

Vitaminas antioxidantes no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes obesos

Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents

Fábio da Veiga Ued¹, Virginia Resende S. Weffort¹

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura sobre a importância das vitaminas antioxidantes, analisadas sob o contexto do consumo dietético, seus respectivos níveis plasmáticos e sua atual utilização como tratamento de suplementação em crianças e adolescentes obesos com doença hepática gordurosa não alcoólica.

Fontes de dados: Identificaram-se os artigos nas bases de dados Lilacs, Ibecs, SciELO, PubMed/MedLine e Scopus. Para realizar a pesquisa, utilizou-se o descritor “fígado gorduroso”, associado aos termos “crianças”, “antioxidantes” e “vitaminas”. A busca limitou-se aos artigos em português, espanhol e inglês, com data limite de publicação até dezembro de 2012.

Síntese dos dados: Selecionaram-se seis estudos. A pesquisa revelou baixa ingestão dietética e baixos níveis de concentração sérica de vitaminas antioxidantes na população estudada. A mudança nos hábitos de vida, com adequação do consumo dietético de vitaminas e aumento da atividade física, associou-se à melhora significativa na histologia hepática e nos exames laboratoriais. A suplementação vitamínica também melhorou os marcadores de progressão da doença, como os níveis séricos de alanina aminotransferase e as características histológicas de inflamação lobular e lesão hepatocelular. Contudo, essas melhorias não foram estatisticamente significativas em todos os estudos.

Conclusões: Não há evidências suficientes para recomendar ou refutar a suplementação com antioxidantes em

pacientes com esteatose simples ou esteato-hepatite. A mudança no estilo de vida parece ser, no momento, a terapêutica mais aconselhável.

Palavras-chave: vitaminas; fígado gorduroso; obesidade; criança; adolescente.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the importance of antioxidant vitamins, analyzed in the context of dietary intake, its plasma levels, and its current use as a supplementation treatment in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease.

Data sources: The articles were identified in Lilacs, Ibecs, SciELO, PubMed/Medline, and Scopus databases. To conduct the survey, the “fatty liver” descriptor was associated to the following words: “children”, “antioxidants” and “vitamins”. The search was limited to articles written in Portuguese, Spanish and English, with publication date until December, 2012.

Data synthesis: Six studies were selected. The survey revealed a low dietary intake and low antioxidant vitamins serum levels in this population. The changes in lifestyle, with adequate dietary intake of vitamins, and the increase in physical activity were associated with a significant improvement in liver histology and in laboratory tests. Vitamin supplementation also improved the disease progression markers, as the alanine aminotransferase serum levels and

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

¹UFTM, Uberaba, MG, Brasil

Endereço para correspondência:

Fábio da Veiga Ued
Avenida Getúlio Guaritá, 107 – Abadia
CEP 38025-440 – Uberaba/MG
E-mail: fabio_uftm@hotmail.com

Fonte financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 17/1/2013

Aprovado em: 15/5/2013

the histological characteristics of lobular inflammation and hepatocellular damage. However, these improvements were not statistically significant in all studies.

Conclusions: There is insufficient evidence to recommend or to refute antioxidant supplementation in patients with simple steatosis or steatohepatitis. The changes in lifestyle seem to be, at the present time, the more advisable therapy.

Key-words: vitamins; fatty liver; obesity; child; adolescent.

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) caracteriza-se por achados histopatológicos compatíveis com doença hepática alcoólica em indivíduos sem história de consumo significativo de álcool, porém com perfil epidemiológico e clínico diferente⁽¹⁾. De maneira geral, admite-se a existência de diversas causas associadas à DHGNA. Causas secundárias relacionam-se aos portadores de doenças metabólicas ou à utilização de fármacos específicos. Porém, como causa primária, encontra-se a obesidade e suas comorbidades associadas⁽²⁾. O aumento alarmante nas taxas de prevalência de sobrepeso e obesidade pode explicar o surgimento da DHGNA como a principal causa de doença hepática na população pediátrica em todo o mundo⁽³⁾.

No Brasil, ao longo das últimas décadas, a prevalência de sobrepeso e de obesidade em crianças e adolescentes encontra-se em crescente aumento. Em 2008, 33,5% das crianças de cinco a nove anos apresentavam excesso de peso. Em adolescentes de dez a 19 anos, a prevalência de excesso de peso era de 20,5%⁽⁴⁾. Ainda assim, a prevalência real de DHGNA na faixa pediátrica ainda é desconhecida. Dados recentes remetem a uma faixa de prevalência que varia de 3,0 a 60,3% em crianças e adolescentes obesos⁽⁵⁾.

Em decorrência da obesidade, a DHGNA pode relacionar-se fortemente à resistência insulínica, ao diabetes tipo 2, à hipertensão, à dislipidemia e aos componentes associados à síndrome metabólica⁽⁶⁾. Além disso, alguns desses são fatores preditivos para doenças cardiovasculares, o que demonstra a importância do acompanhamento da doença na faixa pediátrica, a fim de estabelecer intervenções para reduzir os riscos inerentes às comorbidades associadas⁽⁷⁾.

É uma doença evolutiva e potencialmente letal, reconhecida em pacientes pediátricos. Inclui um espectro de entidades clinicopatológicas, desde esteatose simples, evoluindo para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e, por fim, para

cirrose, estágio final de doença hepática, com inflamação crônica e irreversível⁽⁸⁾.

Segundo o consenso publicado pela *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) em 2012, as definições clinicopatológicas da esteatose hepática são⁽⁹⁾:

- DHGNA: é a forma mais benigna de esteatose simples, com leve inflamação, ou termo resumido para todo o espectro da doença.
- EHNA: em Pediatria, é a esteatose hepatocelular macrovesicular com inflamação portal, com ou sem fibrose portal, na ausência de balonização e fibrose perissinusoidal.
- Cirrose: é o estágio mais avançado da fibrose (estágio 3 – fibrose estendida até os portais adjacentes, fibrose em ponte; estágio 4 – cirrose, com perda da estrutura normal do fígado).

Para descrever a sobrevida de crianças com DHGNA, realizou-se um acompanhamento por 20 anos. O estudo demonstrou que a doença em crianças é potencialmente progressiva e algumas apresentaram evolução da esteatose para esteato-hepatite, aliada a fibrose e cirrose avançada, chegando ao estágio final de desenvolvimento da doença com a consequente necessidade de transplante hepático. A DHGNA em crianças associou-se a uma menor sobrevida em longo prazo quanto à sobrevida esperada para a população geral da mesma idade e sexo. As crianças com DHGNA apresentaram risco 13,8 vezes maior de morrer ou de necessitar de transplante de fígado do que a população geral de mesma idade e sexo⁽¹⁰⁾.

A distinção entre esteatose hepática simples e EHNA só pode ser feita, no presente momento, por biópsia hepática, o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA. Apesar das constantes pesquisas, o mecanismo fisiopatológico da DHGNA ainda é mal definido. Atualmente, uma teoria sugere que o processo de instalação da doença ocorra em dois momentos⁽¹¹⁾. O primeiro relaciona-se a distúrbios na absorção, na síntese, na degradação e na secreção de ácidos graxos pelo fígado, resultando em esteatose macrovesicular. Esta decorre do aumento da síntese hepática e da esterificação de ácidos graxos em triglicérides e do decréscimo do transporte de triglicérides para fora do fígado. Haveria, portanto, um desvio dos mecanismos de lipólise em favor da lipogênese⁽¹²⁾. O segundo momento caracteriza-se pelos danos causados por essas alterações hepáticas, decorrentes do estresse oxidativo, cujo processo final de peroxidação de lípidos é o responsável pela expressão das citocinas, incluindo o fator de necrose

tumoral alfa (TNF- α), resultando em atividade inflamatória e progressão da doença⁽¹²⁾.

Não há consenso para o tratamento da DHGNA. Entretanto, prevenir a cirrose e retardar a progressão ou reverter o quadro de fibrose tornam-se objetivos fundamentais do tratamento. As intervenções podem envolver mudanças no estilo de vida ou farmacoterapia. A maioria dos estudos visa tratar DHGNA utilizando dieta e exercício físico, agentes sensibilizadores de insulina, antagonistas de TNF- α ou até mesmo substâncias antioxidantes^(13,14).

Os estudos com a terapia antioxidante têm despertado entusiasmo diante da possibilidade de tratamento da doença. As doenças hepáticas, principalmente as que envolvem processo inflamatório, resultam em estresse oxidativo. Os receptores não enzimáticos de elétrons, substâncias capazes de combater a oxidação (antioxidantes), como vitaminas E e C, podem desempenhar um papel importante na proteção da membrana celular, inibindo a propagação da peroxidação lipídica causada pelos radicais livres e a progressão da esteatose simples para esteato-hepatite⁽¹⁵⁾.

Apesar de os mecanismos de interação entre os compostos não estarem bem estabelecidos, sabe-se que os pacientes com EHNA contam com níveis mais elevados de marcadores de estresse oxidativo, em comparação com os que apresentam esteatose simples⁽¹⁶⁾, e podem apresentar diminuição dos níveis plasmáticos de antioxidantes quando comparados com grupos controle saudáveis⁽¹⁷⁾. As razões podem ser depleção de antioxidantes, de modo a contrabalancear o estresse oxidativo, ou baixa ingestão oral de alimentos fontes, o que sugere a terapia antioxidante como tratamento racional⁽¹⁷⁾.

Uma alimentação saudável e balanceada constitui-se de alimentos fontes de vitaminas com propriedades antioxidantes, como as vitaminas A, C e E. Dentre os benefícios destes compostos, destaca-se que a atividade antioxidante dos carotenoides é responsável, em parte, por seu papel protetor contra doenças cardiovasculares e cânceres⁽¹⁸⁾; a vitamina E, também encontrada no plasma e na partícula de lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol), tem papel protetor para os lipídeos diante da oxidação; e a vitamina C é capaz de participar do sistema de regeneração da vitamina E, assim como manter o potencial antioxidante plasmático⁽¹⁹⁾.

Este trabalho consiste em um relato de informações mediante revisão de artigos científicos. Verificou-se a importância das vitaminas antioxidantes e sua relação com o consumo dietético, seus respectivos níveis plasmáticos e sua atual utilização como tratamento via suplementação em crianças e adolescentes obesos com DHGNA.

Método

Identificaram-se os artigos por meio de pesquisa nas bases de dados Lilacs, Ibecs, SciELO, PubMed e Scopus, utilizando-se o descritor “fígado gorduroso” (“*fatty liver*”), associado aos descritores “crianças” (“*children*”), “antioxidante” (“*antioxidant*”) e “vitaminas” (“*vitamins*”). A busca limitou-se aos artigos escritos em português, espanhol e inglês, com data limite de publicação até dezembro de 2012.

Estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão: pesquisas realizadas com ambos os sexos; crianças e adolescentes até 19 anos de idade; diagnóstico confirmado de DHGNA, identificado por biópsia hepática, ultrassonografia (USG), ressonância magnética ou alteração dos níveis de alanina aminotransferase (ALT); e abordagem de vitaminas antioxidantes na prevenção e/ou tratamento. Não se analisaram os artigos que apresentavam dados referentes a modelos animais, populações adultas, artigos não disponíveis na íntegra e amostras com sujeitos portadores de outras enfermidades como causa da DHGNA além da obesidade.

Os resultados das buscas foram rastreados por dois pesquisadores qualificados, a partir dos títulos e dos resumos dos artigos. Após a identificação dos estudos relevantes, a publicação completa foi adquirida e revisada pelos dois profissionais, a fim de se determinar a elegibilidade para a inclusão final.

Em complementação à busca nas bases de dados, as listas de referências bibliográficas dos artigos incluídos foram consultadas para identificar estudos relevantes não identificados na etapa anterior da pesquisa. Ao total, selecionaram-se seis estudos, com base nos critérios de inclusão estabelecidos. Os trabalhos desenvolvidos tiveram seus protocolos experimentais aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa das respectivas instituições.

Por se tratar de revisão e atualização sobre o tema, o presente estudo não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Resultados

Os estudos selecionados que associam a DHGNA a vitaminas antioxidantes no desfecho estão sintetizados no (Quadro 1).

Nobili *et al*⁽²⁰⁾ analisaram o efeito da suplementação de vitamina E (600UI/dia) sobre as funções hepáticas e sobre a resistência à insulina, comparando o grupo avaliado com crianças que teriam apenas seus hábitos

dietéticos alterados. Todas as crianças apresentaram diagnóstico comprovado de DHGNA por biópsia. Os pacientes foram submetidos a um programa de orientação nutricional, além de exercício físico diário. Noventa crianças e adolescentes de três a 18 anos foram acompanhados por 12 meses de tratamento. O grupo controle (n=43) recebeu acompanhamento nutricional e placebo, enquanto o grupo tratado (n=45) recebeu, além do acompanhamento nutricional, suplementação de vitaminas E e C (500mg/dia), uma vez que a última aumenta a regeneração de vitamina E oxidada.

Ao final do 12º mês de tratamento, a perda de peso e a redução dos níveis de ALT, de aspartato aminotransferase (AST), de gama glutamil transpeptidase (γ-GT) e de resistência à insulina foram estatisticamente significativas em todas as crianças. Apesar da melhoria nos níveis de marcadores bioquímicos de função hepática e

da sensibilidade à insulina terem sido mais evidentes no grupo tratado, a significância estatística entre os grupos não foi alcançada.

Em indivíduos que perderam mais de 1kg no peso, independentemente do grupo, a redução dos níveis de ALT e de resistência à insulina foram ainda mais significantes. Contudo, a suplementação de vitaminas E e C para pacientes que já adotam hábitos de vida saudáveis pareceu não acrescentar qualquer efeito significativo⁽²⁰⁾.

Para dar continuidade ao estudo de 12 meses de intervenção no estilo de vida⁽²⁰⁾, Nobili *et al*⁽²¹⁾ estenderam por mais 12 meses a pesquisa e avaliaram, desta vez, as possíveis alterações histológicas mediante repetição da biópsia hepática no 24º mês. Assim como no primeiro estudo, a intervenção consistia em adequar a dieta às necessidades calóricas de cada indivíduo, bem como

Quadro 1 - Descrição dos estudos incluídos na revisão: relação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e Vit.s antioxidantes

Autoria/ ano de publicação/ local	Tipo de estudo	Amostra	Vitamina analisada	Resultados	Conclusão	Estatística
Nobili <i>et al</i> ⁽²⁰⁾ 2006 Itália	Duplo-cego	n=90	Vit. E e C	Suplementação vitamínica com efeito esperado Intervenção no estilo de vida com efeito esperado	Não houve diferença entre suplementação e intervenção no estilo de vida	p>0,05
Nobili <i>et al</i> ⁽²¹⁾ 2008 Itália	Duplo-cego	n=53	Vit. E e C	Suplementação vitamínica com efeito esperado Intervenção no estilo de vida com efeito esperado	Não houve diferença entre suplementação e intervenção no estilo de vida	p>0,05
Souza <i>et al</i> ⁽²²⁾ 2008 Brasil	Transversal	n=46	Vit. A	Níveis séricos de retinol reduzidos	Não houve associação com a presença de DHGNA	p>0,05
Mager <i>et al</i> ⁽²³⁾ 2010 Canadá	Transversal	n=38	Vit. A, E e C	Ingestão inadequada de Vit. E na dieta	Houve associação com a presença de DHGNA	p<0,05
Vos <i>et al</i> ⁽²⁴⁾ 2011 EUA	Transversal	n=149	Vit. A, E, C e D	Ingestão inadequada de Vit. E na dieta	Houve correlação com o grau de esteatose	p<0,05
Lavine <i>et al</i> ⁽²⁵⁾ 2011 EUA	Duplo-cego	n=173	Vit. E	Suplementação vitamínica sem efeito esperado	Não houve diferença entre suplementação com Vit. E, metformina e placebo	p>0,05

DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; Vit.: Vitamina

proporcionar o aumento da atividade física a todos os pacientes. Das 90 crianças avaliadas anteriormente⁽²⁰⁾, 53 aceitaram continuar por mais 12 meses de intervenção. Sendo assim, 53 pacientes de seis a 19 anos foram distribuídos de forma aleatória em Grupo Placebo (n=28) e Grupo Tratado (n=25), o qual recebeu alfa-tocoferol (600UI/dia) e ácido ascórbico (500mg/dia). Os pacientes foram submetidos a aconselhamento mensal com nutricionista durante o período de tratamento de 24 meses, além de serem incluídos em um programa de exercício físico aeróbico de 45 minutos/dia. Uma equipe multidisciplinar, com nutricionistas, hepatologistas, endocrinologistas, psicólogos e cardiologistas, avaliou e acompanhou os pacientes.

A intervenção no estilo de vida associou-se à redução do peso corporal, à melhora significativa do grau de esteatose, à redução da inflamação lobular e à diminuição do índice de atividade da DHGNA em ambos os grupos. Os níveis de aminotransferases, triglicerídeos, glicemia de jejum, colesterol, além dos índices de resistência à insulina, melhoraram significativamente. Entretanto, a melhoria em todos esses parâmetros não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos.

Segundo os autores, a educação nutricional favoreceu o maior consumo de frutas e de vegetais, o que pode ter aumentado a ingestão de antioxidantes naturais em ambos os grupos e minimizado os efeitos do suplemento vitamínico no grupo que recebeu o tratamento. Além disso, todos os pacientes sofreram intervenções dietéticas aliadas ao aumento da atividade física. Assim, não fica claro se o alfa-tocoferol e o ácido ascórbico seriam a melhor intervenção sobre a DHGNA em quaisquer crianças ou se seriam eficazes somente naqueles pacientes que não aderem à melhoria no estilo de vida⁽²¹⁾.

Souza et al⁽²²⁾ avaliaram os níveis de retinol sérico e os associaram ao risco de desenvolvimento da DHGNA. Crianças de seis a dez anos com baixo nível socioeconômico foram divididas em dois grupos: 46 no grupo com sobrepeso/obesidade e 45 no grupo controle. Ao exame de ultrassom, observou-se esteatose leve ou moderada em 56,5% do grupo com sobrepeso/obesidade e em 48,9% do grupo controle. Realizaram-se exames bioquímicos para determinar os níveis de retinol sérico, o perfil lipídico e a resistência à insulina.

Segundo os autores, a elevada presença de esteatose no grupo controle advém de características peculiares da população avaliada, ou seja, são crianças de baixa renda,

possivelmente portadoras de distúrbios nutricionais associados à má alimentação e à deficiência de micronutrientes.

Os resultados de resistência à insulina e dos marcadores de peroxidação lipídica não se associaram significativamente ao risco de esteatose. A redução dos níveis séricos de retinol, por sua vez, sugeriu uma tendência de associação com a presença de esteatose, porém sem significância estatística. Alguns fatores podem explicar essa redução dos níveis plasmáticos, como a baixa ingestão dietética ou o fato de a própria doença exigir do organismo maior mobilização de micronutrientes para a defesa antioxidante⁽²²⁾.

Para avaliar os estilos de vida, tais como dieta habitual, atividade física e gasto energético, Mager et al⁽²³⁾ realizaram um estudo com 38 pacientes de cinco a 19 anos com diagnóstico de obesidade e DHGNA, detectada por ultrassonografia. Avaliou-se a composição corporal, a circunferência da cintura e a ingestão alimentar e exames laboratoriais analisaram possíveis alterações metabólicas.

A partir do modelo homeostático, detectou-se a resistência à insulina em 21 pacientes; verificaram-se também níveis elevados de alanina aminotransferase (n=28), hiperinsulinemia em jejum (n=15) e hipertrigliceridemia (n=14). Marcadores inflamatórios como TNF- α também apresentaram níveis elevados. Quanto à dosagem das vitaminas A e E, os níveis plasmáticos apresentaram-se normais.

Avaliou-se o consumo alimentar por meio de Registro Alimentar de três dias, sendo um dia de final de semana. Após a análise, observou-se consumo reduzido de fibras, ácidos graxos poli-insaturados, ômega 3 e vitamina E.

As vitaminas A e C e o ômega 6 apresentaram ingestão adequada. Os ácidos graxos saturados e os carboidratos (sacarose e frutose), por sua vez, apresentaram índices elevados de consumo. O alto índice de ingestão de frutose relacionou-se estatisticamente à redução dos níveis de adiponectina e à elevação dos níveis de TNF- α .

Quanto à atividade física, mais de 65% do tempo dedicado ao lazer era ocupado com atividades sedentárias, como assistir televisão, jogar vídeo game ou utilizar computador, o que evidencia a contribuição do estilo de vida para os riscos de danos hepáticos⁽²³⁾.

No estudo de Vos et al⁽²⁴⁾, o consumo de vitamina E via dieta correlacionou-se à evolução histopatológica da DHGNA. Selecionaram-se 149 pacientes de seis a 17 anos com diagnóstico de DHGNA confirmado por biópsia. Obteve-se a informação dietética por meio de questionário desenvolvido pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), contendo 77

itens, cuja imagem do tamanho das porções era fornecida para melhorar a quantificação da ingestão de nutrientes. Os indivíduos foram agrupados com base na presença ou ausência de EHNA em quatro grupos, conforme o grau de evolução da doença (desde esteatose simples até inflamação portal e lobular).

Não houve diferença significativa entre os grupos para o consumo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Os grupos com EHNA e esteatose simples relataram consumo similar de lipídeos, carboidratos, antioxidantes e outros micronutrientes.

Houve consumo maior do que a dose diária recomendada (RDA) de vitaminas C, A e D. Entretanto, os grupos consumiram quantidades inferiores às estipuladas para a RDA quanto ao folato (400mg/dia) e menos da metade da RDA quanto à vitamina E (22,5UI/dia).

Comparando os níveis de ingestão de vitamina E com o grau de evolução da doença, evidenciou-se que quanto menor o consumo, maior o grau de evolução da esteatose⁽²⁴⁾.

Um estudo randomizado, duplo-cego⁽²⁵⁾, realizado em dez centros universitários de pesquisa clínica, com 173 pacientes de oito a 17 anos com biópsia confirmada para DHGNA, testou se o tratamento com metformina, um sensibilizador de insulina, ou vitamina E, um antioxidante natural, traria melhorias para as características bioquímicas e histológicas de crianças portadoras da doença.

Os participantes foram divididos em três grupos, acompanhados durante 96 semanas de tratamento. O grupo 1 recebeu metformina via oral (500mg, duas vezes por dia) e vitamina E placebo duas vezes por dia; o grupo 2 recebeu vitamina E (400UI, duas vezes por dia) e metformina placebo duas vezes ao dia; o grupo 3 recebeu vitamina E placebo e metformina placebo, duas vezes por dia.

A redução dos níveis de ALT foi similar ao placebo, tanto no grupo tratado com vitamina E, quanto no grupo tratado com metformina. Os níveis séricos de triglicérides aumentaram e os níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de alta densidade diminuíram em todos os grupos. Essas alterações não foram estatisticamente significativas entre os grupos tratados com vitamina E ou metformina frente ao placebo. Ainda comparando-se com o placebo, nenhuma terapia demonstrou melhorias significativas nas características histológicas, com exceção da balonização hepatocelular, que foi reduzida no grupo tratado com vitamina E. A proporção

de efetividade do tratamento entre as crianças com EHNA foi de 28% no placebo *versus* 58% com vitamina E e 41% com metformina⁽²⁵⁾.

Discussão

Os hábitos de vida se associam fortemente ao sucesso ou não do tratamento de crianças e adolescentes obesos diagnosticados com DHGNA, o que reforça a necessidade de se adotar estilos de vida saudáveis diante da epidemia de obesidade neste século⁽²⁶⁾. Quanto aos padrões alimentares, o estudo de Mager *et al*⁽²³⁾ detectou elevado consumo de alimentos fontes de ácidos graxos saturados e carboidratos, como a sacarose e a frutose, na dieta de crianças e adolescentes com DHGNA. Várias mudanças no consumo alimentar ocorreram nos últimos anos, com predomínio das dietas hipercalóricas. Há um consumo indiscriminado de carboidratos e de gorduras totais, além da adição excessiva desses ingredientes em produtos industrializados⁽²⁷⁾.

Na revisão de Zelberg-Sagi⁽²⁸⁾, discutiram-se os dados relativos à associação entre consumo alimentar e DHGNA, enfatizando claramente que “comida de qualidade pode ser um bom remédio”. Algumas intervenções dietéticas relatadas no estudo, que parecem benéficas na DHGNA são: 1) aconselhamento nutricional por uma equipe multidisciplinar, incluindo nutricionista, psicólogo e supervisor de atividade física (para avaliar o comportamento educacional e a terapia motivacional); 2) exercício aeróbico (caminhada de 30 minutos diariamente, três vezes por semana); 3) restrição à ingestão de calorias para menos de 30kcal/kg por dia, com uma dieta equilibrada que inclua baixos níveis de gorduras saturadas e açúcares simples; 4) perda de peso gradual (10% em seis meses); 5) evitar a rápida perda de peso (mais do que 1,6kg/semana), pois isso pode aumentar a progressão da DHGNA; 6) acompanhar as comorbidades associadas, como diabetes, obesidade e síndrome metabólica; 7) evitar alimentos adoçados, como refrigerantes, e o consumo de gorduras *trans* e alimentos processados de *fast foods*; 8) recomenda-se o consumo de vitaminas E (400–800UI/dia) e D (1.000UI/dia), de ômega-3 (1g/dia) e de ômega-9 (óleo de oliva).

Crianças e adolescentes com DHGNA apresentaram déficit no consumo de vitamina E^(23,24). O consumo de vitaminas A e C^(23,24) foi adequado, apesar de os níveis séricos de retinol estarem diminuídos⁽²²⁾. Na última

década, notaram-se muitos esforços para amenizar o dano hepático na DHGNA. Contudo, os resultados para a suplementação de vitaminas antioxidantes ainda são controversos^(29,30). Enquanto alguns autores^(20,21) encontraram benefícios na suplementação de vitaminas E e C, outros não obtiveram resultados semelhantes.

O estudo realizado com crianças e adolescentes⁽²⁵⁾ não encontrou os efeitos positivos esperados com a suplementação de vitamina E (embora tenha melhorado o processo de balonização dos hepatócitos), em comparação com a metformina e com grupo placebo. Portanto, deve-se ter cautela e não concluir que o tratamento com metformina é melhor do que a prescrição dietética ou o tratamento com vitamina E⁽³¹⁾.

Diante de tal cenário, algumas pesquisas ainda buscam avaliar os benefícios da terapia antioxidante, demonstrando efetividade da associação das vitaminas E e C no tratamento para redução da escala de fibrose⁽³²⁾ e dos níveis de ALT em adultos⁽³³⁾ e eficácia do tratamento farmacológico aliado a mudanças no estilo de vida em crianças⁽³⁴⁾.

Pode-se concluir que poucos estudos analisam o tratamento e/ou a prevenção da DHGNA com vitaminas

antioxidantes, principalmente na faixa etária pediátrica. Os resultados demonstram que não há evidências suficientes para recomendar ou refutar suplementos antioxidantes em pacientes com esteatose hepática ou EHNA.

A mudança nos hábitos de vida, com adequação da dieta e aumento da atividade física, associou-se a uma melhora significativa na histologia hepática e nos exames laboratoriais da DHGNA pediátrica. A suplementação de alfa-tocoferol e ácido ascórbico, por sua vez, não pode ser associada a um maior efeito benéfico se comparado ao efeito alcançado apenas pela mudança no estilo de vida.

No entanto, observou-se que as vitaminas antioxidantes, presentes na dieta ou administradas como suplementação, ainda necessitam de melhor avaliação para identificar os potenciais efeitos benéficos ou prejudiciais na DHGNA e na EHNA.

Ensaio clínico randomizado — com maior tamanho de amostra, incluindo um tipo bem definido de suplementos antioxidantes, oferecido por longos períodos de tempo e em comparação com placebo — talvez sejam o modelo ideal de pesquisa para o futuro.

Referências bibliográficas

- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-78.
- Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:199-207.
- Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:13-24.
- Brasil - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: despesas, rendimentos e condições de vida [cited 2012 Jun 05]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf
- Padilha PC, Rocha HF, Alves N, Peres WA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2010;28:387-93.
- Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:381-7.
- Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011;17:3082-91.
- Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-15.
- 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;54:700-13.
- Feldstein AE, Charatcharoenwithaya 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;58:1538-44.
- Martel C, Esposti DD, Bouchet A, Brenner C, Lemoine A. Non-alcoholic steatohepatitis: new insights from OMICS studies. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:726-35.
- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
- Satapathy SK, Sanyal AJ. Novel treatment modalities for nonalcoholic steatohepatitis. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:668-75.
- Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:13-24.
- Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int* 2011;31:1432-48.
- 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;43:95-102.
- 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;16:76-8.
- McNulty H, Jacob RF, Mason RP. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. *Am J Cardiol* 2008;101:20D-9.
- Nwose EU, Jelinek HF, Richards RS, Kerr PG. The "vitamin E regeneration system" (VERS) and an algorithm to justify antioxidant supplementation in diabetes – a hypothesis. *Med Hypotheses* 2008;70:1002-8.
- 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;24:1553-61.
- 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;48:119-28.

22. Souza FI, Amancio OM, Sarni RO, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca FL *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in overweight children and its relationship with retinol serum levels. *Int J Vitam Nutr Res* 2008;78:27-32.
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;64:628-35.
24. 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;54:90-6.
25. 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;305:1659-68.
26. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D *et al.* NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
27. Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition* 2010;26:1044-9.
28. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377-89.
29. Adams LA, Angulo P. Vitamins E and C for the treatment of NASH: duplication of results but lack of demonstration of efficacy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2348-50.
30. Harrison SA, Ward JA, Schenker S. The role of vitamin E and C therapy in NASH. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1862.
31. Kadayifci A, Merriman RB. Metformin, vitamin E, and diet for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1396.
32. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-90.
33. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:124-8.
34. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012;28:722-6.