

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

***Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* numa População Pediátrica Obesa: Estudo de Coorte de um Hospital Terciário**

Ana Rita de Sousa Teixeira

M

2025



***Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* numa População Pediátrica Obesa: Estudo
de Coorte de um Hospital Terciário**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ana Rita de Sousa Teixeira

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço de Correio Eletrónico: up201907637@up.pt

Orientadora: Dra. Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha

Assistente Graduada Sénior de Pediatria

Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso, integrante do Centro
Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António

Colaboradora Externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de Correio Eletrónico: helenamansilha@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Professora Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

Assistente Graduada Sénior de Pediatria

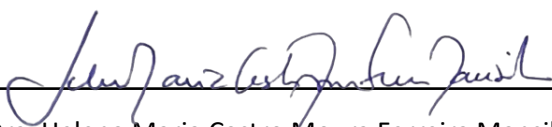
Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso, integrante do Centro
Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António

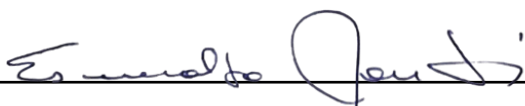
Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do
Porto

Endereço de Correio Eletrónico: esmeralda.martins@chporto.min-saude.pt

Porto, Junho de 2025


(Ana Rita de Sousa Teixeira)

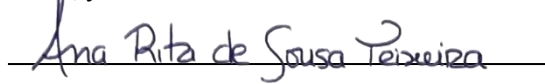

(Dra. Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha)


(Professora Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins)

Declaração de Integridade Científica

Eu, Ana Rita de Sousa Teixeira, nº 201907637, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras de atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referência. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e auto-plágio constitui uma infração académica.

Porto, junho de 2025.

A handwritten signature in dark ink, reading "Ana Rita de Sousa Teixeira", is written over a horizontal line.

(Ana Rita de Sousa Teixeira)

Agradecimentos

À Dra. Helena Mansilha, minha orientadora, não só por aceitar orientar este projeto numa área que gosto tanto, mas também por toda a sua disponibilidade, dedicação e profissionalismo para que obtivéssemos o melhor resultado possível.

À Professora Doutora Esmeralda Martins, minha coorientadora, pelo seu interesse em integrar este trabalho.

À Professora Doutora Carolina Lemos, que me auxiliou na análise estatística dos dados.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo amor incondicional, por me apoiarem em todos os momentos e por me permitirem ter todas as condições para concretizar este grande objetivo. Ao Vítor, por ser a minha maior motivação, por acreditar sempre em mim e por estar sempre comigo nos momentos mais difíceis. À minha restante família, por ser um pilar essencial ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, pelas palavras de carinho e tranquilidade quando mais precisei. Em especial, àqueles que fizeram este percurso comigo, com quem partilhei desafios, conquistas e memórias inesquecíveis que levarei para a vida.

Resumo

Introdução: A obesidade em idade pediátrica constitui uma das mais relevantes emergências de saúde pública a nível global, estando associada a elevada prevalência de comorbilidades, nomeadamente metabólicas, de expressão precoce e tardia. A *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) é uma destas comorbilidades mais prevalentes, sendo constatada como a principal hepatopatia crónica em idade pediátrica. A sua etiopatogenia, de natureza multifatorial, assenta em fatores nutricionais, na resistência à insulina e em mecanismos de inflamação de baixo grau e de stress oxidativo. O diagnóstico precoce reveste-se de particular importância, dado o potencial evolutivo da MAFLD para esteatohepatite, fibrose e cirrose, mesmo em indivíduos jovens. Marcadores bioquímicos e imagiológicos, como a elevação das enzimas hepáticas e a hiperecogenicidade hepática têm utilidade limitada na estratificação da gravidade, sendo, por isso, crescentemente valorizadas abordagens complementares não invasivas e potencialmente preditivas, como a avaliação da composição corporal e a elastografia hepática.

Objetivos: Este estudo teve como objetivos: 1) a caracterização clínica, analítica e imagiológica bem como a avaliação da composição corporal de doentes obesos com idade inferior a 18 anos e com diagnóstico de MAFLD seguidos na Consulta de Pediatria/Nutrição de um hospital terciário; 2) identificar possíveis biomarcadores preditivos de doença hepática.

Métodos: Foi realizado um estudo prospetivo transversal de coorte numa população pediátrica com diagnóstico de obesidade, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde, acompanhada na consulta de Pediatria/Nutrição de um hospital terciário. O diagnóstico de MAFLD baseou-se na evidência ecográfica de esteatose hepática e/ou teor plasmático persistentemente elevado de alanina aminotransferase (ALT). A avaliação incluiu parâmetros clínicos, laboratoriais, imagiológicos (elastografia) e de composição corporal, esta avaliada por bioimpedância elétrica.

Resultados: Nesta amostra de 180 participantes, 51,7% (n=93) eram do sexo feminino. A idade mediana ao diagnóstico de obesidade foi de 3,0 anos (IIQ 2,0-6,8) e à data da consulta de 13,1 anos (IIQ 10,0-15,2). Foi reportado em 87,7% (n=157) dos casos pelo menos um familiar obeso e em 17,3% (n=31) foi referida história familiar de cirurgia bariátrica. A mediana do z-score do índice de massa corporal (IMC) foi de 2,6 (IIQ 2,1-3,2), sendo que 28,9% (n=52) dos casos apresentavam obesidade grave. O valor mediano do z-score do perímetro da cintura foi de 3,2 (IIQ 2,8-3,8) e o valor mediano da razão perímetro da cintura/estatura de 0,59 (IIQ 0,55-0,64). As medianas das percentagens de massa gorda (MG) e de massa muscular (MM) foram de 40,2% (IIQ 35,4-44,6) e de 32,2% (IIQ 29,4-35,0), respetivamente. Analiticamente, a proteína C reativa de elevada sensibilidade (PCR-hs) foi superior a 3 mg/L em 40,8% (n=68) dos indivíduos e a mediana do *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) foi de 3,46 (IIQ 2,31-5,33). Dos 107 participantes que fizeram ecografia abdominal, 45,8% (n=49) apresentaram esteatose hepática. Dos 9 doentes submetidos a elastografia hepática, 22,2% (n=2) tinham *Liver Stiffness Measurement* (LSM) compatível com grau de fibrose avançada. No grupo de doentes com MAFLD, observaram-se valores mais elevados de z-score do IMC (p=0,025), de z-score do perímetro da cintura (p=0,047), de razão perímetro da cintura/estatura (p=0,013), de percentagem de MG (p=0,011) e de PCR-hs (p=0,012); a percentagem de MM foi inferior neste grupo (p=0,005). Na estratificação da amostra de acordo com o z-score do IMC, foram observadas associações positivas com os valores da ALT (p=0,050), da gama glutamil transpeptidase (GGT) (p=0,003), da insulina em jejum (p=0,025), do HOMA-IR

($p=0,019$) e do ácido úrico ($p=0,035$) e associação negativa com o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ($p=0,016$). A análise das correlações de *Spearman* revelou associações estatisticamente significativas entre parâmetros antropométricos e de composição corporal e os marcadores laboratoriais.

Conclusão: Esta coorte mostra uma prevalência significativa de MAFLD em contexto de obesidade em idade pediátrica, evidenciando uma associação consistente de desvios da composição corporal e alterações metabólicas preditivas de lesão de órgão. A análise integrada destes parâmetros poderá permitir uma caracterização preditiva robusta do perfil de risco, reforçando a necessidade de estratégias precoces, multidimensionais e diferenciadas no acompanhamento de crianças e adolescentes com obesidade, com o objetivo de prevenir e monitorizar as suas comorbilidades, em particular as complicações hepáticas e metabólicas, na idade pediátrica e na vida adulta.

Palavras-chave: Obesidade, Pediatria, Comorbilidades, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*, Resistência à Insulina, Inflamação

Abstract

Background: Childhood obesity is one of the most pressing global public health emergencies and is associated with a high prevalence of comorbidities, particularly metabolic ones, with both early and late onset. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is among the most prevalent of these and is recognised as the leading cause of chronic liver disease in children. Its aetiopathogenesis is multifactorial, involving nutritional factors, insulin resistance, and mechanisms of low-grade inflammation and oxidative stress. Early diagnosis is especially important, given the potential progression of MAFLD to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis, even in young individuals. Biochemical and imaging markers, such as elevated liver enzymes and hepatic hyperechogenicity, have limited value in stratifying disease severity. As a result, complementary non-invasive and potentially predictive approaches, such as body composition assessment and hepatic elastography, are increasingly valued.

Objectives: The aims of this study were: 1) to characterise the clinical, analytical, and imaging findings, and to assess the body composition of obese patients under 18 years of age diagnosed with MAFLD who were followed up in the Paediatrics/Nutrition Clinic of a tertiary hospital; 2) to identify potential biomarkers predictive of liver disease.

Methods: A prospective cross-sectional cohort study was conducted in a paediatric population diagnosed with obesity, according to World Health Organization criteria, and followed in the Paediatrics/Nutrition Clinic of a tertiary hospital. The diagnosis of MAFLD was based on ultrasound evidence of hepatic steatosis and/or persistently elevated plasma alanine aminotransferase (ALT) levels. The assessment included clinical, laboratory, imaging (elastography), and body composition parameters, the latter evaluated using bioelectrical impedance analysis.

Results: In this sample of 180 participants, 51.7% (n=93) were female. The median age at the time of obesity diagnosis was 3.0 years (IQR 2.0–6.8), and the median age at the time of consultation was 13.1 years (IQR 10.0–15.2). A positive family history of obesity was reported in 87.7% (n=157) of cases, and 17.3% (n=31) had a family history of bariatric surgery. The median body mass index (BMI) z-score was 2.6 (IQR 2.1–3.2), and 28.9% (n=52) of participants were classified as severely obese. The median waist circumference z-score was 3.2 (IQR 2.8–3.8), and the median waist-to-height ratio was 0.59 (IQR 0.55–0.64). The median percentages of fat mass (FM) and muscle mass (MM) were 40.2% (IQR 35.4–44.6) and 32.2% (IQR 29.4–35.0), respectively. In terms of laboratory findings, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels exceeded 3 mg/L in 40.8% (n=68) of participants, and the median value of the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was 3.46 (IQR 2.31–5.33). Of the 107 participants who underwent abdominal ultrasound, 45.8% (n=49) showed evidence of hepatic steatosis. Among the 9 individuals who underwent hepatic elastography, 22.2% (n=2) presented liver stiffness measurements (LSM) consistent with advanced fibrosis. In the subgroup of patients with MAFLD, significantly higher values were observed for BMI z-score ($p=0.025$), waist circumference z-score ($p=0.047$), waist-to-height ratio ($p=0.013$), fat mass percentage ($p=0.011$), and hs-CRP ($p=0.012$). Muscle mass percentage was significantly lower in this group ($p=0.005$). When the sample was stratified according to BMI z-score, positive associations were identified with ALT ($p=0.050$), gamma-glutamyl transferase (GGT) ($p=0.003$), fasting insulin ($p=0.025$), HOMA-IR ($p=0.019$), and uric acid ($p=0.035$), while a negative association was found with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($p=0.016$). Spearman's correlation analysis revealed

statistically significant associations between anthropometric and body composition parameters and biochemical markers.

Conclusion: This cohort highlights a significant prevalence of MAFLD in the context of paediatric obesity, revealing a consistent association between altered body composition and metabolic disturbances predictive of organ damage. The integrated analysis of these parameters may enable a more robust predictive characterisation of individual risk profiles, reinforcing the importance of early, multidimensional, and tailored follow-up strategies for children and adolescents with obesity, with the aim of preventing and monitoring comorbidities, particularly hepatic and metabolic complication, during both childhood and adulthood.

Keywords: Obesity, Paediatrics, Comorbidity, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Insulin Resistance, Inflammation

Lista de Abreviaturas

ALT – alanina aminotransferase

AMP – adenosina monofosfato

AST – aspartato aminotransferase

BIA – bioimpedância elétrica

CAP – *controlled attenuation parameter*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CT – colesterol total

DXA – absorciometria por dupla emissão de raios X

GGT – gama glutamil transpeptidase

HbA1c – hemoglobina A1c

HDL-C – colesterol de lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

HTA – hipertensão arterial

IIQ – intervalo interquartil

IMC – índice de massa corporal

LDL-C – colesterol de lipoproteína de baixa densidade

LSM – *liver stiffness measurement*

MAFLD – *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*

MG – massa gorda

MM – massa muscular

NAFLD – *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

NASPGHAN – *North American Society of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR-hs – proteína C reativa de elevada sensibilidade

RMN – ressonância magnética

SLD – *steatotic liver disease*

TG – triglicerídeos

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Lista de Tabelas.....	viii
Introdução	1
Métodos	6
Resultados	8
Discussão	10
Conclusão/Comentários Finais	13
Apêndice.....	14
Bibliografia	19

Lista de Tabelas

Tabela I: Correlação entre o score METAVIR e o LSM.....	14
Tabela II: Estatística descritiva da população. Comparação dos parâmetros clínicos, antropométricos, laboratoriais e de composição corporal entre os participantes com e sem MAFLD.	15
Tabela III: Avaliação imagiológica da amostra.	16
Tabela IV: Comparação dos parâmetros laboratoriais e metabólicos de acordo com o grau de obesidade.	17
Tabela V: Correlações de <i>Spearman</i> entre os parâmetros antropométricos e de avaliação da composição corporal e os parâmetros laboratoriais e metabólicos.	18

Introdução

A obesidade e as suas comorbilidades em idade pediátrica representam um enorme desafio para a saúde pública global.^{1,2} Em 2022, mais de 390 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos apresentavam excesso de peso, sendo 160 milhões diagnosticados com obesidade.³ Em Portugal, nesse mesmo ano e segundo o estudo COSI (*Childhood Obesity Surveillance Initiative*), a prevalência de excesso de peso e obesidade entre os 6 e os 8 anos de idade foi de 31,9% e 13,5%, respetivamente.⁴

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu obesidade como uma acumulação anormal e/ou excessiva de massa gorda com impacto negativo na saúde. É uma doença crónica complexa de etiologia multifatorial cuja adiposidade está necessariamente associada ao desenvolvimento de comorbilidades que afetam diversos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas endócrino, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular e musculoesquelético, bem como o bem-estar psicossocial, comprometendo a saúde a curto e a longo prazo. Assim, a obesidade em idade pediátrica é considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de numerosas doenças como a hipertensão arterial, a apneia obstrutiva do sono, a síndrome do ovário poliquístico, alterações do metabolismo da glicose, dislipidemia, a doença esteatósica hepática, entre muitas outras.³ Até cerca de 80% das crianças e adolescentes obesos transportam esta condição para a vida adulta, sendo assim de extrema importância que atempadamente seja feito o seu diagnóstico bem como o estadiamento das suas comorbilidades.⁵⁻⁸

Na prática clínica, o índice de massa corporal (IMC) é usado como critério para definir excesso de peso e obesidade e, apesar de amplamente utilizado e de apresentar uma elevada sensibilidade para o diagnóstico em termos populacionais, é um índice que relaciona peso e altura, e portanto não avaliando diretamente a adiposidade corporal. A razão perímetro da cintura/estatura é também um índice utilizado após os 5 anos de idade sendo descrito como tendo elevada sensibilidade mas, mais uma vez, não avalia a adiposidade corporal.^{3,9} Assim, a avaliação da composição corporal por métodos que possam ser mais específicos para a avaliação da gordura corporal serão certamente uma mais valia, entre os quais a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) e a bioimpedância elétrica (BIA).^{10,11} A DXA é considerada o *gold standard* para quantificar a percentagem de gordura corporal total em crianças e adolescentes com obesidade, mas o seu uso clínico é limitado pelo custo, necessidade de equipamento especializado e exposição a radiação ionizante, apesar de esta ser muito baixa (<10 microSieverts).¹² Por sua vez, a BIA é um método simples de utilizar, de baixo custo requerendo uma colaboração mínima dos doentes, permitindo estimar a percentagem de gordura corporal total ao correlacionar impedância e reatância, medidas essas obtidas através da passagem de uma corrente elétrica alternada pelo corpo.¹³ Este método pode ter algum viés em idade pediátrica, uma vez que a proporção relativa dos três principais componentes do corpo (água, proteína e mineral) varia muito com o grupo etário e o estadiu pubertário.¹⁴⁻¹⁶ No entanto, estudos têm vindo a demonstrar elevada correlação entre DXA e BIA, apoiando o seu papel na avaliação da composição corporal na prática clínica.^{16,17}

A par da elevada prevalência de obesidade em idade pediátrica, a *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD) aumentou significativamente nas crianças e adolescentes nas últimas três décadas. É a doença hepática crónica mais comum em idade pediátrica, estimando-se que a sua prevalência global seja de 3-10% nesta população em geral, mas incrementada avassaladoramente para cerca de 50% na presença de obesidade e, portanto, muito provavelmente comprovada a sua correlação.^{1,18-23}

A MAFLD tem vindo a ser a mais recente denominação aceite pela comunidade científica para substituir a designação anterior de *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).²⁴ De facto, a *North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) definiu NAFLD para a população pediátrica como sendo a doença esteatósica hepática crónica em indivíduos com idade inferior a 18 anos, não resultante de distúrbios genéticos/metabólicos, infeções, uso de medicamentos esteatogénicos, consumo de álcool ou desnutrição.²⁵ Nos últimos anos este termo NAFLD tem vindo a ser posto em causa, especialmente no contexto pediátrico, devido à escassez de consumo de álcool na maioria dos casos. Ademais, a utilização da expressão “fatty” é estigmatizante e não reflete a fisiopatologia associada à disfunção metabólica.²⁶ Outro termo aventado, “*steatotic liver disease*” (SLD) pediátrica, a ser um termo supostamente mais abrangente, pode incluir outras etiologias de acumulação de lípidos a nível hepático.^{1,27,28} Assim, SLD pediátrica representa um grupo heterogéneo de patologias que têm vindo a ser classificadas como: tipo 1 – esteatose hepática causada por um distúrbio sistémico identificável como um defeito genético, uso de drogas, celiacquia, hepatite vírica ou doença de Wilson; tipo 2 - esteatose hepática associada a uma disfunção metabólica (MAFLD) ou, tipo 3 - esteatose hepática sem causa conhecida.²⁴

A etiopatogenia da MAFLD baseia-se na disfunção metabólica multifatorial via insulinoresistência.^{29–31} De facto, ao contrário do que poderia ser suposto, que a acumulação de gordura no fígado poderia estar na dependência do teor de gordura da dieta, a sua riqueza em ácidos gordos Ω -3 parece ter um efeito protetor, reduzindo a lipogénese hepática.^{29,32–34} No entanto, outros fatores nutricionais como aportes elevados de frutose, alimentos com elevado índice glicémico e bebidas açucaradas parecem contribuir para essa acumulação através da estimulação de várias enzimas implicadas na lipogénese de novo e no bloqueio da β -oxidação dos ácidos gordos.^{29,35–38} Além do efeito nestas vias enzimáticas, o aporte de frutose da dieta parece ser diretamente responsável pela ativação de uma outra via lipogénica mediada pelo ácido úrico. De facto, quando a frutose é consumida em excesso é rapidamente fosforilada para frutose-1-fosfato nos hepatócitos, depletando as reservas de adenosina trifosfato e aumentando os níveis de adenosina difosfato. Esta, por sua vez, estimula a enzima adenosina monofosfato (AMP) deaminase, que catalisa a conversão de AMP em inosina monofosfato, que é depois metabolizada em ácido úrico pela via do metabolismo das purinas. O stress oxidativo induzido pelo ácido úrico, através de mecanismos mitocondriais parece estimular a síntese lipídica. Ainda, o ácido úrico estimula a expressão da cetohexoquinase que acelera a via metabólica rápida do metabolismo da frutose, e portanto estes mecanismos potenciam-se bidirecionalmente.^{39–41} Estudos sugerem de facto que o metabolismo da frutose está associado a efeitos pró-oxidantes e efeitos pró-inflamatórios que exacerbam o processo lipogénico e portanto, a lesão de órgão.²⁹ Assim, o desenvolvimento de doença esteatósica hepática sem e com hepatite parece consistir num processo composto por duas fases: 1) a primeira envolve a deposição de lípidos no fígado associado à insulinoresistência, e 2) a segunda envolve fenómenos de stress oxidativo e inflamação causados por diversos fatores como citocinas, hiperuricemia, acumulação de ferro hepático, peroxidação lipídica, alterações na matriz extracelular e desequilíbrios na homeostasia energética.^{29,42,43} Esta lipotoxicidade desencadeia infiltração por células de *Kupffer* e células estreladas hepáticas, que por sua vez intensificam a inflamação e contribuem para a progressão para fibrose hepática.^{44,45}

Portanto a evidência sugere que a carga calórica total da dieta, especialmente pelo aporte de frutose e a insulinoresistência parecem ser mais importantes do que a sua composição lipídica no desenvolvimento de MAFLD.^{1,46} Neste âmbito, o índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), é amplamente utilizado. Estudos têm vindo a demonstrar uma relação direta

entre o desenvolvimento de esteatose hepática e o incremento dos valores de HOMA-IR, sendo que a probabilidade de doença hepática aumenta proporcionalmente à elevação do índice.^{47,48} Por sua vez, a proteína C reativa de elevada sensibilidade (PCR-hs), reconhecida como um marcador de inflamação e portanto implicada na patogênese da MAFLD, pode ser considerado um fator preditivo de dano hepático. Estudos indicam que os níveis de PCR-hs parecem correlacionar-se com a histologia com alta especificidade para prever esteatose e fibrose confirmadas por elastografia e biópsia em indivíduos obesos.^{49–53} Ainda, e na sequência do anteriormente exposto, níveis aumentados de ácido úrico têm sido correlacionados com maior resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, dislipidemia e elevação de enzimas hepáticas, alterações estas que convergem para os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MAFLD. Esta associação sugere que o ácido úrico possa representar um marcador precoce do desenvolvimento das comorbidades metabólicas da obesidade, nomeadamente a MAFLD.⁵⁴

Assim, estudos têm mostrado que crianças e adolescentes obesos podem apresentar doença hepática em qualquer estadio de gravidade, desde esteatose, esteatohepatite com ou sem fibrose e até cirrose, mesmo na ausência de outros fatores adjuvantes.^{24,55}

Na prática clínica, segundo a NASPGHAN, o rastreio da MAFLD deve ser iniciado entre os 9 e os 11 anos em crianças e adolescentes com obesidade (IMC superior ao percentil 95 das curvas de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) e em crianças e adolescentes com excesso de peso (IMC entre os percentis 85 e 94 das curvas de crescimento do CDC) com fatores de risco adicionais, como adiposidade central (visceral), insulinoresistência, dislipidemia e/ou distúrbios do sono.^{25,56} Na presença de fatores de risco mais graves, como obesidade extrema ou história familiar de doença esteatósica hepática, o rastreio pode ser antecipado.²⁵

O diagnóstico de MAFLD numa população obesa em idade pediátrica deveria ser um diagnóstico de exclusão, feito pela demonstração de um fígado esteatósico crônico na ausência de distúrbios genéticos, metabopatias, infeção, uso de medicamentos esteatogénicos, ou consumo de álcool. No entanto, na prática clínica um painel de peritos propôs como critérios de diagnóstico de MAFLD em idade pediátrica, na presença de excesso de peso ou obesidade, a evidência de esteatose através de ecografia (parâmetros controlados de atenuação) ou da elevação da alanina aminotransferase (ALT) superior a 2 vezes o limite superior do normal.²⁴ Segundo este painel, a ecografia e a ALT têm fiabilidade diagnóstica similar mas moderada (*area under the ROC curve* de 0,74 [95% CI 0,65–0,83] para a ecografia e de 0,70 [95% CI 0,60–0,79] para a ALT), para a deteção de esteatose hepática em crianças/adolescentes. Contudo, os níveis séricos elevados de ALT por si só apenas significam dano hepático e não necessariamente MAFLD e, por outro lado, a doença esteatósica hepática com níveis séricos normais de ALT está muitas vezes presente na população pediátrica e na idade adulta.⁵⁷ Uma estratégia de rastreio passo a passo, combinando ambos estes métodos (ecografia e ALT), não parece melhorar a precisão diagnóstica.^{57–59} A tomografia computadorizada, embora razoavelmente sensível e específica para a deteção de esteatose, não está recomendada para o diagnóstico devido à inerente exposição elevada a radiação.^{25,60,61} Quando disponível, a ressonância magnética (RMN) e a RMN com espectroscopia, embora altamente precisas na estimativa de esteatose, são apenas usadas em contexto de estudos de investigação.^{25,60,62–65} A biópsia hepática, embora sendo a referência *standard* para o diagnóstico, é um procedimento invasivo que está associado a erros potenciais de amostragem difíceis de ultrapassar.^{24,25} Assim, e apesar do acima exposto, a ecografia (ultrassonografia) hepática de rotina é um método não invasivo, de baixo custo, sem radiação e amplamente usado. O modo B é particularmente importante para a identificação da infiltração gordurosa, detetando imagem compatível com infiltração esteatósica quando a ecogenicidade hepática está aumentada

comparativamente à ecogenicidade do rim ou baço adjacentes.^{60,66-69} A ultrassonografia hepática normal não descarta MAFLD, mas tem elevada sensibilidade quando a infiltração gordurosa excede 30% do total de hepatócitos.^{60,67,68} Contudo, tem baixa especificidade e não acrescenta informação quanto à quantificação da infiltração.⁶⁰ No entanto, a presença de um padrão ecogénico brilhante na ultrassonografia modo-B reforça o diagnóstico de esteatose hepática, sendo um achado relevante mesmo na presença de fibrose hepática, uma vez que esta não interfere com a deteção ecográfica da acumulação de gordura hepática.⁶⁹

Modalidades alternativas e/ou complementares não invasivas, como o *FibroScan*® (*Vibration-Controlled Transient Elastography*), têm sido cada vez mais utilizadas na prática clínica para avaliar a doença hepática, embora ainda não se encontrem formalmente incluídas nas diretrizes clínicas.^{19,70} O *Fibroscan*® é um exame bem tolerado, de rápida execução e com boa acuidade em idade pediátrica, que utiliza ultrassons para avaliar a rigidez hepática (*Liver Stiffness Measurement* – LSM) através da velocidade da onda de cisalhamento, uma onda elástica que atravessa o tecido. Como a velocidade das ondas de cisalhamento é inversamente proporcional à elasticidade do tecido, esta modalidade de exame de imagem permite estimar o grau de fibrose hepática de forma objetiva. Além disso, o *FibroScan*® avalia o *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), que quantifica a gordura no fígado, sendo portanto um indicador de esteatose.^{71,72} No entanto, na presença de outras patologias, como insuficiência cardíaca congestiva e colestase, e na ausência de jejum, o *Fibroscan*® pode sobrestimar a dureza hepática.^{71,73,74} Chen BR et al. propõem 233 dB/m como o valor da CAP partir do qual se considera que é detetada esteatose na população pediátrica, com base em estudos que utilizaram biópsia hepática e *Proton Density Fat Fraction by Magnetic Resonance* (MRI-PDFF) como referência. Porém, é necessária validação adicional para que possa ser amplamente utilizado para garantir precisão diagnóstica.⁷⁵

Quanto à monitorização e abordagem da doença esteatósica hepática em idade pediátrica, à luz do estado da arte, a modificação do estilo de vida será sempre a primeira linha de intervenção, através da adoção de hábitos alimentares saudáveis e da promoção da prática regular de atividade física.^{25,76} Estudos têm demonstrado que a perda de peso entre 7-10% pode ser eficaz na reversão desta condição. No contexto das abordagens dietéticas, a restrição de açúcares livres tem demonstrado eficácia na redução da esteatose hepática, enquanto dietas extremamente restritivas ou com perda de peso rápida, como a dieta cetogénica, podem agravar a resistência à insulina e piorar a evolução da doença.¹ Embora haja um interesse crescente em intervenções farmacológicas, estas devem ser utilizadas com precaução, carecendo de evidência científica que ateste a sua eficácia e segurança.^{25,76} Estudos com vitamina E e metformina não apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo.¹ Fármacos como ácidos biliares, hormonas tiroideias, inibidores da lipogénese de novo, agonistas do recetor GLP-1 (como o liraglutido e o semaglutido) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) têm sido investigados em adultos, contudo, os respetivos riscos e benefícios em idade pediátrica permanecem desconhecidos. Alguns estudos têm vindo a mostrar algum benefício do uso de probióticos na normalização dos níveis de ALT e de aspartato aminotransferase (AST), porém a evidência não é consistente nem robusta, sonhando a sua recomendação.¹ A farmacoterapia para crianças com MAFLD é assim limitada e controversa, estando o seu uso limitado no decurso de ensaios clínicos.¹ A cirurgia bariátrica não é recomendada como terapêutica específica para MAFLD, embora possa ser considerada em adolescentes com obesidade extrema, elegíveis e com IMC ≥ 35 -40 kg/m², com comorbilidades graves, na qual a MAFLD estará incluída.²⁵

Pelo exposto, considerando que a população mundial enfrenta a obesidade como uma das epidemias mais significativas da atualidade e a maior crise global de saúde metabólica na sua

dependência, seria pertinente estudar uma população de doentes obesos com MAFLD, uma das comorbilidades mais prevalentes em idade pediátrica, em seguimento na Consulta de Nutrição Pediátrica de um hospital terciário. Este estudo teve assim como objetivos: 1) a caracterização clínica, analítica e imagiológica bem como a avaliação da composição corporal de doentes obesos com idade inferior a 18 anos e com diagnóstico de MAFLD; 2) identificar possíveis biomarcadores preditivos de doença hepática.

Métodos

Estudo prospetivo transversal de coorte envolvendo doentes em idade pediátrica (< 18 anos) com diagnóstico de obesidade seguidos na consulta de Nutrição Pediátrica do Serviço de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso entre novembro de 2024 e abril de 2025. Foram considerados os critérios da OMS para definir obesidade, ou seja, em crianças com idade inferior a 5 anos, considerou-se excesso de peso se o z-score do IMC estava entre $> +2$ e $\leq +3$, e obesidade quando o mesmo excedeu o valor de $+3$, e entre os 5 e os 19 anos, definiu-se excesso de peso se o z-score do IMC estava entre $> +1$ e $\leq +2$, sendo que a obesidade correspondeu a um z-score superior a $+2$. Pelos mesmos critérios, os participantes foram classificados com obesidade grave (se idade entre os 5 e os 19 anos) se apresentavam um z-score do IMC superior a $+3$.³

Foram colhidos dados demográficos e características clínicas da doença, incluindo sexo, idade e idade de diagnóstico de obesidade. No que concerne aos antecedentes familiares, foram registadas a presença de obesidade, diabetes mellitus e história prévia de cirurgia bariátrica em pelo menos um familiar de primeiro grau.

As medições antropométricas incluíram o peso (kg), a estatura (cm), e o perímetro da cintura (cm), obtidas de acordo com as normas de boas práticas e utilizando equipamentos devidamente certificados e calibrados. O peso foi aferido com uma balança digital, a estatura com um estadiómetro e o perímetro da cintura foi medido com uma fita-métrica não extensível. A partir destas medições, foi calculado o IMC, expresso em kg/m^2 , através da fórmula $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. Todos os parâmetros foram expressos em z-scores e classificados segundo os critérios da OMS, com exceção do perímetro da cintura, em que foram usados os valores de referência para a população britânica.⁷⁷ Foi igualmente calculada a razão perímetro da cintura/estatura, considerando-se indicativo de excesso de adiposidade um valor de corte superior a 0,5 para crianças com idade superior a 5 anos.⁹

A composição corporal foi avaliada por BIA, utilizando o dispositivo *InBody® 270*, com 8 pontos de contacto, que forneceu diretamente três medições: Massa Gorda (MG), expressa em kg, Percentagem de MG, expressa em %, e Massa Muscular (MM), expressa em kg. A partir dessas variáveis, calculou-se a Percentagem de MM (%), determinada por $\text{MM (\%)} = [\text{MM (kg)} / \text{Peso (kg)}] \times 100$.

A pressão arterial, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg), foi medida em conformidade com as diretrizes de boas práticas, recorrendo a um esfigmomanómetro digital oscilométrico devidamente calibrado e validado para uso pediátrico. A classificação dos valores obtidos foi realizada com base nos percentis de referência ajustados para a idade, sexo e estatura, de acordo com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão.⁷⁸

Foram realizados exames laboratoriais para determinação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transpeptidase (GGT), em U/L; colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicéridos (TG), em mg/dL; hemoglobina A1c (HbA1c), em percentagem (%); glicose em jejum e ácido úrico, em mg/dL; insulina em jejum, em $\mu\text{U}/\text{mL}$; e proteína C reativa de elevada sensibilidade (PCR-hs), em mg/L. Os valores de referência para a maioria destes parâmetros analíticos foram fornecidos pelo laboratório da instituição onde o estudo foi conduzido, com intervalos ajustados para o sexo e a idade. Para avaliação do perfil lipídico (CT, HDL-C, LDL-C e TG), adotaram-se os pontos de corte do *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*.⁷⁹ Foi calculado

o índice de resistência à insulina através do HOMA-IR, pela seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = [\text{Glicose em jejum (mmol/L)} \times \text{Insulina em jejum (\mu U/mL)}] / 22,5$.⁴⁷

Nalguns doentes, quando o contexto clínico assim o justificasse [obesidade extrema (> 3 z-score) e/ou evidência de insulinoresistência (obesidade de predomínio troncular, acantose evidente, hirsutismo exuberante, $\text{HOMA-IR} > 3$ e/ou ecografia compatível com esteatose hepática)], foi realizado *Fibrosan®*/elastografia hepática, tendo sido registados o *Liver Stiffness Measurement* (LSM), em kPa, e o *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), em dB/m. A presença e classificação de fibrose foi averiguada através da medição do LSM na elastografia, e os valores obtidos foram classificados de acordo com o score METAVIR (Tabela I), sendo que valores mais elevados de LSM correspondem a achados histológicos de fibrose hepática mais avançada.^{80,81} Foi afirmada a presença de esteatose a partir de um valor de CAP igual ou superior a 233 dB/m.⁷⁵

O diagnóstico de MAFLD foi considerado se demonstrada evidência de esteatose hepática detetada por ecografia abdominal e/ou elastografia hepática, ou perante níveis de ALT persistentemente superiores a duas vezes o limite superior do normal.²⁴

Para o tratamento dos dados e a realização da estatística descritiva e das análises das relações entre variáveis, foi utilizada a plataforma *IBM SPSS Statistics 30.0®*. Na estatística descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas (n) e relativas (%). Como os dados de todas as variáveis em estudo não seguiam uma distribuição normal, as medidas de tendência central das variáveis contínuas foram expressas como medianas e intervalos interquartis (IIQ). A relação entre duas variáveis contínuas foi analisada com recurso à correlação de *Spearman*. Para comparar uma variável contínua com uma variável categórica, utilizaram-se os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis*, conforme fosse mais adequado. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2) ou pelo teste de *Fisher*. O nível de significância estatística adotado foi de $p \leq 0,05$.

Este projeto teve a aprovação da Comissão de Ética do hospital e do Centro Académico Clínico da instituição de ensino (2024.255(195-CAC/226-CE)).

Resultados

Na amostra em estudo (Tabela II) foram incluídos 180 participantes, dos quais 51,7% (n=93) eram do sexo feminino. A mediana da idade ao diagnóstico de obesidade foi de 3,0 anos (IIQ 2,0-6,8), sendo a idade mediana à data da consulta de 13,1 anos (IIQ 10,0-15,2).

No que concerne à história familiar (Tabela II), 87,7% (n=157) dos participantes apresentavam pelo menos um familiar obeso, 61,4% (n=108) tinham pelo menos um familiar com diagnóstico de diabetes e 17,3% (n=31) tinham história familiar de cirurgia bariátrica.

Na caracterização antropométrica da população estudada (Tabela II), o z-score do IMC apresentou uma mediana de 2,6 (IIQ 2,1-3,2), sendo 47,8% (n=86) dos indivíduos classificados com obesidade e 28,9% (n=52) com obesidade grave. O valor mediano do z-score do perímetro da cintura foi de 3,2 (IIQ 2,8-3,8) e a razão perímetro da cintura/estatura apresentou uma mediana de 0,59 (IIQ 0,55-0,64). Quanto à composição corporal, as medianas da percentagem de MG e da percentagem de MM foram de 40,2% (IIQ 35,4-44,6) e 32,2% (IIQ 29,4-35,0), respetivamente. Verificou-se que 51,5% (n=89) dos indivíduos avaliados foram categorizados como tendo algum grau de hipertensão arterial.

Na avaliação analítica (Tabela II), 40,8% (n=68) apresentavam valores de PCR-hs superiores a 3 mg/L. A mediana da insulina em jejum foi de 16,8 μ U/mL (IIQ 11,8-26,7) e a do HOMA-IR foi de 3,46 (IIQ 2,31-5,33).

Relativamente à avaliação imagiológica (Tabela III), 45,8% (n=49) dos 107 participantes submetidos a ecografia abdominal apresentaram achados compatíveis com esteatose hepática. Foi realizado *Fibroscan*®/elastografia hepática em 9 indivíduos, sendo que 77,8% (n=7) apresentavam valores de CAP > 233 dB/m e, portanto, compatíveis com esteatose hepática. Na averiguação da existência de fibrose hepática através da correlação entre o valor de LSM e o score METAVIR, 11,1% (n=1) apresentava LSM >7,5 kPa e 11,1% (n=1) >14,1 kPa, compatíveis com fibrose avançada (F3) e com cirrose hepática (F4), respetivamente.

Em termos de caracterização clínica, o caso classificado com fibrose F3 correspondia a uma participante do sexo feminino, com 16 anos e 11 meses de idade na consulta, tendo sido diagnosticada com obesidade aos 4 anos. O z-score do IMC era de 3,9, o z-score do perímetro da cintura de 5,4 e a razão perímetro da cintura/estatura de 0,80. A avaliação por BIA denotava 53,0% de MG e 26,5% de MM. Em termos analíticos, a PCR-hs apresentava um valor > 3 mg/L (alto risco), o HDL-C 34 mg/dL, os triglicerídeos 102 mg/dL, a insulina em jejum 60,1 μ U/mL, o HOMA-IR 10,44 e o ácido úrico 6,6 mg/dL. Em contrapartida, o caso classificado com fibrose F4 correspondia a um participante do sexo masculino, com 15 anos e 7 meses e igualmente com 4 anos de idade ao diagnóstico de obesidade. A sua caracterização antropométrica evidenciava um z-score do IMC de 3,6, um z-score do perímetro da cintura de 4,1 e uma razão perímetro da cintura/estatura de 0,74. A avaliação da composição corporal revelava 44,6% de MG e 31,6% de MM. Apresentava ainda hipertensão sistólica, PCR-hs > 3 mg/dL (alto risco), HDL-C de 29 mg/dL, insulina em jejum de 45,0 μ U/mL, HOMA-IR de 11,82 e ácido úrico de 8,5 mg/dL.

Na comparação entre os grupos com e sem MAFLD (Tabela II), a distribuição por sexos e por idade não revelou diferenças estatisticamente significativas. O grupo de participantes com diagnóstico de MAFLD apresentou valores mais elevados nos parâmetros antropométricos e analíticos. O valor mediano do z-score do IMC foi superior no grupo com MAFLD [2,8 (IIQ 2,3-3,3)], observando-se relação estatisticamente significativa (p=0,025). O mesmo ocorreu para o z-score do

perímetro da cintura [mediana 3,5 (IIQ 3,1-4,1); $p=0,047$], para a razão perímetro da cintura/estatura [mediana 0,60 (IIQ 0,58-0,67); $p=0,013$] e para a percentagem de MG [mediana 42,6% (IIQ 38,4-48,5); $p=0,011$]. Os valores de PCR-hs foram também mais elevados no grupo com MAFLD, com 46,2% ($n=24$) dos indivíduos a apresentarem valores > 3 mg/L ($p=0,012$). A mediana da percentagem de MM foi inferior no grupo com MAFLD [mediana 31,0% (IIQ 28,3-33,2); $p=0,005$]. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos quanto às enzimas hepáticas, perfil lipídico, glicose em jejum, HbA1c, insulina em jejum, HOMA-IR ou ácido úrico.

A estratificação da amostra em três categorias (excesso de peso, obesidade e obesidade grave) segundo o z-score do IMC (Tabela IV) demonstrou que a ALT ($p=0,050$) e a GGT ($p=0,003$) aumentaram tendencialmente com a elevação do z-score, tal como a insulina em jejum ($p=0,025$), o HOMA-IR ($p=0,019$) e o ácido úrico ($p=0,035$). Observou-se ainda uma diminuição significativa dos valores de HDL-C com a elevação do z-score do IMC ($p=0,016$), passando de uma mediana de 51 mg/dL (IIQ 42-56) no grupo com excesso de peso para 41 mg/dL (IIQ 34-52) no grupo com obesidade grave. Não se observaram diferenças significativas nos restantes parâmetros analisados.

Foi averiguada a existência de relação estatística entre os parâmetros de avaliação antropométrica e de composição corporal e os marcadores laboratoriais através de correlações de *Spearman* (Tabela V). A PCR-hs foi o único parâmetro analítico que evidenciou correlações positivas e estatisticamente significativas com todos os instrumentos de caracterização antropométrica e de avaliação da composição corporal, com a exceção da MM, com a qual apresentou uma correlação negativa ($p = -0,345$). As correlações entre o HDL-C e os parâmetros antropométricos (z-score do IMC, z-score do perímetro da cintura e razão perímetro da cintura/estatura) foram negativas e com significância estatística comprovada ($p<0,01$). A insulina em jejum e o HOMA-IR apresentaram ambas correlações positivas significativas com o z-score do IMC, o z-score do perímetro da cintura, a razão perímetro da cintura/estatura e com a percentagem de MG. O ácido úrico correlacionou-se positivamente com o IMC, o z-score do perímetro da cintura e a razão perímetro da cintura/estatura, enquanto a ALT apenas apresentou correlação positiva com o z-score do IMC.

Discussão

Neste estudo, os resultados obtidos permitiram caracterizar clinicamente, analiticamente e imagiologicamente uma população pediátrica obesa seguida na Consulta de Pediatria/Nutrição de um hospital terciário quanto à presença de MAFLD, explorando a sua relação com a composição corporal. De forma global, os resultados evidenciaram associações estatisticamente significativas nos parâmetros antropométricos, de composição corporal e inflamatórios entre os grupos de doentes com e sem MAFLD, bem como entre os diferentes graus de obesidade.

Nesta coorte, a mediana da idade de diagnóstico de obesidade revelou-se marcadamente precoce (3,0 anos; IIQ 2,0-6,8), contrastando com a mediana da idade na consulta (13,1 anos; IIQ 10,0-15,2), o que poderá sugerir algum grau de desvalorização pela parte dos pais/cuidadores e/ou profissionais de saúde na assunção desta doença e das suas repercussões na saúde, mesmo ainda em idade pediátrica, especialmente no atraso à referenciação a uma consulta especializada, com potenciais repercussões na progressão de complicações metabólicas, como a MAFLD. Estudos têm identificado múltiplas barreiras à referenciação atempada de crianças com obesidade, incluindo o estigma e a perceção limitada dos profissionais sobre a eficácia dos programas de tratamento, constrangimentos logísticos e a escassez de recursos especializados.⁸² Ainda assim, as diretrizes clínicas mais recentes da *American Academy of Pediatrics* são claras ao desaconselhar a abordagem expectante nestes casos, sublinhando a progressão da doença e o risco de desenvolvimento de comorbilidades associadas, incluindo a MAFLD, refletindo a antecipação de manifestações clínicas que outrora se restringiam à idade adulta.^{83,84}

De facto, nesta coorte, 28,9% apresentavam obesidade grave, segundo os critérios da OMS, corroborada pela avaliação da composição corporal por BIA, que demonstrou uma elevadíssima percentagem de MG corporal total [40,2% (IIQ 35,4-44,6)] e diminuição da massa magra [32,2% (IIQ 29,4-35,0)], o que traduz uma coorte altamente doente e em risco de desenvolver comorbilidades graves. Não só o excesso de gordura corporal, mas também o défice de MM, tem vindo a ser associado a um risco acrescido de disfunção metabólica e cardiovascular, incluindo resistência periférica à insulina elevada e elevação da pressão arterial.^{14,85} Recentemente, numa revisão sistemática, *Zembura e Matusik (2022)* defenderam que a terminologia obesidade sarcopénica, amplamente usada na população adulta, possa ser reconhecida em idade pediátrica.⁸⁵ Estes resultados reforçam a importância de integrar a avaliação da composição corporal na estratificação de risco em crianças e adolescentes com obesidade.

Foi reportado em cerca de 90% dos casos existir pelo menos um familiar obeso e em 17,3% pelo menos um familiar previamente submetido a cirurgia bariátrica. Ora, estes números são impressionantes remetendo certamente para o pendor genético e epigenético da etiopatogenia da obesidade, mas especialmente para os fatores externos ambientais de estilo de vida obesogénico.⁸⁶

De realçar será a elevação da PCR-hs > 3 mg/dL em 40,8% dos participantes que, sendo excluída intercorrência infecciosa concomitante neste estudo, traduzirá a presença de fenómenos de inflamação de baixo grau que contribuirão ativamente para a lesão de órgão. *Lund et al. (2020)*, num estudo transversal em crianças e adolescentes desenhado com o objetivo de avaliar a relação entre a inflamação subclínica e o risco cardiovascular e metabólico, concluíram que a inflamação sistémica de baixo grau se associa, de forma independente do grau de adiposidade, a um maior risco cardiometabólico. O mesmo permitiu inferir que a integração de múltiplos marcadores de inflamação de baixo grau constituem uma excelente forma de identificar subgrupos de crianças e

adolescentes com sobrepeso e obesidade com altíssimo risco de desenvolvimento de comorbilidades, atribuindo-lhes um importante valor clínico.⁸⁷

Assim, considerando o impacto sistémico da obesidade e das alterações metabólicas, inflamatórias e oxidativas a si associadas, torna-se essencial avaliar os órgãos-alvo, como o fígado. De facto, na população estudada, a esteatose hepática foi identificada em quase metade (45,8%) dos participantes submetidos a ecografia abdominal, percentagem consistente com a elevada prevalência de MAFLD em contextos de obesidade pediátrica descrita na literatura.¹

O estudo estatístico comparativo entre os participantes com MAFLD e sem MAFLD, sendo grupos sem diferenças estatisticamente significativas no que concerne a idade e sexo, revelou diferenças fenotípicas e metabólicas com relevância clínica. O grupo de doentes com MAFLD apresentou valores significativamente mais elevados de z-score do IMC, z-score do perímetro da cintura, razão perímetro da cintura/estatura e percentagem de MG, bem como uma percentagem de MM significativamente inferior, sugerindo um fenótipo de adiposidade visceral marcada com menor reserva muscular. Analiticamente, os valores de PCR-hs foram significativamente superiores nos indivíduos com MAFLD, no entanto não houve significância estatística relativamente ao índice HOMA-IR e níveis de ácido úrico. Estes achados estão em consonância com a literatura atual, segundo a qual o HOMA-IR, embora amplamente utilizado como estimativa de resistência periférica à insulina, não apresenta correlação robusta com métodos diretos em idade pediátrica. *Eslam et al. (2021)*, num artigo de consenso internacional de especialistas, questionam o HOMA-IR como podendo integrar os critérios diagnósticos propostos para MAFLD pediátrica, uma vez que não apresenta validade suficiente como marcador isolado nesta idade.²⁴ No que concerne ao ácido úrico, apesar de não constatada a associação estatística nesta coorte, num estudo de *Vasco et al. (2025)* que incluiu mais de 500 crianças e adolescentes com obesidade, observaram-se níveis mais elevados de ácido úrico associados a maior percentagem de MG, resistência à insulina e presença de esteatose, aventando este parâmetro como potencial marcador precoce de disfunção metabólica e de lesão hepática.⁵⁴ Mais se acrescenta que, como o diagnóstico de MAFLD se baseou essencialmente na ecografia hepática, cuja sensibilidade só é adequada para infiltrações lipídicas dos hepatócitos superiores a 30%, é plausível que casos iniciais de envolvimento hepático, associados a alterações metabólicas ainda discretas, tenham escapado à deteção.⁶⁰ Importa ainda referir que a avaliação imagiológica da presença de MAFLD foi possível apenas em 109 dos 180 participantes, o que poderá ter condicionado o poder estatístico das comparações entre grupos e contribuído para a não identificação de associações potencialmente relevantes, nomeadamente no que diz respeito aos biomarcadores acima citados. No entanto, de um modo geral, estes resultados estão parcialmente de acordo com *Xing et al. (2023)*, que desenvolveram modelos preditivos para MAFLD em crianças com excesso de peso e obesidade, tendo sido os principais preditores identificados o z-score do IMC, a ALT, a insulina e o ácido úrico.⁸⁸

De realçar que dois participantes apresentaram, segundo o score METAVIR, valores compatíveis com fibrose avançada (F3) e cirrose (F4), sublinhando a possível presença de lesão hepática significativa mesmo em idades precoces.²⁴ Estes adolescentes apresentavam um perfil metabólico marcadamente desfavorável, com obesidade grave, valores elevados de z-score do perímetro da cintura e adiposidade central, resistência à insulina acentuada (HOMA-IR >10), inflamação sistémica de baixo grau, stress oxidativo (ácido úrico elevado) e dislipidemia. Apesar do exposto, importa referir que a correlação entre o valor de LSM e o score histológico METAVIR, proposta por *Fitzpatrick et al. (2013)*, demonstrou sensibilidade crescente com o aumento da rigidez hepática mas menor especificidade.⁸⁰ Portanto, principalmente no caso classificado como F4 (cirrose hepática), é importante referir que a ecografia abdominal deste doente não apresentava

outras alterações para além da hiperecogenicidade, nem tão pouco foram identificadas alterações analíticas das enzimas hepáticas.

A estratificação da amostra segundo a gravidade da obesidade, quando assumida por z-score do IMC, permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas em diversos parâmetros metabólicos. Foram observadas elevações progressivas das enzimas hepáticas GGT ($p=0,003$) e ALT ($p=0,050$) com o aumento do z-score do IMC, contudo importa ressaltar que estes valores variam quase exclusivamente entre valores normais e sempre inferiores ao dobro dos valores de referência, não constituindo assim critério para esteatose hepática. No entanto, é também verdade que concentrações séricas normais de ALT não excluem a presença de esteatose.⁵⁷ A elevação concomitante da insulina em jejum ($p=0,025$), do índice HOMA-IR ($p=0,019$) e do ácido úrico ($p=0,035$) nos grupos de maior sobrecarga ponderal reforça a presença de disfunção metabólica progressiva, compatível com os mecanismos fisiopatológicos descritos para a MAFLD, incluindo insulinoresistência e stress oxidativo.^{47,48,54} Paralelamente, a diminuição significativa dos níveis de HDL-C ($p=0,016$) reflete um padrão lipídico pró-aterogénico, associação amplamente divulgada na literatura.⁸⁹ Embora a PCR-hs não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,073$), registou-se uma maior proporção de valores acima do limiar de risco inflamatório ($> 3 \text{ mg/L}$) no grupo com obesidade grave, sugerindo a presença de inflamação sistémica subclínica.⁵⁰ A análise por grupos, apesar de implicar alguma perda de variabilidade, revelou-se útil na caracterização progressiva do fenótipo metabólico, sugerindo que a gravidade da obesidade assumida pelo IMC poderá constituir um fator associado ao risco de desenvolvimento de comorbidades, nomeadamente a MAFLD.

As análises de correlações de *Spearman*, embora já antecipadas pelos padrões descritos nas comparações por grupos previamente discutidas, permitiram consolidar estatisticamente a associação entre os índices de adiposidade corporal e diversos marcadores metabólicos e hepáticos. O z-score do IMC, o z-score do perímetro da cintura, a razão perímetro da cintura/estatura e a percentagem de MG revelaram correlações positivas com parâmetros como ALT, GGT, insulina, HOMA-IR, PCR-hs e ácido úrico, e correlações negativas com o HDL-C, reforçando o perfil metabólico pró-inflamatório e pró-aterogénico esperado da obesidade em idade pediátrica.^{49,89} Estes achados não só reforçam a plausibilidade fisiopatológica anteriormente analisada, como também sublinham a utilidade dos índices antropométricos e da avaliação da composição corporal, nomeadamente através da BIA, como biomarcadores preditivos e ferramentas de triagem e estratificação de risco cardiometabólico.

Os principais pontos fortes do presente estudo incluem: (1) a realização de todas as avaliações clínicas por duas pediatras com experiência específica na área, o que assegura uma maior fiabilidade, reprodutibilidade e consistência dos dados obtidos; (2) o tamanho amostral significativo, constituído por 180 crianças e adolescentes; (3) a utilização simultânea de métodos antropométricos e de métodos de avaliação da composição corporal (BIA); e (4) a realização de técnica avançada de avaliação hepática (*Fibroscan*®), ainda que num pequeno número de doentes.

Entre as limitações identificadas, destacam-se: (1) a ausência de avaliação da composição corporal através de DXA, considerada atualmente o *gold standard* nesta área, mas muito difícil para este tamanho amostral¹²; e (2) a realização de ecografia abdominal em apenas 107 dos 180 participantes, o que poderá ter levado à subestimação da prevalência de MAFLD na amostra estudada.

Conclusão/Comentários Finais

A obesidade em idade pediátrica e as respetivas comorbilidades que dela advêm constituem grandes obstáculos para a saúde pública global. A MAFLD, atualmente reconhecida como a principal hepatopatia crónica nesta faixa etária, adquire expressão especialmente aumentada em contextos de obesidade.

A coorte analisada neste estudo permitiu uma caracterização integrada dos perfis clínico, analítico, imagiológico e de composição corporal de uma população pediátrica obesa seguida em consulta hospitalar especializada, evidenciando uma associação de desvios da composição corporal e alterações metabólicas preditivas de lesão de órgão, mostrando uma prevalência significativa de MAFLD. A análise integrada destes parâmetros poderá permitir uma caracterização preditiva robusta do perfil de risco, reforçando a necessidade de estratégias precoces, multidimensionais e diferenciadas no acompanhamento de crianças e adolescentes com obesidade, com o objetivo de prevenir e monitorizar as suas comorbilidades, em particular as complicações hepáticas e metabólicas, na idade pediátrica e na vida adulta.

Apêndice

Tabela I: Correlação entre o score METAVIR e o LSM.^{80,81}

<i>Score METAVIR</i>	<i>Liver stiffness measurement (LSM)</i>
F0	<6,1 kPa
F1	6,1-6,9 kPa
F2	6,9-7,5 kPa
F3	7,5-14,1 kPa
F4	>14,1 kPa

NOTA: scores $\geq$ F2 são considerados como fibrose significativa, $\geq$ F3 como fibrose avançada e F4 como cirrose.

Tabela II: Estatística descritiva da população. Comparação dos parâmetros clínicos, antropométricos, laboratoriais e de composição corporal entre os participantes com e sem MAFLD.

	Total	Sem MAFLD (n=57)	Com MAFLD (n=52)	p
Sexo (n=180)^a	-	-	-	0,714
Masculino	87 (48,3%)	25 (43,9%)	21 (40,4%)	-
Feminino	93 (51,7%)	32 (56,1%)	31 (59,6%)	-
Idade atual (anos) (n=180)^b	13,1 (10,0-15,2)	13,5 (11,3-15,1)	13,4 (9,7-16,3)	0,875
Idade de diagnóstico (anos) (n=172)^b	3,0 (2,0-6,8)	2,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	0,321
História familiar de obesidade (n=179)^a	157 (87,7%)	46 (82,1%)	49 (94,2%)	0,054
História familiar de diabetes mellitus (n=176)^a	108 (61,4%)	33 (61,1%)	26 (50,0%)	0,250
História familiar de cirurgia bariátrica (n=179)^a	31 (17,3%)	10 (17,9%)	12 (23,1%)	0,501
IMC (z-score) (n=180)^b	2,6 (2,1-3,2)	2,5 (1,9-3,2)	2,8 (2,3-3,3)	0,025
Excesso de peso ^a	42 (23,3%)	15 (26,3%)	8 (15,4%)	-
Obesidade ^a	86 (47,8%)	26 (45,6%)	24 (46,2%)	-
Obesidade grave ^a	52 (28,9%)	16 (28,1%)	20 (38,5%)	-
Perímetro da cintura (z-score) (n=175)^b	3,2 (2,8-3,8)	3,3 (2,7-3,8)	3,5 (3,1-4,1)	0,047
Razão perímetro da cintura/estatura (n=175)^b	0,59 (0,55-0,64)	0,58 (0,55-0,62)	0,60 (0,58-0,67)	0,013
% massa gorda (n=171)^b	40,2 (35,4-44,6)	40,1 (34,3-43,8)	42,6 (38,4-48,5)	0,011
% massa muscular (n=171)^b	32,2 (29,4-35,0)	32,7 (30,4-37,0)	31,0 (28,3-33,2)	0,005
Tensão arterial (n=173)^a	-	-	-	0,304
Normal-alta	23 (13,3%)	9 (16,1%)	7 (13,5%)	-
HTA grau I	5 (2,9%)	1 (1,8%)	2 (3,8%)	-
HTA grau II	4 (2,3%)	0 (0%)	2 (3,8%)	-
HTA sistólica isolada	55 (31,8%)	19 (33,9%)	12 (23,1%)	-
HTA diastólica isolada	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (3,8%)	-
AST (n=168)^b	20 (17-24)	19 (16-24)	21 (17-24)	0,268
ALT (n=168)^b	17 (14-23)	16 (12-20)	19 (15-23)	0,067
GGT (n=166)^b	14 (12-18)	14 (11-17)	15 (12-20)	0,175
PCR-hs (n=142)^a	-	-	-	0,012
Risco médio (1-3 mg/L)	46 (32,4%)	14 (24,6%)	14 (26,9%)	-
Risco alto (> 3 mg/L)	68 (40,8%)	17 (29,8%)	24 (46,2%)	-
CT (n=167)^b	150 (133-172)	147 (125-169)	156 (135-173)	0,253
HDL-C (n=167)^b	46 (39-54)	43 (38-54)	48 (40-55)	0,457
LDL (n=167)^b	87 (72-101)	89 (71-99)	90 (74-105)	0,355
TG (n=167)^b	88 (66-119)	91 (60-120)	85,5 (70-117)	0,817
Glicose em jejum (n=165)^b	82 (78-87)	81 (76-86)	83 (79-87)	0,231
HbA1c (n=164)^b	5,4 (5,2-5,5)	5,3 (5,1-5,6)	5,4 (5,1-5,5)	0,889
Insulina em jejum (n=163)^b	16,8 (11,8-26,7)	15,5 (12-23,8)	18,5 (12,3-32,9)	0,142
HOMA-IR (n=161)^b	3,46 (2,31-5,33)	3,1 (2,30-5,00)	3,8 (2,50-6,70)	0,125
Ácido úrico (n=163)^b	4,7 (3,9-5,8)	4,6 (3,8-5,6)	4,7 (3,9-5,8)	0,469

NOTA: ^a n (%); ^b mediana (intervalo interquartil).

Tabela III: Avaliação imagiológica da amostra.

	n (%)
Ecografia abdominal (n=107)	-
Esteatose hepática	49 (45,8%)
Fibroscan®: CAP (n=9)	-
Esteatose (CAP > 233 dB/m)	7 (77,8%)
Fibroscan®: LSM (n=9)	-
F3 (7,5-14,1 kPa)	1 (11,1%)
F4 (> 14,1 kPa)	1 (11,1%)

Tabela IV: Comparação dos parâmetros laboratoriais e metabólicos de acordo com o grau de obesidade.

	Excesso de peso (n=42)	Obesidade (n=86)	Obesidade grave (n=52)	p
AST (n=168) ^b	20 (18-23)	20 (17-24)	21 (17-25)	0,753
ALT (n=168) ^b	16 (13-21)	16 (13-21)	19 (15-26)	0,050
GGT (n=166) ^b	14 (11-16)	13 (11-17)	18 (13-22)	0,003
PCR-hs (n=142) ^a	-	-	-	0,073
Risco médio (1-3 mg/L)	10 (31,3%)	25 (34,7%)	11 (28,9%)	-
Risco alto (> 3 mg/L)	10 (31,3%)	29 (40,3%)	19 (50,0%)	-
CT (n=167) ^b	162 (140-176)	150 (131-170)	146 (133-171)	0,390
HDL-C (n=167) ^b	51 (42-56)	45 (40-53)	41 (34-52)	0,016
LDL (n=167) ^b	94 (75-103)	83 (70-97)	87 (73-105)	0,367
TG (n=167) ^b	77 (65-104)	91 (67-122)	91 (65-124)	0,266
Glicose em jejum (n=165) ^b	80 (78-86)	85 (77-88)	83 (77-87)	0,330
HbA1c (n=164) ^b	5,3 (5,2-5,5)	5,4 (5,2-5,6)	5,3 (5,0-5,5)	0,243
Insulina em jejum (n=163) ^b	14,3 (9,7-19,1)	16,8 (10,7-24,3)	19 (13,9-32,0)	0,025
HOMA-IR (n=161) ^b	2,98 (1,91-4,14)	3,54 (2,23-5,04)	4,01 (2,72-6,64)	0,019
Ácido úrico (n=163) ^b	4,6 (3,7-5,5)	4,6 (3,9-5,7)	5,2 (4,0-6,9)	0,035

NOTA: ^a n (%); ^b mediana (intervalo interquartil).

Tabela V: Correlações de *Spearman* entre os parâmetros antropométricos e de avaliação da composição corporal e os parâmetros laboratoriais e metabólicos.

	IMC (z-score)	Perímetro da cintura (z-score)	Razão perímetro da cintura/estatura	% massa gorda	% massa muscular
AST	0,093	-0,203**	-0,166*	-0,197*	0,81
ALT	0,223**	0,040	0,135	-0,26	0,26
GGT	0,264**	0,190*	0,303**	0,053	-0,021
PCR-hs	0,250**	0,252**	0,226**	0,322**	-0,345**
CT	0,003	-0,077	-0,019	0,156	-0,229**
HDL-C	-0,213**	-0,207**	-0,258**	-0,078	-0,072
LDL-C	0,062	-0,012	0,051	0,181*	-0,218**
TG	0,124	0,094	0,140	0,153	-0,081
Glicose em jejum	-0,008	-0,096	-0,009	-0,103	0,157*
HbA1c	0,009	-0,070	-0,009	-0,68	0,063
Insulina em jejum	0,183*	0,325**	0,347**	0,258**	-0,156
HOMA-IR	0,184*	0,300**	0,327**	0,239**	-0,136
Ácido úrico	0,207**	0,255**	0,368**	0,109	0,024

NOTA: Os valores apresentados correspondem aos coeficientes de correlação (ρ). São assinaladas as correlações estatisticamente significativas (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Bibliografia

1. Rupasinghe K, Hind J, Hegarty R. Updates in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(5):583–591. doi: 10.1097/MPG.0000000000003919.
2. Anderson EL, Howe LD, Fraser A, et al. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: The ALSPAC study. *J Hepatol.* 2014;61(3):626–632. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.018.
3. World Health Organization. Obesity and overweight (Internet). Geneva: WHO; disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Consultado pela última vez a 2025/06/02.
4. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal – Relatório 2022. Lisboa: INSA; 2022.
5. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent obesity and insulin resistance: roles of ectopic fat accumulation and adipose inflammation. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1638–1646. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.051.
6. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 1996;45(2):235–240. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90060-8.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362–2374. doi: 10.1056/NEJMoa031049.
8. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001;138(4):469–473. doi: 10.1067/mpd.2001.112658.
9. Brambilla P, Bedogni G, Heo M, Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(7):943–946. doi: 10.1038/ijo.2013.32.
10. Gordito Soler M, López-González ÁA, Vallejos D, Martínez-Almoyna Rifá E, Vicente-Herrero MT, Ramírez-Manent JI. Usefulness of body fat and visceral fat determined by bioimpedanciometry versus body mass index and waist circumference in predicting elevated values of different risk scales for non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2024;16(13):2160. doi: 10.3390/nu16132160.
11. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):612–617. doi: 10.1136/ad.2005.085522.
12. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone.* 2017;104:101–105. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.010.

13. Talma H, Chinapaw MJM, Bakker B, Hirasing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev*. 2013;14(11):895–905. doi: 10.1111/obr.12061.
14. Larsen MN, Krstrup P, Póvoas SCA, Castagna C. Accuracy and reliability of the InBody 270 multi-frequency body composition analyser in 10–12-year-old children. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247362. doi: 10.1371/journal.pone.0247362.
15. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, et al. Performance of two bioelectrical impedance analyses in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: the FUPRECOL study. *Nutrients*. 2016;8(10):575. doi: 10.3390/nu8100575.
16. Lim JS, Hwang JS, Lee JA, et al. Cross-calibration of multi-frequency bioelectrical impedance analysis with eight-point tactile electrodes and dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in healthy children aged 6–18 years. *Pediatr Int*. 2009;51(2):263–268. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02698.x.
17. Zhu Y, Ye H, Feng Y, et al. Assessment of nutritional status in paediatric outpatients using bioelectrical impedance analysis and anthropometric z-scores. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1274–1280. doi: 10.1111/jpc.15450.
18. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517–530. doi: 10.1038/s41575-019-0169-z.
19. Lubrecht JW, van Giesen GHJ, Jańczyk W, et al. Pediatricians' practices and knowledge of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an international survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(3):524–533. doi: 10.1002/jpn3.12124.
20. Hegarty R, Kyrana E, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD type 2): unique classification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231160388. doi: 10.1177/20420188231160388.
21. Li J, Ha A, Rui F, et al. Meta-analysis: global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000–2021. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(3):396–406. doi: 10.1111/apt.17096.
22. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):1–13. doi: 10.1055/s-0038-1627456.
23. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908.
24. Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):864–873. doi:10.1016/S2468-1253(21)00183-7.

25. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334. doi:10.1097/MPG.0000000000001482.
26. Lazarus JV, Kakalou C, Palayew A, et al. A Twitter discourse analysis of negative feelings and stigma related to NAFLD, NASH and obesity. *Liver Int.* 2021;41(10):2295–2307. doi:10.1111/liv.14969.
27. Baumann U, Koot BGP, Fitzpatrick E, et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: a multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1190–1196. doi:10.1002/jpn3.12156.
28. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542–1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.
29. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):63. doi:10.1186/s12902-022-00980-1.
30. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–1395. doi:10.1002/hep.20466.
31. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121(1):91–100. doi:10.1053/gast.2001.25540.
32. Pintó X, Fanlo-Maresma M, Corbella E, et al. A Mediterranean diet rich in extra-virgin olive oil is associated with a reduced prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in older individuals at high cardiovascular risk. *J Nutr.* 2019;149(11):1920–1929. doi:10.1093/jn/nxz147.
33. Freidoony L, Kong ID. Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. *Integr Med Res.* 2014;3(4):192–197. doi:10.1016/j.imr.2014.09.003.
34. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016.
35. Lau JKC, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *J Pathol.* 2017;241(1):36–44. doi:10.1002/path.4829.
36. Erbas O, Erdogan MA, Khalilnezhad A, et al. Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. *Int J Dev Neurosci.* 2018;69(1):68–79. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.07.001.

37. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study. *J Hepatol.* 2007;47(5):711–717. doi:10.1016/j.jhep.2007.06.020.
38. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(10):811–816. doi:10.1155/2008/810961.
39. Baharuddin B, Baharuddin B. The impact of fructose consumption on human health: effects on obesity, hyperglycemia, diabetes, uric acid, and oxidative stress with a focus on the liver. *Cureus.* 2024;16(9):e70095. doi:10.7759/cureus.70095.
40. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307–3315. doi:10.2337/db12-1814.
41. Faienza MF, Cognetti E, Farella I, et al. Dietary fructose: from uric acid to a metabolic switch in pediatric metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;1-16. doi:10.1080/10408398.2024.2392150.
42. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(Suppl 3):S377–S384. doi:10.1046/j.1440-1746.17.s3.31.x.
43. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):75–104. doi:10.1016/j.cld.2007.02.011.
44. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15489. doi:10.3390/ijms232415489.
45. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):282–302.e8. doi:10.1053/j.gastro.2018.06.03.1.
46. Green CJ, Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients.* 2014;6(11):5018–5033. doi:10.3390/nu6115018.
47. Zeng P, Cai X, Yu X, Huang L, Chen X. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population. *J Int Med Res.* 2023;51(10):3000605231204462. doi:10.1177/03000605231204462.
48. Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia.* 2017;60(10):1873–1882. doi:10.1007/s00125-017-4340-1.
49. Jamialahmadi T, Bo S, Abbasifard M, et al. Association of C-reactive protein with histological, elastographic, and sonographic indices of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):30. doi:10.1186/s41043-023-00372-8.

50. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JAM, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(8):1927–1932. doi:10.1161/ATVBAHA.111.228262.
51. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):660–665. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.017.
52. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol.* 2009;9(1):16. doi:10.1186/1471-230x-9-16.
53. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol.* 2007;42(7):573–582. doi:10.1007/s00535-007-2060-x.
54. Vasco J, Tavares M, Mansilha HF. Association between hyperuricemia, body composition, and comorbidities in an obese pediatric population. *J Nutr Metab.* 2025;2025(1):2768062. doi:10.1155/jnme/2768062.
55. Xanthakos SA, Lavine JE, Yates KP, et al. Progression of fatty liver disease in children receiving standard of care lifestyle advice. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1731–1751.e10. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.034.
56. Centers for Disease Control and Prevention. CDC extended BMI-for-age growth charts (Internet). Atlanta: CDC; 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/growth-chart-training/hcp/extended-growth-charts/index.html>. Consultado pela última vez a 2025/03/09.
57. Draijer LG, Feddoui S, Bohte AE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Pediatr.* 2019;178(6):863–870. doi:10.1007/s00431-019-03362-3.
58. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):765–773. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.050.
59. El-Koofy N, El-Karakasy H, El-Akel W, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3120–3123. doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.020.
60. Vajro P, Lenta S, Socha P, 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):700–713. doi:10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
61. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239(1):105–112. doi:10.1148/radiol.2391050361.

62. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr.* 2006;95(7):833–837. doi:10.1080/08035250500449890.
63. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;61(6):1887–1895. doi:10.1002/hep.27666.
64. Lee MJ, Bagci P, Kong J, et al. Liver steatosis assessment: correlations among pathology, radiology, clinical data and automated image analysis software. *Pathol Res Pract.* 2013;209(6):371–379. doi:10.1016/j.prp.2013.04.001.
65. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* 2015;274(2):416–425. doi:10.1148/radiol.14140754.
66. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2008;7(3):212–220. doi:10.1016/s1665-2681(19)31850-2.
67. Joseph AEA, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991;43(1):26–31. doi:10.1016/s0009-9260(05)80350-2.
68. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real-time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2009;51(6):1061–1067. doi:10.1016/j.jhep.2009.09.001.
69. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38(7):485–489. doi:10.1016/j.dld.2006.03.021.
70. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Liver Int.* 2021;41(9):2087–2100. doi:10.1111/liv.14908.
71. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
72. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66(5):1022–1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022.
73. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and

- fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236–7251. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236.
74. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–462. doi:10.1002/hep.23312.
 75. Chen BR, Pan CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101755. doi:10.1016/j.clinre.2021.101755.
 76. Iorio R, Di Dato F, Spagnuolo MI. From NAFLD to MAFLD to MASLD: looking for the best pediatric label. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(5):575–576. doi:10.1097/MPG.0000000000003918.
 77. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(10):902–907. doi:10.1038/sj.ejcn.1601240.
 78. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016.; 34(19):1887-1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039.
 79. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–S256. doi:10.1542/peds.2009-2107C.
 80. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):72–76. doi:10.1097/MPG.0b013e31826f2760.
 81. Tran LC, Ley D, Bourdon G, et al. Noninvasive pediatric liver fibrosis measurement: two-dimensional shear wave elastography compared with transient elastography. *Front Pediatr*. 2022;10:849815. doi:10.3389/fped.2022.849815.
 82. Bodepudi S, Hinds M, Northam K, Reilly-Harrington NA, Stanford FC. Barriers to care for pediatric patients with obesity. *Life*. 2024;14(7):884. doi:10.3390/life14070884.
 83. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640.
 84. Le Garf S, Nègre V, Anty R, Gual P. Metabolic fatty liver disease in children: a growing public health problem. *Biomedicines*. 2021;9(12):1915. doi:10.3390/biomedicines9121915.
 85. Zembura M, Matusik P. Sarcopenic obesity in children and adolescents: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:914740. doi:10.3389/fendo.2022.914740.

86. Pereira AR, Oliveira A. Dietary interventions to prevent childhood obesity: a literature review. *Nutrients*. 2021;13(10):3447. doi:10.3390/NU13103447.
87. Lund MAV, Thstrup AH, Frithioff-Bøjsøe C, et al. Low-grade inflammation independently associates with cardiometabolic risk in children with overweight/obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(9):1544–1553. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.024.
88. Xing Y, Zhang PP, Li X, et al. New predictive models and indices for screening MAFLD in school-aged overweight/obese children. *Eur J Pediatr*. 2023;182(11):5025–5036. doi:10.1007/s00431-023-05175-x.
89. Brzeziński M, Metelska P, Myśliwiec M, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Lipid disorders in children living with overweight and obesity: large cohort study from Poland. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):47. doi:10.1186/s12944-020-01218-6.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

