

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v3.24>

## **CENÁRIO CLÍNICO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM CRIANÇAS**

### **CLINICAL SCENARIO OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN**

**LUIZ MATEUS ALVES DE GÓIS**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

**MARCELA CARVALHO DO NASCIMENTO**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

**LEONAM DE OLIVEIRA SILVA**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

**LAÍS DE MENDOÇA LÔBO**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

**MARCOS ANTONIO ELEUTÉRIO-SILVA**

Orientador e Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

#### **RESUMO**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença caracterizada pelo acúmulo de gordura intra-hepática não correlacionado com o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. A prevalência da doença vem aumentando em crianças acompanhando o aumento da obesidade nessa faixa etária. **Objetivo:** O presente estudo buscou avaliar o cenário clínico da DHGNA, focando-se no diagnóstico e tratamento na faixa etária infantil. **Metodologia:** Para isso, foi realizada uma revisão integrativa na base pubmed, utilizando-se como descritores “NAFLD” e “children”, sendo avaliados 11 artigos. **Resultados e Discussão:** Observou-se que a biópsia hepática é considerada o padrão-ouro no diagnóstico da doença, mas diversos novos marcadores estão sendo sugeridos como a pentraxina 3. No tocante ao tratamento, a prescrição de dietas e o controle alimentar mostram ser uma das principais formas terapêuticas no controle da DHGNA e redução da esteatose. Além disso, substâncias antioxidantes como a vitamina E, foram eficazes na redução do estresse oxidativo. **Considerações Finais:** O presente estudo contribuiu para avaliar o cenário clínico da DHGNA em crianças, trazendo à discussão diversos elementos que podem se somar para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no tratamento da doença.

**Palavras-chave:** doença hepática gordurosa não alcoólica; crianças; tratamento.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by accumulation of intrahepatic fat not correlated with excessive alcohol consumption. The prevalence of this disease has been increased in children, associated to obesity increasing in this age group. **Objective:** The present study aimed to evaluate the clinical scenario of NAFLD, focusing on diagnosis and treatment in children. **Methodology:** An integrative review was carried out in the pubmed database, using “NAFLD” and “children” as descriptors and after that, 11 articles was evaluated. **Results and Discussion:** It was observed that liver biopsy is considered the gold standard in diagnosing of NAFLD, but several new markers are being suggested, such as pentraxin-3. Regarding treatment, prescription diets and dietary control prove to be the main therapeutic methods for controlling NAFLD and reducing steatosis. Furthermore, antioxidant substances such as vitamin E were effective in reducing oxidative stress. **Final Considerations:** The present study contributed to evaluating the clinical scenario of NAFLD in children, bringing to the discussion several elements that can be added to assist in both the diagnosis and treatment of this disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; children; treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de gordura no fígado, identificada como esteatose, não associada à ingestão excessiva de bebidas alcoólicas. O início do processo da esteatose hepática está diretamente ligado ao acúmulo ectópico de triglicerídeos no fígado, o qual passa a receber um fluxo acentuado de ácidos graxos provenientes da excessiva hidrólise de triglicerídeos localizados nos tecidos adiposos. Essa hidrólise, por sua vez, é fruto da hiperativação da enzima lipase sensível a hormônio que pode ser ocasionada pela instalação da resistência à insulina (Duell *et al.*, 2022).

A DHGNA é uma doença preocupante do ponto de vista metabólico, pois além de abranger diferentes estágios de alterações hepáticas, ela pode estar associada a importantes fatores de risco cardiovasculares como a obesidade, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e a síndrome metabólica (Cohen *et al.*, 2021).

Embora a DHGNA seja considerada um processo reversível durante a fase inicial, à medida que o fígado vai sendo progressivamente inflamado, a doença passa a assumir um caráter crônico e irreversível caracterizado por lesão celular e fibrose. Nesse sentido, na condição de DHGNA, o excesso de gordura, ou seja, a esteatose, compromete menos do que 5% do parênquima hepático. Contudo, cerca de 20% dos pacientes podem evoluir para estágios mais graves como a esteato-hepatite (ESH), condição que pode cursar com diferentes graus de fibrose, podendo culminar também em desfechos clínicos irreversíveis como a cirrose hepática

e o carcinoma hepatocelular. Na cirrose, já se observa uma disfunção hepática crônica com alteração da sua arquitetura normal e aparecimento de nódulos de regeneração sugerindo um grau avançado de fibrose (Duell *et al.*, 2022).

Nesse contexto, um dos elementos que mais contribuem para a progressão da DHGNA até seu desfecho mais fatídico é o estresse oxidativo, o qual promove um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a respectiva capacidade do organismo em neutralizar sua ação por meio de antioxidantes. Dessa forma, o acúmulo de triglicerídeos no fígado, o intenso processo inflamatório e a ativação de células imunológicas atuam de forma orquestrada para promover o aumento da produção de EROs, o que induz a um ciclo reverberativo de lesão, ocasionando mais danos celulares hepáticos, lesão ao DNA mitocondrial e, até mesmo, a morte celular (Yang *et al.*, 2019).

Estima-se que a DHGNA já afete mais de 25% dos adultos em todo o mundo, sendo considerada uma das principais causas de doença hepática, podendo estar comumente presente em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus 2 já instalados (Younossi *et al.*, 2016).

Nesse cenário, é importante um olhar atento à população infantil, haja vista que nos últimos anos, observou-se um aumento considerável da DHGNA em crianças e adolescentes. Este novo perfil epidemiológico traçado ao longo das últimas décadas possui associação direta com o aumento da obesidade nessa faixa etária, sendo acompanhada de alterações cardiometabólicas, dislipidemias, resistência à insulina, dentre outros agravos (Schwimmer *et al.*, 2019). No Brasil, já se registra um aumento de sobrepeso e obesidade em sua população jovem, indicando que nos últimos 30 anos, o índice subiu de 4 para 18% e de 7,5 para 15,5% em meninos e meninas, respectivamente (Cohen *et al.*, 2021; Schwimmer *et al.*, 2019; Padilha *et al.*, 2010).

Apesar de ser uma doença metabólica grave, a DHGNA possui caráter silencioso, o que dificulta a sua identificação precoce e, em muitos casos, os primeiros sintomas só aparecem quando em estágios mais avançados. Além disso, apesar de existirem diferentes marcadores bioquímicos, enzimáticos e hormonais, ainda não há diretrizes brasileiras atualizadas que norteiem o diagnóstico e tratamento de crianças com DHGNA. No tocante ao diagnóstico, entende-se que a biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para a identificação da DHGNA, mas traz consigo diversas limitações, principalmente na população infantil, o que inclui a invasividade do procedimento e complicações como o pneumotórax (Tavares *et al.*, 2019). Em se tratando de tratamento, atualmente, não existem medidas farmacológicas aprovadas para tratar diretamente a DHGNA. Contudo, há uma recomendação das diretrizes pediátricas internacionais para mudanças no estilo de vida, associada a uma dieta mais balanceada.

Entretanto, não há indicação de uma dieta específica em detrimento de alguma outra (Schwimmer *et al.*, 2019).

Diante do exposto, percebe-se que há diversas limitações quando se trata de medidas terapêuticas e rastreio diagnóstico precoce na DHGNA, principalmente, envolvendo crianças e adolescentes. Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar o cenário clínico da doença hepática gordurosa não alcoólica, focando-se no diagnóstico e tratamento na faixa etária infantil.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa sobre doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças, para a qual foi utilizada a plataforma PubMed, onde foi realizada uma busca ativa abrangendo apenas ensaios clínicos entre os anos de 2018-2023, através da combinação dos seguintes descritores: "NAFLD" AND "Children", obtendo-se 31 artigos.

Dessa forma, para uma melhor análise e seleção dos artigos foram adotados como critérios de inclusão: tratamento medicamentoso, dieta, novas abordagens terapêuticas e diagnóstico. Foram excluídos os artigos duplicados e que não estivessem enquadrados com o objetivo central da temática, resultando ao final da amostra em 11 artigos, a partir dos quais, buscou-se analisá-los, interpretá-los e discutir os resultados encontrados.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Nos estudos avaliados, observou-se que um efetivo e preciso diagnóstico mostrou ser o ponto de partida para uma adequada abordagem terapêutica. Nesse sentido, a biópsia hepática foi o principal método utilizado para o diagnóstico de crianças com DHGNA, conforme exposto no quadro 1. Além disso, também foi identificado que mesmo utilizando o padrão-ouro, diferentes exames de imagens foram considerados importantes no rastreio e acompanhamento evolutivo da doença, como ecografia, ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética (quadro 1).

Salienta-se que os exames de imagem possuem limitações, pois apesar de sugerirem a presença da esteatose, eles não permitem uma avaliação acurada do grau inflamatório e da lesão hepática. Nesse contexto, é importante que diferentes marcadores bioquímicos, enzimáticos, hormonais e, até mesmo, antropométricos se somem para permitir uma completa e minuciosa investigação da doença. Dessa forma, é constante a busca por novos biomarcadores que contribuam para a precisão do diagnóstico de DHGNA em crianças.

Nesse contexto, combinados com a alanina aminotransferase (ALT), a qual avalia o grau de lesão hepática, a pentraxina 3 (PTX-3) e o índice triglicérideos-glicose (TyG) foram ressaltados como possíveis marcadores que podem contribuir para a acurácia do diagnóstico da DHGNA (quadro 1).

A PTX-3 é um marcador inflamatório que se mostrou aumentado em estudo envolvendo crianças com DHGNA e se correlacionou com as transaminases e a resistência à insulina (Sim *et al.*, 2021). Nesse mesmo estudo, o índice TyG também se encontrou aumentado nessas crianças, havendo correlação significativa com IMC, resistência à insulina, LDL, ALT, aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT), o que sugere a possibilidade desse índice apontar lesões hepáticas em crianças com DHGNA (Sim *et al.*, 2021).

Ao comparar o valor diagnóstico isolado da PTX-3, TyG e ALT, o ALT mostrou ser superior aos demais; porém, a combinação dos três marcadores expressou significativo aumento na sensibilidade (90,62%) e especificidade (95,31%) no diagnóstico da DHGNA, o que torna esses biomarcadores opções não invasivas de suporte diagnóstico (Sim *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que indicadores de composição corporal, antropométricos e endócrinos também podem auxiliar tanto na identificação quanto na progressão da DHGNA. Isso foi demonstrado por Li *et al.* (2019), destacando indicadores antropométricos como a circunferência da cintura, relação cintura-quadril e relação cintura-estatura; indicadores de composição corporal como o índice de gordura do tronco e área de gordura visceral, visto como importantes elementos preditores; além de indicador endócrino, destacando-se o índice de adiposidade visceral (quadro 1). Esses elementos somados contribuem para uma análise menos invasiva da DHGNA (Li *et al.*, 2021). Além disso, a osteocalcina, cuja participação no metabolismo da glicose e dos lipídios é notória, poderia ser utilizada como marcador da progressão da DHGNA no público infantojuvenil. Nota-se que os níveis séricos de osteocalcina (quadro 1) se correlacionam a outros marcadores relevantes na análise do paciente portador de DHGNA, tais como circunferência da cintura, resistência à insulina e enzimas hepáticas. Níveis séricos de osteocalcina menores que 44,5 ng/ml mostraram-se favoráveis a menor gravidade de esteatose hepática (Amin *et al.*, 2018).

Quadro 1: Identificação dos artigos selecionados e principais elementos encontrados no diagnóstico e tratamento da DHGNA

Autores	Diagnóstico	Tratamento	Resultados
Schwimmer et al., 2019	biópsia e enzimas hepáticas	N (20 crianças) restrição de açúcares: menos de 3% das calorias diárias por 8 semanas.	diminuição da esteatose hepática e dos níveis ALT
Nobili et al., 2019	biópsia hepática, ecografia, frações lipídicas, enzimas hepáticas	N (35 crianças) 7,5 mg de Hidroxitirosol associado à 5 mg de vitamina E, por 4 meses	diminuição na RI, nos triglicerídeos, nos parâmetros de estresse oxidativo e esteatose
Yurtdas et al., 2022	Ultrassonografia	N (28 crianças) dieta mediterrânea e dieta com baixo teor de gordura por 12 semanas	diminuição do IMC, da esteatose e RI. Melhora dos níveis de AST
Gawrieh et al., 2021	biópsia, enzimas hepáticas e frações lipídicas	N (58 crianças): vit. E (800 UI/dia); N (57 crianças): metformina (1000 mg/dia) durante 96 semanas	melhora da esteatose
Li et. al., 2021	indicadores: antropométricos, de composição corporal e endócrino	-----	-----
Amin et al., 2018	osteocalcina plasmática como fator de proteção	-----	-----
Saneian et al., 2021	Enzimas hepáticas e ultrassonografia	N (30 crianças) 50 mg/kg/dia de L- carnitina 2 vezes ao dia por 3 meses	sem feito significativo na melhoria bioquímica e marcadores ultrassonográficos
Cohen et al., 2021	Ressonância magnética	N (16 crianças) dieta pobre em carboidratos	reduções na lipogênese, hepática, e na ALT
Amrousy et al., 2022	biópsia, enzimas hepáticas e frações lipídicas	N (50 crianças) 2.000 UI/dia de vitamina D durante 6 meses	melhora na esteatose AST, ALT, TG, LDL-c e aumento significativo da vitamina D e HDL-c
Vos et al., 2022	Biópsia e enzimas hepáticas	N (43 crianças) 100mg losartana por dia por 24 semanas	sem resultados significativos
Akbulut et al., 2022	Não relatado	crianças receberam dieta mediterrânea ou dieta com baixo teor de gordura por 12 semanas	redução da esteatose e das enzimas hepáticas. Melhora na sensibilidade à insulina.

ALT: alanine aminotransferase. RI: resistência à insulina. AST: aspartato aminotransferase;

TG: triglicerídeos. Autores, 2023.

No quadro 1, também são observados tratamentos e os principais resultados obtidos a partir deles.

A dieta é considerada um dos elementos-chave para o controle do peso e redução da esteatose hepática, sendo considerada uma das medidas não farmacológicas mais eficazes na redução de danos decorrentes da DHGNA. Dessa forma, observou-se que diferentes autores apresentaram resultados significativos com a prescrição de dietas que variou de 8 até 12 semanas (quadro 1).

Os estudos analisados mostraram benefícios significativos através de diferentes composições de dietas, sejam essas com restrição de açúcar, com baixo teor de gordura ou dieta mediterrânea.

O estudo de Schwimmer *et al.* (2019) mostrou que uma dieta com baixo teor de açúcar livre promoveu redução mais significativa na esteatose hepática em comparação à dieta padrão (quadro 1). A redução média na esteatose hepática foi de 25% a 17% no grupo de tratamento e de 21% para 20% no grupo controle, o que veio acompanhado de um declínio nos níveis de ALT que variou de 103 para 61 U/L no grupo em restrição de açúcar (Schwimmer *et al.*, 2019).

Nessa mesma linha, um ensaio clínico randomizado mostrou que a dieta com baixo teor de açúcares por 8 semanas reduziu a lipogênese hepática de novo (DNL), como também a gordura hepática (quadro 1). Houve redução de DNL no grupo de tratamento de 34,6% para 24,1%, enquanto no grupo controle, a porcentagem de DNL aumentou de 33,9% para 34,6%. A gordura hepática no grupo de tratamento sofreu redução de 25,5% a 17,9% e foi de 19,5% a 18,8% no grupo de controle (Cohen *et al.*, 2021).

Em outro estudo, também foi demonstrado que a dieta mediterrânea (DM) e a dieta com baixo teor de gordura (BTG) podem reduzir o IMC, esteatose hepática, resistência à insulina e estresse oxidativo (quadro 1). Nesse estudo, ao comparar a DM com a BTG, não houve diferença estatística significativa quanto à redução da resistência à insulina, dos níveis séricos de transaminases e do grau de esteatose hepática. Entretanto, para a AST, houve redução significativa no grupo que adotou dieta mediterrânea em comparação ao grupo com dieta com baixo teor de gordura (Yurtdas *et al.*, 2022).

Nessa mesma linha, outro estudo também utilizando DM e dieta com baixo teor de gordura por 12 semanas, foi observado que o grau de esteatose sofreu redução significativa em crianças e adolescentes que adotaram essas dietas mostrando que são efetivas para crianças com DHGNA (Akbulut *et al.*, 2022).

Além da restrição calórica, a qual mostra ser um pilar crucial para se evitar ou, até mesmo, retardar a progressão da DHGNA; diferentes substâncias vêm sendo testadas como adjuvantes no controle da doença.

Nesse cenário, um estudo testou a suplementação de L-carnitina (50 mg/kg) duas vezes ao dia por 3 meses em 55 crianças e adolescentes com DHGNA (quadro 1). Contudo, não foram evidenciados efeitos significativos em nenhum marcador, seja no âmbito bioquímico, antropométrico ou ultrassonográfico (Saneian *et al.*, 2021).

Na busca por novas terapias, um estudo duplo-cego realizado pela rede de pesquisa clínica de esteato-hepatite não alcoólica, utilizou um bloqueador dos receptores de angiotensina II, a Losartana (100mg por dia) em 43 crianças com DHGNA durante 24 semanas (quadro 1), acreditando-se em um potencial antifibrótico do medicamento. Contudo, o ensaio clínico não evidenciou diferenças significativas comparadas ao grupo controle (Vos *et al.*, 2022).

Nessa linha de investigação, diversas substâncias antioxidantes também vêm sendo testadas, a exemplo das vitaminas (quadro 1).

Em estudo com 35 crianças com DHGNA utilizando 7,5 mg de hidroxitirosol (HXT) associado à 5 mg de vitamina E por 4 meses (quadro 1), foram observadas redução do estresse oxidativo, da resistência à insulina e da esteatose após o tratamento. Tais substâncias ocasionaram redução de marcadores inflamatórios importantes como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Já os níveis de IL-10 se mostraram aumentados em função da recuperação de danos mitocondriais (Nobili *et al.*, 2019).

Nesse contexto, o estudo TONIC (Treatment Of NAFLD In Children) realizado com 58 crianças que receberam vitamina E (800 UI por dia) e 57 que receberam metformina (1000 mg/dia) durante 96 semanas (quadro 1), demonstrou ter ocorrido impacto positivo no grau de esteatose, balonamento hepatocelular e melhora histológica geral; apesar de não apresentarem melhora no estágio de fibrose (Gawrieh *et al.*, 2021).

De maneira análoga ao uso de HXT e da vitamina E, a suplementação de vitamina D a um grupo de 50 crianças com DHGNA, na dose de 2.000 UI por dia, durante 6 meses (quadro 1), também promoveu efeito anti-inflamatório e redução tanto da esteatose hepática quanto da resistência à insulina. Ademais, também foi registrada uma redução do quadro inflamatório associada à queda dos níveis de AST e ALT (Amrousy *et al.*, 2021).

Dessa forma, o presente estudo permitiu a observação do cenário clínico da DHGNA em crianças, trazendo atualizações no diagnóstico e tratamento. Observa-se que no tocante ao diagnóstico, apesar de a biópsia ser considerada o padrão-ouro para a identificação da DHGNA, novos biomarcadores vêm sendo explorados para garantir diferentes correlações clínicas que

possam não só auxiliar na identificação, mas também permitir o acompanhamento do estadiamento clínico da doença. Além disso, em se tratando do tratamento da DHGNA, há consenso de que a dieta constitui a base terapêutica primordial para a melhora e controle da evolução da doença que deve ser acompanhada de outras mudanças de estilo de vida como o exercício físico (Medrano *et al.*, 2020) e devido a complexidade que envolve a fisiopatologia da doença, diferentes novos estudos vêm testando diversas substâncias farmacológicas que possam ser adjuvantes nesse processo de cura, conforme destacados o papel dos antioxidantes.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo mostrou que a biópsia hepática continua como o principal método diagnóstico da DHGNA. Entretanto, novos biomarcadores não invasivos como os indicadores de composição corporal, circunferência da cintura e a combinação de ALT, PTX-3 e TyG também se mostraram importantes pela sua sensibilidade e especificidade. As prescrições dietéticas mostraram ser uma das formas terapêuticas mais eficazes no controle clínico da doença. Ademais, as substâncias antioxidantes, como hidroxitirosol e vitamina E, destacaram-se por diminuir o estresse oxidativo e a esteatose. Dessa forma, o presente estudo contribuiu para avaliar o cenário clínico da DHGNA em crianças, trazendo à discussão diversos elementos que podem se somar para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no tratamento da doença.

#### **REFERÊNCIAS**

AKBULUT, Ulas Emre et al. The effect of a Mediterranean diet vs. a low-fat diet on non-alcoholic fatty liver disease in children: a randomized trial. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 73, n. 3, p. 357-366, 2022.

AMIN, Saleh et al. Serum osteocalcin levels in children with nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 66, n. 1, p. 117-121, 2018.

AMROUSY, Doaa; ABDELHAI, Dina; SHAWKY, Dina. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: a randomized controlled clinical trial. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 2, p. 579-586, 2022.

COHEN, Catherine C. et al. Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis in adolescent boys with fatty liver disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 24, 2021.

DUELL, P. Barton et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 42, n. 6, p. e168-e185, 2022.

GAWRIEH, Samer et al. Relação do escore aumentado de fibrose hepática com a histologia da doença hepática gordurosa não alcoólica pediátrica e a resposta à vitamina E ou metformina. **The Journal of Pediatrics**, v. 239, p. 161-167. e5, 2021.

LI, Menglong et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in children. **Pediatric Research**, v. 92, n. 1, p. 322-330, 2022.

MEDRANO, María et al. Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity. **Pediatric Diabetes**, v. 21, n. 4, p. 565-574, 2020.

NOBILI, Valério et al. Os efeitos antioxidantes do hidroxitirosol e da vitamina E na doença hepática gordurosa não alcoólica pediátrica, em um ensaio clínico: um novo tratamento?. **Antioxidantes e sinalização redox**, v. 31, n. 2, pág. 127-133, 2019.

PADILHA, Patricia de Carvalho et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. **Revista paulista de pediatria**, v. 28, p. 387-393, 2010.

SANEIAN, Hossein et al. Effect of l-carnitine supplementation on children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 34, n. 7, p. 897-904, 2021.

SCHWIMMER, Jeffrey B. et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 321, n. 3, p. 256-265, 2019.

YE, Xiaolin et al. Pentraxin 3 and the tyg index as two novel markers to diagnose nafld in children. **Disease Markers**, v. 2021, p. 1-7, 2021.

TAVARES, Lorena Fecury et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica-Diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. **Pará Research Medical Journal**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2019.

VOS, Miriam B. et al. Randomized placebo-controlled trial of losartan for pediatric NAFLD. **Hepatology**, v. 76, n. 2, p. 429-444, 2022.

YANG, Jinchunzi et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 872, 2019.

YOUNOSSI, Zobair M. et al. Epidemiologia global da doença hepática gordurosa não alcoólica – avaliação meta-analítica de prevalência, incidência e resultados. **Hepatologia**, v. 64, n. 1, pág. 73-84, 2016.

YURTDAS, Gamze et al. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **Pediatric obesity**, v. 17, n. 4, p. e12872, 2022.