

## **Consumo alimentar e níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes em crianças e adolescentes obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica**

### **Food intake and plasma levels of antioxidant vitamins in obese children and adolescents with and without non-alcoholic fatty liver disease**

Ued, F. V.<sup>1</sup>; Cruz, F. C. S.<sup>2</sup>; Luz, S. A. B.<sup>2</sup>; Portari, G. V.<sup>2</sup>; Maluf, Â. R. L.<sup>3</sup>; Weffort, V. R. S.<sup>3</sup>

1. Programa de Pós-graduação em Atenção à Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição.
2. Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição.
3. Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Instituto de Ciências da Saúde, Departamento Materno-Infantil.

Remitido: 21/marzo/2014. Aceptado: 30/mayo/2014.

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Comparar o consumo alimentar e os níveis séricos de vitaminas antioxidantes entre crianças e adolescentes obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica.

**Métodos:** Estudo transversal observacional, composto por 37 crianças e adolescentes obesos atendidos em primeira consulta em um Ambulatório de Pediatria de um Hospital Universitário do interior de Minas Gerais, Brasil. Os indivíduos foram divididos em dois grupos após exame de ultrassonografia, sendo um grupo composto por crianças obesas com esteatose, e outro por crianças obesas sem a doença. Os grupos foram comparados quanto a parâmetros antropométricos, bioquímicos e de consumo alimentar. Verificou-se também o risco de determinada alteração nos referidos parâmetros significar maior chance para desenvolvimento de esteatose hepática.

**Resultados:** O grupo de obesos com esteatose apresentou menor ingestão dietética das vitaminas antioxidantes A, C e E, e redução dos níveis séricos de betacaroteno e alfa tocoferol, quando comparado ao grupo de crianças obesas sem esteatose, contudo, não houve diferença estatística entre os grupos. Somente os níveis séricos de ácido ascórbico apresentaram redução significativa no grupo com esteatose (0,94 mg/dL  $\pm$  0,21), em relação ao grupo sem a doença (1,28 mg/dL  $\pm$  0,34). As alterações bioquímicas e de consumo alimentar de vitaminas antioxidantes não demonstraram associação significativa com risco de desenvolvimento da doença.

**Conclusão:** Hábitos alimentares de crianças obesas com e sem esteatose evidenciam um consumo deficiente de vitaminas antioxidantes, aliado a reduções nos níveis séricos. Essas alterações ainda não podem ser consideradas fatores de risco para desenvolvimento da doença, mas sugerem maior cuidado nutricional para evitar a progressão da esteatose simples para esteato hepatite e cirrose hepática. A intervenção no estilo de vida se faz necessária, além de novos estudos visando um correto planejamento dietoterápico.

**Correspondencia:**  
Fábio da Veiga Ued  
fabio\_uftm@hotmail.com

## PALAVRAS-CHAVES

Obesidade, fígado gorduroso, criança, vitamina antioxidante.

## ABSTRACT

**Objective:** To compare dietary intake and serum levels of antioxidant vitamins among obese children and adolescents with and without non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods:** An observational cross-sectional study composed by 37 obese children and adolescents from the first visit in a Pediatric Outpatient Clinic of a university hospital in Minas Gerais, Brazil. The subjects were divided into two groups after ultrasound examination, with a group of obese children with steatosis, and another for obese children without the disease. The groups were compared regarding anthropometric, biochemical and food consumption parameters. There was also the risk of certain changes in these parameters mean greater chance for development of hepatic steatosis.

**Results:** The group of obese patients with steatosis had lower dietary intake of antioxidant vitamins A, C and E, and reduced serum levels of beta-carotene and alpha tocopherol compared to the obese group without steatosis, however, there was no statistical difference between the groups. Only serum ascorbic acid levels were significantly reduced in the group with steatosis ( $0.94 \text{ mg / dL} \pm 0.21$ ) compared to those without the disease ( $1.28 \text{ mg / dL} \pm 0.34$ ). Thus, biochemical and dietary intake of antioxidant vitamins changes were not significantly associated with risk of developing the disease.

**Conclusion:** Feeding habits of obese children with and without steatosis show a deficient intake of antioxidant vitamins, combined with reductions in serum levels. These changes can't yet be considered risk factors for developing the disease, but suggest greater nutritional care to prevent the progression of simple steatosis to steatohepatitis hepatitis and liver cirrhosis. The lifestyle intervention is needed, and new studies to a correct diet therapy planning.

## KEY WORDS

Obesity, fatty liver, child, vitamin antioxidant.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ALT:** alanina aminotransferase.

**AST:** aspartato aminotransferase.

**CA:** circunferência abdominal.

**CT:** colesterol total.

**DHGNA:** doença hepática gordurosa não alcoólica.

**DRI:** ingestão dietética de referência.

**EHNA:** esteato hepatite não alcoólica.

**HDL-c:** lipoproteína de alta densidade.

**IMC:** índice de massa corporal.

**LDL-c:** lipoproteína de baixa densidade.

**PCR:** proteína C reativa.

**RDA:** recomendação do consumo alimentar.

**TG:** triglicerídeos.

**TNF- $\alpha$ :** fator de necrose tumoral alfa.

**US:** ultrassom.

## INTRODUÇÃO

O aumento alarmante das taxas de prevalência de obesidade na faixa etária pediátrica contribui para o surgimento de comorbidades associadas, tais como: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, alterações no metabolismo glicídico, alterações ortopédicas, dermatológicas, síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndrome dos ovários policísticos, problemas psicossociais e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)<sup>1</sup>.

Antes uma doença habitualmente observada em adultos, hoje a DHGNA é uma doença evolutiva e potencialmente letal que tem sido reconhecida em pacientes pediátricos<sup>2</sup>. Apresenta caráter progressivo, capaz de evoluir de esteatose simples para esteato hepatite não alcoólica (EHNA), e para um quadro de fibrose e cirrose hepática<sup>3</sup>. Estudos demonstram que DHGNA em crianças obesas está associada significativamente a menor sobrevivência em longo prazo. Há também a possibilidade do desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, aliado a um risco 13,8 vezes maior de transplante de fígado ou morte, do que a população geral de mesma idade e sexo<sup>2</sup>.

Aspectos relacionados à ingestão de alimentos e regulação do metabolismo corpóreo através das vias me-

tabólicas de lipídios são considerados os eixos para o desenvolvimento da doença. A ocorrência de distúrbios na absorção, síntese, degradação e secreção de ácidos graxos pelo fígado, além de resistência periférica a insulina, acarretam na origem da esteatose macro vesicular<sup>4</sup>. Este acúmulo de gordura culmina com um processo de peroxidação dos lipídios, aliado ao quadro de estresse oxidativo. O nível elevado de espécies reativas de oxigênio resulta em necrose e apoptose dos hepatócitos, com atividade inflamatória e progressão da doença para EHNA e fibrose hepática<sup>5,6</sup>.

O perfil de eficácia e segurança da farmacoterapia no tratamento da DHGNA permanece incerto. Dentre as opções para tratamento farmacológico, destaca-se a utilização dos sensibilizadores de insulina, dos incretinomiméticos, dos ácidos biliares, dos antagonistas de TNF- $\alpha$ , e da suplementação de vitaminas antioxidantes<sup>7</sup>.

Sabe-se que pacientes com EHNA apresentam níveis mais elevados de marcadores de estresse oxidativo em comparação a pacientes que apresentam esteatose simples, e podem apresentar uma diminuição dos níveis plasmáticos de antioxidantes quando comparados com grupos controle saudáveis<sup>8</sup>. As razões podem ser devido a uma depleção de antioxidantes de modo a contrabalancear o estresse oxidativo, ou devido a uma baixa ingestão oral de alimentos fontes, o que sugere a terapia antioxidante como tratamento racional<sup>9</sup>.

A alta prevalência de DHGNA vem sendo atribuída ao estilo de vida contemporâneo, com foco nos hábitos alimentares<sup>10</sup>. Entretanto, embora as pesquisas sejam emergentes, permanece incerto se as dietas enriquecidas com certos tipos de alimentos ou nutrientes antioxidantes estão mais propensas a prevenir a DHGNA do que o tratamento medicamentoso.

Em um estudo de revisão sobre a importância das vitaminas antioxidantes no contexto da DHGNA, foi constatado que crianças com DHGNA apresentam consumo deficiente de vitaminas aliado a redução dos níveis séricos. A suplementação vitamínica, por sua vez, não demonstrou maior efetividade no tratamento quando comparado a intervenções no estilo de vida, aliado a alterações nos hábitos alimentares e atividade física, evidenciando a importância da dieta no tratamento da doença<sup>11</sup>.

Nota-se que a esteatose hepática pediátrica é um crescente problema de saúde pública em diversos países, e que a doença permanece por um longo pe-

ríodo subdiagnosticada. A triagem em larga escala na população pediátrica obesa é crucial para o tratamento, a fim de evitar a progressão para doença hepática terminal<sup>12</sup>.

Considerando esses aspectos, a finalidade do presente estudo foi identificar se há diferenças no perfil alimentar e nos níveis séricos de vitaminas antioxidantes entre crianças obesas com e sem DHGNA, bem como verificar se o consumo dietético e os níveis plasmáticos reduzidos predisõem a maiores riscos de desenvolvimento da doença. O intuito é detectar potenciais crianças obesas em risco, para que se possa iniciar uma intervenção nutricional imediata que vise a prevenção da doença e das complicações crônicas da esteatose.

## MÉTODOS

### *Desenho do estudo e população*

Estudo transversal observacional com abordagem quantitativa, desenvolvido em um Ambulatório de Pediatria de um Hospital Universitário do Estado de Minas Gerais, Brasil. A população do estudo foi composta por todas as crianças e adolescentes obesos atendidos em primeira consulta ambulatorial na especialidade de Obesidade Infantil, no período de Dezembro de 2012 a Maio de 2013, com idades entre 7 e 14 anos, sendo estes os critérios de inclusão da pesquisa. Os critérios de exclusão adotados foram pacientes que possuíam o diagnóstico de obesidade e/ou de DHGNA advindos de causas secundárias, seja por utilização de fármacos ou por história de doenças endócrinas ou genéticas.

Toda a população atendida neste período correspondeu aos critérios de inclusão da pesquisa, não havendo perda amostral. Todos os pacientes, na presença de seu responsável legal, foram esclarecidos quanto à metodologia da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, sob o protocolo número 2584.

### *Coleta de dados*

Na primeira consulta ambulatorial, as crianças e os adolescentes acompanhados por seus responsáveis legais foram orientados por um Nutricionista quanto ao preenchimento correto do Registro Alimentar de 3 dias. Neste registro o indivíduo anota todos os alimentos e bebidas, e suas respectivas quantidades ingeridas, du-

rante um período de três dias intercalados, compreendendo dois dias durante a semana (terça-feira e quinta-feira) e um dia no final de semana (domingo).

Os pacientes também foram submetidos à aferição das medidas antropométricas no momento da consulta ambulatorial, em uma sala privativa, para que houvesse sigilo e confidencialidade dos dados. Todos os pacientes foram avaliados individualmente. As medidas antropométricas analisadas foram peso (kg), estatura (m), circunferência abdominal (cm) e índice de massa corporal (IMC), segundo metodologia recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>1,13</sup>.

Quanto aos exames bioquímicos, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório Central do referido hospital, cujas amostras de sangue foram coletadas por profissionais habilitados do laboratório. Os exames laboratoriais foram solicitados para dosagem das vitaminas A, E, C, betacaroteno e palmitato de retinila; lipidograma (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos); níveis de aspartato aminotransferase (AST/ TGO), alanina aminotransferase (ALT/ TGP) e marcador inflamatório (proteína C reativa - PCR).

Para confirmação do diagnóstico de esteatose hepática, os pacientes foram encaminhados ao serviço de Radiologia do referido hospital e submetidos ao exame de ultrassonografia abdominal. O exame foi realizado utilizando-se um aparelho ACCUVIX V10, com sonda convexa multifrequencial (3,0 a 5,0 mhz). Os exames foram realizados por dois médicos residentes, e conferidos por um médico-staff. A avaliação consistiu na análise de cortes ultrassonográficos transversos, longitudinais e oblíquos dos diversos órgãos citados no laudo com suas respectivas medidas. O preparo do exame consistia apenas em jejum de 6 horas.

A presença da esteatose no laudo foi descrita como aumento da ecogenicidade do parênquima hepático, sendo classificada em grau I, II ou III. Contudo, no presente estudo, a classificação foi dicotomizada em ausência ou presença de esteatose. Não se buscou diferenciar a DHGNA da EHNA. Sendo assim, a presença de esteatose hepática foi referida como presença de DHGNA.

Nenhum participante recebeu aconselhamento nutricional e médico na primeira consulta, antes da obtenção dos resultados da análise bioquímica, dietética e do diagnóstico de esteatose, para evitar qualquer interferência nos resultados a serem analisados. Na consulta seguinte, após um mês, os pacientes retornaram ao

Ambulatório com o Registro Alimentar de 3 dias preenchido, bem como com os resultados do exame de sangue e exame ultrassonográfico. Os dados para a pesquisa foram coletados e deu-se início ao tratamento dos pacientes.

### **Análise dos dados**

Após o resultado do exame de Ultrassonografia os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: grupo com doença hepática gordurosa não alcoólica (grupo com DHGNA), e grupo sem doença hepática gordurosa não alcoólica (grupo sem DHGNA).

Quanto à análise dos dados antropométricos, a classificação do estado nutricional dos participantes da pesquisa foi realizada segundo as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde, recomendadas pelo Ministério da Saúde. A obesidade foi diagnosticada segundo os valores de IMC para sexo e idade (IMC/I). O critério estabelecido para diagnóstico de obesidade foi o IMC acima do percentil 97 ou escore z +2. A circunferência abdominal (CA) também foi classificada em percentis, segundo sexo e idade, de acordo com o referencial adotado pela Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>1,13</sup>.

Para a análise do consumo alimentar de vitaminas antioxidantes (vitamina A, C e E), foram utilizados os dados obtidos pelo Registro Alimentar de 3 dias. Os dados dos registros foram transferidos para o programa de avaliação dietética *Avanutri*®. Posteriormente, os valores de ingestão obtidos no programa foram anotados e transportados para o programa *Excel 2010*®, no qual foram calculadas as médias do consumo de vitaminas para cada paciente. O valor obtido com a média de ingestão de três dias foi o valor utilizado para o cálculo das análises estatísticas do presente estudo.

Para classificar o consumo dietético em adequado ou inadequado, utilizou-se os valores de recomendação da RDA (*Recommended Dietary Allowance*), inseridos nas recomendações das DRIs (*Dietary Reference Intakes*), referentes ao ano de 2011, respeitando-se a recomendação segundo o sexo e idade da criança<sup>14</sup>.

Quanto à análise bioquímica, para classificar os resultados dos exames em adequado ou inadequado, adotaram-se os seguintes valores laboratoriais de referência: retinol (valor desejável entre 1,05 a 4,2 µmol/L); betacaroteno (valor desejável entre 0,9 a 4,6 µmol/L); ácido ascórbico (valor desejável entre 0,6 a 2,0 mg/dL); alfa tocoferol (valor desejável para menores de 11 anos

entre 7,0 a 35  $\mu\text{mol/L}$ , e para maiores de 11 anos entre 14,0 a 42  $\mu\text{mol/L}$ ); Colesterol total (valor desejável menor que 150mg/dL); HDL colesterol (valor desejável maior que 45mg/dL); LDL colesterol e Triglicérides (valor desejável abaixo de 100mg/dL); proteína C reativa (valor desejável abaixo de 0,5 mg/dL); alanina aminotransferase (valor desejável abaixo de 55 U/L); aspartato aminotransferase (valor desejável abaixo de 40 U/L). Para o palmitato de retinila não existem valores de referência padronizados para a faixa etária pediátrica.

### Análise Estatística

Os grupos foram comparados quanto aos dados antropométricos, exames bioquímicos, e dados de consumo alimentar. Verificou-se também o risco de determinada alteração nos referidos parâmetros significar maior chance para desenvolvimento de esteatose hepática.

Para a análise univariada de variáveis categóricas, utilizou-se a distribuição de frequência absoluta. Para a análise univariada de variáveis numéricas contínuas, que apresentaram distribuição normal, os resultados foram expressos segundo a média  $\pm$  desvio-padrão, e os valores foram comparados pelo teste "t de Student".

Para a análise bivariada de variáveis categóricas, a presença de esteatose foi considerada o desfecho. Sendo assim, foram calculadas medidas de associação em tabelas de contingência, tais como razão de prevalência (*odds ratio*), razão de chances de prevalência e teste de  $\chi^2$ . O objetivo foi investigar se os valores alte-

rados das variáveis estavam relacionados a um maior risco de ocorrência de esteatose.

Os testes foram corretamente interpretados e, para tais análises, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade, ou seja, considerou-se um nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ). A análise estatística foi realizada empregando-se o aplicativo SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 16.0.

### RESULTADOS

Dentre os 37 participantes da pesquisa, 21 crianças e 16 adolescentes totalizaram a população estudada. O exame de ultrassonografia (US) abdominal detectou a presença de esteatose hepática grau I em 18,9% ( $n=7$ ) dos indivíduos avaliados. A partir deste resultado os participantes da pesquisa ( $n=37$ ) foram divididos em dois grupos: grupo com DHGNA ( $n=7$ ) e grupo sem DHGNA ( $n=30$ ). A DHGNA foi detectada apenas em pacientes do sexo masculino, com média de idade de  $9,86 \pm 2,8$  anos.

O grupo com esteatose apresentou a média de todos os parâmetros das medidas antropométricas acima dos valores do grupo sem esteatose, porém, sem relevância estatística. A Tabela 1 demonstra as características da população estudada e a comparação dos parâmetros antropométricos entre os grupos da pesquisa.

Quanto às análises bioquímicas, o grupo com esteatose apresentou as médias dos valores de colesterol total (CT), LDL-c, triglicérides (TG), AST, ALT e PCR acima dos valores do grupo sem esteatose. A média

**Tabela 1.** Características da população e valores de medidas antropométricas comparadas entre grupos de obesos com e sem esteatose de um ambulatório de pediatria do Estado de Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Grupo com DHGNA (média $\pm$ DP)	Grupo sem DHGNA (média $\pm$ DP)	p valor
<b>Sexo (n)</b>			
Masculino	7	14	NA
Feminino	0	16	
<b>Faixa etária (anos)</b>	9,86 ( $\pm$ 2,8)	10,23 ( $\pm$ 1,5)	0,626
<b>Peso (kg)</b>	63,51 ( $\pm$ 31,7)	54,35 ( $\pm$ 11,3)	0,199
<b>Estatura (m)</b>	1,45 ( $\pm$ 0,18)	1,45 ( $\pm$ 0,1)	0,885
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,21 ( $\pm$ 7,9)	25,36 ( $\pm$ 3,5)	0,052
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	93,07 ( $\pm$ 20,3)	84,37 ( $\pm$ 8,4)	0,077

NA: não se aplica. Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística.

dos níveis séricos de HDL-c no grupo com esteatose foi inferior. Apesar da relevância clínica dos resultados, não houve diferença estatística entre os grupos. Apenas a dosagem de PCR apresentou diferença estatística significativa entre as médias analisadas.

Quanto às dosagens de retinol sérico e palmitato de retinila, o grupo com DHGNA apresentou a média dos níveis séricos aumentados quando comparado ao grupo sem DHGNA. Neste caso não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Em relação às dosagens de betacaroteno, ácido ascórbico e alfa tocoferol, o grupo com esteatose apresentou a média dos níveis séricos circulantes reduzidos em comparação ao grupo sem a doença. A comparação entre os grupos apresentou diferença estatística signifi-

cativa para o ácido ascórbico. A Tabela 2 demonstra o comparativo dos valores dos exames laboratoriais entre os grupos.

A respeito da avaliação do consumo alimentar, o grupo com esteatose apresentou as médias de consumo de vitamina A, vitamina C e vitamina E abaixo dos valores de ingestão do grupo sem esteatose. Apesar da relevância clínica dos resultados, não houve diferença estatística entre os grupos. A análise descritiva esta apresentada na Tabela 3.

Além da análise descritiva foi verificada também a possibilidade das alterações nos valores de circunferência abdominal, perfil lipídico, níveis séricos e consumo de vitaminas antioxidantes, significar um fator de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática.

**Tabela 2.** Valores de exames bioquímicos comparados entre grupos de obesos com e sem esteatose de um ambulatório de pediatria do Estado de Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Grupo com DHGNA (média ± DP)	Grupo sem DHGNA (média ± DP)	p valor
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	183,11 (± 40,1)	169,37 (± 20,2)	0,195
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	39,29 (± 5,65)	42,8 (± 9,2)	0,341
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	121,54 (± 37,4)	105,47 (± 17,7)	0,095
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	132,14 (± 56,6)	104,6 (± 49,1)	0,201
<b>AST (U/L)</b>	24,9 (± 7,5)	22,81 (± 4,38)	0,333
<b>ALT (U/L)</b>	19,88 (± 8,11)	18,85 (± 6,48)	0,720
<b>PCR (mg/dL)</b>	0,33 (± 0,19)	0,13 (± 0,19)	0,021*
<b>Retinol sérico (µmol/L)</b>	2,89 (± 0,44)	2,69 (± 0,79)	0,524
<b>Palmitato de retinila sérico (µmol/L)</b>	6,33 (± 2,19)	5,37 (± 2,75)	0,395
<b>Betacaroteno sérico (µmol/L)</b>	0,38 (± 0,26)	0,56 (± 0,55)	0,389
<b>Ácido ascórbico sérico (mg/dL)</b>	0,94 (± 0,21)	1,28 (± 0,34)	0,016*
<b>Alfa tocoferol sérico (µmol/L)</b>	15,46 (± 3,86)	15,72 (± 3,55)	0,865

Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística. \* $p < 0,05$ .

**Tabela 3.** Consumo alimentar de vitaminas antioxidantes entre grupos de obesos com e sem esteatose de um ambulatório de pediatria do Estado de Minas Gerais, Brasil.

Valores de Ingestão	Grupo com DHGNA (média ± DP)	Grupo sem DHGNA (média ± DP)	p valor
<b>Vitamina A (µg/dia)</b>	283,11 (± 118,1)	450,51 (± 241,97)	0,086
<b>Vitamina C (mg/dia)</b>	29,9 (± 13,9)	64,07 (± 49,54)	0,082
<b>Vitamina E (mg/dia)</b>	7,38 (± 4,23)	7,82 (± 3,81)	0,792

Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística.

Quanto à classificação da CA, verificou-se que o risco de uma criança obesa com CA elevada apresentar esteatose foi 1,2 vezes maior quando comparado a uma criança com CA dentro da classificação de normalidade. Para o perfil lipídico, as crianças que apresentaram alterações nos resultados dos exames também demonstraram um risco maior de desenvolver esteatose, quando comparadas às crianças com os valores de exames laboratoriais adequados. Contudo, não houve diferença estatística.

Em relação aos níveis séricos de retinol, ácido ascórbico e alfa tocoferol, todos os pacientes apresentaram os exames adequados segundo os valores de referência laboratorial. Quanto aos níveis séricos de betacaroteno, verificou-se que todos os pacientes com esteatose apresentaram níveis abaixo dos valores de referência. Sendo assim, não foi possível associar qualquer alteração vitamínica plasmática ao risco de desenvolver esteatose.

Quanto à classificação da ingestão de vitamina A, todos os pacientes com esteatose apresentaram consumo abaixo da recomendação das DRIs. Para a ingestão de vitamina C e E, os indivíduos que apresentavam um consumo reduzido apresentaram maiores riscos de desenvolver esteatose. Entretanto, os resultados não foram estatisticamente significativos. Os dados referentes ao risco de desenvolver esteatose decorrente de alterações antropométricas, bioquímicas ou de ingestão alimentar estão expressos na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

Pacientes obesos na faixa etária pediátrica são avaliados constantemente para investigação da prevalência de DHGNA. A prevalência encontrada de 18,9% neste estudo se encontra dentro da margem relatada na revisão sistemática conduzida por Padilha *et al.*<sup>15</sup>, que demonstrou prevalências de DHGNA em crianças obesas variando de 3,0 a 60,3%.

Quanto aos dados de avaliação antropométrica, alguns autores têm relatado maiores índices de massa corporal em crianças e adolescentes obesos com DHGNA, quando comparados a grupos de obesos sem a doença, com nível de significância estatística<sup>16-18</sup>. A avaliação da medida de CA, por sua vez, apresenta maior destaque por sua associação com os componentes da Síndrome Metabólica e risco cardiovascular. Diversos pesquisadores detectaram médias de valores de CA elevadas em grupos de crianças obesas com es-

teatose, quando comparados a grupos sem esteatose<sup>17-19</sup>. No estudo de Tominaga *et al.*<sup>20</sup>, a razão de prevalência (RP) foi de 1,16, similar ao presente estudo (RP = 1,2), mas também não apresentou alteração significativa.

Quanto a análise do lipidograma, pesquisadores observaram em crianças obesas com esteatose níveis séricos de CT<sup>21</sup> e TG<sup>18,20,21</sup> significativamente acima do grupo sem esteatose. Para o LDL-c, também se observaram valores mais elevados no grupo com esteatose, porém sem relevância estatística significativa<sup>19,21</sup>.

Em discordância aos atuais resultados, alguns estudos<sup>16-18</sup> demonstraram valores de CT e LDL-c aumentados em crianças obesas sem esteatose, quando comparados ao grupo com esteatose. Em relação ao HDL-c, diversas pesquisas apontam crianças obesas com esteatose apresentando níveis séricos reduzidos de HDL-c, quando comparadas a crianças obesas sem esteatose<sup>16-18,20,21</sup>. Não foram encontrados estudos avaliando a probabilidade de qualquer exame alterado no perfil lipídico ser considerado fator de risco independente para o desenvolvimento de DHGNA.

Quanto aos marcadores de lesão hepática, os estudos foram consensuais. Valores de AST e ALT encontram-se significativamente mais elevados em grupos de obesos com esteatose, em relação às crianças sem esteatose<sup>16-19,21</sup>. Em relação aos níveis séricos elevados de PCR, os mesmos podem ser condizentes com risco de evolução da DHGNA para EHNA e cirrose, decorrentes do estado de inflamação. Com resultados similares ao atual estudo, pesquisadores encontraram valores elevados de PCR em crianças obesas com DHGNA, quando comparadas às crianças obesas sem DHGNA, havendo diferença estatística significativa nestes trabalhos<sup>19,22</sup>.

É importante ressaltar que os níveis séricos elevados de PCR podem indicar a existência de inflamação em qualquer local do organismo, qualquer que seja sua causa. Devido a esta limitação, não é recomendado analisar isoladamente os valores de PCR como meio de se detectar inflamação hepática. Além disso, não se pode afirmar que os pacientes do presente estudo se encontravam no estágio avançado de esteato hepatite, visto que o padrão ouro para diagnóstico de EHNA é a biópsia hepática.

Quanto às concentrações plasmáticas de retinol sérico e alfa tocoferol, não foram encontrados na literatura estudos comparando os níveis séricos destas vita-

**Tabela 4.** Risco de desenvolver esteatose segundo alterações antropométricas, bioquímicas e de ingestão alimentar, entre grupos de obesos com e sem esteatose de um ambulatório de pediatria do Estado de Minas Gerais, Brasil.

Variáveis	Grupo com DHGNA		Grupo sem DHGNA		Total		RP (IC)	RCP (IC)	p valor
	n	%	n	%	n	%			
<b>Classificação CA</b>									
Elevada	5	20,0	20	80,0	25	100,0	1,2	1,25	0,809
Normal	2	16,7	10	83,3	12	100,0	(0,27 - 5,32)	(0,2 - 7,6)	
<b>Classificação CT</b>									
Elevado	6	19,4	25	80,6	31	100,0	1,16	1,2	0,878
Normal	1	16,7	5	83,3	6	100,0	(0,17 - 7,98)	(0,12 - 12,3)	
<b>Classificação HDL-c</b>									
Reduzido	6	25,0	18	75,0	24	100,0	3,25	4,0	0,199
Normal	1	7,7	12	92,3	13	100,0	(0,4 - 24,1)	(0,4 - 37,5)	
<b>Classificação LDL-c</b>									
Elevado	4	19,0	17	81,0	21	100,0	1,02	1,02	0,982
Normal	3	18,8	13	81,2	16	100,0	(0,26 - 3,91)	(0,19 - 5,4)	
<b>Classificação TG</b>									
Elevado	5	26,3	14	73,7	19	100,0	2,37	2,86	0,238
Normal	2	11,1	16	88,9	18	100,0	(0,52 - 10,7)	(0,47 - 17,1)	
<b>Betacaroteno sérico</b>									
Reduzido	7	21,9	25	78,1	32	100,0	-	-	0,560 <sup>□</sup>
Normal	0	0,0	5	100,0	5	100,0			
<b>Ingestão de Vitamina A (µg/dia)</b>									
Reduzido	7	22,6	24	77,4	31	100,0	-	-	0,255 <sup>□</sup>
Normal	0	0,0	6	100,0	6	100,0			
<b>Ingestão de Vitamina C (mg/dia)</b>									
Reduzido	5	22,7	17	77,3	22	100,0	1,7	1,9	0,474
Normal	2	13,3	13	86,7	15	100,0	(0,38 - 7,66)	(0,32 - 11,5)	
<b>Ingestão de Vitamina E (mg/dia)</b>									
Reduzido	6	19,4	25	80,6	31	100,0	1,16	1,2	0,878
Normal	1	16,7	5	83,3	6	100,0	(0,17 - 7,98)	(0,12 - 12,3)	

RP: razão de prevalência; RCP: razão de chances de prevalência; IC: intervalo de confiança. Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística; <sup>□</sup> Valor de  $p$  calculado pelo Teste Exato de Fisher.

minas entre crianças obesas com e sem esteatose. Ressalta-se que no presente estudo nenhuma criança ou adolescente apresentou os níveis séricos reduzidos em relação aos valores de referência, assim como o estudo de Mager *et al.*<sup>23</sup>. Outro estudo avaliou 82 crian-

ças obesas e eutróficas e teve como objetivo verificar a associação dos baixos níveis séricos de retinol ao risco de desenvolver DHGNA. Do total de crianças avaliadas, 28% apresentaram os níveis séricos de retinol reduzidos. Os autores demonstraram que o risco de um pa-

ciente com o valor de retinol sérico reduzido apresentar esteatose foi 2,8 vezes maior quando comparado a um indivíduo com retinol sérico normal<sup>24</sup>.

Quanto às concentrações plasmáticas de betacaroteno, palmitato de retinila, e ácido ascórbico, não foi encontrado na literatura estudos envolvendo associação das respectivas dosagens à presença de DHGNA, na faixa etária pediátrica. Ainda não é possível afirmar que alterações plasmáticas de retinol, betacaroteno, palmitato de retinila, ácido ascórbico e alfa tocoferol sejam fatores de risco significativo para o desenvolvimento da DHGNA. Estudos apenas comprovam que níveis de betacaroteno e alfa tocoferol estão reduzidos em crianças obesas, quando comparados a crianças eutróficas<sup>25</sup>.

Em algumas pesquisas, outro biomarcador para análise da vitamina A plasmática tem demonstrado forte correlação com o risco de esteatose hepática: a proteína carreadora do retinol 4 (RBP4). Pesquisas em crianças ainda são escassas, porém alguns achados associam o aumento da RBP4 a resistência insulínica, hipertrigliceridemia e DHGNA, sendo uma sugestão para estudos futuros<sup>26,27</sup>.

Quanto ao consumo de vitaminas antioxidantes, não foram encontrados estudos comparando a ingestão dietética entre crianças com e sem DHGNA. Também não se detectou estudos evidenciando um consumo de vitamina A e vitamina C na dieta abaixo das DRIs, por crianças obesas com DHGNA. Mager *et al.*<sup>23</sup> e Vos *et al.*<sup>28</sup> observaram valores de ingestão dentro da normalidade.

Nota-se no presente estudo uma redução na ingestão de vitamina A na dieta, com níveis séricos adequados de retinol e níveis reduzidos de betacaroteno. Isto sugere que a dosagem de betacaroteno seja um melhor biomarcador para a análise da ingestão de vitamina A. Já os valores de retinol sérico encontravam-se adequados provavelmente devido à mobilização de retinol das reservas hepáticas. Neste caso, os níveis séricos de retinol se reduzirão somente após alguns meses de ingestão insuficiente<sup>29</sup>.

Quanto a ingestão de vitamina C, observou-se um consumo abaixo das recomendações das DRIs, entretanto nenhuma criança apresentou os níveis plasmáticos abaixo dos valores de referência. Para esta vitamina não há nenhum órgão específico de armazenamento no organismo. Contudo, os sinais de deficiência e reduções plasmáticas em indivíduos bem nutridos apenas se de-

envolvem após seis meses de baixa ingestão, geralmente com um consumo abaixo de 10 mg/dia<sup>29</sup>.

Em relação ao consumo de vitamina E, os resultados foram similares ao estudo de Mager *et al.*<sup>23</sup>, cujo consumo apresentou-se abaixo das recomendações das DRIs. No estudo de Vos *et al.*<sup>28</sup>, foram detectados baixos níveis de ingestão de vitamina E e, além disso, evidenciou-se que quanto menor o consumo de vitamina E, maior o grau de evolução da esteatose.

Na atual pesquisa observou-se uma acentuada redução da ingestão de vitamina E, porém nenhuma criança apresentou os níveis plasmáticos abaixo dos valores de normalidade. A deficiência de vitamina E no ser humano é muito rara, e sintomas decorrentes da deficiência de ingestão ainda não foram descritos. O alfa tocoferol pode ser armazenado no fígado e em tecidos extra-hepáticos onde a produção de radicais livres é maior, como no coração e pulmões<sup>29</sup>. Apesar das alterações encontradas nas análises estarem associadas a maiores chances de desenvolvimento de DHGNA, ainda não é possível afirmar que qualquer alteração dietética ou plasmática de vitaminas antioxidantes signifique fator de risco para o surgimento da esteatose.

Por outro lado, a suplementação destas vitaminas como tratamento da DHGNA tem sido alvo constante de pesquisas. Os estudos de Nobili *et al.*<sup>30,31</sup> demonstraram que a suplementação com vitaminas E e C foi capaz de proporcionar melhorias nas características bioquímicas e histológicas de crianças com DHGNA. Entretanto, para pacientes que já adotam hábitos de vida saudáveis, a suplementação parece não acrescentar efeito significativo. No estudo de Lavine *et al.*<sup>32</sup>, a suplementação com vitamina E também demonstrou bons resultados, porém sem diferença estatística frente ao método de intervenção com metformina e ao grupo placebo.

Nota-se que a intervenção no estilo de vida, aliada a alterações nos hábitos dietéticos, tem demonstrado o mesmo efeito que a suplementação vitamínica<sup>11</sup>. Adequações dietéticas visando a redução do peso corporal, da ingestão de calorias, do consumo de carboidratos simples e de gordura *trans* demonstraram sucesso no tratamento da DHGNA<sup>33</sup>. O tratamento multidisciplinar com gastroenterologistas, pediatras e nutricionistas é capaz de reduzir os valores de IMC, colesterol total, LDL-c, AST e ALT, em grupos de crianças obesas com esteatose<sup>34</sup>.

Ressalta-se que a atual pesquisa contribuiu para o conhecimento do consumo alimentar de vitaminas antioxi-

dantes da população infantil obesa com DHGNA. Tal fato proporcionará aos profissionais de saúde uma reflexão sobre a necessidade da suplementação medicamentosa, em detrimento de uma prescrição dietética e nutricional capaz de proporcionar alterações no estilo de vida.

Por fim, convém citar algumas limitações do presente estudo, como o curto período para coleta de dados, baixa presença de pacientes em primeira consulta ambulatorial e conseqüentemente um reduzido número amostral. Convém ainda citar a hipótese de uma provável similaridade entre crianças obesas sem DHGNA e crianças obesas com DHGNA, sugerindo-se que pacientes com EHNA sejam um melhor parâmetro de comparação por apresentarem características mais expressivas da doença.

## CONCLUSÃO

Não houve diferença significativa entre os exames antropométricos, bioquímicos e parâmetros de ingestão alimentar, das crianças obesas com DHGNA em comparação às crianças sem DHGNA. A presença da doença esteve associada a uma redução não significativa dos níveis séricos de vitaminas antioxidantes, exceto o ácido ascórbico, assim como à redução do consumo alimentar de vitamina A, C e E, quando comparado a crianças sem esteatose.

É de suma importância enfatizar que tanto as crianças obesas com DHGNA, quanto as crianças obesas sem a doença, apresentaram alterações antropométricas, bioquímicas e de consumo alimentar, compatíveis com o declínio da saúde e com comorbidades associadas à obesidade. Ainda não é possível afirmar que estas alterações sejam fatores de risco para desenvolvimento de esteatose hepática, por isso novas pesquisas são necessárias, com o objetivo de investigar o baixo consumo de vitaminas antioxidantes, a redução dos níveis plasmáticos de vitaminas, além de verificar a relação destas com o surgimento da doença e a necessidade de novos planejamentos dietoterápicos.

Os dados do presente estudo apontam para uma reflexão sobre a saúde das crianças obesas com esteatose, fazendo-se atentar para a gravidade da alimentação inadequada e estilo de vida pouco ativo. Nesse contexto, é fundamental a atuação do nutricionista, do pediatra, do nutrólogo, do endocrinologista, do educador físico e do psicólogo, visto que os achados denotam a necessidade de estímulo a mudanças comportamentais para prevenção da doença e melhora dos indicadores antropométricos e bioquímicos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CNPQ) pelo apoio financeiro concedido através da distribuição de bolsas de Mestrado, e à Universidade Federal do Triângulo Mineiro pelo apoio, recursos humanos e infra-estrutura.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação. Departamento Científico de Nutrologia. 2ª. ed. São Paulo: SBP; 2012. Disponível em: <[http://www.sbp.com.br/PDFs/Man%20Nutrologia\\_Obsidade.pdf](http://www.sbp.com.br/PDFs/Man%20Nutrologia_Obsidade.pdf)>.
2. Feldstein AE, Charatchoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Follow-up Study for up to 20-years. *Gut*. 2009; 58(11):1538-44.
3. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(5):700-13.
4. Martel C, Esposti DD, Bouchet A, Brenner C, Lemoine A. Non-alcoholic steatohepatitis: new insights from OMICS studies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13(5):726-35.
5. McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2006; 6(6):251-260.
6. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
7. Satapathy SK, Sanyal AJ. Novel treatment modalities for nonalcoholic steatohepatitis. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(11):668-75.
8. Machado MV, Ravasco P, Jesus L, Marques-Vidal P, Oliveira CR, Proença T, et al. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(1):95-102.
9. Erhardt A, Stahl W, Sies H, Lirussi F, Donner A, Häussinger D. Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Eur J Med Res*. 2011; 16(2):76-8.
10. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(29):3377-89.
11. Ued FV, Weffort VRS. Vitaminas antioxidantes no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr*. 2013; 31(4):523-30.
12. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr*. 2013; Sep 26.

- Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-013-2157-6>>.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: Manual de Orientação. Departamento de Nutrologia. São Paulo: SBP; 2009. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf>>.
  14. The Institute of Medicine. Dietary reference intakes (DRIs): recommended dietary allowances and adequate intakes, vitamins. 2011 [acesso 2013 jul 12]. Disponível em: <[http://www.iom.edu/activities/nutrition/summarydris/~media/files/activity%20files/nutrition/dris/5\\_summary%20table%20tables%201-4.pdf](http://www.iom.edu/activities/nutrition/summarydris/~media/files/activity%20files/nutrition/dris/5_summary%20table%20tables%201-4.pdf)>.
  15. Padilha PC, Rocha HF, Alves N, Peres WAF. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2010; 28(4):387-93.
  16. Papandreou D, Karabouta Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite.* 2012; 59(3):939-44.
  17. Akin L, Kurtoglu S, Yikilmaz A, Kendirci M, Elmali F, Mazicioglu M. Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation. *Acta Paediatr.* 2013; 102(3):107-13.
  18. Navarro-Jarabo JM, Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, Ortiz-Cuevas C, Pérez-Aísa MA, Rivas-Ruiz F, *et al.* Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(9):1532-8.
  19. Mager DR, Yap J, Rodriguez-Dimitrescu C, Mazurak V, Ball G, Gilmour S. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(1):101-11.
  20. Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, Hayashi M, Ichikawa M, Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med.* 2009; 14(2):142-9.
  21. El-Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karaksy HM, *et al.* The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi J Gastroenterol.* 2012; 18(1):44-9.
  22. Weghuber D, Roden M, Franz C, Chmelik M, Torabia S, Nowotny P, *et al.* Vascular function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Pediatr Obes.* 2011; 6(2):120-7.
  23. Mager DR, Patterson C, So S, Rogenstein CD, Wykes LJ, Roberts EA. Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(6):628-35.
  24. Souza FIS, Amancio OMS, Sarni ROS, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca FLA, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in overweight children and its relationship with retinol serum levels. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008; 78(1):27-32.
  25. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr.* 1999; 134(2):160-5.
  26. Romanowska A, Lebensztejn DM, Skiba E, Tarasów E, Kaczmarski M. Retinol binding protein-4 as a serum biomarker of intrahepatic lipid content in obese children—preliminary report. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58(1):35-8.
  27. Huang SC, Yang YJ. Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(2):145-50.
  28. Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, *et al.* Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1):90-6.
  29. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. 4ª ed. Barueri: Manole; 2012.
  30. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(11-12):1553-61.
  31. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, *et al.* Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008; 48(1):119-28.
  32. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, 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: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011; 305(16):1659-68.
  33. Perito ER, Rodriguez LA, Lustig RH. Dietary treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29(2):170-6.
  34. 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(1):119-23.