah.masquio@prof.saocamilo-sp.br

Resumo Gráfico



Resumo

A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado e pode estar associada a síndrome metabólica (SM). A síndrome metabólica é considerada um conjunto de alterações no metabolismo, que envolve distúrbios lipídicos, glicídicos, pressóricos e excesso de adiposidade abdominal. A presença dessas duas condições pode predispor a maior risco cardiovascular e mortalidade. Assim, a relevância deste estudo se destaca no panorama brasileiro, onde o aumento de casos de EHNA e SM em adolescentes reflete uma tendência global, mas carece de investigações sobre as interconexões no cenário nacional. O objetivo desse estudo foi investigar a prevalência e a relação entre EHNA e SM em adolescentes com excesso de peso, bem como explorar a magnitude de sua associação e os fatores de risco envolvidos. Realizou-se um estudo transversal, com análise observacional dos dados, em um Hospital Infantil Estadual em São Paulo. A amostra foi composta por 67 adolescentes, de 10 a 19 anos, com diagnóstico de excesso de peso. Em todos os participantes foi realizada a avaliação antropométrica, e foram coletados dados bioquímicos e de EHNA pelo prontuário eletrônico. Para o diagnóstico de síndrome metabólica foi usado como referência a *International Diabetes Federation*. Na amostra total, a prevalência de EHNA e de SM foi de 47,8% e 53,1%, respectivamente. Notou-se que houve associação significativa entre a presença de EHNA e de SM, de maneira que a EHNA foi maior no grupo de adolescentes com EHNA (63,9%) do que o grupo sem EHNA (39,1%). A presença de SM associou-se a uma chance 3,45 vezes maior de diagnóstico de EHNA. Os adolescentes com EHNA apresentaram valores de peso, IMC, concentrações de LDL-colesterol e pressão arterial diastólica significativamente superior em comparação ao grupo sem EHNA. Dentre os parâmetros metabólicos, as concentrações de LDL-colesterol e o IMC associaram-se ao aumento de chances de EHNA. Conclui-se pelos achados desse estudo elevada prevalência de EHNA e SM em adolescentes com excesso de peso, bem como a associação significativa entre essas condições, com destaque ainda para as concentrações de LDL-colesterol e o IMC. Considerando-se a SM uma plataforma para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e a sua associação com a esteatose hepática estes achados servem de alertas para que medidas preventivas sejam adotadas desde a fase pediátrica.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Fígado Gorduroso. Adolescente.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, influenciada por diversos fatores, como sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, e condições genéticas e psicológicas¹. A obesidade infantil vem aumentando de forma alarmante mundialmente e no Brasil^{2,3}. De acordo com a Pesquisa Nacional Saúde do Escolar (PENSE), adolescentes brasileiros apresentaram prevalência de sobrepeso de 23,7% e de obesidade 7,8%, representando quase um terço da população nessa faixa etária com excesso de peso². O aumento expressivo de obesidade na população pediátrica tornou-se um problema de saúde pública e vem se mostrando uma preocupação global e nacional, devido as diversas consequências nocivas do excesso de peso sobre a saúde, as quais incluem desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis³.

O tecido adiposo visceral é considerado

um órgão endócrino, e em condições de adiposidade excessiva está diretamente relacionado ao processo inflamatório subclínico e crônico, caracterizado pela elevação de adipocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), leptina, interleucina 6 (IL-6) e angiotensinogênio, e redução de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina. O processo inflamatório advindo da adiposidade abdominal excessiva está envolvido na fisiopatologia das alterações metabólicas associadas à obesidade, dentre as quais destaca-se a resistência insulínica, alterações no perfil lipídico e desenvolvimento da síndrome metabólica (SM)⁴.

A SM consiste em um conjunto de desregulações metabólicas, que incluem hiperglicemia, elevação dos níveis pressóricos, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e obesidade central, fatores que elevam o risco de doen-

ças cardiovasculares em longo prazo⁵. Uma das complicações associadas à obesidade é a Esteatose Hepática Não Alcoólica (EHNA), uma condição caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado que, quando não tratada, pode evoluir para formas mais graves de doenças hepáticas, como fibrose, cirrose e, em casos extremos, câncer. Recentemente, o termo "doença hepática gordurosa metabólica" (DHGM) foi sugerido para descrever a EHNA relacionada a disfunções metabólicas, condição esta que já afeta cerca de 25% da população mundial⁶.

Entre os adolescentes com obesidade, a EHNA é uma preocupação crescente devido ao potencial de progressão para doenças hepáticas mais severas e à falta de sintomas que dificultam seu diagnóstico precoce⁷. A relação entre SM e EHNA envolve mecanismos fisiopatológicos complexos, dentre os quais a resistência à insulina, a inflamação sistêmica crônica e as alterações do perfil lipídico, o que são condições comuns em adolescentes com obesidade⁸. A resistência insulínica ocorre quando as células insulino-dependentes não respondem adequadamente a ação da insulina, resultando em hiperglicemia, hiperinsulinemia, desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2, aumento de triglicérides e partículas de LDL-colesterol, que contribuem para a deposição de gordura no tecido hepático. Além disso, a taxa de lipólise aumentada no tecido adiposo visceral contribui para o maior influxo de ácidos graxos livres para o fígado e aumentam a chance de sua deposição local. A desregulação no metabolismo de lipoproteínas, o estilo de vida sedentário e padrões alimentares inadequados são fatores comumente associados como causas da EHNA^{8,9}.

Diversos estudos clínicos têm investigado a obesidade infantil e suas complicações metabólicas e hepáticas em adolescentes, incluindo a presença de EHNA e SM¹⁰⁻¹². Alguns estudos internacionais conduzidos em adolescentes apontaram a associação entre SM e EHNA, destacando os mecanismos fi-

siopatológicos relacionados ao excesso de tecido adiposo visceral, resistência insulínica, inflamação crônica subclínica e alterações no perfil lipídico^{10,13,14}. Apesar da relevância da EHNA e da SM para a saúde pública, os estudos que exploram essas condições na população pediátrica são mais escassos no Brasil, foram conduzidos com amostra reduzida de participantes, e foram limitados a analisar isoladamente a prevalência de SM ou de EHNA e os fatores associados à estas condições¹⁵⁻¹⁸. O estudo de Resende *et al.* (2014)¹⁵ conduzido com 34 adolescentes de Uberlândia-Minas Gerais indicou que metade da amostra estudada apresentou SM e 82,3% dos indivíduos que tinham SM apresentaram concomitantemente a EHNA. Em um estudo conduzido com 129 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade em Campina Grande-PB, cerca de 49,6% apresentaram SM, 44,2% resistência insulínica e 28,7% EHNA¹⁶. Já o estudo de Duarte *et al.* (2011)¹⁷ avaliou 77 crianças e adolescentes entre 2 e 13 anos em Recife-PE e encontrou prevalência de EHNA em 42,9% e de SM em 27,3% da amostra, sendo que destes 47,6% apresentavam EHNA.

A adolescência representa uma fase crítica para intervenções em saúde, uma vez que hábitos e condições de saúde estabelecidos nesse período tendem a permanecer na vida adulta¹⁹. Assim, este estudo teve como objetivo investigar a prevalência e a relação entre EHNA e SM em adolescentes com excesso de peso, bem como explorar a magnitude de sua associação e os fatores de risco envolvidos. A identificação dessas interconexões em adolescentes brasileiros pode fornecer subsídios para o desenvolvimento de estratégias de promoção de saúde e tratamento, especialmente focadas no estilo de vida e em políticas públicas que enfrentem a obesidade infantil. Além disso, ao abordar a relação entre EHNA e SM nesse grupo, este estudo visa contribuir para a compreensão das bases fisiopatológicas dessas condições e fortalecer a pesquisa no cenário nacional.

MÉTODOS

Delimitação e amostra do estudo

Este estudo possui delineamento transversal e caráter observacional dos dados, e utilizou uma amostra de conveniência composta por adolescentes com excesso de peso, segundo a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁰ e recomendada pelo Ministério da Saúde²¹. Optou-se pelo uso de uma amostra de conveniência devido à acessibilidade e disponibilidade dos participantes desta pesquisa, que consistiram em pacientes que frequentam rotineiramente o ambulatório de endocrinologia pediátrica de um Hospital Estadual Infantil, localizado no município de São Paulo-SP, local onde a pesquisa foi desenvolvida. Essa abordagem facilitou o recrutamento dos adolescentes com excesso de peso, e permitiu a coleta de dados com a amostra nas condições específicas que atendiam naturalmente aos critérios de inclusão. Foram incluídos no estudo adolescentes com idade entre 10 e 19 anos de idade e que apresentavam Índice de Massa Corporal (IMC) para idade maior que 1 desvio padrão para idade²¹.

Os critérios de exclusão foram definidos para minimizar fatores que poderiam interferir nos desfechos metabólicos e hepáticos analisados. Adolescentes com doenças autoimunes, uso de corticoides e alterações neurológicas (como transtorno do espectro autista e síndrome de Down) foram excluídos, pois esses fatores afetam o metabolismo e podem estar associados a alterações hormonais e inflamatórias. A deficiência mental temporária ou permanente foram considerados critérios de exclusão para assegurar a homogeneidade da amostra, dado que esses fatores podem interferir no comportamento alimentar e na adesão aos protocolos de estudo. Alergias alimentares e condições como diabetes mellitus tipo 1 foram excluídas, dado que demandam intervenções dietéticas e terapêuticas específicas que poderiam influenciar as variáveis estudadas. Adolescentes gestantes foram ex-

cluídas devido às alterações metabólicas e hormonais características da gestação, que poderiam distorcer os resultados. Por fim, o histórico de uso abusivo de álcool foi considerado como critério de exclusão por influenciar diretamente o funcionamento hepático e por poder impactar as transaminases hepáticas e o acúmulo de gordura no fígado. Assim, os critérios de exclusão foram cuidadosamente selecionados para garantir a confiabilidade dos resultados e focar nas associações entre obesidade, SM e EHNA.

A seleção dos participantes em um único local e com características específicas de saúde pode gerar vieses e limitar a representatividade dos resultados. Consequentemente, os achados podem não ser generalizados para a população pediátrica em geral. Essas limitações indicam que os resultados devem ser interpretados no contexto específico desse estudo e sugerem a necessidade de pesquisas futuras com amostras mais amplas e representativas para confirmar a validade externa dos achados e avaliar a aplicabilidade em populações mais diversas.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre agosto de 2022 e abril de 2023 em um ambulatório de endócrino-pediatria de um Hospital Estadual Infantil localizado no município de São Paulo-SP, Brasil.

Avaliação antropométrica

Os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, em que foram aferidos altura, peso e circunferência da cintura, seguindo a padronização do Ministério da Saúde²¹. Para minimizar vieses, os pesquisadores foram submetidos a um treinamento antes do início da coleta de dados para a padronização na realização de todas as medidas antropométricas. Utilizou-se balança eletrônica da marca Toledo®, com precisão de 0,01 kg devidamente calibrada. Todos os pacientes foram

instruídos a retirar sapatos e casacos antes de subir na balança. A estatura foi aferida a partir de um estadiômetro fixo na parede, da marca Tonelli® com precisão de 0,01 m. Todos aqueles que chegaram com boné, ou elástico no cabelo foram instruídos a retirar para aferição precisa desta medida²¹. A circunferência da cintura foi aferida por uma fita métrica inelástica, em cima da pele, com o paciente em posição supina em expiração. A medida foi realizada no ponto médio entre o arco costal e a crista ilíaca, por três vezes. As medições de altura e circunferência da cintura foram registradas três vezes e a média dos valores foi considerada para a análise²¹.

Avaliação da pressão arterial, diagnóstico de síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica

Todos os pesquisadores foram submetidos a treinamento para coleta das medidas de pressão arterial. A pressão arterial foi aferida utilizando-se o equipamento Vita(i) 120 após um período de descanso de cinco minutos. Para padronização, as medições foram realizadas no braço direito com o participante em posição sentada, pernas descruzadas e braço estendido sobre a maca. Camisas com mangas longas foram removidas para evitar interferências.

Os dados de glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico (colesterol total, frações de colesterol e triglicérides), e enzimas hepáticas transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e gama-glutamil transferase (GGT) foram coletados do prontuário do paciente. Para garantir informações atualizadas, apenas resultados de exames realizados nos três meses anteriores ao início da coleta de dados foram considerados recentes. A coleta de dados dos prontuários foi realizada por duas pesquisadoras para garantir a consistência dos dados e minimizar possíveis erros. Adicionalmente, calculou-se o índice de resistência insulínica pela equação de Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) = Insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$) x glicemia de jejum (mmol/L)/22,5²². Os exames foram todos

realizados no mesmo laboratório do referido Hospital em que ocorreram as coletas de dados.

O diagnóstico da SM foi realizado considerando-se os critérios da *International Diabetes Federation*⁵ que considera a alteração de circunferência da cintura (acima do percentil 90) associada a dois parâmetros alterados:

- a) HDL-colesterol: menor que 40 mg/dL
- b) Triglicérides: maior que 150 mg/dl
- c) Glicose: acima de 100 mg/dL
- d) Pressão arterial sistêmica: maior que 130 mmHg
- e) Pressão arterial diastólica: maior que 85 mmHg

O diagnóstico de EHNA foi retirado do registro do prontuário dos participantes, e obtido de acordo com o resultado de ultrassonografia de abdômen total, o qual também foi realizado dentro do Hospital, pelo mesmo avaliador, especialista em diagnóstico de imagem, e o qual não tinha acesso e nem conhecimento sobre esse estudo. A ultrassonografia é amplamente utilizada em contextos clínicos pela sua acessibilidade e custo-benefício, além de ser um exame não invasivo e sem exposição à radiação. No entanto, a ultrassonografia apresenta limitações, especialmente na detecção da esteatose leve, e pode subestimar o acúmulo de gordura em comparação com métodos mais sensíveis²³. Outros métodos de imagem, como a elastografia hepática e a ressonância magnética são reconhecida-mente mais sensíveis para quantificar a gordura hepática e podem oferecer uma avaliação mais precisa, no entanto, devido ao seu alto custo, não estavam disponíveis no contexto da presente pesquisa^{24,25}. Dessa forma, biomarcadores para esteatose hepática, como a dosagem de enzimas hepáticas, foram utilizadas para complementar nossas análises.

Aspectos éticos e confidencialidade dos dados

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário São Camilo (nº 5.653.370). Todos os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e os participantes assenti-

ram a participação via Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Para garantir a confidencialidade dos dados, cada participante foi registrado por um código numérico, utilizado em todos os registros e análises de dados, de modo a preservar a identidade dos envolvidos no processo de tabulação e análise de dados. Os dados foram manuseados e estavam acessíveis somente pelos pesquisadores desse estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi conduzida no software JAMOVI e o nível de significância adotado foi $p < 0,05$, valor comumente utilizado em pesquisas biomédicas para reduzir a probabilidade de erros do tipo I, ou seja, a chance de rejeitar a hipótese nula. Esse valor foi escolhido para garantir o equilíbrio entre o rigor estatístico e a viabilidade de detectar associações relevantes entre as variáveis investigadas.

O teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis e auxiliar na escolha dos testes estatísticos de acordo com a distribuição gaussiana. O perfil descritivo da amostra está representado por média e desvio padrão para as variáveis paramétricas e mediana (mínimo e máximo) para as variáveis não paramétricas. Para comparar os grupos de acordo com presença ou ausência de EHNA, utilizou-se o teste t in-

dependente em casos de distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para dados com distribuição não normal. Correlações de Pearson e Spearman foram usadas para explorar relações entre variáveis numéricas paramétricas e não paramétricas, respectivamente.

As variáveis categóricas estão descritas em porcentagem. Utilizou-se o teste de qui-quadrado, para verificar a associação entre as variáveis categóricas, como a presença de EHNA, presença de SM e demais alterações metabólicas. Adicionalmente, realizou-se dois modelos de regressão logística binária para identificar os fatores associados ao diagnóstico da EHNA, considerada a variável dependente dicotômica (presença ou ausência da condição). Os modelos foram criados para atender aos pré-requisitos essenciais deste tipo de análise. Primeiramente, foi assegurada a independência das observações. Para garantir a ausência de multicolinearidade entre as variáveis independentes foi considerado o Fator de Inflação da Variância (VIF) $> 0,8$. Além disso, foram realizadas análise de ajuste do modelo, no qual foi avaliado o pseudo R-quadrado de McFadden, a taxa de acerto geral do modelo, a especificidade e a sensibilidade. Esses cuidados metodológicos visaram garantir que os modelos de regressão logística binária fossem robustos, facilitando a identificação precisa dos fatores associados à EHNA.

RESULTADOS

Ao total foram avaliados 67 participantes, dos quais notou-se prevalência de EHNA em 47,8% ($n=32$) e de SM em 53,7% ($n=35$) da amostra. Nos testes de qui-quadrado (Tabela 1), ao avaliar associações entre a presença e ausência de EHNA e demais variáveis categóricas, notou-se que houve associação significativa entre a presença de EHNA e o diagnóstico de SM ($\chi^2=8,11$, $p=0,004$). A prevalência de SM foi maior no grupo de adolescentes que apresentava EHNA quan-

do comparado àquele sem o diagnóstico desta doença (63,9% x 36,1%). Também se observou que a pressão arterial diastólica (PAD) elevada associou-se à EHNA ($\chi^2=4,19$, $p=0,041$). Cerca de 63,0% dos adolescentes com EHNA apresentavam PAD elevada. Embora não se tenha observado associação significativa entre EHNA e estado nutricional, mostrou-se evidente que a prevalência de obesidade grave foi maior no grupo com EHNA (63,6%).

Tabela 1 - Prevalência de síndrome metabólica, alterações dos parâmetros da síndrome metabólica e estado nutricional de adolescentes com e sem esteatose hepática não-alcoólica atendidos em um ambulatório. São Paulo, 2023.

	Grupo EHNA (n=32)	Grupo sem EHNA (n=35)	P
Síndrome metabólica (%)			0,004
Sim	63,9	36,1	
Não	29,0	71,0	
Circunferência da cintura elevada (%)			0,507
Sim	50	50	
Não	37,5	62,5	
Glicemia elevada (%)			0,307
Sim	52,3	47,7	
Não	39,1	60,9	
Triglicérides elevado (%)			0,090
Sim	75,0	25,0	
Não	43,1	56,9	
HDL reduzido (%)			0,128
Sim	53,8	46,2	
Não	34,6	65,4	
Pressão arterial sistólica elevada (%)			0,072
Sim	60,7	39,3	
Não	38,5	61,5	
Pressão arterial diastólica elevada (%)			0,041
Sim	63,0	37,0	
Não	37,5	62,5	
Estado nutricional (%)			0,094
Sobrepeso	22,2	77,8	
Obesidade	44,4	55,6	
Obesidade grave	63,6	36,4	

Fonte: EHNA, Esteatose Hepática Não Alcoólica; Teste de associação de qui-quadrado; **p <0,05**.

A figura 1 ilustra a associação significativa observada entre número de parâmetros metabólicos alterados e a presença de EHNA ($\chi^2=12,5$, $p=0,015$). Nota-se que o grupo de participantes

sem EHNA apresentaram menor número de alterações metabólicas, enquanto aqueles com diagnóstico de EHNA apresentaram maior número de alterações metabólicas.

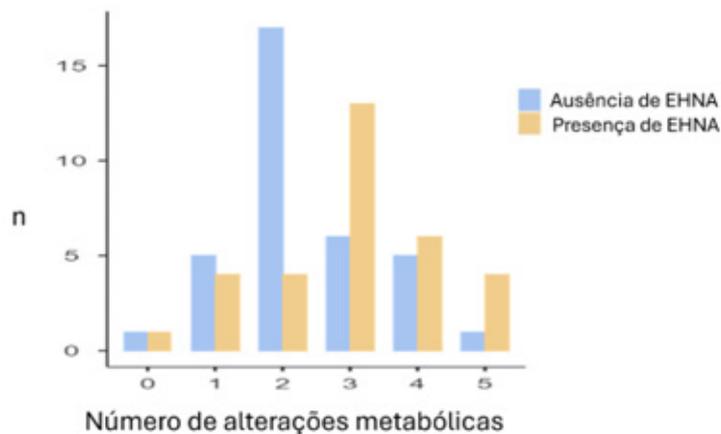


Figura 1 - Associação entre número de alterações metabólicas e presença de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) em adolescentes com excesso de peso atendidos em um ambulatório de um hospital municipal. São Paulo, 2023. Teste de qui-quadrado com correção de Fisher; $p < 0,05$.

O perfil antropométrico e bioquímico da amostra, de acordo com o diagnóstico de presença e ausência de EHNA, está apresentado na Tabela 2. Por meio do teste t independente, notou-se que o grupo com EHNA apresentou valores de peso (kg) [t(65)=

2,10; $p=0,040$], IMC (kg/m^2) [t(65)=-3,18; $p=0,002$], concentrações de LDL-c [t(59)=-2,35; $p=0,022$] e pressão arterial diastólica [u(65)= 388; $p=0,031$] significativamente superior em comparação ao grupo de participantes sem EHNA.

Tabela 2 - Perfil antropométrico e metabólico de adolescentes com e sem esteatose hepática não alcoólica atendidos em um ambulatório de um hospital municipal. São Paulo, 2023.

	Grupo EHNA (n=32)	Grupo sem EHNA (n=35)	P
Perfil antropométrico			
Peso (kg)	85,4 ± 16,3	77,4 ± 14,98	0,040
Estatura (cm)	94,7 ± 78,6	107,1 ± 77,8	0,063
Circunferência de cintura (cm)	100,8 ± 11,6	95,9 ± 9,5	0,059
IMC (KG/M^2)	33,0 ± 4,9	29,4 ± 4,3	0,002
IMC z escore	3,0 (1,8 – 5,3)	2,5 (1,3 – 3,8)	0,349
Perfil Metabólico			
Glicemia (mg/dL)	93,5 (76 – 139)	90,0 (72 – 133)	0,174
Insulina (uU/ml)	15,7 (5,5 – 77,3)	16,1 (5,8 – 30,0)	0,200
HOMA-IR	3,41 (1,25 – 26,50)	3,62 (1,23 – 5,92)	0,184
Triglicérides (mg/dL)	130,8±95,4	105,1 ± 93,8	0,243
Colesterol total (mg/dL)	169 (101 – 251)	144 (93 – 342)	0,298
LDL-c (mg/dL)	98,6 ± 27,9	84,3 ± 18,9	0,022
HDL-c (mg/dL)	37,5 ± 9,6	40,5 ± 10,6	0,236
VLDL-c (mg/dL)	22 (9 - 71)	16,5 (8 – 47)	0,267
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	130,3 ± 18,5	124,6 ± 13,8	0,153

continua...

...continuação - Tabela 2.

	Grupo EHNA (n=32)	Grupo sem EHNA (n=35)	P
Perfil antropométrico			
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	70 (45 – 92)	67 (21 – 86)	0,031
TGO (mg/dL)	24 (16 – 64)	23,5 (13 – 39)	0,087
TGP (mg/dL)	19 (9 – 131)	19 (7 – 49)	0,146
GGT (mg/dL)	22 (11 – 96)	19,5 (11 – 57)	0,251
Vitamina D	21 (10 – 42)	19,5 (12 – 35)	0,390

Variáveis numéricas paramétricas estão apresentadas em média \pm desvio padrão, e as variáveis não paramétricas em mediana (mínimo-máximo); Valor de p referente ao teste t independente ou Mann Whitney; valor de p em negrito $<0,05$; *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR); Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c); Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-c); Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL); Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD), Índice de Massa Corporal (IMC); transaminase oxalacética (TGO); transaminase pirúvica (TGP); gama glutamil transferase (GGT).

Para confirmar as associações encontradas, foram criados modelos de regressão logística para investigar os fatores preditores da EHNA (Tabela 3). No Modelo 1, o diagnóstico de SM associou-se a uma chance 3,45 vezes maior (ou 345%) de diagnóstico de EHNA em adolescentes com excesso de peso. Neste teste, a acurácia foi de 68,2%, com especificidade de 66,7% e sensibilidade de 69,6%. O pseudo R-quadrado foi de 19,8%. As variáveis sexo, HOMA-IR e idade não apresentaram associação significativa com o diagnóstico de

EHNA. No Modelo 2, as variáveis independentes associadas ao diagnóstico de EHNA foram as concentrações de LDL-colesterol e o IMC. Para cada aumento de 1 mg/dL nas concentrações de LDL-colesterol, houve um aumento de 1,05 vezes (5%) na chance de EHNA. Em relação ao IMC, cada incremento de 1 kg/m² unidade esteve associado a um aumento de 1,23 vezes (23%) na chance de desenvolvimento de EHNA. Neste teste, a acurácia foi de 79,1%, com especificidade de 81% e sensibilidade de 77,3%.

Tabela 3 - Modelos de regressão logística.

Modelo 1						Intervalo de Confiança a 95%	
Preditores	Estimativas	Erro-padrão	Z	P	Razão de chances (Odds ratio)	Lim. Inferior	Superior
Intercepto	-3,705	2,503	-1,480	0,139	0,0246	1,820	3,320
Síndrome Metabólica							
Sim – Não	1,493	0,724	2,062	0,039	4,4511	1,076	18,410
Sexo							
Masculino – Feminino	0,900	0,701	1,283	0,199	2,4595	0,622	9,720
HOMA-IR	0,205	0,154	1,333	0,182	1,2275	0,908	1,660
Idade	0,117	0,159	0,737	0,461	1,1241	0,823	1,530
Modelo 2						Intervalo de Confiança a 95%	
Preditores	Estimativas	Erro-padrão	Z	P	Razão de chances (Odds ratio)	I Lim. Inferior	Superior
Intercepto	-15,962	5,65428	-2,823	0,005	0,000	0,000	0,008

continua...

...continuação - Tabela 3.

Modelo 1						Intervalo de Confiança a 95%	
Preditores	Estimativas	Erro-padrão	Z	P	Razão de chances (Odds ratio)	Lim. Inferior	Superior
Pressão Arterial diastólica	0,065	0,042	1,558	0,119	1,067	0,983	1,157
LDL-colesterol	0,052	0,022	2,410	0,016	1,054	1,010	1,099
HOMA-IR	0,090	0,170	0,528	0,597	1,094	0,784	1,525
Triglicérides	0,012	0,008	1,608	0,108	1,012	0,997	1,027
Idade	-0,091	0,177	-0,512	0,609	0,913	0,645	1,292
IMC	0,213	0,103	2,065	0,039	1,238	1,011	1,515

Valor de $p < 0,05$.

Nas análises de correlações apresentadas na Tabela 4, notou-se correlação positiva entre as concentrações de triglicérides com a insulina e o HOMA-IR. Em relação as concentrações de LDL-colesterol, notou-se cor-

relação positiva com as variáveis de colesterol total, VLDL-c, Triglicérides e as enzimas hepáticas TGO e TGP. E por fim, correlação positiva entre as concentrações de GGT e o número de parâmetros alterados da SM.

Tabela 4 - Correlações entre perfil metabólico e enzimas hepáticas em adolescentes com excesso de peso atendidos em um ambulatório de um hospital municipal. São Paulo, 2023.

Triglicérides		
	r/rho	p
Insulina	0,317	0,034
HOMA-IR	0,342	0,023
LDL-C		
	r/rho	p
Colesterol total	0,887	<0,001
VLDL	0,280	0,032
TG	0,260	0,043
TGO	0,367	0,009
TGP	0,320	0,017
GGT		
	r/rho	p
Número de parâmetros alterados da SM	0,397	0,004

*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR); Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-c); Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL); transaminase oxalacética (TGO); transaminase pirúvica (TGP); gama glutamil transferase (GGT); Síndrome metabólica (SM).

DISCUSSÃO

Um dos principais achados desse estudo refere-se a elevada prevalência de EHNA (47,8%) e de SM (53,7%) na amostra de adolescentes com excesso de peso, destacando a associação significativa encontrada entre essas doenças confirmada pelo teste de qui-quadrado e de regressão logística. No grupo com EHNA, a prevalência de SM foi ainda maior, cerca de 63,9%. Estudo de revisão sistemática com meta-análise, que investigou a prevalência de SM em 43.227 adolescentes brasileiros, indicou que 2,9% dos meninos e 2,4% das meninas apresentam a doença²⁶. A prevalência de SM torna-se ainda mais preocupante em adolescentes com obesidade. Em estudo anterior conduzido com 195 adolescentes diagnosticados com obesidade em São Paulo-SP, notou-se prevalência de SM em 25,16% na amostra total. A prevalência de EHNA nessa amostra foi de 66,0% em adolescentes que apresentavam a SM e de 25,5% naqueles sem SM, o que também reforça a relação entre estas duas doenças²⁷. Um outro estudo brasileiro, conduzido com 90 crianças e adolescentes que apresentavam sobrepeso ou obesidade em Brasília-DF, também revelou concomitância das duas doenças. Aqueles com diagnóstico de EHNA apresentaram maior número de critérios para SM quando comparados aos pacientes sem presença de EHNA²⁸.

A elevada prevalência de SM na população pediátrica é considerada uma preocupação global. Um importante estudo de revisão sistemática e de análise de modelagem conduzido por Noubiap *et al.* (2022)²⁹ indicou as estimativas globais de prevalência da SM em crianças e adolescentes até 2020. Foram avaliados 169 estudos, com 550.405 participantes de 44 países. A prevalência global de SM foi estimada em 2,8% para crianças e 4,8% para adolescentes, totalizando aproximadamente 25,8 milhões de crianças e 35,5 milhões de adolescentes afetados por essa doença. As taxas variaram conforme o nível de renda dos países

e as regiões, com prevalência de SM mais alta em crianças na América Latina Central (8,2%) e em adolescentes em países de língua inglesa de alta renda (6,7%).

A ocorrência de EHNA também se tornou uma preocupação na fase pediátrica. Em crianças e adolescentes, a prevalência da EHNA tem aumentado substancialmente nas últimas três décadas no mundo inteiro, passando de 19.3 milhões para 29.5 milhões em 2017, representando uma elevação anual de 1.35%³⁰. Sabe-se que os dados são mais alarmantes em crianças e adolescentes com excesso de peso. A prevalência mundial de EHNA foi de 13% na população pediátrica em geral, e estimada em 47% naquela diagnosticada com obesidade, sendo maior em meninos do que em meninas⁷. Um estudo brasileiro conduzido com 83 estudantes adolescentes de uma escola pública do município de São Paulo-SP, identificou que dentre os avaliados e que apresentavam excesso de peso, a presença de EHNA foi de 27,7%¹⁸.

A EHNA é uma doença silenciosa que está relacionada a diversas consequências para a saúde, tornando-se uma preocupação devido aos impactos graves que pode gerar em longo prazo, incluindo comprometimento da função hepática, esteato-hepatite, maior risco de fibrose, cirrose e hepatocarcinoma^{7,31}. Um importante estudo de coorte que avaliou 8919 indivíduos adultos e idosos, num período de 16 anos de seguimento, revelou que a EHNA associada às alterações metabólicas foi preditora independente de mortalidade global e de doença cardiovascular. Esses resultados não foram observados quando se analisou somente a presença de EHNA³².

Atualmente, o termo doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) foi sugerida para denominar a associação entre disfunções metabólicas e EHNA, descrevendo melhor a sua fisiopatologia e os fatores envolvidos no estabelecimento ou progressão da doença. Dentre os fatores de risco

metabólicos, destaca-se a adiposidade abdominal identificada pela circunferência de cintura, alterações de pressão arterial, triglicérides, HDL e alterações no metabolismo glicêmico. Indivíduos com estas alterações conjuntas apresentam maiores riscos para a progressão de formas mais avançadas de doenças hepáticas e mortalidade cardiovascular⁶. Embora a identificação isolada da SM e EHNA seja de importância na prática clínica, nota-se atualmente, que a identificação conjunta dessas duas doenças e seu tratamento precoce pode mitigar os efeitos sinérgicos dos danos nocivos à saúde promovidos pela DHGM⁶. Em nosso estudo, o diagnóstico de SM elevou em 345% a chance de ocorrência de EHNA.

A relação entre os distúrbios metabólicos e acúmulo de gordura hepática pode ser explicada por mecanismos fisiopatológicos relacionados ao excesso de gordura na região abdominal. O tecido adiposo visceral, responsável pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-alfa e resistina, induz ao processo inflamatório crônico, a resistência à insulina e o estresse oxidativo em indivíduos com obesidade. Conjuntamente, estes mecanismos contribuem para os distúrbios metabólicos, como hiperinsulinemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, os quais estão relacionados ao processo de deposição de gordura no tecido hepático. As elevadas taxas de lipólise do tecido adiposo visceral estão relacionadas ao maior influxo de ácidos graxos livres para a circulação sistêmica e para o fígado, agravando o acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos e acelerando a progressão de ambas as condições^{4,8-9}. Em estudo conduzido com amostra de adolescentes diagnosticados com obesidade, notou-se que cada aumento de 1 cm na gordura visceral estava associado a um risco 1,97 vezes maior em meninos e 2,08 vezes maior em meninas de desenvolver EHNA¹⁰.

A relação da circunferência da cintura com a presença de EHNA foi avaliada em um estudo que analisou 247 adolescentes com obesidade no município de São Paulo-SP. A EHNA foi identificada em 60% dos

participantes, sendo que aqueles pertencentes aos quartis 3 e 4 de circunferência da cintura apresentaram maior prevalência de EHNA quando comparados com aqueles no primeiro quartil. Adolescentes com diagnóstico da EHNA apresentaram valores significativamente maiores de peso corporal, IMC, IMC/I z-escore, gordura corporal total, circunferência de cintura, gordura visceral, insulina, índice de resistência à insulina (HOMA-IR), e enzimas hepáticas TGO e TGP quando comparados com adolescentes sem EHNA. Sendo assim, vale destacar a importância clínica para monitorar essa medida antropométrica, que demonstra detectar risco aumentado de esteatose, pois a região de deposição de gordura, parecer ser mais importante do que apenas o excesso de gordura corporal³³.

Em nossa amostra do estudo, notou-se que os adolescentes com EHNA apresentaram maior prevalência de obesidade grave (63%) em comparação ao grupo sem EHNA (36,4%). Ademais, apresentaram valores significativamente superior de peso, IMC, pressão arterial diastólica e concentrações de LDL-c. Resultados semelhantes foram observados no estudo norte-americano *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2017-2018 nos Estados Unidos, no qual se identificou que crianças com EHNA tinham maior probabilidade de apresentar escores z de IMC mais elevados, maior prevalência de hipertensão arterial e alterações metabólicas³⁴.

Os critérios diagnósticos tradicionalmente utilizados para identificação da EHNA incluem exames de imagem, marcadores bioquímicos e histologia hepática, associados a ausência do consumo significativo de álcool ou diagnóstico de doença hepática ou condições que levem ao acúmulo de gordura no hepatócito (como vírus, drogas e doenças autoimunes). As transaminases hepáticas TGO, TGP e GGT são consideradas biomarcadores utilizados para monitorar lesões hepáticas, mas ultimamente tem sido associada às alterações metabólicas. Recente revisão sistemática, que avaliou mais de 70 estudos e 275.000 mil indivíduos

os, demonstrou que as concentrações de TGO, TGP e GGT eram maiores em indivíduos com diagnóstico de SM³⁵. Um estudo realizado no Rio de Janeiro com 144 adultos com obesidade, que avaliou a relação entre EHNA e SM, revelou médias significativamente mais elevadas dos marcadores de lesão hepática TGP e GGT nos indivíduos que tinham SM³⁶. Igualmente, em adolescentes com obesidade, a GGT, TGO e TGP foram significativamente maiores nos participantes que apresentavam SM. Adicionalmente, encontrou-se correlação positiva das enzimas hepáticas com a circunferência da cintura²⁷.

Entre as enzimas hepáticas, a GGT tem emergido como um marcador de doenças cardiovasculares. As concentrações elevadas de GGT podem estar associadas ao aumento do estresse oxidativo e da inflamação, mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SM, da EHNA e das doenças cardiovasculares. O estresse oxidativo é intensificado pelas concentrações elevadas de GGT, pois esta é uma enzima envolvida no catabolismo da glutathione reduzida, um antioxidante essencial para o metabolismo do ferro, favorecendo maior liberação de radicais livres. Estas alterações estão diretamente relacionadas a resistência insulínica, inflamação e deposição hepática de gordura³⁷. Em nosso estudo, observou-se correlação significativa e positiva entre as concentrações das enzimas hepáticas TGP e TGO, e o perfil lipídico mensurado pelo LDL-c. Também observamos correlação positiva entre a enzima GGT e o número de parâmetros alterados da síndrome metabólica.

Em um estudo de coorte conduzido com uma amostra de 1504 adultos, as concentrações elevadas de GGT foram positivamente associadas ao maior risco de doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e eventos vasculares recorrentes combinados³⁸. Além disso, a GGT foi apontada como preditor de mortalidade em diversas patologias não relacionadas ao fígado, abrangendo condições como risco metabólico, doenças cardiovasculares, do-

ença renal crônica e neoplasias³⁷.

O monitoramento das concentrações séricas de transaminases hepáticas, como TGO, TGP e GGT, desempenha um papel importante na avaliação e no manejo de pacientes com EHNA e SM, podendo ser um indicador importante sobre alterações hepáticas e metabólicas. Entretanto é importante destacar que estas transaminases apresentam limitações como indicadores de EHNA, pois embora sejam sensíveis, não são específicas, não diferem os graus de esteatose, não indicam a presença de esteato-hepatite e de fibrose, e não são capazes de identificar precocemente a progressão da doença. Ademais, podem ser influenciadas por outras condições, como consumo excessivo de álcool, outros tipos de doenças hepáticas e uso de medicamentos hepatotóxicos^{31,35}. De fato, em nosso estudo, não observamos diferenças significativas das transaminases hepáticas entre aqueles com e sem EHNA. Assim, embora essas enzimas hepáticas possam ser úteis, uma abordagem integrada, que inclua exames de imagem, é necessária para um diagnóstico preciso e uma gestão eficaz da doença. Assim, o diagnóstico da EHNA deve ser confirmado por exames mais precisos, como a elastografia hepática transitória, um marcador de fibrose, de forma não invasiva e com maior especificidade²⁵. Além disso, a ressonância magnética com mapeamento de gordura hepática também permite uma quantificação mais precisa do conteúdo de gordura no fígado, possibilitando o monitoramento da progressão de EHNA sem a necessidade de biópsia²⁴.

O aumento dos casos de EHNA e SM acompanha as alterações no estilo de vida vivenciadas pela sociedade moderna. O elevado consumo de alimentos ultraprocessados, bebidas adoçadas e o comportamento sedentário contribuíram para o crescimento no número de adolescentes com obesidade, SM e EHNA. Dietas ricas em carboidratos refinados e gordura trans estão associadas à resistência insulínica, dislipidemia e acúmulo de gordura hepática em adolescentes. O

consumo elevado de calorias diariamente e de forma recorrente, favorece a metabolização dos ácidos graxos em triacilglicerol, promovendo o acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos e em outros tecidos associados ao metabolismo, como músculo, tecido adiposo, vasos sanguíneos e pâncreas³⁹.

Nesse sentido, vários estudos na literatura indicam a efetividade da intervenção nutricional e da prática de exercício físico na melhora do quadro de obesidade, SM e EHNA em crianças e adolescentes com obesidade^{39,40}. Uma recente revisão sistemática com meta-análise que incluiu 11 estudos com um total de 493.682 participantes, apontou que o maior consumo de vegetais e frutas reduziram o risco de EHNA⁴¹. Intervenções para perda de peso apresentaram efeitos significativos em parâmetros relacionados à EHNA e SM, como redução da glicemia, insulina, HOMA-IR, peso, IMC, score z de IMC, circunferência de cintura, níveis de triglicérides e enzimas hepáticas⁴².

Os achados deste estudo têm importantes implicações clínicas, especialmente para adolescentes com excesso de peso, ressaltando a importância de ações terapêuticas e políticas públicas direcionadas ao enfrentamento da obesidade infantil, como programas de educação alimentar e nutricional, estímulo de exercício físico regular e apoio psicossocial no contexto familiar e escolar, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde⁴³. Essas intervenções devem focar não apenas a redução do peso corporal, mas também a modulação de fatores de risco metabólicos, contribuindo para a prevenção de complicações hepáticas e cardiovasculares futuras^{40,43}.

Considerando que o presente estudo utiliza informações clínicas e laboratoriais de prontuários, sugere-se como promissora a utilização de pesquisas futuras que adotem a inteligência artificial ou análise de big data. Essas abordagens poderiam permitir a análise de grandes volumes de dados clínicos e laboratoriais de prontuários eletrônicos, de maneira multicêntrica, expandido a capacidade de compreensão da relação

entre obesidade, SM e EHNA, bem como o diagnóstico precoce e a estratificação de risco dos pacientes. Assim, destaca-se a importância do seguimento ambulatorial na solicitação dos exames diagnósticos, monitoramento e registro das informações em saúde, de forma a otimizar a capacidade de intervenção em população de risco e fortalecer futuras pesquisas.

Nosso estudo apresenta limitações, como o delineamento transversal, o que não permite afirmar relação de causa e efeito. A amostra pequena e de conveniência limita a generalização dos nossos achados para a população geral, o que reforça a necessidade de estudos mais amplos com amostra maior. A potencial variabilidade na coleta de dados de prontuários médicos pode introduzir vieses, especialmente em relação à padronização. Outra limitação está relacionada ao ambiente clínico, que restringe a amostra a adolescentes já acompanhados por condições específicas, como o excesso de peso, podendo não refletir totalmente a população geral.

A utilização da ultrassonografia abdominal como exame de imagem para diagnóstico também apresenta limitações que variam em função da sensibilidade e especificidade do método, especialmente em casos de esteatose leve ou moderada, bem como da experiência do avaliador e das características individuais dos pacientes, como obesidade severa, que pode prejudicar a qualidade das imagens. Assim, métodos de imagens mais avançados, como elastografia hepática transitória e ressonância magnética, poderiam oferecer uma avaliação mais precisa da presença e da gravidade da EHNA. Reconhecer essas limitações é essencial para contextualizar os achados e reforçar a necessidade de pesquisas futuras. Para superar essas limitações, recomenda-se a realização de estudos futuros com amostras mais amplas e representativas, de caráter longitudinal para acompanhar a progressão da EHNA e SM concomitantemente em adolescentes ao longo do tempo. No entanto, o presente estudo fornece achados para a compreensão das associações entre SM e EHNA em adolescentes com excesso de peso no cenário nacional.

CONCLUSÃO

Notou-se associação positiva entre EHNA e SM em adolescentes com excesso de peso, o que indica a relação direta entre distúrbios metabólicos e o aumento substancial no acúmulo hepático de gordura. Apesar dos resultados não mostrarem associação entre EHNA e o estado nutricional, a obesidade grave foi mais prevalente no grupo com EHNA.

Diante do aumento do número de casos de

obesidade notados nas últimas décadas, ressalta-se a importância de investigar a presença de EHNA e SM na população pediátrica. Conclui-se que é fundamental aprofundar os estudos sobre a relação entre alterações metabólicas e EHNA em adolescentes com excesso de peso além de reforçar a abordagem integral do paciente para prevenção, intervenção e tratamento destas doenças.

Declaração de autor CRediT

Conceitualização: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Metodologia: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Salustriano, IKM. Reis, GB. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Validação: Fernandes, VFT. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Análise estatística: Masquio, DCL. Análise formal: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Masquio, DCL. Investigação: Moraes, LFH; Fernandes, VFT. Salustriano, IKM. Reis, GB. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Recursos: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Salustriano, IKM. Reis, GB. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Escrita-preparação do rascunho original: Moraes, LFH; Fernandes, VFT. Masquio, DCL. Escrita-revisão e edição: Moraes, LFH; Fernandes, VFT. Salustriano, IKM. Reis, GB. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Visualização: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Salustriano, IKM. Reis, GB. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Supervisão: Moraes, LFH. Fernandes, VFT. Neto, GPC. Figueiredo, CC. Evangelista, NMA. Masquio, DCL. Administração do projeto: Fernandes, VFT. Masquio, DCL.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIA

1. World Health Organization. Obesidade [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2024 [Acesso em 12 nov 2024]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_13
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2016 [Acesso em 12 nov 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9134-pesquisa-nacional-de-saude-do-escolar.html>
3. World Obesity Federation. World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. 2022 [acesso em 4 mar 2023]. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publication/?cat=19>.
4. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2016 [acesso em nov 2024];26(1):25-42. doi:10.1515/hmbci-2015-0073. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910750/>
5. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2007 out [acesso em mai 2024];8(5):299–306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850473/>
6. Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021 out [acesso em mai 2024];6(10):864–73. doi:10.1016/S2468-1253(21)00183-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364544/>
7. Lee EJ, Choi M, Ahn SB, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics and adolescents: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *World J Pediatr*. 2024 Oct 16 [acesso em nov 2024]. doi: 10.1007/s12519-024-00838-7]. *World J Pediatr*. 2024;20(6):569-580. doi:10.1007/s12519-024-00814-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38771552/>
8. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 [acesso em jan 2024];2(11):901-910. doi:10.1016/S2213-8587(14)70032-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731669/>
9. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019 [acesso em mar 2024];40(5):1367-1393. doi:10.1210/er.2019-00034. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098621/>
10. Dâmaso AR, do Prado WL, de Piano A, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis*. 2008 [acesso em nov 2024];40(2):132-139. doi:10.1016/j.dld.2007.09.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082476/>
11. Yi X, Han L, Li L, Zhu H, Li M, Gao S. Adipokine/hepatokines profiling of fatty liver in adolescents and young adults: cross-sectional and prospective analyses of the BCAMS study. *Hepatol Int*. Published online October 14, 2024 [acesso em nov 2024]. doi:10.1007/s12072-024-10736-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39400684/>

12. de Boom F, Talib A, Roebroek YGM, et al. Non-Invasive Assessment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adolescents with Severe Obesity; Patient Characteristics and Association with Leptin-A Cross-Sectional Overview of Baseline Data from a RCT. *Children (Basel)*. 2024;11(8):965. doi:10.3390/children11080965. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11352657/>
13. Ferreira S, Mendes J, Couto D, Ferreira D, Rêgo C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Continuous Metabolic Syndrome in Adolescents with Overweight/Obesity. *Acta Med Port* [acesso em nov. 2024]. 2024;37(3):177-186. doi:10.20344/amp.19834. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19834>
14. Mann JP, De Vito R, Mosca A, et al. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016 [acesso em nov 2024];63(3):745-753. doi:10.1002/hep.28374. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638195/>
15. Resende WB, Caetano CE, Nogueira AC, Xavier S, Costa e Silva RD, Nunes JE, Dos Santos H, Cheik NC. Esteatose hepática não alcoólica: relação com a síndrome metabólica e os fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos. *Rev Bras Promoc Saúde*. 2014 [acesso em novembro de 2024];27(1):131-9. doi: <https://doi.org/10.5020/2421>. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/2421/pdf>
16. Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF de. Relação entre ácido úrico e os componentes da síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2013 [acesso em nov 2024];89(4):412-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2012.12.008>.
17. Duarte MASM, Silva GAP da. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2011Mar [acesso em nov 2024];87(2):150-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572011000200011>
18. Lira ARF, Oliveira FLC, Escrivão MAMS, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Jornal de Pediatria*. 2010 Feb [acesso em nov 2024];86(1):45-52. Disponível em: <https://doi.org/10.150/S0021-75572010000100009>
19. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 [acesso nov 2024];2(3):223-228. doi:10.1016/S2352-4642(18)30022-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169257/>
20. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 [acesso em mar 2024];85(9):660-667. doi:10.2471/blt.07.043497. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18026621/>
21. Brasil, Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [acesso em mar 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 jul [acesso em fev 2024];28(7):412-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00280883>
23. Ezenwuba BN, Hynes CM. Ultrasound screening of paediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A critical literature review. *Radiography (Lond)*. 2024 [acesso em nov 2024];30(5):1317-1325. doi:10.1016/j.radi.2024.07.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39059181/>
24. Cassidy FH, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics*. 2009 [acesso em nov 2024];29:231-260. doi: 10.1148/rg.291075123?journalCode=radiographics
25. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2019 [acesso em nov 2024];18(3):445-449. doi:10.1016/j.aohep.2018.09.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031166/>
26. Paiva MHP de, Miranda Filho VA, Oliveira ARS de, Cruz KJC, Araújo RMS de, Oliveira KA de. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Brazilian adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Rev paul pediatr* [Internet]. 2023;41:e2021145. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021145. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021145>
27. Masquio DC, Ganen Ade P, Campos RM, et al. Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. *Nutr Hosp*. 2015 [acesso em nov 2024];31(4):1540-1550. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8442. Disponível em: <https://www.aulamedica.es/nh/pdf/8442.pdf>
28. Seixas RBPM. Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência insulínica [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2010. Disponível em: https://repositorio.unb.br/jspui/bitstream/10482/8565/1/2010_RenataBel%C3%A9mPess%C3%B4adeM%C3%A9loSeixas.pdf.
29. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 [acesso em fev 2024];6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00374-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00374-6/abstract)
30. Zhang X, Wu M, Liu Z, et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2021 [acesso em nov 2024];11(5):e042843. doi:10.1136/bmjopen-2020-042843. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/5/e042843>
31. Udoh UA, Sanabria JD, Rajan PK, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression to Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Primary Liver Cancer. In: Sergi CM, ed. *Liver Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications; April 6, 2021 [acesso em nov 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905196/>
32. Moon JH, Kim W, Koo BK, Cho NH; Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Predicts Long-term Mortality and Cardiovascular Disease. *Gut Liver*. 2022 [acesso em nov 2024];16(3):433-442. doi:10.5009/gnl210167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34635626/>
33. Clemente APG, Dal Molin Netto B, Carvalho-Ferreira JP de, Campos RM da S, Ganen A de P, Tock L, et al. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *Rev paul pediatr* [Internet]. 2016 Jan [acesso em nov 2024];34(1):47-55. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2359348215000627?via%3Dihub>
34. Xing Y, Fan J, Wang HJ, Wang H. Comparison of MAFLD and NAFLD Characteristics in Children. *Children (Basel)*. 2023 Mar 16;10(3):560. doi: 10.3390/children10030560. PMID: 36980118; PMCID: PMC10047180

35. Raya-Cano E, Molina-Luque R, Vaquero-Abellán M, Molina-Recio G, Jiménez-Mérida R, Romero-Saldaña M. Metabolic syndrome and transaminases: systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 [acesso em nov 2024];15(1):220. doi:10.1186/s13098-023-01200-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37899468/>
36. Chaves GV, Souza DS de, Pereira SE, Saboya CJ, Peres WAF. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2012May [acesso em nov 2024];58(3):288–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300007>
37. Brennan PN, Dillon JF, Tapper EB. Gamma-Glutamyl Transferase (γ -GT) - an old dog with new tricks?. *Liver Int*. 2022 [acesso em nov 2024];42(1):9-15. doi:10.1111/liv.15099. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11165564/>
38. Li S, Wang A, Tian X, Zuo Y, Meng X, Zhang Y. Elevated gamma-glutamyl transferase levels are associated with stroke recurrence after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *CNS Neurosci Ther*. 2022 [acesso em nov 2024];28(10):1637-1647. doi:10.1111/cns.13909. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9437228/>
39. Kosmalski M, Frankowski R, Deska K, Różycka-Kosmalska M, Pietras T. Exploring the Impact of Nutrition on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Management: Unveiling the Roles of Various Foods, Food Components, and Compounds. *Nutrients*. 2023 [acesso em nov 2024];15(13):2838. doi:10.3390/nu15132838. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10343927/>
40. Dâmaso AR, Masquio DCL, Campos RMDs, Corgosinho FC, Cercato C. Effects of multidisciplinary therapy on energy balance, inflammation, and metabolic diseases in adolescents with obesity: A narrative review. *Ann N Y Acad Sci*. Published online November 16, 2024 [acesso em nov 2024]. doi:10.1111/nyas.15251. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.15251>
41. Wang R, Yan R, Jiao J, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2024 [acesso em nov 2024];11:1398184. Published 2024 Jun 21. doi:10.3389/fnut.2024.1398184. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11224539/>
42. Sohoulí MH, Bagheri SE, Fatahi S, Rohani P. Os efeitos das intervenções para perda de peso em crianças e adolescentes com doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão sistemática e meta-análise. *Obes Sci Pract*. 2024 [acesso em nov 2024];10(3):e758. Publicado em 26 de abril de 2024. doi:10.1002/osp4.758. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/osp4.758>
43. World Health Organization. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. [Acesso em nov 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510066>

Recebido: 31 maio 2024.
Aceito: 27 novembro 2024.
Publicado: 11 dezembro 2024.