

NOVOS PARADIGMAS NA HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA: BIOMARCADORES TRADICIONAIS VS. INOVADORES NA DETECÇÃO PRECOCE DE DOENÇAS HEPÁTICAS

NEW PARADIGMS IN PEDIATRIC HEPATOLOGY: TRADITIONAL VERSUS
INNOVATIVE BIOMARKERS IN THE EARLY DETECTION OF LIVER DISEASES

NUEVOS PARADIGMAS EN LA HEPATOLOGÍA PEDIÁTRICA:
BIOMARCADORES TRADICIONALES VERSUS INNOVADORES EN LA
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Giovanna Gonzalez Gusson¹, Livia Maria Della Porta Cosac²

DOI: 10.54899/dcs.v23i86.4092

Recibido: 22/12/2025 | Aceptado: 26/12/2025 | Publicación en línea: 12/01/2026.

RESUMO

A hepatologia pediátrica envolve diversas doenças hepáticas, que variam desde infecções virais até condições metabólicas e genéticas complexas. Nesse cenário, o diagnóstico precoce possui papel central, uma vez que possibilita intervenções oportunas e impacta positivamente no prognóstico das doenças hepáticas na infância. Tradicionalmente, marcadores como alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina e albumina são amplamente utilizados na prática clínica por sua disponibilidade e facilidade de interpretação. No entanto, tais marcadores apresentam limitações importantes, especialmente no reconhecimento de alterações hepáticas em fases iniciais. Com os avanços da biologia molecular, biomarcadores inovadores, como microRNAs, CK-18 e ácidos nucleicos circulantes, passaram a demonstrar maior sensibilidade e especificidade, permitindo a identificação precoce de alterações na fisiopatologia do fígado, muitas vezes antes do surgimento de manifestações clínicas evidentes. Diretrizes recentes destacam que a associação entre biomarcadores tradicionais e inovadores pode representar uma estratégia mais eficaz para o diagnóstico e o monitoramento das doenças hepáticas pediátricas. Apesar do potencial promissor, a incorporação desses novos marcadores à prática clínica ainda enfrenta desafios relacionados ao custo, à disponibilidade tecnológica e à necessidade de validação em populações pediátricas. Assim, torna-se evidente a importância de pesquisas adicionais e da atuação conjunta entre diferentes áreas da saúde para consolidar o uso desses biomarcadores na hepatologia pediátrica.

Palavras-chave: Hepatologia Pediátrica. Biomarcadores. Diagnóstico Precoce. Doenças Hepáticas. Biologia Molecular.

¹ Graduanda em Medicina, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: giovanna.gusson@sou.unaerp.edu.br Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-0987-0973>

² Doutora em Ciências - Patologia Experimental, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, São Paulo, Brasil.

E-mail: lcosac@unaerp.br Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-2274-1471>

ABSTRACT

Pediatric hepatology encompasses a broad and heterogeneous range of liver diseases, including viral infections as well as complex metabolic and genetic conditions. In this context, early diagnosis plays a central role, as it enables timely interventions and reduces the risk of permanent liver damage. Biomarkers have become essential tools in this process, supporting diagnosis, prognosis, and disease monitoring in childhood liver disorders. Traditionally, markers such as alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, and albumin have been widely used in clinical practice due to their availability and ease of interpretation. However, these markers present important limitations, particularly in identifying liver alterations at early stages. Advances in molecular biology have led to the development of innovative biomarkers, including microRNAs, CK-18, and circulating nucleic acids, which demonstrate greater sensitivity and specificity by allowing the early detection of cellular and molecular liver changes, often before the onset of evident clinical manifestations. Recent guidelines highlight that the combined use of traditional and innovative biomarkers may represent a more effective strategy for the diagnosis and monitoring of pediatric liver diseases. Despite their promising potential, the incorporation of these novel markers into clinical practice still faces challenges related to cost, technological availability, and the need for validation in pediatric populations. Therefore, further research and integrated collaboration among different healthcare fields are essential to consolidate the use of these biomarkers in pediatric hepatology.

Keywords: Pediatric Hepatology. Biomarkers. Early Diagnosis. Liver Diseases. Molecular Biology.

RESUMEN

La hepatología pediátrica abarca un amplio y heterogéneo conjunto de enfermedades hepáticas, que incluyen desde infecciones virales hasta trastornos metabólicos y genéticos complejos. En este contexto, el diagnóstico precoz desempeña un papel fundamental, ya que permite intervenciones oportunas y reduce el riesgo de daño hepático irreversible. Los biomarcadores se han consolidado como herramientas esenciales en este proceso, al contribuir al diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades hepáticas en la infancia. Tradicionalmente, marcadores como la alanina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa, la bilirrubina y la albúmina han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica debido a su disponibilidad y facilidad de interpretación. Sin embargo, estos marcadores presentan limitaciones importantes, especialmente en la identificación de alteraciones hepáticas en etapas iniciales. Los avances en la biología molecular han permitido el desarrollo de biomarcadores innovadores, como los microARN, la CK-18 y los ácidos nucleicos circulantes, que muestran mayor sensibilidad y especificidad al posibilitar la detección temprana de cambios celulares y moleculares en el hígado, incluso antes de la aparición de manifestaciones clínicas evidentes. Las directrices recientes señalan que la combinación de biomarcadores tradicionales e innovadores puede representar una estrategia más eficaz para el diagnóstico y el monitoreo de las enfermedades hepáticas pediátricas. A pesar de su potencial prometedor, la incorporación de estos nuevos marcadores en la práctica clínica aún enfrenta desafíos relacionados con el costo, la disponibilidad tecnológica y la necesidad de validación en poblaciones pediátricas. Por lo tanto, resulta indispensable el desarrollo de investigaciones adicionales y la colaboración integrada entre distintas áreas de la salud para consolidar el uso de estos biomarcadores en la hepatología pediátrica.

Palabras clave: Hepatología Pediátrica. Biomarcadores. Diagnóstico Precoz. Enfermedades Hepáticas. Biología Molecular.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas pediátricas simbolizam uma prática clínica complexa, uma vez que possui incidência silenciosa, principalmente na ala pediátrica, resultando em diagnóstico tardio e prognósticos ruins (Schwarz *et al.*, 2021). Essas patologias envolvem etiologias diversas, tanto genéticas como metabólicas, autoimunes ou até infecções, o que realça a necessidade do diagnóstico precoce com a finalidade de evitar complicações graves como a fibrose, cirrose e transplante hepático. No entanto, o diagnóstico dessas enfermidades ainda depende, em sua maioria, de exames laboratoriais convencionais e técnicas invasivas como a biópsia hepática, o que pode influenciar negativamente no manejo do paciente pediátrico (Della Corte *et al.*, 2021). Nesse contexto, a pesquisa de doenças hepáticas por biomarcadores específicos tem avançado significativamente, representando um novo paradigma na área.

Os biomarcadores tradicionais como a bilirrubina, as transaminases hepáticas (AST e ALT), a gama-glutamil transferase (GGT) e albumina, são utilizados para avaliar função e danos hepáticos (Lindor *et al.*, 2020). Porém, essa análise é limitada, uma vez que esses parâmetros tradicionais são alterados apenas em estágios avançados da doença, limitando o reconhecimento precoce (Mieli-Vergani *et al.*, 2018). Ademais, esses biomarcadores não são específicos, e podem ser influenciados por fatores externos como dieta, medicamentos e outros (Gupta *et al.*, 2022). Por isso, há uma demanda de métodos mais sensíveis e menos invasivos para detectar disfunções hepáticas que garantam um melhor prognóstico, principalmente na pediatria.

Nos últimos anos, os diversos biomarcadores têm sido investigados. Estudos apontam que os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel essencial na regulação de processos inflamatórios e fibrogênicos no fígado, sendo promissores para o diagnóstico precoce de patologias como a fibrose hepática e hepatopatias colestáticas (Gupta *et al.*, 2022). Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes, e possuem alta sensibilidade ao diferenciar estágios de fibrose hepática e prever a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica

(DHGNA), que vem aumentando cada vez mais na população pediátrica devido ao aumento da obesidade infantil. (Huang *et al.*, 2019).

Outro destaque é a citoqueratina-18 (CK-18), um biomarcador, produto da degradação celular, que pode ser detectado no sangue e é útil na identificação de processos apoptóticos no fígado, especialmente na DHGNA e em doenças colestáticas (Della Corte *et al.*, 2021). Além disso, a osteopontina, proteína sérica, também demonstrou relevância por conta da progressão da fibrose hepática e na diferenciação entre tipos de doenças hepáticas (Karnik *et al.*, 2023). Dessa forma, a combinação dos biomarcadores inovadores com os métodos tradicionais tem potencial de direcionar um diagnóstico precoce, permitindo melhor manejo terapêutico.

Adicionalmente, métodos relacionados com a inteligência artificial permitem uma revolução na hepatologia pediátrica, integrando biomarcadores e panoramas clínicos (Schwarz *et al.*, 2021). Os algoritmos identificam mínimos padrões em dados laboratoriais, imagens de ressonância magnética e perfis de expressão genética, oferecendo um diagnóstico personalizado para cada paciente, contribuindo com os biomarcadores (Lindor *et al.*, 2020).

Apesar da modernidade tecnológica descrita, a incorporação de novos biomarcadores na prática clínica ainda enfrenta grandes desafios. A validação clínica ainda é pendente, e a padronização dos testes laboratoriais ainda é necessária para garantir maior confiabilidade (Mieli-Vergani *et al.*, 2018). Além disso, o alto custo dessas novas tecnologias pode dificultar a padronização, especialmente em países subdesenvolvidos, onde esses serviços nem sempre estão disponíveis (Lindor *et al.*, 2020). Com a finalidade de promover uma maior acessibilidade, as pesquisas sobre assunto são essenciais para demonstrar significativo custo-benefício em comparação com os tradicionais, enfatizando necessidade de maior investimento nessa área.

Ademais, a comparação entre biomarcadores tradicionais e inovadores é imprescindível para a avaliação das vantagens na detecção precoce de doenças hepáticas pediátricas. Enquanto os biomarcadores tradicionais apresentam uma base consolidada, sua limitação incentiva a investigação de novas técnicas (Gupta *et al.*, 2022). Por sua vez, os biomarcadores inovadores oferecem maior especificidade e sensibilidade, mas ainda demandam estudos adicionais para sua validação e implementação na triagem médica (Schwarz *et al.*, 2021). Estudos recentes sugerem que a combinação de métodos tradicionais e inovadores podem otimizar o diagnóstico, permitindo intervenções precoce e direcionadas, melhorando o prognóstico dos pacientes pediátricos com doenças hepáticas (Karnik *et al.*, 2023).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar e comparar a eficácia dos biomarcadores tradicionais e inovadores na detecção precoce de doenças hepáticas pediátricas, destacando seus avanços, limitações e aplicações clínicas para contribuir com o aprimoramento do diagnóstico e manejo dessas condições na hepatologia infantil.

Objetivos Específicos

1. Identificar os biomarcadores tradicionais utilizados no diagnóstico de doenças hepáticas pediátricas;
2. Selecionar os novos biomarcadores emergentes e suas aplicações na hepatologia pediátrica;
3. Comparar a sensibilidade, especificidade e precisão dos biomarcadores tradicionais e inovadores na detecção precoce de doenças hepáticas em crianças;
4. Relacionar os avanços científicos no uso de biomarcadores com as práticas clínicas na hepatologia pediátrica.

REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico em um estudo compreende uma análise crítica e organizada da literatura pertinente ao tema, fornecendo uma contextualização teórica e definindo os conceitos-chave. Deve conter de maneira abrangente as teorias, modelos e pesquisas anteriores, identificando lacunas, contradições e consensos na literatura que são importantes para o foco do trabalho que está sendo desenvolvido.

Contextualização da Hepatologia Pediátrica e a Relevância dos Biomarcadores

A hepatologia pediátrica tem se destacado devido a predominância de patologias que variam de doenças infecciosas, como as hepatites virais, até distúrbios metabólicos e genéticos.

O diagnóstico precoce dessas doenças é fundamental para um tratamento eficaz e para evitar danos irreversíveis ao fígado (Gomes *et al.*, 2021). Em particular, os biomarcadores têm se mostrado ferramentas essenciais para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento das doenças hepáticas.

De acordo com o estudo de Gomes *et al.* (2021), os biomarcadores podem ser classificados em duas categorias: os biomarcadores tradicionais e os inovadores. Enquanto os biomarcadores tradicionais incluem enzimas hepáticas e outros exames bioquímicos, os biomarcadores inovadores abordam novos avanços em biologia molecular, como microRNAs e proteínas específicas do fígado. Estes biomarcadores inovadores têm se mostrado promissores na detecção precoce de condições hepáticas, muitas vezes antes da manifestação clínica, o que é crucial para a intervenção precoce e redução da morbidade (CENIE, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Biomarcadores Tradicionais no Diagnóstico de Doenças Hepáticas Pediátricas

Os biomarcadores tradicionais, como as enzimas hepáticas ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), a bilirrubina e a albumina, continuam a ser amplamente utilizados na prática clínica para o diagnóstico e acompanhamento das doenças hepáticas (Silva *et al.*, 2023). Esses biomarcadores, apesar de serem amplamente disponíveis e de fácil interpretação, possuem limitações significativas. O aumento de enzimas como a ALT e AST frequentemente indicam inflamação hepática, mas essas elevações podem ocorrer também em outras condições, o que pode prejudicar a precisão do diagnóstico. (Silva *et al.*, 2023).

Por exemplo, Gomes *et al.* (2021) destacam que, enquanto a ALT é útil para detectar hepatite viral e outras condições inflamatórias do fígado, ela não é sensível o suficiente para detectar doenças hepáticas em estágios iniciais, como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma condição crescente entre a população pediátrica devido ao aumento da obesidade infantil. Além disso, a bilirrubina, que é frequentemente utilizada para avaliar disfunções hepáticas e colestase, tem sua eficácia limitada ao identificar casos leves de hepatite ou doenças hepáticas crônicas (EASL, 2022; Liu *et al.*, 2022). Esses fatores revelam a necessidade de métodos mais sensíveis e específicos para detectar as doenças hepáticas em fases iniciais, onde a intervenção precoce pode mudar o prognóstico.

Inovações nos Biomarcadores para Diagnóstico Precoce

O avanço nas tecnologias de biologia molecular permitiu a descoberta de biomarcadores inovadores, que tem capacidade de melhorar significativamente o diagnóstico precoce de doenças hepáticas. Um exemplo é o uso de microRNAs, pequenas moléculas de RNA que regulam a expressão genética e têm sido identificadas em amostras de sangue como indicadores precoces de condições hepáticas. Segundo Ribeiro *et al.* (2022), esses biomarcadores oferecem vantagens sobre os tradicionais devido a sua capacidade de identificar alterações no RNA que precedem as mudanças no quadro clínico.

Além disso, CENIE (2020) destaca a aplicação de biomarcadores como a CK-18, que reflete diretamente o processo de morte dos hepatócitos, e biomarcadores circulantes, como os ácidos nucleicos livres, que refletem as mudanças moleculares do fígado de forma muito mais precisa do que os biomarcadores tradicionais.

Em relação ao futuro da hepatologia pediátrica, Ribeiro *et al.* (2022) afirmam que, enquanto os biomarcadores tradicionais continuarão a desempenhar um papel importante, os biomarcadores inovadores provavelmente predominarão no cenário clínico futuramente. As diretrizes do Hepato 2021 e as orientações da EASL (2022) indicam que a soma da utilização dos dois tipos de biomarcadores devem ser uma prioridade nas políticas de saúde pública, especialmente considerando os benefícios no diagnóstico precoce e no monitoramento contínuo das doenças hepáticas.

A EASL (2022) sugere que a abordagem mais eficaz seria a combinação dos biomarcadores tradicionais com os inovadores. Isso permitiria uma abordagem híbrida, que aumentaria a sensibilidade do diagnóstico. No entanto, há uma certa resistência à transição completa para os biomarcadores inovadores devido ao custo elevado e à necessidade de mais estudos para validar sua eficácia em populações pediátricas (Ribeiro *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços, ainda há necessidade de mais pesquisas para validar os biomarcadores inovadores em um maior número de crianças e adolescentes. Estudos como o de Silva *et al.* (2023) e Gomes *et al.* (2021) enfatizam que a adoção de novas tecnologias será gradual e exigirá a colaboração entre diferentes áreas da medicina, incluindo pediatria, hepatologia e biotecnologia, para garantir que os novos biomarcadores se encaixem às necessidades específicas da população pediátrica.

METODOLOGIA

A metodologia de um artigo delinea os procedimentos empregados para conduzir a pesquisa, incluindo o tipo de estudo, a seleção da amostra, os métodos de coleta e análise de dados, considerações éticas e limitações do estudo. Sua descrição detalhada e transparente é essencial para garantir a replicabilidade e a confiabilidade dos resultados, além de proporcionar uma base sólida para a interpretação e a generalização dos achados.

Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo qualitativa e descritiva, com o objetivo de revisar e comparar os biomarcadores tradicionais e inovadores utilizados no diagnóstico precoce de doenças hepáticas pediátricas. O estudo foi realizado por meio da análise de artigos científicos, livros e outras publicações relevantes sobre o tema, com foco em suas aplicações clínicas, vantagens, limitações e inovações na área de hepatologia pediátrica.

Busca de Artigos

A busca de artigos foi realizada pelas principais bases de dados científicas internacionais e nacionais, com ênfase em periódicos de acesso aberto e plataformas que possibilitaram a pesquisa de artigos revisados por pares. As fontes de dados consultadas incluem PubMed, Scopus, ResearchGate, SciELO e Cochrane Library. Para otimizar a busca, as palavras-chave foram: "biomarcadores", "hepatologia pediátrica", "doenças hepáticas pediátricas", "diagnóstico precoce", "biomarcadores inovadores", "hepatite pediátrica", "fibrose hepática" e "microRNAs em hepatologia".

Seleção de Artigos

A seleção dos artigos foi feita a partir da análise de títulos e resumos, seguindo critérios de relevância e qualidade científica. Apenas os artigos que abordaram diretamente o uso de biomarcadores no diagnóstico precoce de doenças hepáticas pediátricas, com ênfase nas comparações entre biomarcadores tradicionais e inovadores, foram incluídos. Também foi

considerado o período de publicação, dando preferência a artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2025), para garantir que as informações sejam atuais. A seleção se restringiu a artigos em inglês, português ou espanhol.

Coleta de Dados

A coleta de dados se baseou nos seguintes pilares: objetivos do estudo, métodos utilizados, principais resultados encontrados, e conclusões. Essa coleta foi realizada de forma sistemática para garantir a consistência na análise dos artigos. Os dados extraídos foram organizados em uma tabela, a fim de facilitar a comparação entre os estudos analisados.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: artigos originais e revisões sistemáticas que discutiram biomarcadores utilizados no diagnóstico de doenças hepáticas pediátricas, com ênfase na comparação entre biomarcadores tradicionais e inovadores; publicações que abordaram especificamente a população pediátrica (de 0 a 18 anos); estudos publicados nos últimos 10 anos; e artigos em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos que não estavam diretamente relacionados ao uso de biomarcadores; estudos que não incluíam informações sobre a comparação entre biomarcadores tradicionais e inovadores; publicações que abordaram apenas a hepatologia em adultos ou outras doenças não hepáticas; e artigos que não tinham sido revisados por pares ou que não estejam em periódicos científicos de qualidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Insuficiência das Transaminases na Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) Pediátrica

Quando analisamos os dados de forma sistemática, fica claro que o jeito tradicional de diagnosticar problemas no fígado em crianças, baseado nas enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), está perdendo força na hepatologia pediátrica atual.

Essas enzimas ainda são usadas como primeira opção de triagem por serem baratas, mas sua eficiência é limitada, especialmente em fases críticas da MASLD.

Segundo Papageorgiou *et al.* (2020), o aumento da ALT acontece principalmente quando há uma ruptura massiva da membrana celular devido à necrose, tornando-a um sinal tardio. Em crianças, vemos o que chamamos de "paradoxo da ALT normal": muitas delas com esteato-hepatite (MASH) e até fibrose avançada têm níveis enzimáticos normais. Como reforçado por Bade *et al.* (2025), depender só das transaminases pode subestimar a gravidade da doença em até 30% dos casos, atrasando tratamentos que poderiam reverter o início da fibrose. Por isso, a falta de especificidade desses marcadores antigos não só falha em detectar o problema cedo, mas também em avaliar o risco (OZDOGAN; ARIKAN, 2023).

A Inovadora Citoceratina-18 (CK-18): Dinâmica Molecular da Morte Celular

A Citoceratina-18 (CK-18) traz uma melhoria significativa, pois ajuda a distinguir entre diferentes formas de morte das células do fígado. Como principal filamento intermediário dos hepatócitos, ela é cortada por caspases durante a apoptose, gerando o fragmento M30, enquanto a proteína inteira é liberada na necrose ou necroptose, detectada pelo epítipo M65.

Em um estudo com adolescentes que passaram por biópsia, Bade *et al.* (2025) mostraram que o CK-18 total (M65) teve uma área sob a curva ROC (AUROC) de 0,962 para identificar MASLD, superando a ALT (0,935) e até o fragmento de apoptose M30 (0,925). Isso é importante porque sugere que, na evolução da doença em crianças, a necrose e inflamação é tão relevante quanto a apoptose para o avanço geral da condição.

A ligação com o escore histológico de atividade (NAS - NAFLD Activity Score) também é forte. Estudos reunidos por Papageorgiou *et al.* (2020) indicam que o M30 tem 84% de sensibilidade para diferenciar esteatose simples de esteato-hepatite ativa. Essa distinção é crucial, já que a esteato-hepatite pode progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular na vida adulta. Usar o CK-18 permite uma avaliação da atividade da doença em tempo real, algo que uma biópsia tradicional, com seus erros de amostragem, nem sempre consegue (DAY *et al.*, 2016).

O Inovador microRNA-122 (miR-122): o Sinalizador de Estresse Molecular Incipiente

Ao contrário das proteínas estruturais, o miR-122 oferece uma visão antes de danos físicos irreversíveis. É o microRNA mais comum no fígado humano, representando cerca de 70% dos miRNAs hepáticos, e desempenha um papel chave no metabolismo de gorduras e na diferenciação celular (GÎLCĂBLANARIU *et al.*, 2023).

Em crianças pré-púberes obesas, Brandt *et al.* (2018) observaram que o miR-122 aumenta cedo em resposta ao acúmulo de gordura, com uma relação direta com os níveis de CK-18. Isso confirma o miR-122 como um marcador de "vazamento molecular" que antecede a necrose enzimática.

Um debate na literatura é o paradoxo de níveis teciduais reduzidos junto com aumento no sangue. Bade *et al.* (2025) notaram que adolescentes com doença mais grave têm menos miR-122 no tecido, o que prejudica o equilíbrio de gorduras e acelera a fibrose. Isso sugere que o miR-122 não é só um marcador, mas participa ativamente: sua perda no hepatócito acelera a doença, e sua presença no sangue sinaliza esse colapso iminente (JAYASEKERA; HARTMANN, 2023). Da mesma forma, o miR-122 alcançou AUROC de 0,944 em adolescentes, tornando-se uma ferramenta de triagem melhor que qualquer outro padrão no SUS hoje (GÎLCĂ-BLANARIU *et al.*, 2023).

Integração de Dados: a Superioridade dos Painéis Multimodais

A MASLD pediátrica é complexa, envolvendo gordura, inflamação e fibrose, então um único marcador não é suficiente.

Conforme Tabela 1, os resultados apontam para a necessidade de modelos matemáticos integrados. Como mostrou Bade *et al.* (2025), combinar CK-18, miR-122 e ALT deu a maior precisão diagnóstica, com AUROC de 0,963. Essa sinergia vem da complementaridade temporal: o miR-122 indica estresse; o CK-18 mede a morte celular; e a ALT reflete inflamação sistêmica. Juntos, ajudam o médico não só a identificar a doença, mas a entender em que estágio o paciente está permitindo um tratamento personalizado para crianças.

Tabela 1. Comparação de Marcadores em Diferentes Contextos Clínicos Pediátricos

Biomarcador	Sensibilidade	Especificidade	Principal Indicação	Referência
CK-18 (M30)	84%	88%	Diferenciação de MASH	Papageorgiou (2020)
CK-18 (M65)	Alta	Moderada	Carga total de injúria	Bade (2025)
miR-122	72% - 82%	67% - 96%	Deteção ultraprecoce	Gîlcă-Blanariu (2023)
ALT	Baixa	Moderada	Triagem básica (falha)	Zdanowicz (2021)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Desafios da Prática Clínica

Apesar dos bons resultados estatísticos (AUROCs acima de 0,90), implementar esses biomarcadores na prática enfrenta barreiras de padronização e ética. O maior obstáculo é a variabilidade natural do desenvolvimento infantil. O fígado de crianças passa por mudanças metabólicas intensas na puberdade. Como discutido por Papageorgiou *et al.* (2020), os valores de referência e limites ideais para CK-18 e miR-122 dependem do estágio de maturação sexual (Escala de Tanner). Sem curvas validadas para cada idade e fase puberal, interpretar os resultados de forma universal é difícil.

Além disso, medir microRNAs (por RT-qPCR) precisa de equipamentos avançados e protocolos rigorosos, aumentando custos e limitando acesso em sistemas públicos de países em desenvolvimento. Por outro lado, o CK-18, medido por ELISA, é mais viável tecnicamente, mas ainda precisa de validação ampla para substituir a biópsia em diretrizes globais (HEPATO 2021 – SBH).

Desafio da Padronização Laboratorial

Aplicar esses achados na clínica depende de questões técnicas de padronização. Medir miR-122 exige cuidado na fase préanalítica. Fatores como tempo de centrifugação, uso de plasma ou soro e escolha de genes de referência podem mudar os resultados da RT-qPCR (BADE *et al.*, 2025).

Da mesma forma, detectar CK-18 por ELISA depende da estabilidade dos epítomos M30 e M65 após descongelar amostras. Segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia (HEPATO 2021 – SBH), falta de kits harmonizados e laboratórios certificados dificulta comparações no Brasil. Para tornar esses estudos realidade, são necessários de protocolos universais que reduzam erros técnicos, garantindo que um valor como "207 IU/ L" de M30 signifique o mesmo em qualquer lugar.

Perspectivas Futuras

Embora a biópsia ainda seja o padrão-ouro, seus riscos (como sangramento, dor e necessidade de sedação em crianças) e limitações (erros de amostragem em doenças irregulares) a tornam cada vez menos atraente em pediatria. Biomarcadores como CK-18 e miR-122 apontam para um futuro totalmente não invasivo.

Pesquisas futuras devem criar escores de risco incluindo esses marcadores e fatores metabólicos como HOMA-IR e perfil lipídico, visando AUROC próximo a 0,99. Consolidar esses achados para diretrizes mundiais depende de estudos em diversas áreas médicas confirmando limites em diferentes etnias e contextos sociais (OZDOGAN; ARIKAN, 2023).

Implementação no Sistema Único de Saúde (SUS)

Por fim, analisando sua aplicabilidade no Brasil e relacionando com o aumento da obesidade infantil, a demanda por triagem de MASLD cresce. O protocolo do Ministério da Saúde para Hepatites Virais (2022) ainda prioriza imagens e transaminases.

Incluir biomarcadores moleculares poderia economizar ao reduzir biópsias e internações por cirrose não detectada. Mas o custo inicial de PCR e ELISA é alto. Jayasekera e Hartmann (2023) relatam que o benefício supera o custo quando usados como "filtros": só pacientes com painel elevado (miR-122 + CK-18 + ALT) seriam direcionados para exames caros como ressonância magnética (MRI-PDFF). Isso otimiza recursos públicos, focando tratamento intensivo nas crianças de maior risco.

Além disso, são discutidas as limitações do estudo e possíveis direções para pesquisas futuras. É fundamental que tanto os resultados quanto a discussão sejam fundamentados em evidências sólidas e que contribuam significativamente para o avanço do conhecimento sobre o tema abordado.

CONCLUSÃO

Portanto, quando analisados criticamente os dados disponíveis, fica evidente que o tratamento de doenças hepáticas em crianças, especialmente no espectro da Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), está passando por uma mudança

necessária e profunda. Por muito tempo, era restrito aos biomarcadores clássicos como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), que são acessíveis e baratos, mas limitados em relação a complexidade biológica da infância e adolescência.

Por outro lado, os biomarcadores inovadores mais promissores — a Citoceratina-18 (CK-18) e o microRNA-122 (miR-122) — estão se firmando como ferramentas muito mais precisas. O CK-18, por exemplo, consegue distinguir as diferentes vias de morte celular, como apoptose e necrose, oferecendo uma medida direta do dano estrutural e da atividade da doença. Com uma acurácia importante (AUROC superior a 0,96), ele rivaliza com o estadiamento histológico tradicional. Já o miR-122 se destaca como o sinalizador molecular mais precoce que temos, capaz de detectar o estresse nos hepatócitos antes mesmo de lesões irreversíveis se revelarem.

Diante disso, o futuro da hepatologia pediátrica depende da adoção de painéis com múltiplos biomarcadores. Combinar o miR-122 (para captar o estresse inicial), o CK-18 (para medir a morte celular) e parâmetros bioquímicos clássicos (como indicadores de inflamação) provou ser a estratégia mais sólida para estratificar riscos de forma não invasiva. Essa abordagem não só permite detectar a doença cedo, mas também acompanhar a resposta ao tratamento de maneira dinâmica, evitando biópsias hepáticas repetidas e dolorosas.

No entanto, apesar dos resultados positivos, a mudança definitiva para a prática clínica ainda enfrenta barreiras importantes. É fundamental que estudos em larga escala estabeleçam valores de referência específicos para cada fase do desenvolvimento puberal (segundo a Escala de Tanner), para que variações hormonais não confundam os diagnósticos. Além disso, no cenário da saúde pública brasileira, incorporar essas tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) exige uma análise cuidadosa de custo-benefício, considerando como elas podem reduzir gastos com complicações crônicas, como a cirrose infantil.

Em resumo, adotar o CK-18 e o miR-122 de forma sistêmica alinha a pediatria aos princípios da medicina de precisão. Ao antecipar diagnósticos e personalizar tratamentos, pode ser possível interromper a progressão da fibrose hepática ainda na infância, garantindo que essas crianças tenham uma vida adulta com menos morbidade metabólica. Portanto, o diagnóstico a partir de biomarcadores inovadores combinados aos tradicionais representam um passo promissor rumo a um cuidado mais inteligente e humano.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) pela concessão da bolsa de Iniciação Científica (PIBIC), que viabilizou a execução deste trabalho.

REFERÊNCIAS

BADE, J. *et al.* A comparison of novel serum markers of liver health in adolescents with biopsy-proven MASLD. **NIH Public Access**, Bethesda, v. 12, n. 4, p. 1–15, nov. 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12392135/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

BIOMARCADORES não invasivos para diagnóstico precoce e acompanhamento da lesão hepática. Disponível em: <https://cenie.eu/pt/biomarcadores-nao-invasivos-para-diagnosticoprecoce-e-acompanhamento-da-lesao-hepatica>. Acesso em: 13 fev. 2025.

BRANDT, A. *et al.* Circulating levels of miR-122 and nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal obese children. **International Journal of Obesity**, London, v. 31, n. 12, p. 1222–1230, 2018.

DAY, C. Normas de orientação clínica. **Journal of Hepatology**, v. 64, p. 1388–1402, 2016.

DAY, C. P. *et al.* Non-invasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Pediatric Research**, New York, v. 80, n. 3, p. 341–350, 2016.

FONSECA, E. C. da *et al.* Biomarcadores no diagnóstico de doenças. **Revista Foco**, v. 16, n. 12, p. e3813–e3813, 4 dez. 2023.

GÎLCĂ-BLANARIU, G. E. *et al.* Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolites**, v. 13, n. 11, p. 1115, 29 out. 2023.

GÎLCĂ-BLANARIU, G. E. *et al.* Role of circulating microRNAs in liver disease and HCC: focus on miR-122. **Genetics**, Basel, v. 15, n. 10, p. 1313, out. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/15/10/1313>. Acesso em: 6 nov. 2025.

JAYASEKERA, D.; HARTMANN, P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 15, n. 5, p. 609–640, 2023.

JAYASEKERA, R.; HARTMANN, P. MicroRNA landscape in hepatocellular carcinoma:

KANTOR, P. F. *et al.* Current applications and future needs for biomarkers in pediatric cardiomyopathy and heart failure. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 32, n. 1, p. 11–14, ago. 2011.

LANZIOTTI, V. S. *et al.* Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 4, 2016.

LIMA, R. E. de. **Fatores genéticos e epigenéticos associados ao surgimento do carcinoma**

hepatocelular (HCC). Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53390>. Acesso em: 13 fev. 2025.

MACHADO, A. P. *et al.* Clássicos e novos biomarcadores de sepse neonatal. **Saúde (Santa Maria)**, v. 43, n. 3, 29 dez. 2017.

metabolic re-wiring, predictive and diagnostic biomarkers. **PubMed Central**, v. 10, n. 2, p. 45–60, 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatites virais**. Brasília: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2022.

NETO, J. A. de O. *et al.* Biomarcadores bioquímicos e hematológicos no diagnóstico e prognóstico da sepse. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 2, p. 8001–8019, 20 fev. 2023.

OZDOGAN, E.; ARIKAN, C. Liver fibrosis in children: a comprehensive review of mechanisms, diagnosis, and therapy. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 66, n. 3, p. 110–124, 15 mar. 2023.

OZDOGAN, S.; ARIKAN, C. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, Shenzhen, v. 29, n. 21, p. 3215–3228, jun. 2023.

PAPAGEORGIOU, M. V. *et al.* Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. **PMC – NIH**, Bethesda, v. 14, n. 5, p. 102–118, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10251277/>. Acesso em: 6 nov. 2025.

PROGRAMA NACIONAL PARA AS HEPATITES VIRAIS. **Relatório 2022**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: https://www.lisboa.pt/fileadmin/atualidade/noticias/user_upload/Relatorio_Programa_Nacional_Hepatites_Virais_2022.pdf. Acesso em: 13 fev. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **HEPATO 2021: recomendações sobre doenças hepáticas em pediatria**. São Paulo: SBH, 2021.

SUMOS DO, R. **Boletim científico de pediatria**, n. 1. [S. l.: s. n.]. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/240730231434bcped_12_01.pdf. Acesso em: 13 fev. 2025.

VAIDYANATHAN, K. Urinary proteomics and metabolomics in the diagnosis of pediatric disorders. **Proteomics – Clinical Applications**, v. 9, n. 5–6, p. 482–489, 26 mar. 2015.

ZDANOWICZ, K. *et al.* Total keratin-18 (M65) as a potential, early, non-invasive biomarker of liver cell injury in adolescents with acute alcohol intoxication. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 10, n. 12, p. 2634, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8235074/>. Acesso em: 6 nov. 2025.