



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

Márcia Takey

**Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia  
no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes**

Rio de Janeiro

2017

Márcia Takey

**Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

T136	<p>Takey, Márcia. Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes / Márcia Takey – 2017. 98 f.</p> <p>Orientadora: Maria Cristina Caetano Kuschnir. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.</p> <p>1. Ultrassonografia - Teses. 2. Esteatose hepática – Diagnóstico – Teses. 3. Fígado - Imagem - Teses. 4. Obesidade na adolescência – Teses. 5. Gordura Abdominal. 6. Literatura de Revisão como Assunto. I. Kuschnir, Maria Cristina Caetano. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p> <p>CDU 616-073.75:616.36</p>
------	--

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Márcia Takey

**Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de junho de 2017.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Luciana Maria Borges da Matta Souza  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Eloisa Grossman  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Marisa da Silva Santos  
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro

2017

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu querido Ninho.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a acreditar nos meus sonhos e me deram apoio para buscá-los. Obrigada por terem me ensinado de que tudo é possível quando se tem fé e força de vontade.

Ao meu esposo, Marcio Oliveira Pinheiro pelo apoio, paciência e amor verdadeiro.

Ao meu sobrinho querido, Bernardo Kenro, por me ensinar o amor incondicional e me dar muitas alegrias todos os dias da minha vida.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir, que me ensinou a superar as adversidades e a conquistar este sonho. Obrigada pela amizade, carinho, paciência, dedicação, ensinamentos, orientação e disponibilidade para que este trabalho fosse possível de ser alcançado.

Aos amigos e revisores Dr. Henrique César Chaves d'Abreu e Dra. Roseanne Szumsztajn Beker, que gratuitamente se abdicaram de seus momentos de lazer e de convivência familiar para selecionar os artigos incluídos na minha dissertação.

Aos professores da PGCM, obrigada pelos ensinamentos, empenho e incentivo para meu aprimoramento profissional.

Aos funcionários da PGCM, em especial à Fernanda Rodrigues de Araújo e João Paulo Cavalcante, sempre dispostos a nos ajudar.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Eloisa Grossman, obrigada pela amizade, carinho, apoio, oportunidades e pelo exemplo inspirador de paixão pela docência.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Marisa da Silva Santos, por permitir que eu participasse das disciplinas “Revisão Sistemática e Metanálise” e “Busca e Gerenciamento de Referências” do Mestrado Profissional de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia. Obrigada pela oportunidade e por me proporcionar este aprendizado de grande crescimento profissional.

À equipe do Mestrado Profissional de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, em especial aos professores Bráulio dos Santos Jr., Andrea Libório Monteiro, Rosângela Caetano, José Uelers Braga, às bibliotecárias Cyntia Aguiar e Francijane Oliveira e à secretária Anne Mohamad. Seus ensinamentos e auxílio foram valiosos para a elaboração desta dissertação.

Aos membros da banca, por terem aceitado o convite.

Ao Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo, responsável pela revisão da dissertação.

Aos amigos Gorete Cruz, Kiyoshi Morita, Eliane Marreiro, Leila Maas, às novas amigas que conheci durante o Mestrado, Taís Santana, Ana Carolina Lima Cavaletti e Laisa Domingos, obrigada pela amizade, pelos momentos de alegria, ajuda e parceria.

Aos amigos de longa data: Fabricio Ferreira de Oliveira, Luciano Coelho dos Santos, Alexandra Peres, Lenilda Ferreira da Silva, Maximiliano Cordeiro, Margareth e João Tomas, Renata Zlot Seiner, George Uzêda Stivanello, Maria Teresa Lameirão Filpi, Tânia Pechim, Milene Alves Costa, Andrea Tenório Terra e Tiago Dourado, obrigada por fazerem parte da minha vida.

Ao Dr. Jonas Haddad Bittar e Dr. Marcelo Rosado Botelho, obrigada pela generosidade e por permitir que eu alcançasse meu objetivo final.

Aos meus queridos familiares, obrigada pelas palavras de otimismo, paciência de tolerar a minha ausência e que torceram para que esse dia chegasse.

Aos meus colegas de trabalho, à equipe multiprofissional do NESA, obrigada pelo apoio e pela ajuda.

Aos adolescentes, por tornar possível a realização deste estudo.

*Borders, I have never seen one. But I have heard they exist in the minds of some people.*

*Thor Heyerdahl*

## RESUMO

TAKEY, Márcia. *Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes*. 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Nas últimas décadas, com o crescente número de adolescentes com excesso de peso, observou-se um aumento na prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e das comorbidades decorrentes do excesso de gordura corporal nessa faixa etária. Conseqüentemente, estudos com exames de imagem envolvendo medidas da gordura abdominal e pesquisa de esteatose hepática (EH) foram desenvolvidos. A ultrassonografia (US) tem sido proposta como uma alternativa não invasiva à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) tanto para diagnóstico por imagem de EH como para medida da gordura abdominal. O objetivo deste trabalho foi identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a acurácia desta tecnologia no diagnóstico da EH e na medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em relação à TC e/ou à RM por meio de uma revisão sistemática. Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, SCOPUS, WEB of SCIENCE, LILACS e ADOLEC, sem restrição de idioma, no período de janeiro de 2000 a setembro de 2015. Foram selecionados estudos que incluíssem adolescentes obesos ou com sobrepeso, portadores de EH, submetidos a exames de US, TC e/ou RM para pesquisa de EH e/ou medida da gordura abdominal. Dois revisores independentes selecionaram os artigos, com as divergências resolvidas por consulta a um terceiro revisor. Não foram identificados estudos envolvendo a acurácia da US comparada à TC e/ou à RM para a medida da espessura da gordura abdominal nesta população. Foram incluídos três estudos de acurácia da US para detecção de EH em adolescentes comparada à RM, sendo que dois estudos também incluíram crianças. Esta revisão sistemática encontrou valores de sensibilidade entre 48% e 100%, especificidade entre 52% e 100%, valores preditivo positivo entre 59% e 100% e valores de razão de verossimilhança positiva da US hepática em crianças e adolescentes estatisticamente significativos. Entretanto, em dois estudos verificou-se que a maioria dos pacientes (67% e 72%, respectivamente) com esteatose leve observada na US foi determinada a não ter EH pela RM. Assim, esses estudos indicariam que a US hepática não tem acurácia necessária para classificar o grau da esteatose, sendo somente útil em casos de maior severidade da EH e que a RM seria considerada um método mais útil e objetivo do que a US para discriminar diferenças no conteúdo de gordura hepática e para monitoramento de pacientes jovens com EH, apesar de seu custo elevado e menor disponibilidade. Pesquisas adicionais sobre diagnóstico de EH e medidas de gordura abdominal envolvendo estudos de acurácia comparativa seriam necessárias para fornecer uma resposta para futuras recomendações nessa faixa etária.

Palavras-chave: Ultrassonografia. Fígado gorduroso. Gordura abdominal. Acurácia diagnóstica. Obesidade. Adolescente.

## ABSTRACT

TAKEY, Márcia. *Systematic review of diagnostic accuracy studies of ultrasonography in the diagnosis of hepatic steatosis and abdominal fat in adolescents*. 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

With the growing number of overweight adolescents, there was an increase in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Consequently, studies with imaging tests involving abdominal fat measurements and hepatic steatosis (HS) were developed and Ultrasonography (US) has been proposed as a non-invasive alternative to computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The aim of this study was to perform a systematic review of the literature to identify and synthesize the available evidence on the accuracy of US in the diagnosis of HS and the measurement of abdominal subcutaneous and visceral fat compared to CT and/or MRI. Search in literature was performed in MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, SCOPUS, WEB of SCIENCE, LILACS and ADOLEC databases, without restriction of language, for articles published between January 2000 and September 2015. We selected studies that included obese or overweight adolescents with HS, who underwent US, CT, and/or MRI exams for HS examination and/or abdominal fat measurement. Two independent reviewers selected the articles, with the differences resolved by consulting a third reviewer. No studies involving US accuracy compared to CT and/or MRI were found to measure abdominal fat thickness in this population. We included three US accuracy studies for the detection of HS in adolescents compared to MRI, and two studies also included children. This systematic review found values of sensitivity between 48% and 100%, specificity between 52% and 100%, positive predictive values of US hepatic in children and adolescents between 59 to 100% and statistically significant values of positive likelihood ratio. However, in two studies, the majority of patients (67% and 72%, respectively) with mild steatosis in the US were determined not to have HS by MRI. Thus, these studies would indicate that hepatic US does not have the accuracy needed to classify the degree of steatosis; it is only useful in cases of greater severity of HS and MRI would be considered a more useful and objective method than the US to discriminate differences in liver fat content and for monitoring of young patients with HS, despite its high cost and low availability. Further research on HS diagnosis and abdominal fat measurements involving comparative accuracy studies would be needed to provide a response for future recommendations in this age group.

Keywords: Ultrasonography. Fatty liver. Abdominal fat. Accuracy. Obesity. Adolescent.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Imagens de EH à microscopia óptica.....	24
Figura 2 –	Imagens de EHNA e cirrose hepática à microscopia óptica.....	25
Quadro 1 –	Características dos métodos de diagnóstico por imagem não invasivos em adultos com DHGNA.....	28
Figura 3 –	US demonstrando a medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral.....	30
Figura 4 –	Imagens demonstrando método para mensurar a gordura abdominal à TC.....	33
Figura 5 –	Imagens demonstrando método para mensurar a gordura abdominal à RM.....	36
Figura 6 –	Classificação ultrassonográfica da EH difusa.....	38
Figura 7 –	EH demonstrada à tomografia de abdome sem contraste.....	40
Figura 8 –	EH demonstrada à ressonância magnética de abdome.....	41
Quadro 2 –	Critérios de elegibilidade dos estudos.....	47
Figura 9 –	Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	53
Tabela 1 –	Características dos estudos incluídos.....	55
Figura 10 –	Avaliação da qualidade dos artigos (QUADAS).....	56
Tabela 2 –	Resultado dos parâmetros de acurácia da US em comparação à RM.....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADOLEC	Biblioteca Virtual em Saúde do Adolescente
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
EH	Esteatose hepática
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
ERICA	Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
FG	Fração de gordura
FN	Falso negativo
FNT $\alpha$	Fator de necrose tumoral - alfa
FP	Falso positivo
GAS	Gordura abdominal subcutânea
GAV	Gordura abdominal visceral intra-abdominal
$\gamma$ GT	Gamaglutamiltransferase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment insulin resistance</i>
HS	<i>Hepatic steatosis</i>
IL-6	Interleucina-6
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MHz	Megahertz
NAFLD	<i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
NHANES	<i>National Health And Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RV	Razão de verossimilhança
RVP	Razão de verossimilhança positiva
RVN	Razão de verossimilhança negativa
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral intra-abdominal
TC	Tomografia computadorizada
US	Ultrassonografia
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
$\geq$	Maior ou igual
+	Mais
$\leq$	Menor ou igual
>	Maior
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
<	Menor
cm	Centímetro
mm	Milímetro
UH	Unidades Hounsfield
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
T	Tesla
ms	Milissegundo

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
1.1	<b>Obesidade na adolescência</b> .....	17
1.2	<b>Tecido adiposo e seu papel na gordura abdominal</b> .....	19
1.3	<b>Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)</b> .....	22
1.4	<b>Métodos de imagem e gordura abdominal</b> .....	28
1.4.1	<u>Ultrassonografia (US)</u> .....	28
1.4.2	<u>Tomografia computadorizada (TC)</u> .....	31
1.4.3	<u>Ressonância magnética (RM)</u> .....	34
1.5	<b>Métodos de imagem e esteatose hepática (EH)</b> .....	36
1.5.1	<u>Ultrassonografia (US)</u> .....	36
1.5.2	<u>Tomografia computadorizada (TC)</u> .....	39
1.5.3	<u>Ressonância magnética (RM)</u> .....	40
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	43
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	44
3.1	<b>Geral</b> .....	44
3.2	<b>Específicos</b> .....	44
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	45
4.1	<b>Tipo de estudo</b> .....	45
4.2	<b>Questão de estudo</b> .....	45
4.3	<b>Busca na literatura e seleção dos artigos</b> .....	45
4.4	<b>Extração de dados</b> .....	47
4.5	<b>Síntese e análise dos resultados</b> .....	48
4.5.1	<u>Avaliação da qualidade</u> .....	48
4.5.2	<u>Avaliação do viés de publicação</u> .....	49
4.5.3	<u>Estimativas da acurácia do teste</u> .....	49
4.5.4	<u>Avaliação da heterogeneidade</u> .....	50
4.6	<b>Recomendação PRISMA</b> .....	51
4.7	<b>Apreciação do Comitê de Ética</b> .....	51
4.8	<b>Financiamento</b> .....	51

5	<b>RESULTADOS</b> .....	52
5.1	<b>Características dos estudos</b> .....	54
5.2	<b>Qualidade metodológica</b> .....	56
5.3	<b>Acurácia da ultrassonografia</b> .....	57
5.4	<b>Análise de sensibilidade</b> .....	57
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	58
	<b>CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES</b> .....	64
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
	<b>APÊNDICE A</b> - Protocolo da revisão sistemática.....	74
	<b>APÊNDICE B</b> - Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados.....	82
	<b>APÊNDICE C</b> - Formulário de extração de dados.....	83
	<b>APÊNDICE D</b> - Escala QUADAS (adaptada de WHITING et al., 2003).....	87
	<b>APÊNDICE E</b> – <i>Checklist</i> PRISMA (adaptado de MOHER, 2009; GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015) .....	88
	<b>APÊNDICE F</b> - Características dos estudos incluídos.....	90
	<b>APÊNDICE G</b> - Avaliação de qualidade dos estudos incluídos.....	93
	<b>ANEXO A</b> - Referências dos estudos incluídos.....	94
	<b>ANEXO B</b> - Referências dos estudos excluídos.....	95

## INTRODUÇÃO

A aplicação diagnóstica da ultrassonografia (US) baseia-se na detecção e demonstração da energia acústica refletida de interfaces no interior do corpo para gerar imagens em escala de cinza através do uso de frequências de 1 a 20 MHz (MERRIT, 2012).

Na década de 1940, os médicos Karl Theodore Dussik, Douglas Howry e John Julian Wild foram os pioneiros em utilizar a US para fins diagnósticos, mas somente a partir da década de 1980 houve um avanço no estudo dos órgãos abdominais e melhoria na qualidade da imagem com o surgimento dos transdutores convexos e de alta frequência (RACY; LEÃO FILHO; D'IPPOLITO, 2011a).

Apesar do risco teórico relacionado ao aquecimento dos tecidos e pelo efeito de cavitação gerado pela passagem da energia acústica, ainda não foram comprovados danos ao ser humano, sendo considerada segura como método de auxílio diagnóstico (RACY; LEÃO FILHO; D'IPPOLITO, 2011a).

Há muitas razões para que a US seja uma técnica de aquisição de imagens atraente em particular na faixa etária pediátrica. Uma das características mais importantes desse exame é a ausência de exposição à radiação ionizante, o que permite fornecer informações clínicas úteis sem efeitos biológicos ao paciente e ao operador. Outra vantagem é o tempo reduzido do exame que possibilita examinar pacientes que não conseguem cooperar, prender a respiração ou que estão chorando. Além disso, sua capacidade de realizar o exame em equipamentos portáteis permite seu uso à beira do leito; a ausência de uso de meio de contraste favorece sua utilização em pacientes que tenham contraindicações a contrastes iodados ou paramagnéticos (utilizados em exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética, respectivamente); seu baixo custo e acessibilidade permitem sua realização em situações em que são necessários múltiplos exames sequenciais ou na avaliação de grandes populações de pacientes, como por exemplo, em pesquisas clínicas (MIDDLETON; SIEGEL, 2003).

Nas últimas décadas, com o aumento da prevalência da obesidade infantil, foram desenvolvidos na faixa etária pediátrica, estudos com exames de imagem envolvendo gordura abdominal e as comorbidades decorrentes do excesso de gordura corporal, como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e sua apresentação inicial, a esteatose hepática (EH) (FISHBEIN et al., 2006; DAMASO et al., 2008).

Devido às consequências da progressão da DHGNA, que inclui um amplo espectro de anormalidades hepáticas desde EH simples até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) com

diferentes graus de inflamação e fibrose, torna-se necessário seu diagnóstico precoce (DELLA CORTE et al., 2012; VAJRO et al., 2012).

Apesar de não ser o exame de imagem padrão-ouro, a US tem sido proposta como uma alternativa não invasiva à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) tanto para diagnóstico por imagem de EH (NASCIMENTO et al., 2015) como para medida da gordura abdominal em adolescentes com excesso de peso (LEE et al., 2015; JUNG et al., 2016).

Mook-Kanamori et al. (2009) observaram se a TC poderia ser substituída pela US para determinar as medidas de gordura intra-abdominal e sugeriram para mensuração da gordura visceral que a US seja um método adequado para estudos epidemiológicos e clínicos em pediatria.

Cabe ressaltar que a US tem algumas desvantagens. A principal limitação da US está relacionada a sua acurácia sofrer maior influência do operador do que a TC e a RM. Outras limitações são: impossibilidade de estudar órgãos muito internos ou protegidos por ossos, possuir menor reprodutibilidade e menor eficácia em indivíduos com maior interposição gasosa de alças intestinais ou naqueles com maior espessura de parede abdominal, como em obesos (HERNAEZ et al., 2011).

A acurácia de uma tecnologia de uso diagnóstico é particularmente importante e determiná-la é fundamental na avaliação de exames médicos. A acurácia é baseada em estudos que comparam os resultados de um teste que está em avaliação (teste índice) com os resultados do melhor método para determinar a presença ou ausência da doença (padrão de referência). A medida de acurácia expressa a concordância entre os resultados do teste índice em relação ao padrão de referência (RUTJES et al., 2007).

Os estudos de acurácia envolvendo exames de imagem sobre DHGNA e medidas de gordura abdominal com grandes amostras de crianças e adolescentes são escassos. Uma busca na literatura científica não permitiu identificar a presença de revisões sistemáticas sobre a acurácia da ultrassonografia no diagnóstico da EH e medida da espessura da gordura abdominal em adolescentes. Sendo assim, o presente projeto de dissertação tem como objetivo geral identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a acurácia da ultrassonografia no diagnóstico da EH e medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em relação à TC e/ou à RM. Além disso, pretende-se analisar a qualidade dos estudos identificados. Esse conjunto de informações poderá subsidiar eventuais decisões sobre o manuseio clínico-terapêutico de pacientes adolescentes com excesso de peso.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Obesidade na adolescência

A adolescência é o período da vida entre a infância e a fase adulta compreendida entre 10 e 19 anos de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1986).

A adolescência é uma fase fundamental da vida, com importante desenvolvimento físico, mental, emocional, sexual e social, sendo considerada uma época de oportunidades para construção de bases para uma vida saudável na idade adulta (WHO, 1986; ANTHONY, 2011).

Em 2010, existiam no mundo cerca de 1,2 bilhões de indivíduos adolescentes representando 18% da população global. Nesse período, em números absolutos, a Índia era o país com maior número de adolescentes (cerca de 243 milhões), seguido pela China (cerca de 200 milhões) (UNICEF, 2012). No Brasil, de acordo com dados do Censo demográfico 2010, existiam 34.157.631 adolescentes, correspondendo a aproximadamente 17,6% do total da população brasileira (IBGE, 2011).

Na adolescência, um estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados são comportamentos que contribuem para a maioria dos casos de obesidade nessa faixa etária e tem um impacto a longo prazo sobre a saúde por toda a vida (PITREZ FILHO et al., 2012; KELLY et al., 2013). Globalmente, estima-se que 170 milhões de indivíduos com menos de 18 anos tenham excesso de peso (WHO, 2012).

Durante a puberdade, os meninos desenvolvem mais depósitos de gordura no abdome (forma andróide), ao passo que as meninas tendem a acumular mais gordura corporal total e depositam mais gordura nos quadris e membros (forma ginóide). A obesidade aumenta a distribuição de gordura andróide em ambos os sexos, diminuindo assim as diferenças de sexo na forma do corpo (STAIANO; KATZMARZYK, 2012).

A obesidade é uma doença crônica, de caráter inflamatório e etiologia multifatorial, resultante de influências ambientais e predisposição genética, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo. De acordo com as curvas de índice de massa corporal (IMC) da OMS, classifica-se como sobrepeso, um índice situado entre escore  $Z \geq +1$  e  $\leq +2$  e obesidade, quando o IMC situa-se no escore  $Z > +2$ . Para o *International Obesity Task Force* (IOTF) e para o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), classifica-se

o indivíduo na condição de sobrepeso para um índice situado na curva de percentil de IMC entre os valores de 85% a 95% para faixa etária e obesidade para um índice correspondendo ao valor acima de 95% (COLE et al., 2000; GODOY-MATOS et al., 2009; STYNE et al., 2017).

A obesidade é prevalente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento e acomete tanto crianças e adolescentes bem como adultos (PITREZ FILHO et al., 2012).

Em estudo realizado pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), no período de 2011-2014, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes americanas com idades entre 2 e 19 anos foi de 17% e a prevalência de obesidade severa foi de 5,8% (OGDEN et al., 2016).

No Brasil, segundo dados do Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), o primeiro estudo brasileiro com representatividade nacional e regional a estimar prevalência de hipertensão arterial em adolescentes, realizado em 73.399 estudantes do ensino médio de escolas públicas e privadas de cidades com mais de 100.000 habitantes de todas as cinco macrorregiões brasileiras, com idade entre 12 e 17 anos, mostrou que 24% desses adolescentes estão com pressão arterial elevada (pré-hipertensão ou hipertensão) e 25% estão com excesso de peso. A prevalência de obesidade foi de 8,4%, sendo menor na região Norte e maior na região Sul e de sobrepeso foi de 17,1%. Além disso, a fração da prevalência de hipertensão arterial atribuível à obesidade revelou que cerca de 1/5 dos hipertensos poderiam não ser hipertensos se não fossem obesos (BLOCH et al., 2016).

O excesso de gordura corporal, especialmente a gordura abdominal, está diretamente relacionado a mudanças no perfil lipídico, ao aumento da pressão arterial, à hiperinsulinemia e às anormalidades nos níveis séricos de glicose (KUSCHNIR et al., 2016). Esse conjunto de fatores de risco contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* tipo 2 e integram a síndrome metabólica (ZIMMET et al., 2007; DAMIANI et al., 2011; SPOLIDORO et al., 2013) que pode estar presente em 30% ou mais de adolescentes obesos (CALI; CAPRIO, 2009).

Ao longo das últimas décadas, com o crescente número de adolescentes com excesso de peso, observou-se um aumento na prevalência da DHGNA nessa faixa etária e, atualmente, ela é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em adolescentes nos países ocidentais. Trata-se de um problema de saúde crescente e que, quando subdiagnosticada, pode resultar em lesão hepática significativa com sérias consequências na vida adulta. Isso demonstra a necessidade urgente de normas que possam ser utilizadas para o diagnóstico de DHGNA em adolescentes (BERARDIS; SOKAL, 2014).

## 1.2 Tecido adiposo e seu papel na gordura abdominal

O tecido adiposo é constituído por tecido conjuntivo frouxo e adipócitos, células especializadas que apresentam núcleo esférico ligeiramente excêntrico, citoplasma abundante contendo gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos e numerosas mitocôndrias que utilizam a energia liberada pela oxidação de metabólitos (principalmente ácidos graxos) para gerar calor e desempenhar um papel ativo na homeostase energética. Os adipócitos são os principais depósitos de armazenamento de energia em forma de gotículas de triglicédeos. O tecido adiposo contém 80% de gordura e o restante é composto por água, proteínas e minerais (OVALLE; NAHIRNEY, 2014).

Nos mamíferos existem dois tipos de tecido adiposo: o branco e o marrom. O tecido marrom, especializado na produção de calor (termogênese), está presente em fetos e recém-nascidos e é praticamente ausente em adultos. O tecido adiposo branco constitui depósitos em diversas regiões do organismo, envolvendo ou mesmo se infiltrando em órgãos e estruturas internas, oferecendo proteção mecânica contra choques e traumatismos externos e permitindo um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares sem comprometer a integridade e funcionalidade dos mesmos. Devido a sua presença na derme e no tecido subcutâneo, o tecido adiposo branco possui um papel importante na manutenção da temperatura corporal por ser um excelente isolante térmico (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Outra função do tecido adiposo branco é atuar como órgão secretor, enviando e recebendo sinais para modular o gasto de energia, o apetite, a sensibilidade insulínica, os processos inflamatórios, imunológicos e as funções endócrinas e reprodutivas. Esse tecido também participa de atividades lipogênicas e lipolíticas. A lipogênese envolve os processos de biossíntese, incorporação e armazenamento de triglicédeos na gotícula de gordura intracitoplasmática; ao passo que, as atividades lipolíticas participam de ações que resultam na hidrólise dos triglicédeos armazenados e na liberação de ácidos graxos e glicerol. Níveis elevados de ácidos graxos livres induzem à resistência insulínica e promovem disfunção endotelial (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; IBRAHIM, 2010).

A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos sistemas neurais e hormonais e depende das necessidades energéticas do indivíduo. O aumento de insulina, glicose e lipídios durante as refeições estimula a formação e armazenamento de triglicédeos no tecido adiposo branco e no fígado. E, à medida que os

adipócitos crescem, tornam-se disfuncionais, insulinoresistentes, hiperlipolíticos e resistentes ao efeito antilipolítico da insulina (AHIMA, 2006).

Na região abdominal, o tecido adiposo branco pode ser classificado em tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV). O compartimento abdominal subcutâneo inclui o tecido adiposo localizado abaixo da pele, fora dos limites do compartimento visceral. O compartimento visceral intra-abdominal é delimitado pela margem interna das paredes do músculo abdominal e inclui o tecido adiposo formado pela gordura mesentérica, omental e retroperitoneal (SHEN et al., 2003; IBRAHIM, 2010).

Existem diferenças celulares, moleculares, fisiológicas, clínicas e prognósticas entre o TAS e o TAV presentes na cavidade abdominal. Comparado com o TAS, o TAV é mais celular, vascularizado, innervado, contém uma maior percentagem de grandes adipócitos, maior número de células inflamatórias e imunes, possui mais receptores de glicocorticóides e androgênios e seus adipócitos são mais metabolicamente ativos, mais sensíveis à lipólise e mais resistentes à insulina. O TAV tem maior capacidade de gerar ácidos graxos livres e absorver a glicose e é mais sensível à estimulação adrenérgica, enquanto que o TAS é mais ávido na absorção de ácidos graxos livres circulantes e triglicérides, evitando sua deposição em tecido não adiposo (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; QURESHI; ABRAMS, 2007).

O acúmulo de gordura no TAS representa um “tampão” fisiológico normal para a ingestão excessiva de energia (dieta hipercalórica) com gasto energético limitado (inatividade física). Quando a capacidade de armazenamento no TAS é excedida ou sua habilidade de gerar mais adipócitos está prejudicada, a gordura acumular-se-á em áreas fora do TAS como em depósitos ectópicos de gordura e na gordura visceral. Assim, na região abdominal, a gordura pode estar presente em dois depósitos principais: na gordura abdominal subcutânea (GAS) e na gordura abdominal visceral intra-abdominal (GAV) (IBRAHIM, 2010).

O excesso de tecido adiposo é responsável por um estado pró-inflamatório. Os adipócitos são capazes de sintetizar proteínas, como a proteína quimiotática de monócitos-1, que promove a atração e infiltração de macrófagos produtores de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). Essas citocinas inflamatórias aumentam a inflamação vascular, diminuem a sensibilidade à insulina no tecido adiposo e inibem a expressão e secreção de adiponectina, uma proteína específica dos adipócitos com possíveis efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos (LIHN; PEDERSEN; RICHELSEN, 2005).

A adiponectina por possuir efeitos antilipogênicos pode proteger tecidos não adiposos como o fígado, contra o acúmulo de lipídios. Condições mais associadas ao desenvolvimento

de DHGNA, como obesidade, resistência à insulina, *diabetes mellitus* tipo 2 e dislipidemia apresentam níveis reduzidos de adiponectina (KURSAWE et al., 2010).

Outra importante citocina secretada pelo adipócitos é a leptina. Esta citocina está envolvida na angiogênese e na hematopoiese; sinaliza o estado das reservas de energia e sua secreção pode reduzir o apetite e aumentar o gasto energético. Na obesidade, como os níveis de leptina encontram-se elevados, ela tem sido considerada um marcador sensível para prever risco cardiovascular e síndrome metabólica (IBRAHIM, 2010).

Devido à sua posição anatômica, o sangue venoso proveniente da gordura visceral é drenado diretamente para o fígado através da veia porta, ao contrário da gordura subcutânea cuja drenagem ocorre através de veias sistêmicas. Conseqüentemente, a drenagem portal da gordura visceral fornece acesso hepático direto aos ácidos graxos livres e citocinas secretadas por adipócitos viscerais. O excesso de exposição hepática aos ácidos graxos aumenta a gliconeogênese hepática, causando hiperglicemia e hipertrigliceridemia e inibe a depuração hepática da insulina, levando a hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina. Essa gordura mesentérica drenada pelo sistema portal, tem sido relacionado como importante fator de risco para a DHGNA e associação com aterosclerose, inflamação e resistência insulínica (IBRAHIM, 2010).

Os riscos metabólicos parecem estar mais estreitamente associados ao acúmulo de gordura no TAV do que no TAS. Assim, torna-se necessário fazer uso de um método capaz de medir o tecido adiposo abdominal com confiabilidade (SIEGEL et al., 2007).

Até o momento não há muitos estudos abordando métodos para o diagnóstico rápido e preciso da gordura abdominal na faixa pediátrica. Índices antropométricos como o IMC, circunferência da cintura, relação cintura/quadril ou diâmetro sagital abdominal foram investigados para quantificar o acúmulo de gordura visceral. No entanto, estes índices não são métodos diretos para quantificar a gordura abdominal ou de discriminação entre gordura visceral e subcutânea (GORAN; KASKOUN; SHUMAN, 1995; SAKUNO et al., 2014).

Os exames de imagem são os métodos de eleição para avaliar e quantificar a GAS e GAV. Dentre os exames de imagem, a TC é considerada o método padrão-ouro de imagem, com maior acurácia e reprodutibilidade na medição de gordura abdominal, mas o alto custo, baixa disponibilidade e a exposição a radiação ionizante, desaconselhável no caso de medições repetidas em crianças e adolescentes, dificulta o amplo uso em estudos clínicos. A RM também é considerada um ótimo exame para avaliação da gordura abdominal, mas apesar da ausência de radiação ionizante, também tem custo elevado, é um exame demorado e que muitas vezes exige sedação. Como método alternativo, a US é um método conveniente, não

invasivo, confiável e econômico de quantificar a GAS e a GAV, o que a torna o exame ideal para sua avaliação na população pediátrica (DAMASO et al., 2008; SAKUNO et al., 2014)

Alguns estudos demonstraram uma correlação altamente significativa entre a GAV determinada pela TC e por US (ANDRADE et al., 2014). Entretanto, em outros estudos, a concordância exata entre US e TC foi limitada, o que indica que a US deve ser usada com cuidado para obter medidas exatas de distribuição de gordura abdominal em crianças e adolescentes (MOOK-KANAMORI et al., 2009).

### 1.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A DHGNA é um grupo de condições que possuem em comum a presença de EH na ausência de história de ingestão de álcool ou com ingestão de quantidades menores que 20 gramas de etanol por semana. Engloba um espectro de entidades clínico-patológicas que inclui a esteatose hepática (EH) simples, a esteatose acompanhada por inflamação mínima e inespecífica e a EHNA (CRAWNFORD; LIU, 2010).

Atualmente, a DHGNA é a principal causa de lesão hepática, capaz de evoluir para cirrose, carcinoma hepatocelular, insuficiência hepática e indicação cada vez mais comum de transplante hepático (ODDY et al., 2013).

As primeiras descrições de lesões hepáticas compatíveis com EHNA, à luz da microscopia, foram observadas pelo médico Samuel Zelman em 1952 (ZELMAN, 1952). Posteriormente, em 1980, Ludwig et al. criaram o termo "NASH" (sigla do termo em inglês *nonalcoholic steatohepatitis*) ao analisar amostras de biópsias hepáticas de 20 pacientes obesas sem história de ingestão significativa de bebidas alcoólicas para descrever os achados histopatológicos semelhantes à doença hepática alcoólica (LUDWIG et al., 1980; LUDWIG; MCGILL; LINDOR, 1997). Três anos mais tarde, os primeiros casos de EHNA em crianças foram relatados (MORAN et al., 1983; BERARDIS; SOKAL, 2014).

Os conhecimentos sobre epidemiologia, fenótipo e fatores de risco metabólico da DHGNA na adolescência são limitados. Estudos em adolescentes obesos na Europa, América do Norte e Ásia indicam que a prevalência da DHGNA está entre 10% e 77% (BARSHOP et al., 2009). Em uma revisão sistemática realizada a partir de estudos da população geral com base em obesidade infantil, a prevalência de DHGNA variou de 7,6% a 34,2% (ANDERSON et al., 2015).

Alguns estudos apontam que os meninos possuem maiores riscos para apresentar DHGNA quando comparados às meninas, com prevalência na razão 2:1. Dentre as possíveis explicações para maiores taxas de gordura hepática em indivíduos do sexo masculino, destaca-se a influência dos hormônios sexuais e a maior propensão desse grupo de acumular o excesso de gordura corporal no compartimento intra-abdominal (SCHWIMMER et al., 2005; DENZER et al., 2009; BERARDIS; SOKAL, 2014).

Estudos recentes desenvolvidos por Fishbein et al. (2006) demonstraram que a adiposidade visceral é um fator de risco para DHGNA. Portanto, a DHGNA deve ser suspeitada em adolescentes com sobrepeso ou obesidade; com aumento da circunferência da cintura e, especialmente, se existe uma história familiar de DHGNA e, os primeiros passos para o diagnóstico da DHGNA devem ser a realização de testes de função hepática e US abdominal (VAJRO et al., 2012).

Apesar da prevalência de DHGNA pediátrica, a condição é amplamente subdiagnosticada. Uma vez que a maioria é assintomática, o diagnóstico muitas vezes depende da detecção de hepatomegalia ao exame físico ou no achado de aminotransferases aumentadas após o rastreio (BARSHOP et al., 2009). Sintomas inespecíficos como fadiga, mal-estar ou dor abdominal vaga podem estar presentes em 42 a 59% dos casos (SCHWIMMER et al., 2006).

Ao exame físico, a hepatomegalia pode estar presente em até 50% dos casos. *Acanthosis nigricans*, uma hiperpigmentação hipertrófica da pele observada em dobras cutâneas e pescoço, considerada um marcador clínico de hiperinsulinemia, também pode ser observada (SCHWIMMER et al., 2003).

Numa revisão sistemática conduzida por Anderson et al. (2015), os estudos mostraram que os biomarcadores séricos mais utilizados para avaliar a prevalência da DHGNA em ambientes de pesquisa e para identificar pacientes que podem se beneficiar de uma investigação mais aprofundada em ambientes clínicos são alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Neste estudo, não identificaram nenhum consenso sobre os limiares de enzimas hepáticas que devem ser usados para indicar DHGNA ou se os limiares devem ser específicos para sexo, idade e/ou etnia. Foi relatado que ambas as enzimas hepáticas se correlacionam com o grau de infiltração de gordura no fígado e inflamação, embora o mesmo não se possa dizer de forma consistente na fibrose. Entretanto, testes de função hepática normais não excluem qualquer grau de lesão hepática relacionada com a EHNA. As estimativas de sensibilidade (64-81%) e especificidade (41-89%) destes

indicadores séricos para identificar DHGNA permanecem baixas em comparação com a biópsia hepática e exames de imagem.

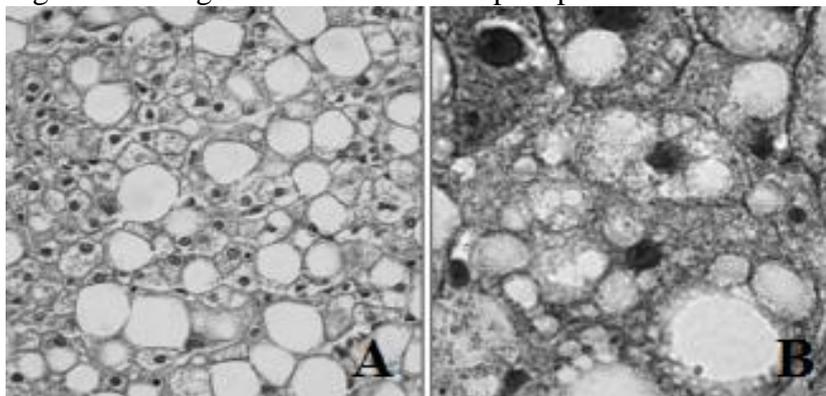
Dados disponíveis sugerem que a esteatose hepática afeta 9,6% dos adolescentes. Entretanto, a prevalência de EH em adolescentes é incerta e difícil de avaliar com precisão devido à falta de testes de diagnóstico simples não invasivos em grandes populações de adolescentes (SCHWIMMER et al., 2006; PAPANDREOU; ROUSSO; MAVROMICHALIS, 2007; DE CARVALHO PADILHA et al., 2010).

O termo esteatose refere-se ao acúmulo anormal de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas. Não exclusivamente, mas com grande frequência, a esteatose é observada no fígado devido ao seu envolvimento no metabolismo lipídico, sendo também denominado fígado gorduroso. As principais causas de EH são desnutrição, *diabetes mellitus*, obesidade e abuso de álcool (DA SILVA; ESCANHOELA, 2012).

A EH simples é definida quando mais de 5% dos hepatócitos apresentam infiltração gordurosa micro ou macrovesicular (CRAWNFORD; LIU, 2010).

No depósito de lipídios macrovesicular, há distensão do hepatócito por um único e volumoso vacúolo que causa o deslocamento nuclear. Ao passo que na infiltração gordurosa microvesicular, observam-se numerosos e menos volumosos vacúolos citoplasmáticos, mantendo-se a localização central do núcleo. A Figura 1 ilustra os depósitos de lipídios citados (DA SILVA; ESCANHOELA, 2012).

Figura 1 – Imagens de EH à microscopia óptica



Legenda: A – infiltração gordurosa macrovesicular; B – infiltração gordurosa microvesicular

Fonte: adaptado de DA SILVA; ESCANHOELA, 2012.

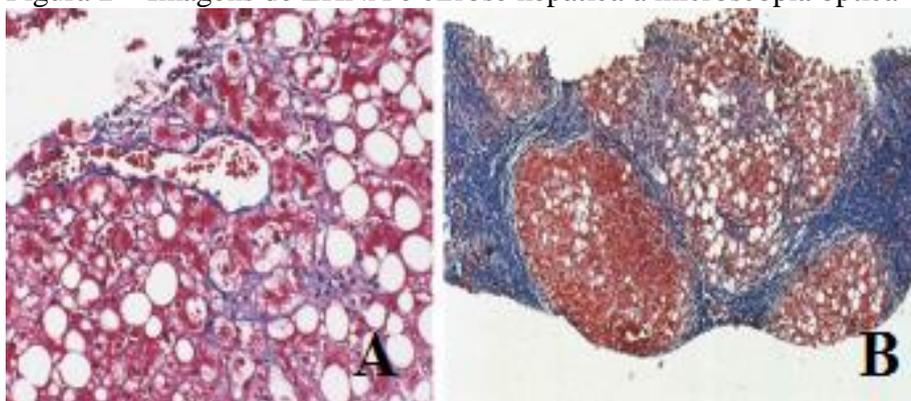
Existem outras diferenças entre os tipos de infiltração gordurosa hepática. A esteatose microvesicular decorre da alteração na  $\beta$ -oxidação mitocondrial, geralmente de forma aguda,

que conduz ao acúmulo de ácidos graxos na forma de triglicérides e formação de pequenas gotículas no citosol dos hepatócitos. Independentemente da etiologia, a esteatose microvesicular tem mau prognóstico com morte causada por insuficiência hepática (DAY; JAMES, 1998). Já a esteatose macrovesicular é tipicamente associada a distúrbio de longa duração do metabolismo hepático de lipídios e ao desenvolvimento de necroinflamação (esteato-hepatite), fibrose e cirrose. A esteatose, em graus variados pode ser difusa, dentro do lóbulo hepático ou predominar na zona 3 acinar ao redor das veias hepáticas terminais (ZAFRANI, 2004).

A EHNA é definida pela associação de esteatose com degeneração hidrópica (balonização) e presença de linfócitos e neutrófilos em torno de hepatócitos alterados ou necróticos (necroinflamação). A presença de corpúsculos de Mallory, agregados intracitoplasmáticos de filamentos intermediários de citoqueratina, não é necessária para o diagnóstico da esteato-hepatite, mas pode estar presente (REID, 2001; ZAFRANI, 2004).

Ainda na EHNA, é possível encontrar associação de fibrose portal e periportal levando à formação de pontes fibrosas entre os tratos portais adjacentes ou entre as veias hepáticas terminais e áreas portais (Figura 2A). A presença e a extensão da fibrose são importantes para determinação do prognóstico. Quando acontece a formação de nódulos de hepatócitos completos circundados por fibrose, a cirrose hepática está instalada (Figura 2B) (ABDELMALEK; DIEHL, 2007; DA SILVA; ESCANHOELA, 2012).

Figura 2 – Imagens de EHNA e cirrose hepática à microscopia óptica



Legenda: A – Esteato-hepatite; B – Cirrose hepática.

Fonte: adaptado de ABDELMALEK; DIEHL, 2007.

Acredita-se que a EH simples apresenta um curso geralmente benigno. O mesmo não se pode dizer a respeito da EHNA, uma vez que a doença pode se tornar progressiva e evoluir

para cirrose, hipertensão portal, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular em 10-20% dos casos (ONG; YOUNOSSI, 2007; YEH; BRUNT, 2007).

Em se tratando da patogênese da DHGNA, a hipótese mais aceita atualmente é a dos “dois golpes” ou “dois eventos”, postulada por Day e James. De acordo com essa hipótese, a esteatose representa o “primeiro golpe”, que aumenta a vulnerabilidade do fígado para diferentes “segundos golpes” como estresses oxidativos e citocinas pró-inflamatórias que resultam na produção de espécies reativas de oxigênio, tais como radicais hidroxil e ânions superóxido. Tais substâncias reagem com o excesso de lipídios e formam peróxidos que, por sua vez, levam à inflamação, à fibrose e à morte celular, características da EHNA (DAY; JAMES, 1998).

Na obesidade, o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos ocorre quando há mudança no metabolismo de ácidos graxos para favorecer a lipogênese em vez da lipólise. Isto pode ocorrer quando a quantidade de ácidos graxos fornecido para o fígado a partir do intestino ou do tecido adiposo excede a quantidade necessária para oxidação mitocondrial, síntese de fosfolipídios e síntese de ésteres de colesterol (REID, 2001). Acredita-se que a resistência insulínica desempenhe também um papel predominante na patogênese da DHGNA. Os ácidos graxos livres induzem à resistência insulínica (DAMASO et al., 2008; IBRAHIM, 2010).

A gravidade da EH é um dos indicativos mais fortes do desenvolvimento de EHNA e a adiposidade central está associada a esse aumento de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo que podem igualmente danificar diretamente a função hepática ou atuar indiretamente, perpetuando a resposta inflamatória (ABDELMALEK; DIEHL, 2007).

A classificação da EH em focal, segmentar, difusa e periportal podem ser obtidas com métodos de imagem como a US, TC e RM (D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014). Mas, somente a biópsia hepática é considerada o padrão de referência (padrão-ouro) para o diagnóstico da EH, pois é o único exame capaz de distinguir de forma confiável a EH simples e a EHNA, revelando informações importantes sobre o grau de lesão hepática, as mudanças na arquitetura do fígado, a gravidade da atividade inflamatória e a presença de fibrose (VAJRO et al., 2012).

Brunt et al. (1999) propuseram a graduação semiquantitativa da esteatose macrovesicular. Ela é classificada como discreta quando compromete até 33% dos hepatócitos, moderada quando compromete > 33 a 66% e acentuada quando compromete mais de 66% dos hepatócitos.

Dentre as indicações para biópsia hepática em pacientes pediátricos, destacam-se: história familiar de DHGNA grave, presença de hepatoesplenomegalia, aumento persistente de transaminases, resultados inconclusivos de testes bioquímicos para doença de Wilson,

associação com outras doenças hepáticas como a hepatite viral crônica e deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina, processo expansivo hipotalâmico (associação com progressão rápida da DHGNA), doença hepática avançada (seja pela suspeita clínica ou antes do tratamento farmacológico/cirúrgico), para excluir doença tratável e como parte de um estruturado protocolo de intervenção ou pesquisa clínica (ROBERTS, 2007; VAJRO et al., 2012).

Além da necessidade de internação e por ser um método invasivo, de alto custo, com complicações e risco de vida, a biópsia hepática não é realizada com frequência em adolescentes. Sendo assim, outros exames substitutos são utilizados para estimar o grau de esteatose e prever o risco de progressão para a doença hepática em fase terminal (VAJRO et al., 2012).

O diagnóstico diferencial da DHGNA inclui outras causas de hepatite crônica, como hepatite B, hepatite C, deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina, hepatite autoimune, doença de Wilson, toxicidade medicamentosa (valproato, tetraciclina, metotrexato, amiodorona ou prednisona) e nutrição parenteral total. A ingestão de álcool é excluída com base na história relatada (SCHWIMMER et al., 2003).

Ainda não foram estabelecidos pontos de corte do tecido adiposo visceral para indicar fator de risco para desenvolver a DHGNA na faixa etária pediátrica. Caranti et al. (2010) estudaram 151 adolescentes brasileiros e 87 adolescentes italianos, todos obesos e sedentários, através de exames bioquímicos (glicose, insulina, HOMA-IR, VLDL, transaminases hepáticas) e US abdominal e demonstraram que o valor ideal de corte da GAV para o risco de EH foi de 3,78 cm para os adolescentes obesos brasileiros e 2,83 cm para os adolescentes italianos obesos. A sensibilidade foi alta para ambas as populações (brasileiros 86% e italianos 92%) e a especificidade foi mais elevada nas meninas (brasileiras 84% e italianas 89%) do que nos meninos (brasileiros 58% e italianos 20%).

Investigações sobre a adiposidade visceral em crianças e adolescentes com DHGNA são escassas bem como encontrar na literatura valores de quartis de tecido adiposo visceral de acordo com o grau da EH em adolescentes (ANDRADE et al., 2014).

Estudos sugerem que o tratamento multidisciplinar, com intervenção nutricional e atividade física são medidas eficazes para reduzir a adiposidade visceral e que contribuem para reduzir a prevalência de DHGNA em adolescentes obesos (DÂMASO et al., 2006; DE CARVALHO PADILHA et al., 2010)

A comparação entre a US, TC e RM no diagnóstico da EH em adultos é mostrada no Quadro 1 (VAJRO et al., 2012). Diante das desvantagens e riscos em se realizar a biópsia

hepática como rotina para o diagnóstico da EH, questionamentos e pesquisas em adolescentes a respeito da acurácia da US em relação à TC e à RM na avaliação da EH são necessários.

Quadro 1 – Características dos métodos de diagnóstico por imagem não invasivos em adultos com DHGNA

	US	TC	RM
Avaliação	qualitativa	qualitativa e quantitativa	qualitativa e quantitativa
Custo	baixo	médio	alto
Método	comparação visual	atenuação do fígado, razão de atenuação fígado-baço	gradiente echo T1 em oposição de fase
Acurácia	sensibilidade: 60-96% especificidade: 84-100%	sensibilidade: 82% especificidade: 100%	sensibilidade: 100% especificidade: 90,4% VPP: 50% Acurácia global: 91,2%
Limitações	operador dependente	radiação ionizante	tempo prolongado requer experiência do operador maior necessidade de sedação claustrofóbicos
Tempo do exame	variável, 5-20 minutos, operador-dependente	< 5 minutos	10-15 minutos
Disponibilidade	maioria dos hospitais	maioria dos hospitais	software não disponível em todas as unidades hospitalares

Legenda: US - ultrassonografia; TC - tomografia computadorizada; RM - ressonância magnética;  
VPP- valor preditivo positivo.

Fonte: adaptada de VAJRO, 2012.

## 1.4 Métodos de imagem e gordura abdominal

### 1.4.1 Ultrassonografia (US)

O som é resultado da energia mecânica passando pela matéria em forma de uma onda, com compressão e rarefação alternadas do meio de condução. Os pulsos sonoros usados na

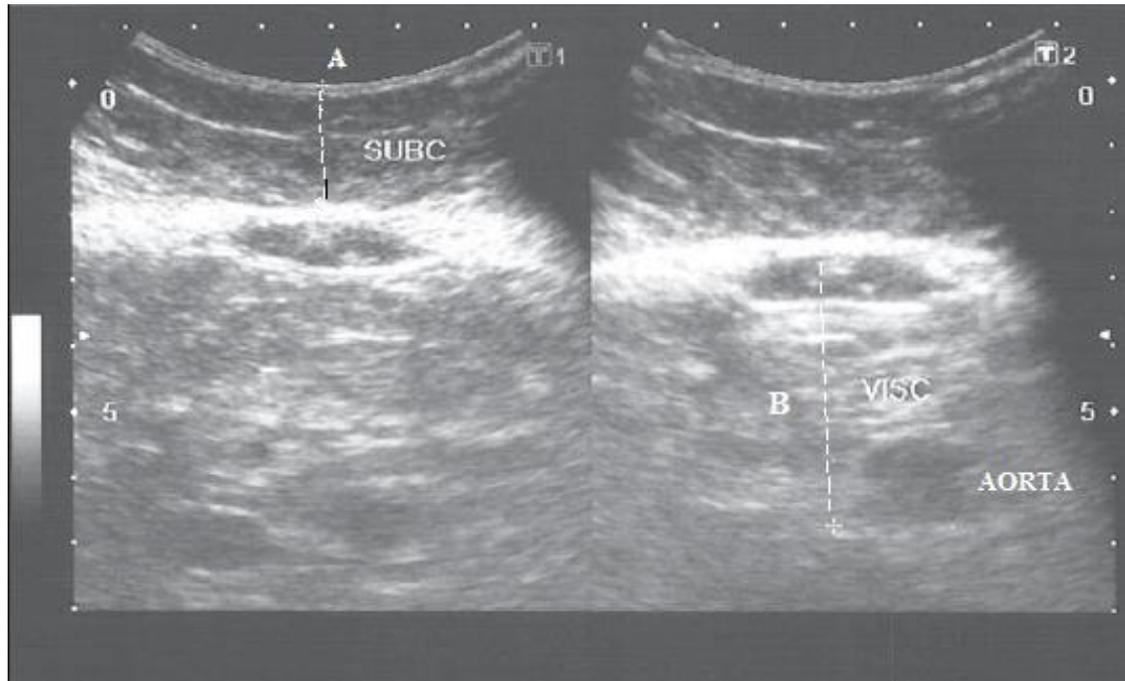
US diagnóstica são gerados pelos elementos de cristal cerâmico alojados no transdutor. Esse cristal cerâmico possui propriedades piezoelétricas, isto é, de pressão elétrica, por converter a energia elétrica em ondas de pressão e vice-versa, deformando-se quando o transdutor é estimulado eletricamente e ocasionando uma faixa de frequências (MIDDLETON; SIEGEL, 2003).

Os transdutores são dispositivos capazes de transformar energia elétrica em pulsos acústicos que são transmitidos ao paciente. Ele também recebe os ecos refletidos, convertendo as alterações de pressão novamente em sinais elétricos. Depois de penetrar no corpo do paciente, os pulsos ultrassonográficos podem ser propagados, refletidos, refratados, dispersos ou absorvidos e, as pequenas alterações de pressão por reflexos que retornam ao transdutor distorcem o elemento de cristal e estimulam o transdutor. Essa distorção gera novamente um pulso elétrico que pode ser então processado a uma imagem (MERRIT, 2012).

A US é uma das técnicas de imagem que mais se desenvolveu durante os últimos anos. A introdução da US na determinação da espessura da GAS foi iniciada por Booth em 1966 (BOOTH; GODDARD; PATON, 1966). Em 1990, Armellini et al. propuseram que a US poderia ser adotada como uma técnica alternativa na medição de gordura intra-abdominal ao demonstrar em 50 mulheres obesas, com idades entre 19 e 60 anos, que a espessura da gordura intra-abdominal apresentava correlação significativa com a área de gordura intra-abdominal à TC ( $r = 0,669$ ,  $p < 0,001$ ) (ARMELLINI et al., 1990).

A técnica ultrassonográfica permite a medição da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em uma única imagem de forma simples e rápida. Com o paciente em decúbito dorsal, utilizando-se um transdutor convexo posicionado transversalmente na linha média a um centímetro acima da cicatriz umbilical, em fase expiratória normal e sem exercer pressão com o transdutor sobre o abdome para não distorcer a medida, obtém-se uma imagem ultrassonográfica que permite visualizar e quantificar em centímetros, a gordura abdominal subcutânea e a visceral, separadamente (Figura 3). Considera-se espessura da gordura subcutânea a distância entre a pele e a superfície superior da linha alba (a rafe tendínea que une as duas metades do músculo reto abdominal). E, a espessura da gordura visceral é a distância entre a superfície inferior da linha alba e o plano da parede posterior da aorta (ARMELLINI et al., 1990; SUZUKI et al., 1993; EIFLER, 2013; SAKUNO et al., 2014).

Figura 3 – US demonstrando a medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral



Legenda: A – medida da espessura da gordura abdominal subcutânea; B – medida da espessura da gordura abdominal visceral; SUBC – gordura abdominal subcutânea; VISC – gordura abdominal visceral.

Fonte: adaptado de EIFLER, 2013.

Uma dificuldade e fonte de erro da técnica de US para medição da GAV é que as interfaces de tecido não são tão claramente delineados quanto na TC e na RM e a aorta nem sempre é visível nas imagens reconstruídas, principalmente em obesos ou naqueles com interposição gasosa das alças intestinais. Conseqüentemente, a reprodutibilidade e a acurácia na medição da GAV pode ser prejudicada. Outro problema está nas diferenças entre as técnicas usadas para as medidas ultrassonográficas que podem refletir nos diversos achados quanto à reprodutibilidade da US, pois alguns estudos utilizam a parede anterior da aorta (SEIBERT et al., 2013) e outros, o corpo vertebral como ponto de referência posterior para a medição (LUCIA-ROLFE et al., 2011).

O risco metabólico e cardiovascular da obesidade é predominantemente definido pela quantidade de gordura intra-abdominal. Valores de medidas de espessura de GAV relacionadas ao aparecimento da DHGNA e para fatores de risco cardiometabólicos tem sido propostas. Moss et al. (2016) examinaram a relação entre o gênero, a GAV avaliada por US e os riscos cardiometabólicos em 107 adolescentes extremamente obesos antes e depois da perda de peso e constatou que a GAV avaliada por US é um bom indicador para o perfil de fatores de risco cardiometabólicos em pacientes adolescentes. Observaram que a medida da

espessura da GAV antes da perda de peso foi maior nos meninos em relação às meninas ( $58,0 \pm 22,4$  mm versus  $51,3 \pm 16,0$  mm) e que esses valores foram positivamente associados aos escores de IMC, circunferência da cintura, HOMA-IR e níveis séricos de  $\gamma$ GT e IL-6 em ambos os sexos. Em pacientes do sexo masculino, a medida da espessura da GAV foi significativamente correlacionada com a pressão arterial sistólica e diastólica, níveis de triglicerídeos, ALT, bem como adiponectina e HDL-colesterol. Após uma perda média de peso de  $-27,1 \pm 16,2$  kg nos meninos e de  $-20,5 \pm 11,5$  kg nas meninas, a espessura da GAV diminuiu em  $-20,7 \pm 16,2$  mm nos meninos e em  $-18,4 \pm 12,7$  mm nas meninas e resultou em melhoria mais pronunciada dos fatores de risco cardiovasculares, principalmente nos meninos.

Andrade et al. (2014) estudaram a espessura da GAV de 352 indivíduos (com idade entre 18-77 anos) bem como a presença e grau de EH à US. A espessura da GAS variou de 0,26 a 3,50 cm (média de  $1,3 \pm 0,6$  cm) e a espessura da GAV variou de 0,83 a 8,86 cm (média de  $3,6 \pm 1,7$  cm). A regressão linear mostrou que, para cada aumento de 1 cm na gordura subcutânea, a espessura da gordura visceral aumentará 0,9 cm. Com estes resultados, eles associaram o grau de classificação da EH (grau 0, 1, 2 e 3) de acordo com a espessura da GAV (em centímetros): EH Grau 0:  $< 3,53$  cm de GAV, EH Grau 1:  $> 3,53$  a  $4,29$  cm de GAV, EH Grau 2:  $> 4,29$  a  $5,04$  cm de GAV e EH Grau 3:  $> 5,04$  cm de GAV.

Damaso et al. (2008) observaram que apenas a gordura visceral permaneceu estatisticamente significativa e o risco de desenvolver DHGNA era 1,97 vezes em meninos e, 2,08 vezes em meninas maior a cada aumento de 1 cm de gordura visceral.

#### 1.4.2 Tomografia computadorizada (TC)

A descoberta acidental de radiação X em 1895 pelo cientista alemão Wilhelm Conrad Röntgen favoreceu a evolução no conhecimento sobre o interior do corpo humano. E, em 1972, a partir da ideia teórica de Allan Cormack, aliada ao aperfeiçoamento de técnicas computacionais de Godfrey Newbold Hounsfield (engenheiro a quem se deve o nome da unidade de medida de densidades tomográficas) foi construído o primeiro aparelho de TC por raios X (CIERNIAK, 2011).

Desde então, foram desenvolvidos aparelhos com melhorias na velocidade de aquisição das imagens e na resolução espacial, com múltiplos canais e fileiras de detectores,

proporcionando menos artefatos, cortes mais finos, detalhamento anatômico e elevada qualidade nas reconstruções multiplanares (RACY; LEÃO FILHO; D'IPPOLITO, 2011b).

A radiação ionizante utilizada no exame tomográfico consiste em ondas eletromagnéticas de alta energia (raios X ou raios gama) que, ao interagirem com o corpo irradiado, desencadeiam uma série de ionizações, transferindo energia aos átomos e moléculas e, conseqüentemente, promovendo alterações físico-químicas intracelulares (RACY; LEÃO FILHO; D'IPPOLITO, 2011b).

Os efeitos biológicos das radiações ionizantes podem ser determinísticos, quando decorrentes da exposição de altas doses de radiação e dependem diretamente desta exposição (como morte celular, queimaduras de pele, esterilidade ou cataratas) e, estocásticos ou aleatórios. Estes últimos são efeitos não aparentes e que se manifestam após meses ou não da exposição à radiação, sendo proporcionais a dose, mas não permitindo estabelecer claramente uma relação de “causa-efeito”, como a mutação e a carcinogênese (RACY; LEÃO FILHO; D'IPPOLITO, 2011b).

Os aparelhos de TC emitem raios X que, ao atravessarem os tecidos, sofrem atenuação. A partir do contraste das diferenças dos tecidos, dependendo do nível de absorção do feixe atenuado de raio X, as imagens são formadas. Os escores de atenuação são medidos em Unidades Hounsfields (UH) (CIERNIAK, 2011). Para quantificação do tecido adiposo são utilizados diversos tipos de intervalos, com variação prevista de -190 UH a -30UH (KVIST; SJÖSTRÖM; TYLEN, 1985).

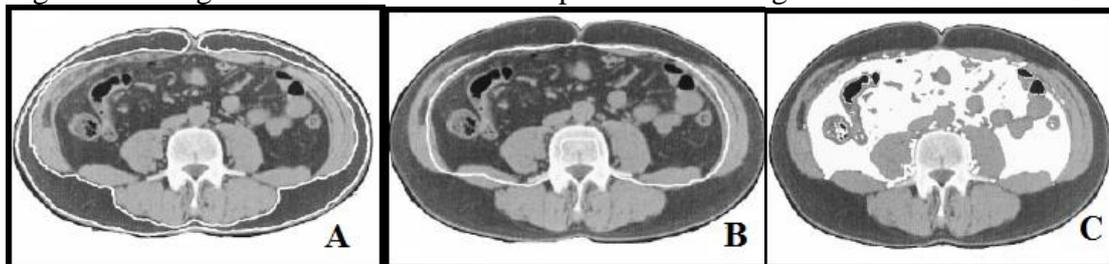
A TC começou a ser testada como método para determinação de gordura corporal na década de 80 (TOKUNAGA et al., 1982). A técnica de mensuração da gordura abdominal pela TC consiste em calcular a área da secção transversal do tecido adiposo em um único corte tomográfico ao nível da cicatriz umbilical (nível entre a quarta e quinta vértebra lombar - L4/L5), mensurada em centímetros quadrados (cm<sup>2</sup>). A área de GAV pode ser medida desenhando uma linha dentro da parede do músculo que circunda a cavidade abdominal. Para obter a área de GAS subtrai-se a área de gordura visceral da área total de gordura. Para a medição precisa de GAV é importante que a medição seja feita no final da expiração (Figura 4) (GORAN; KASKOUN; SHUMAN, 1995; YOSHIZUMI et al., 1999).

A área da GAV medida em um único corte de TC ao nível da quarta vértebra lombar (L4) correlacionou-se fortemente com o volume total de GAV medido por TC de múltiplos cortes ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,0001$ ) (RYO et al., 2014).

Uma outra definição proposta por Matsuzawa et al. (1987) foi a proporção de GAV para a GAS ao nível do umbigo (razão V/S) avaliadas pela TC. Assim, seriam sujeitos obesos

com obesidade abdominal visceral aqueles com razão  $V/S \geq 0,4$ , enquanto indivíduos obesos com relação  $V/S < 0,4$  seriam considerados com obesidade abdominal subcutânea (MATSUZAWA et al., 1987; RYO et al., 2014).

Figura 4 – Imagens demonstrando método para mensurar a gordura abdominal à TC



Nota: distribuição de gordura abdominal ao nível da cicatriz umbilical.

Observar que em (A), a linha branca feita com o cursor descreve a camada de gordura subcutânea; em (B) a linha branca delimita o tecido gorduroso visceral. A área de gordura visceral foi subtraída e o restante foi considerado como a área de gordura subcutânea (C).

Fonte: adaptado de YOSHIZUMI et al., 1999.

Em geral, ao nível de L4/L5, as áreas de gordura abdominal não aumentam muito durante a infância e adolescência. Em um estudo longitudinal com 138 crianças americanas, acompanhadas por três anos (média de idade de 8,1 anos no início do estudo), Huang et al. (2001) observaram que o ganho em GAV foi 5,2 cm<sup>2</sup>/ano.

Na adolescência, baseados em estudos primários com eutróficos, os valores médios de GAV agrupavam-se em torno de 40-50 cm<sup>2</sup> (MALINA; BOUCHARD; BAR-OR, 2004). Asayama et al. (2002) avaliaram a GAV de 75 adolescentes japoneses do sexo masculino e sugeriram que o acúmulo de GAV > 58,0 cm<sup>2</sup> teria significância fisiológica, embora o valor seja bem inferior ao valor limite de 130 cm<sup>2</sup> para risco cardiovascular em adultos.

Lee, Park e Yum (2012) estudaram o valor de corte adequado da área de gordura visceral por TC e a razão cintura/altura que aumentaria o risco de distúrbios relacionados à obesidade em 314 adolescentes coreanos de 10 a 18 anos. Os valores de corte de área de GAV associado a um aumento do risco de distúrbio relacionado à obesidade, segundo a curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi de 68,57 cm<sup>2</sup> (sensibilidade 59,8%, especificidade 76,6%,  $p = 0,01$ ) para idade entre 10 e 15 anos e 71,10 cm<sup>2</sup> (sensibilidade 72,3%, especificidade 76,5%,  $p < 0,001$ ) para idade entre 16 e 18 anos. Por análise de regressão simples, a razão cintura/altura correspondente à área de GAV de 68,57 cm<sup>2</sup> foi de 0,54 para meninos e 0,61 para meninas, e a razão cintura/altura correspondente à área de

GAV de 71,10 cm<sup>2</sup> foi de 0,51 para meninos e 0,56 para meninas ( $p = 0,004$  para meninos,  $p < 0,001$  para as meninas).

Embora estudos tenham relatado que a área de gordura visceral está associada ao risco de doenças relacionadas à obesidade em crianças e adolescentes, nenhum estudo sugeriu um valor de referência detalhado. A medição direta da área de gordura visceral é a maneira mais precisa para prever risco de doenças relacionadas à obesidade. Portanto, é importante estabelecer índices e valores de referência que possam facilmente prever o risco de doenças relacionadas à obesidade nessa faixa etária (LEE; PARK; YUM, 2012).

#### 1.4.3 Ressonância magnética (RM)

Em 1946, os cientistas Bloch e Purcell descreveram um fenômeno físico-químico com base nas propriedades magnéticas de certos núcleos. O valor de tal descoberta foi notado alguns anos mais tarde quando foi demonstrado que a frequência precisa, com a qual ocorre a RM, é em função do meio químico específico no qual o núcleo reside. As primeiras demonstrações de imagens por RM foram obtidas em 1973 por Paul Lanterbur, que modificou os espectrômetros para fornecer sinais espaciais codificados através da variação linear do campo magnético. A partir daí, a evolução da RM aplicada à medicina foi rápida. As primeiras imagens humanas de mãos e tórax foram descritas por Peter Mansfield em 1976, e, posteriormente, em 1977, surgiram as imagens de cabeça e abdome. E, depois de contínuas melhorias no *software* e *hardware*, os aparelhos de RM de corpo inteiro apresentam um sistema capaz de realizar exames com imagens de ótima resolução espacial em minutos (GEVA, 2006).

Na RM, a técnica baseia-se na análise e no comportamento dos prótons em um campo magnético intenso, manipulados com ondas de radiofrequência. Diferentemente das imagens de raios X, o sinal da RM surge a partir do centro do átomo ou núcleo. Somente aqueles átomos que possuem número ímpar de prótons e/ou nêutrons serão capazes de produzir um sinal em RM. De todos os átomos, o hidrogênio é o mais simples, pois possui apenas um próton, que é uma pequena partícula positivamente carregada associada a um momento angular ou "*spin*". Ele é considerado o mais importante átomo para a RM, pois ele corresponde a mais de dois terços do número de átomos encontrados em nosso corpo, além

disso, o hidrogênio é altamente magnético, o que o torna extremamente sensível à RM (MCROBBIE et al., 2007).

A fim de produzir uma imagem em RM, o paciente é exposto a um poderoso e uniforme campo magnético. Os campos magnéticos são medidos em unidades de Tesla (T), que variam de 0,2 T a 2,0 T de intensidade. Quando submetidos a um campo magnético, esses prótons tendem a alinharem-se contra ou a favor desse campo para se produzir um sinal em RM e então uma imagem. O campo magnético de altíssima magnitude é potencialmente perigoso para aqueles pacientes que possuem implantes metálicos como marcapasso, pinos ósseos de sustentação e clips vasculares (MCROBBIE et al., 2007).

Para mudar a direção do vetor resultante de sua orientação básica usa-se uma onda de radiofrequência. Quando o pulso de radiofrequência é desligado, os prótons liberam a energia acumulada e retornam à situação prévia ao pulso de radiofrequência, apresentando diferentes tipos de relaxamento. A tendência dos prótons de se realinharem com o campo magnético é chamado de relaxamento T1, tendo valores diferentes para os vários tecidos. O relaxamento T2 está relacionado à interação com os prótons das moléculas vizinhas. Os tempos de relaxamento T1 e T2, juntamente com a concentração de prótons (densidade de prótons), têm importância fundamental na intensidade do sinal com os tecidos variando de hipointenso a hiperintenso, isto é, coloração clara ou escura com que um tecido aparece na imagem de ressonância. T1 e T2 oferecem contraste em RM superior à TC. Isso ocorre porque muitas substâncias com similar densidade de prótons e elétrons resultarão em diferentes sinais na RM devido a diferentes tempos de relaxamento em T1 e T2. A amplitude e a duração da radiofrequência poderão ser controladas para se produzir uma variedade de angulações e mudanças do vetor resultante. Para tradicionais imagens de RM usa-se uma radiofrequência que varia o ângulo de 90 a 180 graus (MCROBBIE et al., 2007; MAZZOLA, 2009).

A gordura abdominal subcutânea e a visceral podem ser medidas através da RM com considerável acurácia. No entanto, apesar de permitir a medida direta e não invasiva de gordura abdominal, custo e disponibilidade limitam seu uso na prática (MACHANN et al., 2005).

As imagens seletivas de gordura podem ser avaliadas por supressão do sinal de água por um pré-impulso seletivo em frequência ou por excitação seletiva em frequência do sinal de gordura. Este tipo de supressão de água resulta em imagens que não permitem de forma confiável uma avaliação de baixas quantidades de lipídios, uma vez que as não homogeneidades do campo magnético conduzem a artefatos (MACHANN et al., 2013).

A validação da técnica de RM foi realizada por Abate et al. (1994) ao comparar o volume da gordura visceral por dissecação de cadáveres com as imagens da RM, encontrando uma forte correlação entre esses resultados.

Na RM, o cálculo de distribuição de tecido adiposo abdominal é feito a partir de um segmento único ao nível da região umbilical. A região de interesse é traçada em torno do tecido adiposo subcutâneo (Figura 5A) e ao redor da margem interna da musculatura da parede abdominal, excluindo outros órgãos e vasos, para cálculo da área do tecido adiposo visceral (Figura 5B). Assim, a área do tecido adiposo subcutâneo pode ser obtido subtraindo a área do tecido adiposo visceral do tecido adiposo total (Figura 5C) (FISHBEIN et al., 2006).

Figura 5 – Imagens demonstrando método para mensurar a gordura abdominal à RM



Legenda: A – Região de interesse traçada (linha fina branca) ao redor da GAS; B – Delimitação da GAV (área em branco); C – Área da GAS obtida subtraindo a área da GAV do tecido adiposo total.

Nota: distribuição de gordura abdominal ao nível da cicatriz umbilical.

Fonte: adaptado de FISHBEIN et al., 2006.

## 1.5 Métodos de imagem e esteatose hepática (EH)

### 1.5.1 Ultrassonografia (US)

Em um dos primeiros estudos em crianças e adolescentes, Henschke, Goldman e Teele (1982) analisaram retrospectivamente os exames ultrassonográficos de 28 pacientes com hepatomegalia e aumento difuso da ecogenicidade hepática que haviam sido submetidos à biópsia hepática por outros motivos durante a internação hospitalar. O objetivo dos autores era encontrar uma possível explicação para o aumento da ecogenicidade hepática à US, ou

seja, saber o motivo pelo qual o fígado tinha a aparência mais branca e brilhante que o habitual. Após análise histopatológica das biópsias hepáticas, foi constatada uma associação entre a hiperecogenicidade hepática e acúmulo de gordura nos hepatócitos, demonstrando relação entre esteatose e aumento da ecogenicidade do fígado.

A US é um exame de imagem utilizado para o diagnóstico de EH não invasivo, amplamente disponível, de baixo custo, isento de efeitos colaterais, adequado para o rastreamento e repetições. Dentre as limitações da US, destaca-se sua dependência do examinador, sujeito à interpretação subjetiva; diferente da TC e da RM, que são exames computadorizados. (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

Em condições normais, a ecogenicidade do fígado é igual ou discretamente maior em relação ao córtex renal ou parênquima esplênico. Além disso, os vasos intra-hepáticos são bem delimitados e o aspecto posterior do fígado e o diafragma são de fácil visualização. A diferença de ecogenicidade entre o fígado e o córtex renal, também conhecida como índice hepatorenal é uma técnica utilizada para detectar e mensurar o aumento da ecogenicidade hepática (SODER; BALDISSEROTTO, 2009; WILSON; WITHERS, 2012).

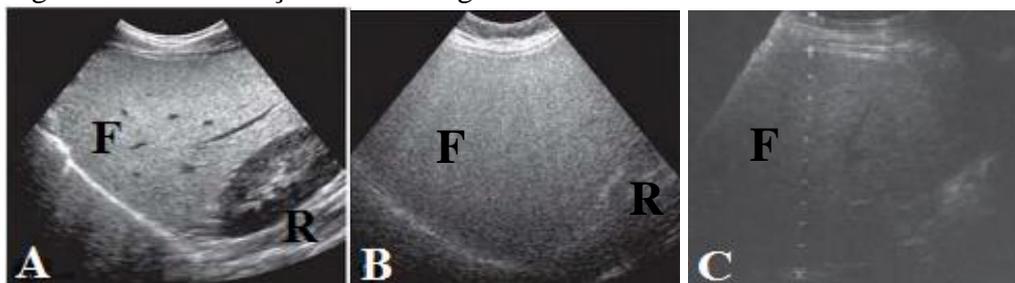
O fígado com esteatose pode se apresentar como áreas focais ou difusas de aumento de ecogenicidade (em comparação ao córtex renal) e atenuação do feixe sonoro em maior ou menor grau em virtude do grau de comprometimento, mas há preservação do trajeto dos vasos hepáticos (D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014).

A presença de EH focal ou a preservação focal de parênquima hepático de permeio a um fígado com esteatose pode mimetizar neoplasia. A alteração rápida tanto na aparência quanto na resolução da imagem (resolução da esteatose pode ocorrer em até 6 dias), a preservação do curso ou calibre dos vasos sanguíneos, a ausência de anormalidades no contorno hepático e a baixa atenuação da região à TC confirmam a esteatose focal (WILSON; WITHERS, 2012).

A EH difusa pode ser classificada em leve (grau 1), moderada (grau 2) e grave (grau 3), segundo a classificação de Saadeh et al. (2002).

A esteatose leve apresenta aumento mínimo e difuso da ecogenicidade com visualização normal do diafragma e vasos intra-hepáticos (Figura 6A). Na esteatose moderada, além do aumento difuso da ecogenicidade, a visualização do diafragma e vasos intra-hepáticos está discretamente prejudicada (Figura 6B). Quando há aumento acentuado da ecogenicidade com pouca penetração no segmento posterior do lobo direito dificultando ou até mesmo impedindo a visualização dos vasos hepáticos e do diafragma, classifica-se como esteatose grave (Figura 6C) (CHAMMAS; MACEDO, 2009; WILSON; WITHERS, 2012).

Figura 6 – Classificação ultrassonográfica da EH difusa



Legenda: F – fígado; R – rim; A – EH grau leve; B – EH grau moderado; C – EH grau grave.

Fonte: adaptado de CHAMMAS; MACEDO, 2009.

A fibrose hepática e a EH podem ter aparências ultrassonográficas semelhantes. Esse padrão de ecogenicidade aumentada tem sido denominado por alguns de "padrão fibrótico-gorduroso" para enfatizar a incapacidade da US de distinguir esses dois tipos distintos de patologia hepática (CHARATCHAROENWITTHAYA; LINDOR, 2007).

No estudo de Soder, Baldisserotto e Silva (2009) foi avaliado um novo método para tentar quantificar a DHGNA: a US com análise computadorizada usando um *software* (Image J), que pode quantificar as imagens digitais obtidas pelo aparelho de US e, dessa forma, a ecogenicidade do parênquima hepático e renal podem ser medidas para o cálculo do índice hepatorenal. Esses autores analisaram pacientes obesos e eutróficos, de 6 a 11 anos, e encontraram diferenças significativas nas medianas do índice hepatorenal ultrassonográfico entre os dois grupos. No entanto, este método diagnóstico não foi comparado com nenhum outro método de imagem.

HERNAEZ et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática e metanálise da acurácia diagnóstica e confiabilidade da US para a detecção de EH em comparação com a biópsia hepática e concluíram que a US pode ser considerada como uma ferramenta precisa e confiável para detecção de EH moderada a grave, com sensibilidade e especificidade de 84,8% e 93,6%, respectivamente.

Um estudo realizado em 78 pacientes, de 2 a 13 anos, de um hospital universitário pediátrico no Egito, avaliou a acurácia diagnóstica da US abdominal na detecção de EH e EHNA em relação à biópsia hepática. Nesse estudo, a US apresentou 100% de sensibilidade e especificidade na detecção, valor preditivo positivo (VPP) de 47% e valor preditivo negativo (VPN) de 100%, com uma acurácia de 82% e demonstrou ser uma importante ferramenta não invasiva na avaliação da DHGNA nessa faixa etária (EL-KOOFY et al., 2012).

É importante ressaltar que o exame ultrassonográfico do fígado com esteatose não diferencia EH simples e EHNA. Como tal, a pesquisa é necessária, incluindo o estudo histológico para as diferentes etapas da DHGNA e níveis de marcadores inflamatórios séricos na população pediátrica (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

### 1.5.2 Tomografia computadorizada (TC)

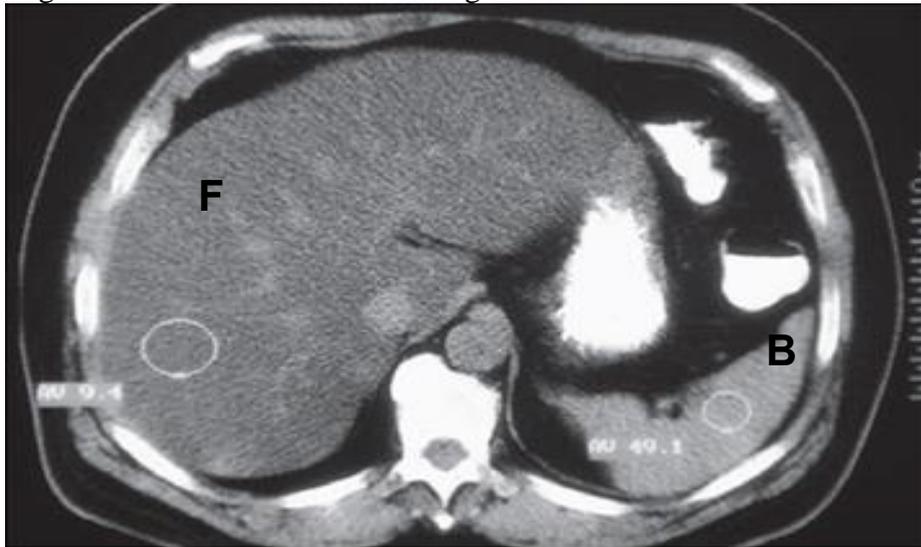
A TC sem contraste também tem sido utilizada com sucesso desde a década de 1970 na avaliação e graduação da EH possuindo sensibilidade de 82% e especificidade de 100% no diagnóstico dessa patologia. No entanto, seu uso para monitoração da resposta ao tratamento é limitado devido ao uso de radiação ionizante (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

Os valores de UH representam o coeficiente de atenuação dos raios X em diversos tipos de materiais com relação à água. Assim, obtém-se uma escala que correlaciona esses coeficientes com as densidades, construindo um grande espectro de tonalidades entre o branco, o cinza e o preto. A densidade hepática normal varia de 50 a 75 UH e é normalmente igual ou superior à do baço (SIEGELMAN; ROSEN, 2000; D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014).

A EH é diagnosticada na fase sem contraste, quando a densidade do fígado é inferior à do baço (Figura 7). Para estabelecer o diagnóstico, a diferença entre os valores de atenuação do fígado e do baço deve ser maior do que 10 UH (SIEGELMAN; ROSEN, 2000; D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014).

Os radiologistas podem estabelecer um diagnóstico qualitativo da EH na TC com contraste. Os critérios quantitativos após o realce do contraste são específicos do protocolo e dependem do tipo do tomógrafo, do volume de contraste e do tipo de contraste utilizado (iônico versus não-iônico), bem como o tempo após a injeção quando as medições são feitas. No entanto, esta técnica tem menor sensibilidade na detecção de EH, mas ainda pode ser útil em casos de esteatose moderada ou grave. Assim, recomenda-se obter imagens pré- e pós-contraste ao realizar uma TC de abdome quando a EH está sendo considerada (SIEGELMAN; ROSEN, 2000).

Figura 7 – EH demonstrada à tomografia de abdome sem contraste



Legenda: F – fígado; B – baço.

Nota: Observar que a densidade do fígado (9.4 UH) é inferior à do baço (49 UH), indicando EH.

Fonte: adaptado de D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014.

A TC tem limitações quanto ao diagnóstico de esteatose, que inclui a fraca detecção de esteatose grau leve, a exposição a raios X, sua indisponibilidade para pacientes com hemossiderose, além de não permitir distinguir EH simples de EHNA (TOBARI et al., 2009).

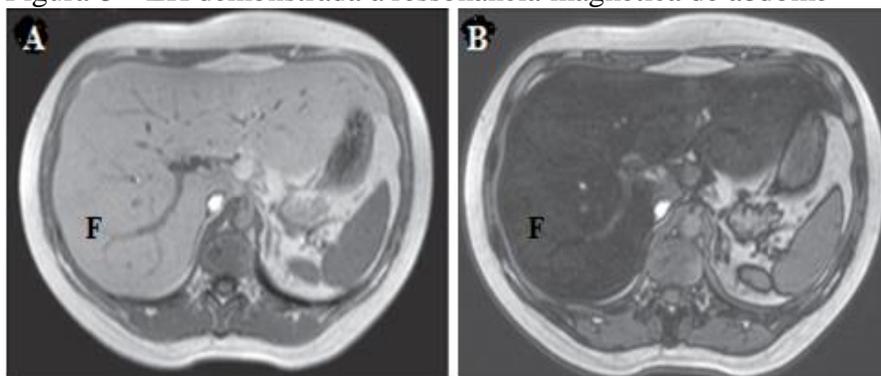
### 1.5.3 Ressonância magnética (RM)

O princípio do método de troca química, descrito pela primeira vez por Dixon (1984) e modificado por Fishbein (1997), explora as diferenças características nas frequências de ressonância entre prótons contidos na gordura e na água do meio a ser estudado. A quantificação de gordura é então medida pela diferença de sinal entre os vetores resultantes do sinal em fase (+ água, + gordura) e fora de fase (+ água, - gordura). No fígado normal, os lipídios representam aproximadamente 5% de peso total. Estudos definiram que a fração de gordura (FG) hepática considerada normal obtida por RM seja inferior a 9% (FISHBEIN et al., 1997; FISHBEIN et al., 2005).

Habitualmente na RM, o fígado apresenta-se com intensidade de sinal semelhante ou inferior em T1 (em fase) em relação ao pâncreas e hipointenso com relação ao baço. Através do uso da sequência gradiente eco com técnica de oposição de fase (onde os prótons de

hidrogênio contidos nas moléculas de água e gordura encontram-se fora de fase), a EH pode ser diagnosticada quando há queda acentuada difusa de sinal do parênquima hepático nessa sequência, o que não é observado no fígado normal. Essa queda de sinal na sequência fora de fase pode ser visualizada ou mensurada através da medida objetiva da intensidade de sinal do parênquima hepático (Figura 8) (D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014).

Figura 8 – EH demonstrada à ressonância magnética de abdome



Legenda: F – fígado.

Nota: Imagem ponderada em T1 em fase (A) e em T2, fora de fase (B), mostra fígado com esteatose (B).

Fonte: adaptado de D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014.

Atualmente, a RM é o método de imagem mais acurado e objetivo para demonstração e quantificação da EH. Através do uso de sequências específicas, permite o cálculo da fração livre de gordura no fígado, sendo possível detectar quantidade de gordura inferior a 0,5% (SODER; BALDISSEROTTO, 2009; NASCIMENTO et al., 2015).

Para o cálculo da FG hepática é utilizado o método de dois pontos de Dixon modificado por Fishbein et. al. (1997). Este método é baseado na mudança de fase da imagem, em que a FG é calculada pela diferença de sinal entre dois vetores, resultantes do sinal em fase e fora de fase. Quando a FG do sinal hepático de RM for superior ou igual a 9%, dá-se o diagnóstico de EH à RM (FISHBEIN et al., 1997).

Há vantagens e limitações para o uso da RM na faixa etária pediátrica. Por não emitir radiação ionizante e possibilitar a avaliação da relação entre o grau de EH e a distribuição de tecido adiposo abdominal num mesmo exame, faz da RM um método vantajoso. Entretanto, devido ao custo elevado, tempo prolongado para a rotina clínica, requerer experiência do operador no processamento de dados e na interpretação dos resultados, além da maior necessidade de sedação e sua limitação em pacientes claustrofóbicos, torna seu uso limitado

na prática clínica para estudos populacionais e monitoramento de tratamento (SODER; BALDISSEROTTO, 2009; AWAI et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2015).

## 2 JUSTIFICATIVA

A US é uma técnica de imagem amplamente acessível para a medida da gordura abdominal e detecção da EH, mas a precisão e confiabilidade relatados têm sido escassos entre os estudos com adolescentes. Pretendemos analisar a literatura disponível sobre a acurácia do diagnóstico da US para detectar EH e medida da gordura abdominal, em comparação com TC e/ou RM. Este estudo se justifica tendo em vista que o aumento da prevalência da obesidade entre adolescentes provavelmente está levando ao aumento da EH. Este diagnóstico precisa, portanto, ser realizado nesta população.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Sintetizar as evidências disponíveis sobre a acurácia da US no diagnóstico de EH em adolescentes obesos ou com sobrepeso através de uma revisão sistemática da literatura científica.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

- a) avaliar a acurácia da US no diagnóstico da EH em relação à TC e/ou à RM;
- b) avaliar a acurácia da US na medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em adolescentes obesos ou com sobrepeso, comparada à TC e/ou à RM.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

Revisão sistemática é um método de investigação científica planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar criticamente os estudos, coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão, sintetizando os resultados de múltiplas investigações primárias através de estratégias que limitam vieses e erros aleatórios (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; HIGGINS; GREEN, 2005).

Para sintetizar as evidências de acurácia da US foi elaborada uma revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica.

### **4.2 Questão de estudo**

A revisão sistemática realizada teve como pergunta norteadora: Qual a acurácia da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática em adolescentes obesos ou com sobrepeso em comparação à tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética?

Buscou-se, adicionalmente, uma análise da acurácia dessa tecnologia de imagem para medidas de espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral na população de interesse do estudo.

### **4.3 Busca na literatura e seleção dos artigos**

Um protocolo para esta revisão sistemática foi elaborado com especificações sobre o contexto da pesquisa, a pergunta específica no formato PICO, os objetivos, os critérios de elegibilidade dos estudos, a descrição do esboço da estratégia de pesquisa, o método de execução da revisão, extração dos dados, análise dos resultados e o cronograma. Esse registro

ajuda a minimizar o viés na condução e elaboração de relatórios da revisão, limita a subjetividade das decisões a serem tomadas durante a revisão sistemática, auxilia em promover a transparência do método e permite avaliar como serão extraídas as informações para sumarizar quantitativamente seus resultados (MACASKILL et al., 2010; EDITORS, 2011). O protocolo encontra-se no APÊNDICE A.

A busca na literatura científica foi realizada pela pesquisadora do estudo para identificar artigos publicados que avaliassem a acurácia diagnóstica da US no diagnóstico da EH e medida da gordura abdominal subcutânea e visceral.

As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE (acessada via PubMed), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (acessado via portal de periódicos CAPES), SCOPUS, WEB of SCIENCE, LILACS e ADOLEC (as duas últimas acessadas via BIREME).

Foram considerados elegíveis os desenhos de estudo de intervenção e observacional realizados no Brasil e no exterior, no período de janeiro de 2000 a setembro de 2015, que incluíssem adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idades entre 10 e 19 anos, de ambos os sexos, portadores de EH, submetidos a exames de US, TC e/ou RM para pesquisa de EH e/ou medida da gordura abdominal. As buscas bibliográficas foram realizadas sem restrição de idioma.

A estratégia de busca utilizada para encontrar os artigos primários e as adaptações necessárias dos unitermos pesquisados de acordo com a base de dados está descrita no APÊNDICE B. Um filtro específico para buscar os estudos de acurácia não foi utilizado, uma vez que a tentativa de sua utilização como unitermo reduziu drasticamente a busca bibliográfica. Sendo assim, evitou-se um potencial viés pela perda de estudos não contemplados (perda de artigos que não estivessem indexados com esse unitermo).

As referências bibliográficas obtidas pela busca foram inseridas em um *software* gerenciador de referências (EndNote® basic versão *on line*), que permitiu aos revisores remover as duplicatas, acompanhar os estudos incluídos e excluídos e eliminar a necessidade de impressão dos resumos obtidos (PAI et al., 2003).

A primeira etapa de seleção dos artigos foi feita por dois revisores, de modo independente, por meio da revisão dos títulos e resumos. As discordâncias sobre a inclusão ou exclusão de algum estudo em questão foi resolvida por consulta a um terceiro revisor. Este processo reduziu a probabilidade da perda de estudos relevantes e a subjetividade na sua seleção (PAI et al., 2003).

Nesta etapa, foram selecionados artigos relacionados à US e ao problema de saúde em questão (EH em adolescentes obesos ou com sobrepeso) e estudos relacionados à medida da

espessura da gordura abdominal, além de apresentar alguma informação sobre o desempenho diagnóstico do teste em questão, incluindo pelo menos alguma medida de acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa). Foram excluídos estudos sobre outras causas de EH que não fosse obesidade, resumos de conferências, cartas, editoriais, artigos de revisão, estudos em animais, teses e dissertações.

Posteriormente, em uma segunda etapa, estudos adicionais foram incluídos de modo independente pelos três revisores por meio da revisão das listas de referências dos artigos potencialmente relevantes previamente selecionados para a revisão sistemática, que preencheram todos os critérios de elegibilidade (Quadro 2) para a leitura completa.

Quadro 2 – Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios	Descrição
População	Adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idade compreendida entre 10 e 19 anos, com esteatose hepática
Desenhos de estudo	Estudos de intervenção e observacional
Teste índice	Ultrassonografia
Comparador	Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética
Medidas de validade	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa ou que tenham os resultados para a construção de uma tabela de contingência 2 x 2 (verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo).

Fonte: A autora, 2015.

#### 4.4 Extração de dados

Um formulário de extração de dados foi elaborado para coletar as características dos estudos, as características clínicas dos participantes dos estudos, os valores das medidas de acurácia (APÊNDICE C) e os itens para avaliar a qualidade dos estudos (APÊNDICE D), conforme descrito abaixo:

- a) identificação do estudo: número de identificação do artigo, título, autor, ano de publicação, volume, número, revista, país, idioma, tipo de publicação (revista, jornal), fonte de financiamento;

- b) características dos estudos: objetivos e tipo de desenho de estudo, critérios de inclusão e exclusão, procedimentos de recrutamento e alocação utilizados;
- c) características clínicas dos participantes: idade, gênero, etnia, número total de pacientes, número de adolescentes obesos e/ou em sobrepeso, número de adolescentes eutróficos;
- d) características do exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética) utilizado no estudo: modelo do aparelho, técnica;
- e) valores de medidas de acurácia: verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP), falso negativo (FN), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN).

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi feita através da escala QUADAS (APÊNDICE D), uma ferramenta para avaliar a qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na revisão sistemática (WHITING et al., 2003).

A extração dos dados do artigo original e preenchimento do formulário foram feitos pela pesquisadora.

#### 4.5 Síntese e análise dos resultados

A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa.

Não foi possível agrupar e sintetizar os resultados em uma metanálise, devido ao pequeno número de artigos encontrados.

##### 4.5.1 Avaliação da qualidade

Para avaliação da qualidade dos estudos, utilizou-se a ferramenta QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) que compreende 14 itens que abrangem o

espectro de pacientes, padrão-ouro, viés de progressão da doença, viés de verificação, viés de análise clínica, viés de incorporação, execução do teste, perdas nos estudos e resultados intermediários (WHITING et al., 2003).

A ferramenta QUADAS encontra-se detalhada no APÊNDICE D. Além disso, a avaliação da qualidade foi sumarizada por meio de um gráfico de barras.

#### 4.5.2 Avaliação do viés de publicação

As inconsistências nos relatórios dos autores dos estudos e a dificuldade para os indexadores identificarem estudos de acurácia diagnóstica no processo de indexação podem limitar o número de registros a serem rastreados pela pesquisa de desenhos de estudos específicos. Assim, os termos de indexação relevantes podem não estar disponíveis e, se disponíveis, podem não ser aplicados de forma consistente. Para minimizar possível viés de publicação, realizou-se a busca dos artigos em várias bases de dados eletrônicas, através de uma estratégia de busca sensível para capturar e identificar tantos estudos relevantes quanto fosse possível (WHITING et al., 2008).

#### 4.5.3 Estimativas da acurácia do teste

A acurácia de um exame (proporção de resultados corretos de um teste diagnóstico) pode ser apresentada de diferentes maneiras. Dentre as opções para sumarizar a acurácia diagnóstica em um estudo individual e avaliar o desempenho do teste índice em indivíduos com a doença e sem a doença temos a sensibilidade (probabilidade do resultado do teste índice ser positivo caso a doença esteja de fato presente; representa os verdadeiros positivos da amostra) e a especificidade (probabilidade do resultado do teste índice ser negativo quando a doença está ausente; representa os verdadeiros negativos da amostra), respectivamente (MACASKILL et al., 2010).

Em se tratando das implicações dos resultados positivos e negativos do teste índice, outras medidas de desempenho dos testes diagnósticos são: os valores preditivo positivo (proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo) e negativo

(proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo) e a razão de verossimilhança (RV) ou *likelihood ratios* (MACASKILL et al., 2010).

A razão de verossimilhança positiva (RVP) descreve quantas vezes é mais provável um resultado de teste de índice positivo no grupo doente em comparação com o grupo não doente e é dada pela razão entre a probabilidade de se encontrar um teste positivo em quem tem a doença sobre a probabilidade de se encontrar um teste positivo em quem não tem a doença. A razão de verossimilhança negativa (RVN) é dada pela razão entre a probabilidade de se encontrar um teste negativo em quem tem a doença sobre a probabilidade de se encontrar um teste negativo em quem não tem a doença. Portanto, a RVN descreve quantas vezes é mais provável um resultado de teste negativo em quem tem a doença do que em quem não a tem (MACASKILL et al., 2010).

Quando a RV se aproxima de um, significa que o teste não é capaz de mudar a chance pós-teste da doença. Ao passo que, RV menor do que um diminui a chance pós-teste da doença quando o resultado do teste é negativo e; quando maior do que um, aumenta a chance pós-teste da doença quando o resultado do teste é positivo (MACASKILL et al., 2010).

A partir dos dados quantitativos apresentados pelas medidas de desempenho é possível compor uma tabela de contingência 2x2 do estudo. Essa tabela inclui o número de verdadeiros positivos (aqueles que tem a doença e o teste foi positivo), falsos positivos (aqueles que não tem a doença, mas o teste índice foi positivo), falsos negativos (aqueles que tem a doença, mas o teste índice foi negativo) e os verdadeiros negativos (aqueles que não tem a doença e o teste índice foi negativo). Com esses dados, qualquer estatística utilizada para determinar a acurácia de testes diagnósticos pode ser calculada (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RVP, RVN), bem como o cálculo da metanálise dos estudos, se aplicável, ou a apresentação sistemática do desempenho de um teste (MACASKILL et al., 2010).

#### 4.5.4 Avaliação da heterogeneidade

A diversidade clínico-metodológica entre os estudos é uma característica esperada entre os estudos de acurácia diagnóstica, que podem ser decorrentes das diferenças nos desenhos de estudo, das características dos participantes, do teste índice ou padrão de referência (tempo de aplicação, aspectos técnicos dos equipamentos, variações inter/intra-observadores) e do efeito do ponto de corte. A heterogeneidade existe quando as estimativas

de acurácia do teste variam entre os estudos mais do que seria esperado dentro de uma amostra isolada (BOSSUYT et al., 2013).

Embora a metanálise possa resultar em estimativas mais precisas do que as dos estudos originais, um pequeno número de estudos incluídos com número limitado de pacientes pode colocar em risco a precisão e aplicabilidade dos resultados da revisão. Isso ocorre especialmente quando se observa heterogeneidade substancial (BOSSUYT et al., 2013).

#### 4.6 **Recomendação PRISMA**

A recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas, com o objetivo de ajudar os autores a melhorar o relato de revisões sistemáticas e metanálises. Pode ser usado como uma base para relatos de revisões sistemáticas. Entretanto, o *checklist* PRISMA não é um instrumento de avaliação de qualidade para ponderar a qualidade de uma revisão sistemática (MOHER et al., 2009; GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015). O *checklist* PRISMA referente a esta revisão sistemática encontra-se no APÊNDICE E.

#### 4.7 **Apreciação do Comitê de Ética**

Os artigos incluídos nessa revisão sistemática utilizaram exclusivamente informações provenientes da literatura ou de fontes de acesso público, sem identificação dos participantes da pesquisa. Portanto, este estudo não necessitou de apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

#### 4.8 **Financiamento**

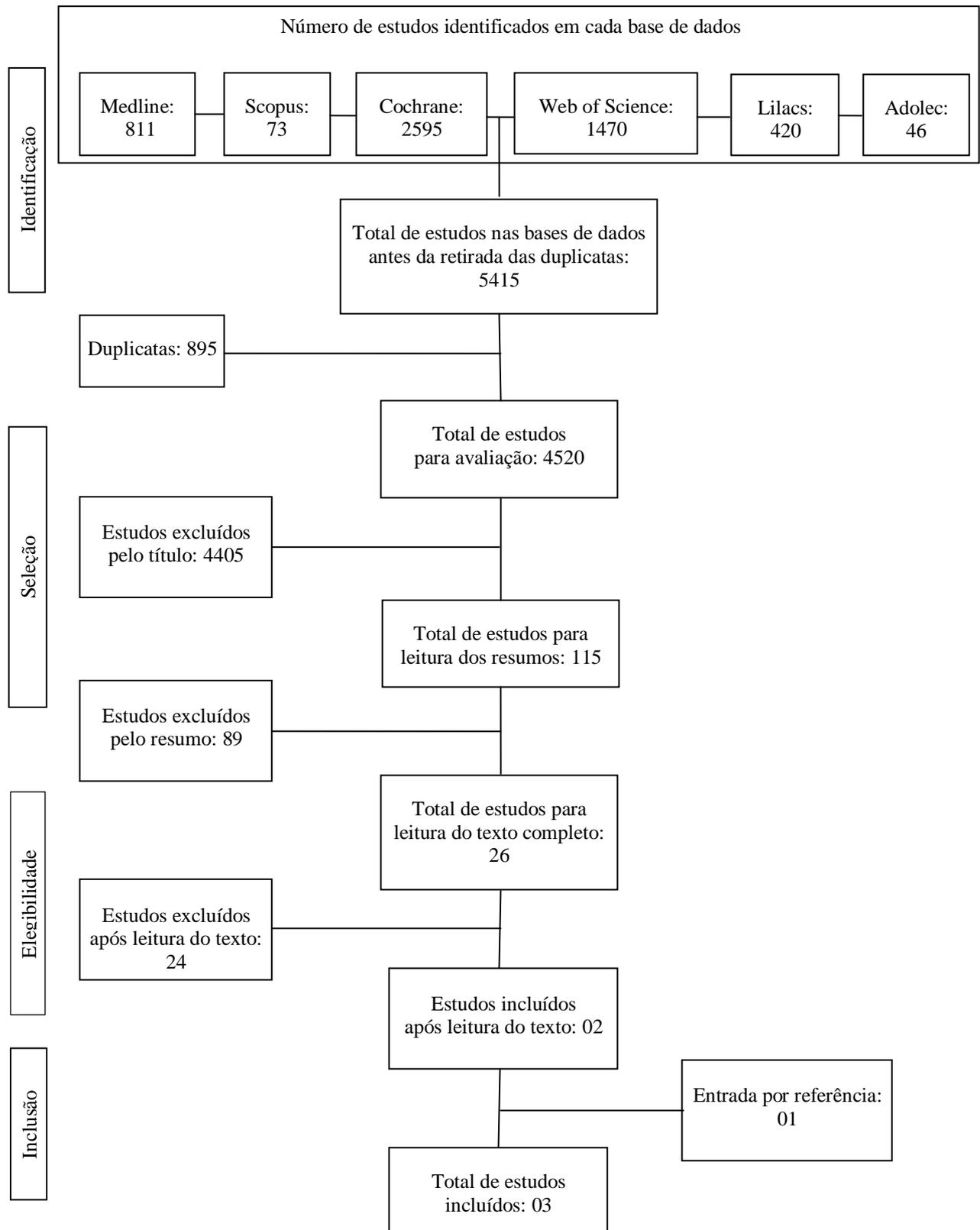
Não houve qualquer financiamento para a execução desta pesquisa.

## 5 RESULTADOS

O número de estudos encontrados nas bases de dados, excluindo-se as duplicatas, identificou um total de 4520 citações. Após a primeira etapa de seleção dos artigos por meio da leitura dos títulos, restaram 115 citações para leitura dos resumos e destes, 26 trabalhos foram selecionados para a leitura do texto completo. Na segunda etapa de seleção, foram excluídos 24 artigos e um estudo foi incluído através da entrada por referência, totalizando-se 03 trabalhos atendendo aos critérios de elegibilidade e sendo incorporados à revisão. O fluxograma das várias etapas da revisão realizada encontra-se apresentado na Figura 9 e a listagem dos artigos incluídos e excluídos, com os respectivos motivos de exclusão por artigo, encontra-se disposta nos ANEXOS A e B.

Não foram identificados estudos envolvendo a acurácia da US na medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em adolescentes obesos ou com sobrepeso, comparada à TC e/ou à RM.

Figura 9 – Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: A autora, 2016.

## 5.1 Características dos estudos

Dentre os estudos sobre acurácia da US no diagnóstico da EH em adolescentes obesos ou com sobrepeso em comparação à RM incluídos para a leitura completa, dois estudos foram realizados na Itália (PACIFICO et al, 2007; POZZATO et al., 2008) e um no Brasil (NASCIMENTO et al, 2015). Nenhum estudo comparou a acurácia da US com a TC no diagnóstico da EH exclusivamente em adolescentes.

Todos os três artigos foram publicados após o ano de 2006. Dois artigos incluíram, além de adolescentes, crianças (PACIFICO et al., 2007; POZZATO et al., 2008). Todos os estudos incluíram ambos os sexos. O número total de participantes, incluindo crianças e adolescentes, foi de 160 pacientes; destes, 26 adolescentes eram eutróficos (NASCIMENTO et al., 2015).

Não foi possível identificar o número exato de adolescentes obesos ou em sobrepeso incluídos no estudo de Pozzato et al. (2008), apesar da tentativa de contato com os autores italianos por meio de correio eletrônico.

A Tabela 1, na página seguinte, resume as principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, em relação ao primeiro autor, país onde foi realizado o estudo, ano de publicação, periódico publicado, número total de participantes em cada estudo, número de adolescentes obesos ou em sobrepeso, faixa etária, número de pacientes do sexo feminino e masculino, exame de imagem comparador e critério diagnóstico para EH à RM. No APÊNDICE F, encontram-se as informações mais detalhadas de cada estudo.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

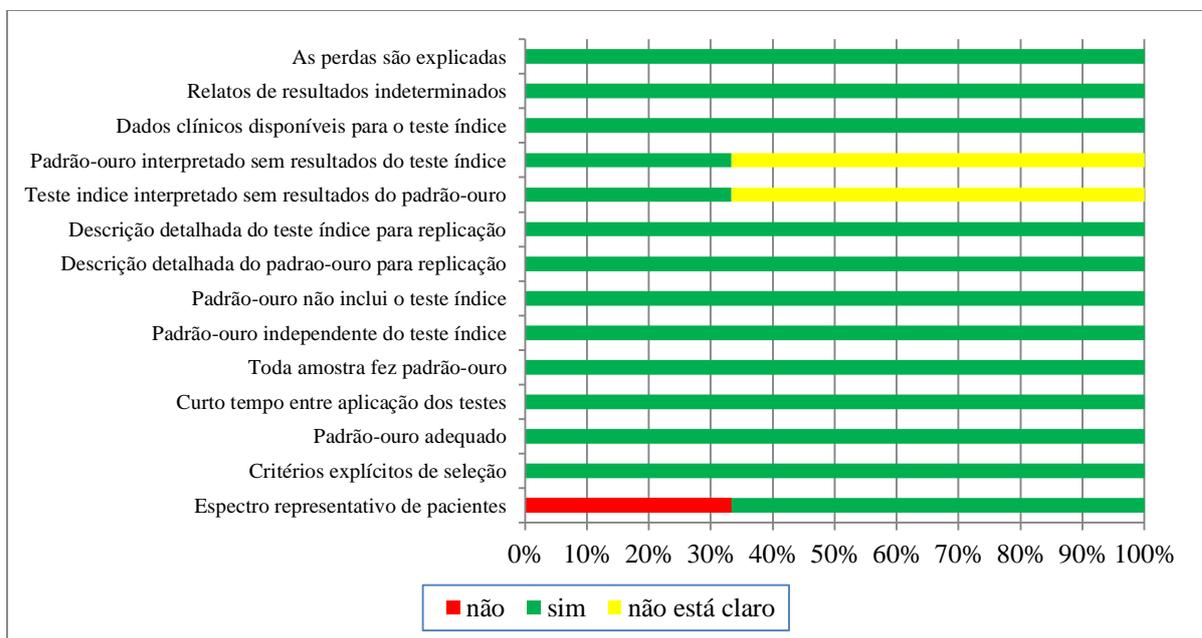
Primeiro autor	País	Ano	Periódico	População	N	Número de adolescentes obesos	Faixa etária (anos)	Número de meninas e meninos	Comparador	Definição de EH à RM
1 Nascimento	Brasil	2015	Radiologia Brasileira	Adolescentes obesos do ambulatório de nutrição e eutróficos voluntários de uma escola estadual	50	24	11-17	25 meninas 25 meninos	RM	FG $\geq$ 9%
2 Pacífico	Itália	2007	Acta Pædiatrica	Crianças e adolescentes com IMC > 95; hepatomegalia e/ou aumento de transaminases	50	29 (19♂,10♀)	5-16	16 meninas 34 meninos	RM	FG $\geq$ 9%
3 Pozzato	Itália	2008	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Crianças e adolescentes com obesidade e pais brancos	60	?	6-14	31 meninas 29 meninos	RM	FG $\geq$ 9%

Legenda: N– número total de participantes; RM– ressonância magnética; EH– esteatose hepática; FG – fração de gordura; ♂ - sexo masculino; ♀ - sexo feminino.  
Fonte: A autora, 2017.

## 5.2 Qualidade metodológica

A Figura 10 resume a qualidade metodológica dos estudos incluídos, de acordo com a ferramenta QUADAS. A avaliação da qualidade dos estudos encontra-se em detalhes no APÊNDICE G.

Figura 10 – Avaliação da qualidade dos artigos (QUADAS)



Fonte: A autora, 2017.

Foi observado viés de espectro em 33,3% dos estudos, pois um estudo incluía pacientes (eutróficos) que não representam o espectro pretendido para a realização do teste na prática clínica. Mesmo assim, os trabalhos incluíram pacientes com alta probabilidade pré-teste de doença, uma vez que a maioria dos pacientes era obesa e excluía pacientes com outras causas de doença hepática que não fosse obesidade.

O conjunto de itens de qualidade — padrão-ouro interpretado sem resultado do teste índice; teste índice interpretado sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro — não estava claro em dois dos estudos, sinalizando para um possível viés de inspeção, que pode levar ao aumento das medidas de acurácia diagnóstica.

Observa-se que os demais itens de qualidade obtiveram respostas positivas em todos os estudos.

### 5.3 Acurácia da ultrassonografia

A partir dos dados quantitativos apresentados nos estudos foi possível compor uma tabela de contingência 2x2 quando as medidas de desempenho não estavam explícitas.

A Tabela 2 a seguir sumariza os resultados dos parâmetros de acurácia da US em comparação à RM encontrados nos três estudos.

Tabela 2 – Resultado dos parâmetros de acurácia da US em comparação à RM

Autor	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP
Nascimento et al.	100	100	100	100	-
Pacifico et al.	95 (calc.)	52 (calc.)	59 (calc.)	94 (calc.)	1.97(calc.)
Pozzato et al.	48	97	93 (calc.)	69 (calc.)	16 (calc.)

Legenda: Sens – sensibilidade; Esp – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; RVP – razão de verossimilhança positiva; calc. – medida de desempenho calculada.

Fonte: A autora, 2017.

### 5.4 Análise de sensibilidade

Para investigar as heterogeneidades observadas, procedeu-se a uma análise dos fatores potenciais que influenciaram os resultados de acurácia obtidos. Além dos critérios de qualidade QUADAS (viés de espectro representativo de pacientes; padrão-ouro interpretado sem resultado do teste índice; teste índice interpretado sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro), a diferença na técnica de avaliação e diagnóstico de EH à ultrassonografia, foram os fatores que influenciaram na heterogeneidade.

## 6 DISCUSSÃO

O objetivo básico dos estudos de imagem não invasivos, como a ultrassonografia na EH e na medida da espessura da gordura abdominal, é obter o diagnóstico precoce da DHGNA e a mais fidedigna medida da gordura abdominal, sem o risco decorrente de procedimentos que podem colocar em risco a saúde e a vida dos pacientes adolescentes.

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura científica para avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a acurácia da US em comparação à TC e/ou à RM, no diagnóstico da EH e, adicionalmente, na medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em adolescentes obesos ou com sobrepeso.

Não foram identificados estudos envolvendo a acurácia da US comparada à TC e/ou à RM para a medida da espessura da gordura abdominal nessa população. E, possivelmente, devido à exposição à radiação ionizante e à existência de outras modalidades de imagem isentas de radiação ionizante, acredita-se que a TC foi pouco utilizada para o propósito primário de avaliar a EH e a gordura abdominal em adolescentes.

Um estudo em que a sensibilidade da US foi comparada à TC na avaliação de EH e EHNA foi o de Tobarí et al. (2009). Cento e dezoito pacientes japoneses, com média de idade de 54 anos (14-89 anos) foram submetidos à US e TC após o diagnóstico de EHNA à biópsia hepática. Buscou-se neste estudo avaliar a capacidade desses exames de imagem em detectar esteatose histológica e fibrose avançada. A sensibilidade da detecção de esteatose leve a grave encontrada foi de 79,7% à US e de 46,6% à TC, sendo a US considerada o exame mais acurado para identificar a existência de esteatose ( $p < 0,001$ ). Já a sensibilidade de detecção de fibrose foi de 59,3% à US e de 71,2% à TC. A especificidade não pôde ser calculada, pois este estudo não incluiu pacientes controle (sem a doença) (TOBARI et al., 2009). Além de incluir 31 pacientes eutróficos e a média de idade dos participantes ser muito superior, as informações sobre os adolescentes envolvidos no estudo não puderam ser obtidas, mesmo após tentativa de contato com o autor.

Esta revisão sistemática sumariza os resultados de três estudos de acurácia da US para detecção de EH em adolescentes comparada à RM.

Foi demonstrado nessa revisão que prevalência de EH nos pacientes obesos encontrada nos estudos variou de 23% a 83% semelhante à revisão sistemática realizada por Barshop et al. (2009) em que encontraram prevalência de esteatose hepática entre 10% e 77%.

Os três estudos incluídos na presente revisão (PACIFICO et al., 2007; POZZATO et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2015) utilizaram a fração de gordura (FG) hepática determinada por RM como o comparador quantitativo contra o qual os achados ultrassonográficos foram avaliados. Para os propósitos, os três estudos consideraram a presença de EH quando a FG do sinal hepático de RM fosse superior ou igual a 9%. Nos estudos italianos (PACIFICO et al., 2007; POZZATO et al., 2008), a esteatose foi classificada ultrassonograficamente como: ausência de esteatose (0), esteatose grau leve (1), moderado (2) ou grave (3).

O protocolo de RM, especificamente o tempo de eco e o ângulo de inclinação, utilizados diferiram entre os três estudos, conforme descrito no APÊNDICE F. Apesar das diferenças nos parâmetros de imagem, o mesmo valor limiar ( $FG \geq 9\%$ ) foi utilizado para determinar EH. Entretanto, aplicar o mesmo limiar de classificação em RM pode não ser válido para técnicas que diferem no tempo de eco e no ângulo de inclinação porque as mudanças nesses parâmetros alteram a fração de gordura estimada pela RM (BYDDER et al., 2008).

Os dois estudos italianos foram realizados em crianças e adolescentes, todos obesos. Além dos exames de imagem, todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais e avaliação antropométrica (PACIFICO et al., 2007; POZZATO et al., 2008). A idade dos pacientes selecionados foi semelhante. Pacifico et al. (2007) avaliaram pacientes de 5-16 anos (média de 10,5 anos; IC 95% 9,6-11,4); 16 (32%) eram meninas e 34 (68%) eram meninos. Pozzato et al. (2008) incluíram pacientes de 6 a 14 anos. Destes, 31 (51,6%) eram meninas e 29 (48,3%) eram meninos.

Na tentativa de contato com os autores italianos desses dois estudos, a fim de obter dados em separado para adolescentes, obteve-se somente a informação do número de pacientes púberes no estudo de Pacifico et al. (29 pacientes; 19 eram do sexo masculino e 10, do sexo feminino) e, dos 20 pacientes com  $FG \geq 9\%$  à RM, 11 pacientes eram púberes. Entretanto, dentre os resultados fornecidos, não foi possível obter as medidas de desempenho dos adolescentes do estudo em separado.

No primeiro desses estudos, em 2007, Pacifico et al. avaliaram 50 pacientes, crianças e adolescentes obesos, em Roma (Itália), que foram selecionados por suspeita de EH com base em achados de hepatomegalia ao exame físico ou valores de transaminases superiores a 1,5 vezes o limite superior do normal para a idade. A RM foi realizada utilizando o método de Dixon modificado por Fishbein et al. (1997) e a FG do sinal hepático foi calculada a partir das intensidades médias do sinal de pixel. Dos pacientes clinicamente suspeitos de ter EH, apenas

40% tiveram o diagnóstico de EH à RM. No total, 34 (68%) pacientes tiveram ao exame de US evidência de EH; 18 (36%), 12 (24%) e 4 (8%) foram graus leve, moderado e grave, respectivamente. E, dos pacientes com a US interpretada como positiva para EH (68%), um pouco mais da metade (58%) apresentou o diagnóstico de EH por RM. O coeficiente de correlação de Spearman entre a pontuação da esteatose ultrassonográfica e a FG determinada pela RM do fígado foi moderada ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ). Houve uma baixa taxa de resultados falso negativos (1 de 16). No entanto, havia uma habilidade limitada para avaliar com precisão a gravidade da esteatose. A maioria dos pacientes (12 de 18 pacientes, i.e., 67%) com esteatose leve por US teve uma RM negativa para EH. Para os pacientes com escore de esteatose de grau moderado à US, houve uma ampla gama de FG de sinal hepático determinadas por RM com valores variando de 1% a 39%. A FG não foi correlacionada com idade, IMC, estágio puberal e massa gorda total. A partir dos dados informados no artigo, foi possível a construção da tabela de contingência 2x2 e o cálculo das medidas de desempenho da US: sensibilidade de 95%; especificidade de 52%; VPP de 59 %; VPN de 94% e RVP de 1,97. Devido ao fato que a RM forneceu um meio mais objetivo do que a US para discriminar diferenças no conteúdo de gordura hepática, os autores concluíram que deve ser dada atenção à RM para monitorização da DHGNA, particularmente em ensaios terapêuticos envolvendo agentes que desencadeiam a regressão da esteatose (PACIFICO et al., 2007).

No segundo estudo, em 2008, Pozzato et al., em Milão (Itália), submeteu 60 pacientes, crianças e adolescentes que foram encaminhadas para uma clínica de obesidade terciária, à exames de US e RM do fígado. Quatorze pacientes (23,3%) apresentaram  $FG \geq 9\%$ . Dos pacientes com US interpretadas como positivas para EH, menos da metade (48%) tiveram o diagnóstico de EH pela RM. A taxa de falso positivo foi maior entre aqueles com escore de esteatose grau 1 (leve), com 72% (13 de 18 participantes) com uma RM negativa para EH. Vinte e sete (45,0%) pacientes foram considerados com aumento da ecogenicidade hepática; destes, 18 (30%), 7 (11,7%) e 2 (3,3%) pacientes foram classificados em esteatose grau 1, 2 e 3, respectivamente, com média de FG hepática de 4,3% (10,7%), 30,1% (10,5%) e 44,1% (1,4%), respectivamente. Houve uma correlação significativa da FG hepática com a ecogenicidade hepática (coeficiente de correlação de Spearman:  $r = 0,527$ ,  $p < 0,0001$ ). Todos os nove pacientes com  $FG > 18\%$  apresentaram aumento da ecogenicidade do fígado à US, grau 1, 2 e 3 em 1, 6 e 2 pacientes, respectivamente, com FG variando de 28,5% a 45,1%. Entre os 46 pacientes com  $FG < 9\%$ , 13 de 14 pacientes apresentaram grau 1 à US, um paciente foi classificado em grau 2 (FG 6,4%) e nenhum foi classificado em grau 3. Quando o estágio puberal foi considerado, EH foi encontrada em 17,2% das crianças pré-púberes e em

29,0% dos pacientes pós-púberes ( $p = 0,285$ ). De modo global, a sensibilidade e especificidade do aumento da ecogenicidade do fígado à US na identificação de  $FG \geq 9\%$  na RM foram 48% e 97%, respectivamente. No entanto, os autores encontraram sensibilidade relativamente alta (89%) quando a ecogenicidade foi classificada como grau 2 ou 3 mas notavelmente baixa (28%) quando ecogenicidade foi classificada como grau 1. Os demais valores das medidas de desempenho foram calculados a partir da construção da tabela de contingência 2x2: VPP de 93 %; VPN de 69% e RVP de 16. Constatou-se, ainda que, no grupo de pacientes com  $FG < 9\%$ , não ocorreram diferenças significativas entre pacientes com ecogenicidade hepática normal ou aumentada. Observou-se que a FG foi maior nos meninos do que nas meninas, bem como foi a prevalência de esteatose (34,5% vs 12,9%,  $p = 0,05$ ). Em conclusão, diante dos resultados deste estudo, os autores constataram que a US pode ser valiosa na identificação da EH grave, mas sua capacidade de identificar esteatose leve pode ser escassa em comparação com a RM. Além disso, os autores relatam que a RM pode ser mais atraente do que a US devido à sua capacidade de quantificar o conteúdo de gordura hepática com maior acurácia e, por sua vez, identificar a regressão ou acúmulo de gordura ao longo do tempo em pacientes pediátricos com DHGNA (POZZATO et al., 2008). Assim como no estudo de Pacifico et al.(2007), não foi possível obter, dentre os resultados fornecidos, as medidas de desempenho dos adolescentes em separado.

No terceiro estudo, publicado em 2015, Nascimento et al., na cidade de Porto Alegre (Rio Grande do Sul/ Brasil), compararam a acurácia da US com análise computadorizada mediante cálculo do índice hepatorenal para diagnóstico da DHGNA, utilizando a RM como referência. Este estudo foi o único que obtivemos dados em separado para adolescentes. Segundo os autores, a alta acurácia encontrada no grupo de adolescentes estudados, sugere que este método possa reduzir a alta variabilidade interobservador e intraobservador. Este estudo transversal prospectivo avaliou 50 adolescentes, de 11 a 17 anos, sendo 24 deles obesos e 26 eutróficos. No grupo de obesos, 7 (29,2%) eram meninas e 17 (70,8%) eram meninos e, no grupo de eutróficos, 18 (69,2%) eram meninas e 8 (30,8%) eram meninos. As médias das idades dos obesos e eutróficos foram 14,2 anos ( $\pm 2$ ; 11–17 anos) e 14,7 anos ( $\pm 2$ ; 12–17anos), respectivamente. A prevalência de DHGNA foi 19,2% nos eutróficos (5 pacientes) e 83% nos obesos (20 pacientes). Além dos exames de imagem, todos os adolescentes foram submetidos a exames laboratoriais e avaliação antropométrica (NASCIMENTO et al., 2015).

Nascimento et al. (2015) utilizaram o método descrito por Soder, Baldisserotto e Silva (2009) para avaliação ultrassonográfica hepática, que consiste em obter para cada paciente,

duas imagens representativas do parênquima hepático (segmento hepático VI ) e do córtex renal direito, utilizando abordagem subcostal, na linha hemiclavicular, durante inspiração máxima. Após a digitalização das imagens em formato DICOM (abreviação de *Digital Imaging and Communications in Medicine* ou comunicação de imagens digitais em Medicina) e com auxílio do *software Image J*, um programa de processamento de imagem para a análise computadorizada, mediu-se a ecogenicidade da imagem digital. Este *software* foi empregado para a quantificação da ecogenicidade do parênquima hepático e do córtex renal direito, com seus valores graduados em escala de cinza (variando de 0 até 255, do preto ao branco, respectivamente). As duas regiões de interesse com formato circular foram selecionadas de maneira justaposta e no mesmo eixo do feixe acústico, a fim de minimizar artefatos e variações na ecogenicidade da janela acústica. E, após a mensuração da ecogenicidade nas regiões de interesse, os dois valores resultantes foram subtraídos para obtenção do índice hepatorenal ultrassonográfico (NASCIMENTO et al., 2015).

Diferentemente de Soder, Baldisserotto e Silva (2009), Nascimento et al. (2015) compararam os resultados obtidos à US com outro exame de imagem em uma população composta somente por adolescentes. As imagens hepáticas de RM dos pacientes eutróficos e obesos foram obtidas para o cálculo da FG hepática utilizando o método de dois pontos de Dixon modificado por Fishbein et al. (1997). Foram determinadas as regiões de interesse no segmento VI do fígado, próximo à cortical renal, correspondente ao mesmo segmento efetuado no US e a média da intensidade do sinal foi calculada. Para avaliar as propriedades diagnósticas do índice ultrassonográfico foram calculados a sensibilidade, a especificidade e a acurácia, seguido da posterior geração de curva ROC e cálculo da área sob a curva estabelecida para determinar o melhor ponto de corte para o índice hepatorenal e para prever graus de esteatose, utilizando os resultados da RM como padrão-ouro. A curva ROC gerada para o índice hepatorenal, com ponto de corte de 13, apresentou sensibilidade e especificidade de 100%. Considerando o mesmo ponto de corte para os eutróficos, haveria 9,5% de falsos positivos (especificidade de 90,5%) e 0% de falsos negativos (sensibilidade de 100%). A acurácia do método foi 100%, tanto nos eutróficos, quanto nos obesos. Os autores concluíram que a US com análise computadorizada, com o cálculo do índice hepatorenal, é uma técnica simples e não invasiva para avaliação semiquantitativa da ecogenicidade hepática e poderá vir a ser de ajuda no seguimento de adolescentes com DHGNA, no rastreamento populacional dessa doença e para estudos clínicos. Entretanto, é importante ressaltar que, dos três estudos incluídos nesta revisão, este estudo teve os valores de acurácia bem superiores aos demais e pode ter influenciado no resultado sumário. Este estudo também utilizou a US

com análise computadorizada, um método ultrassonográfico diferente dos outros dois estudos para a aquisição de imagens (NASCIMENTO et al., 2015).

Esta revisão sistemática teve algumas limitações que merecem ser destacadas. A construção da estratégia de busca em diversas bases de dados, sem utilizar limites de idioma, procurou ser mais sensível que específica. Apesar disso, a exclusão de literatura cinzenta, resumos de conferências, cartas, editoriais ou a tendência de estudos com resultados nulos ou negativos não terem sido publicados (risco de viés de publicação) pode não ter garantido a recuperação de todas as evidências sobre a acurácia da US na EH e na medida da gordura abdominal em comparação à TC e/ou à RM. A base de dados EMBASE, por dificuldades logísticas, não pode ser acessada.

Uma outra limitação do nosso estudo foi o tamanho da amostra da nossa população. No entanto, pela complexidade da metodologia utilizada, a peculiaridade da população estudada, juntamente com os achados comparativos exclusivos, incluindo a avaliação da EH tanto pela US quanto pela TC e/ou RM, tornaram mais difícil encontrar estudos que preenchessem os critérios de elegibilidade de nossa revisão.

A depender do espectro da DHGNA e da maneira como os pacientes foram incluídos nos diferentes estudos, as estimativas do desempenho não puderam ser aplicáveis unicamente ao perfil da população de adolescentes do nosso estudo e, portanto, tais diferenças devem ser exploradas posteriormente.

## CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Esta revisão sistemática buscou fornecer um suporte baseado em evidências para avaliar a acurácia da US para o diagnóstico de EH e medida da gordura abdominal em adolescentes.

Na prática rotineira, a US comumente é usada para determinar a presença de EH. Esta revisão sistemática encontrou valores de sensibilidade entre 48% e 100%, especificidade entre 52% e 100%, valores preditivo positivo entre 59% e 100% e valores de razão de verossimilhança positiva da US hepática em crianças e adolescentes estatisticamente significativos.

O estudo de Nascimento et al. (2015) mostrou que a US pode atingir elevada acurácia necessária para ser utilizado como teste de diagnóstico. Entretanto, nos estudos italianos revisados, comparando-se a US com a RM, verificou-se que a maioria dos pacientes (67% e 72%, respectivamente) com esteatose leve à US foi determinada a não ter EH pela RM. Além disso, os pacientes com grau de esteatose moderada à US apresentaram uma FG do fígado na RM que variou de normal a severa esteatose ( $FG > 18\%$ ). Esta limitação da US para classificar com precisão se um adolescente tem ou não esteatose parte da sua propriedade inerente, uma vez que esse método não é capaz de medir a gordura diretamente e sua avaliação é intrinsecamente subjetiva e não quantitativa (SODER; BALDISSEROTTO, 2009). Assim, esses estudos indicariam que a US hepática não tem acurácia necessária para classificar o grau da esteatose, sendo somente útil em casos de maior severidade da EH e que a RM seria considerada um método mais útil e objetivo do que a US para discriminar diferenças no conteúdo de gordura hepática e para monitoramento de pacientes jovens com EH, apesar de seu custo elevado e menor disponibilidade.

No entanto, a base de evidências é extremamente limitada e muito pequena para estimar o desempenho diagnóstico. Pesquisas adicionais sobre diagnóstico de EH e medida de gordura abdominal envolvendo estudos de acurácia comparativa seriam necessárias para fornecer uma resposta para futuras recomendações nessa faixa etária.

## REFERÊNCIAS

- ABATE, N. et al. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. **Journal of lipid research**, v. 35, n. 8, p. 1490-1496, 1994.
- ABDELMALEK, M. F.; DIEHL, A. M. Mechanisms underlying nonalcoholic steatohepatitis. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, v. 3, n. 4, p. 479-488, 2007.
- AHIMA, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Obesity**, v. 14, p. 242-249, Aug 2006.
- ANDERSON, E. L. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0140908, 2015.
- ANDRADE, L. J. et al. Grading scale of visceral adipose tissue thickness and their relation to the nonalcoholic fatty liver disease. **Arq Gastroenterol**, v. 51, n. 2, p. 118-22, Apr-Jun 2014.
- ANTHONY, D. The state of the world's children 2011-adolescence: an age of opportunity. **United Nations Children's Fund (UNICEF)**, 2011.
- ARMELLINI, F. et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 18, n. 7, p. 563-567, 1990.
- ASAYAMA, K. et al. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. **International journal of obesity**, v. 26, n. 2, p. 208, 2002.
- AWAI, H. I. et al. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 5, p. 765-773, 2014.
- BARSHOP, N. J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. **Pediatric health**, v. 3, n. 3, p. 271-281, 2009.
- BERARDIS, S.; SOKAL, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. **European journal of pediatrics**, v. 173, n. 2, p. 131-139, 2014.
- BLOCH, K. V. et al. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. suppl. 1, p. 9, 2016.
- BOOTH, R. D.; GODDARD, B.; PATON, A. Measurement of fat thickness in man: a comparison of ultrasound, Harpenden calipers and electrical conductivity. **British Journal of Nutrition**, v. 20, n. 04, p. 719-725, 1966.
- BOSSUYT, P. et al. Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 0.9. **The Cochrane Collaboration**, 2013.

- BRUNT, E. M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **The American journal of gastroenterology**, v. 94, n. 9, p. 2467-2474, 1999.
- BYDDER, M. et al. Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging. **Magnetic resonance imaging**, v. 26, n. 3, p. 347-359, 2008.
- CALI, A. M. G.; CAPRIO, S. Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. **Hormone Research**, v. 71, p. 2-7, 2009.
- CARANTI, D. A. et al. Visceral adiposity cut-off points to indicate risk factor to develop the nonalcoholic fatty liver disease in Brazilian and Italian obese adolescents. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 5, n. 5, p. e238-e242, 2010.
- CHAMMAS, M. C.; MACEDO, T. A. A. Distúrbios do metabolismo. In: CHAMMAS, M. C.; CERRI, G. G. Ultra-sonografia abdominal. 2.ed. Rio de Janeiro: **Livraria e Editora Revinter Ltda.** p. 102-114, 2009.
- CHARATCHAROENWITTHAYA, P.; LINDOR, K. D. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. **Clinics in liver disease**, v. 11, n. 1, p. 37-54, 2007.
- CIERNIAK, R. Some words about the history of computed tomography. In: (Ed.). X-Ray computed tomography in biomedical engineering. **Springer**, p.7-19, 2011.
- COLE, T. J. et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **Bmj**, v. 320, n. 7244, p. 1240, 2000.
- COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 5, p. 376-80, Mar 1 1997.
- CRAWNFORD J. M.; LIU C. Liver and biliary tract. In: ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. Pathologic basis of disease. **Saunders Elsevier**, p.37, 2010. E-book.
- DA SILVA, G. H.; ESCANHOELA, C. A. F. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. **Revista de Ciências Médicas**, v. 18, n. 5/6, 2012.
- DAMASO, A. R. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. **Digestive and Liver Disease**, v. 40, n. 2, p. 132-139, Feb 2008.
- DÂMÁSIO, A. R. et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 5, p. 263-267, 2006.
- DAMIANI, D. et al. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 8, p. 576-82, 2011.

DAY, C. P.; JAMES, O. F. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? **Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1463-1466, 1998.

DE CARVALHO PADILHA, P. et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. **Rev Paul Pediatr**, v. 28, n. 4, p. 387-93, 2010.

DELLA CORTE, C. et al. Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview. **Journal of Adolescent Health**, v. 51, n. 4, p. 305-312, 2012.

DENZER, C. et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 10, p. 3872-81, Oct 2009.

D'IPPOLITO, G.; MUGLIA, V. F. Fígado, pâncreas e baço. In: PRANDO, A.; MOREIRA, F. A. Fundamentos de radiologia e diagnóstico por imagem: **Elsevier**, p.15-29, 2014. E-book.

EDITORS, P. M. Best practice in systematic reviews: the importance of protocols and registration. **PLoS Med**, v. 8, n. 2, p. e1001009, 2011.

EIFLER, R. V. O papel da ultrassonografia na medida da gordura subcutânea e visceral e sua correlação com a esteatose hepática. **Radiol Bras**, v. 46, p. 273-8, 2013.

EL-KOOFY, N. et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 11, p. 3120-3123, Nov 2012.

FISHBEIN, M. et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 39, n. 7, p. 619-625, 2005.

FISHBEIN, M. H. et al. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. **Magnetic resonance imaging**, v. 15, n. 3, p. 287-293, 1997.

\_\_\_\_\_. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 42, n. 1, p. 83-8, Jan 2006.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

GALVÃO T.F., PANSANI T. S.A., HARRAD D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.24, n.2, p.335-342, 2015.

GEVA, T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 8, n. 4, p. 573-580, 2006.

GODOY-MATOS, A. et al. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO)**, 2009.

GORAN, M.; KASKOUN, M.; SHUMAN, W. Intra-abdominal adipose tissue in young children. **International journal of obesity**, v. 19, p. 279-279, 1995.

HENSCHKE, C.; GOLDMAN, H.; TEELE, R. The hyperechogenic liver in children: cause and sonographic appearance. **American Journal of Roentgenology**, v. 138, n. 5, p. 841-846, 1982.

HERNAEZ, R. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. **Hepatology**, v. 54, n. 3, p. 1082-1090, 2011.

HIGGINS, J.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2. 5 [updated May 2005]. **The cochrane library**, n. 3, 2005.

HUANG, T. T. K. et al. Growth of visceral fat, subcutaneous abdominal fat, and total body fat in children. **Obesity research**, v. 9, n. 5, p. 283-289, 2001.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews**, v. 11, n. 1, p. 11-18, Jan 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Sinopse do censo demográfico 2010**: Rio de Janeiro 2011. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=249230>>. Acesso em: 02 set 2016.

JUNG, J. H. et al. Ultrasound measurement of pediatric visceral fat thickness: correlations with metabolic and liver profiles. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 2, p. 75-80, 2016.

KELLY, A. S. et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches. **Circulation**, v. 128, n. 15, p. 1689-1712, 2013.

KURSAWE, R. et al. Downregulation of ADIPOQ and PPAR gamma 2 Gene-Expression in Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Adolescents With Hepatic Steatosis. **Obesity**, v. 18, n. 10, p. 1911-1917, Oct 2010.

KUSCHNIR, M. C. C. et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. suppl. 1, p. 11, 2016.

KVIST, H.; SJÖSTRÖM, L.; TYLEN, U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. **International journal of obesity**, v. 10, n. 1, p. 53-67, 1985.

LEE, K.-K.; PARK, H.-S.; YUM, K.-S. Cut-off values of visceral fat area and waist-to-height ratio: diagnostic criteria for obesity-related disorders in Korean children and adolescents. **Yonsei medical journal**, v. 53, n. 1, p. 99-105, 2012.

LEE, S. H. et al. Abdominal subcutaneous fat thickness measured by ultrasonography correlates with hyperlipidemia and steatohepatitis in obese children. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr**, v. 18, n. 2, p. 108-114, Jun 2015.

LIHN, A.; PEDERSEN, S. B.; RICHELSEN, B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. **Obesity reviews**, v. 6, n. 1, p. 13-21, 2005.

LUCIA-ROLFE, E. et al. Validation of ultrasound estimates of visceral fat in black South African adolescents. **Obesity**, v. 19, n. 9, p. 1892-1897, 2011.

LUDWIG, J.; MCGILL, D. B.; LINDOR, K. D. Review: nonalcoholic steatohepatitis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 12, n. 5, p. 398-403, 1997.

LUDWIG, J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clinic Proceedings**, p.434-438, 1980.

MACASKILL, P. et al. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. Version 0.9.0. **London: The Cochrane Collaboration**, 2010.

MACHANN, J. et al. Diagnostic imaging in obesity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 261-277, Apr 2013.

\_\_\_\_\_. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 21, n. 4, p. 455-462, 2005.

MALINA, R. M.; BOUCHARD, C.; BAR-OR, O. Growth, maturation, and physical activity. **Human Kinetics**, p. 172-175, 2004.

MATSUZAWA, Y. et al. A novel classification: visceral fat obesity and subcutaneous fat obesity. **Recent advances in obesity research**, 1987.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009.

MCROBBIE, D. W. et al. Seeing is believing: introduction to image contrast. In: MCROBBIE, D. W. et al. MRI from picture to proton. **Cambridge university press**, p.30-46, 2007.

MERRIT, C. R. B. Física do ultrassom. In: RUMACK, C. M. et al. Tratado de ultrassonografia diagnóstica. **Elsevier Brasil**, p. 2-33, 2012.

MIDDLETON W.D.; SIEGEL M.J. Princípios físicos e instrumentação. In: SIEGEL, M. Ultrassonografia pediátrica: **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p.1-18, 2003.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MOOK-KANAMORI, D. O. et al. Abdominal fat in children measured by ultrasound and computed tomography. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 35, n. 12, p. 1938-1946, 2009.

MORAN, J. R. et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. **American journal of gastroenterology**, v. 78, n. 6, 1983.

MOSS, A. et al. Sonographically assessed intra-abdominal fat and cardiometabolic risk factors in adolescents with extreme obesity. **Obesity facts**, v. 9, n. 2, p. 121-137, 2016.

NASCIMENTO, J. H. R. D. et al. Accuracy of computer-aided ultrasound as compared with magnetic resonance imaging in the evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in obese and eutrophic adolescents. **Radiologia Brasileira**, v. 48, n. 4, p. 225-232, 2015.

ODDY, W. H. et al. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. **Am J Gastroenterol**, v. 108, n. 5, p. 778-85, May 2013.

OGDEN, C. L. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. **JAMA**, v. 315, n. 21, p. 2292-2299, 2016.

ONG, J. P.; YOUNOSSI, Z. M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. **Clinics in liver disease**, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2007.

OVALLE, W.; NAHIRNEY, P. C. Netter bases da histologia. **Elsevier Brasil**, p.313, 2014. E-book.

PACIFICO, L. et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 4, p. 542-547, 2007.

PAI, M. et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. **The National medical journal of India**, v. 17, n. 2, p. 86-95, 2003.

PAPANDREOU, D.; ROUSSO, I.; MAVROMICHALIS, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. **Clinical nutrition**, v. 26, n. 4, p. 409-415, 2007.

PITREZ FILHO, M. S. et al. Fatores de risco cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios e suas relações com obesidade em crianças e adolescentes: aspectos clínicos e terapêuticos. **Boletim Científico de Pediatria-Vol**, v. 1, n. 2, 2012.

POZZATO, C. et al. MRI in identifying hepatic steatosis in obese children and relation to ultrasonography and metabolic findings. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 47, n. 4, p. 493-499, Oct 2008.

QURESHI, K.; ABRAMS, G. A. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 26, p. 3540, 2007.

RACY J.D.; LEÃO FILHO H.M.; D'IPPOLITO G. Ultrassonografia. In: D'IPPOLITO, G. et al. Gastrointestinal – série CBR. São Paulo: **Elsevier**, p.16, 2011a. E-book.

RACY J.D.; LEÃO FILHO H.M.; D'IPPOLITO G. Tomografia computadorizada. In: D'IPPOLITO, G. et al. Gastrointestinal – série CBR. São Paulo: **Elsevier**, p.17, 2011b. E-book.

REID, A. E. Nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology**, v. 121, n. 3, p. 710-723, 2001.

ROBERTS, E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? **Journal of hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1133-1142, 2007.

RUTJES, A. W. et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: a review of methods. **Gray Pub.**, 2007.

RYO, M. et al. Clinical significance of visceral adiposity assessed by computed tomography: a Japanese perspective. **World journal of radiology**, v. 6, n. 7, p. 409, 2014.

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745-750, Sep 2002.

SAKUNO, T. et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. **Radiologia Brasileira**, v. 47, n. 3, p. 149-53, May-Jun 2014.

SCHWIMMER, J. B. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 118, n. 4, p. 1388-1393, 2006.

\_\_\_\_\_. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **The Journal of pediatrics**, v. 143, n. 4, p. 500-505, 2003.

\_\_\_\_\_. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. **Pediatrics**, v. 115, n. 5, p. e561-e565, 2005.

SEIBERT, H. et al. Abdominal circumference measurement by ultrasound does not enhance estimating the association of visceral fat with cardiovascular risk. **Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 393-398, 2013.

SHEN, W. et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. **Obesity research**, v. 11, n. 1, p. 5-16, 2003.

SIEGEL, M. J. et al. Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR Imaging 1. **Radiology**, v. 242, n. 3, p. 846-856, 2007.

SIEGELMAN, E. S.; ROSEN, M. A. Imaging of hepatic steatosis. **Seminars in liver disease**, p.71-80, 2000.

SODER, R. B.; BALDISSEROTTO, M. Esteatose hepática na obesidade infantil: investigação por imagem. **Scientia Medica**, v. 19, n. 4, p. 202-208, 2009.

SODER, R. B.; BALDISSEROTTO, M.; SILVA, V. C. D. Computer-assisted ultrasound analysis of liver echogenicity in obese and normal-weight children. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 5, p. W201-W205, 2009.

SPOLIDORO, J. V. et al. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 93-97, 2013.

STAIANO, A. E.; KATZMARZYK, P. T. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. **Int J Obes (Lond)**, v. 36, n. 10, p. 1261-9, Oct 2012.

STYNE, D. M. et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 3, p. 709-757, 2017.

SUZUKI, R. et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. **The American journal of medicine**, v. 95, n. 3, p. 309-314, 1993.

TOBARI, M. et al. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. **Internal Medicine**, v. 48, n. 10, p. 739-746, 2009.

TOKUNAGA, K. et al. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. **International journal of obesity**, v. 7, n. 5, p. 437-445, 1982.

UNICEF. Progress for children: a report card for adolescents, number 10. New York, NY: **UNICEF Division of Communication**, 2012.

VAJRO, P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, n. 5, p. 700-713, May 2012.

WHITING, P. et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. **BMC medical research methodology**, v. 3, n. 1, p. 1, 2003.

\_\_\_\_\_. Systematic reviews of test accuracy should search a range of databases to identify primary studies. **Journal of clinical epidemiology**, v. 61, n. 4, p. 357. e1-357. e10, 2008.

W H O. **Young people's health-a challenge for society: report of a WHO Study Group on Young People and" Health for All by the Year 2000"**[meeting held in Geneva from 4 to 8 June 1984], 1986.

\_\_\_\_\_. **Population-based approaches to childhood obesity prevention**. Geneva, 2012.

WILSON, S. R; WITHERS, C. E. O fígado. In: RUMACK, C. M. et al. Tratado de ultrasonografia diagnóstica. **Elsevier Brasil**, p. 95-98, 2012.

YEH, M. M.; BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. **American journal of clinical pathology**, v. 128, n. 5, p. 837-847, 2007.

YOSHIZUMI, T. et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT 1. **Radiology**, v. 211, n. 1, p. 283-286, 1999.

ZAFRANI, E. S. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. **Virchows Archiv**, v. 444, n. 1, p. 3-12, 2004.

ZELMAN, S. The liver in obesity. **AMA archives of internal medicine**, v. 90, n. 2, p. 141-156, 1952.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. **Pediatric diabetes**, v. 8, n. 5, p. 299-306, 2007.

## APÊNDICE A – Protocolo da revisão sistemática

Mestranda: Márcia Takey Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir
<b>Título: Revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática e gordura abdominal em adolescentes.</b>
<p><b>Revisão da literatura</b>  <b>Descrição da condição</b>  <b>Esteatose hepática (EH)</b></p> <p>Ao longo das últimas décadas, com o crescente número de adolescentes com excesso de peso, observou-se um aumento na prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nessa faixa etária. Atualmente, a DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em adolescentes nos países ocidentais (BERARDIS; SOKAL, 2014).</p> <p>A DHGNA engloba um espectro de entidades clínico-patológicas que inclui a esteatose hepática (EH) simples, a esteatose acompanhada por inflamação mínima e inespecífica e a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) (CRAWFORD; LIU, 2010). Acredita-se que a EH simples apresenta um curso geralmente benigno. O mesmo não se pode dizer a respeito da EHNA, uma vez que a doença pode se tornar progressiva e evoluir para cirrose, insuficiência hepática, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular em 10-20% dos casos (ONG; YOUNOSSI, 2007; YEH; BRUNT, 2007).</p> <p>Esteatose hepática (EH) refere-se ao acúmulo anormal de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas do fígado. A EH simples é definida quando mais de 5% dos hepatócitos apresentam infiltração gordurosa micro ou macrovesicular (CRAWFORD; LIU, 2010).</p> <p>Na obesidade, esse acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos ocorre quando há mudança no metabolismo de ácidos graxos para favorecer a lipogênese em vez da lipólise. Isto pode ocorrer quando a quantidade de ácidos graxos fornecidos para o fígado a partir do intestino ou do tecido adiposo excede a quantidade necessária para oxidação mitocondrial, síntese de fosfolípidios e síntese de ésteres de colesterol (REID, 2001). Acredita-se que a resistência insulínica desempenhe também um papel predominante na patogênese da DHGNA (IBRAHIM, 2010).</p> <p>A gravidade da EH é um dos indicativos mais fortes do desenvolvimento de EHNA e a adiposidade central está associada a esse aumento de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo que podem igualmente danificar diretamente a função hepática ou atuar indiretamente, perpetuando a resposta inflamatória (ABDELMALEK; DIEHL, 2007).</p> <p>A classificação da EH em focal, segmentar, difusa e periportal podem ser obtidas com métodos de imagem como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e imagem por ressonância magnética (RM). Mas, somente a biópsia hepática é considerada o padrão de referência (padrão-ouro) para o diagnóstico da EH, pois é o único exame capaz de distinguir de forma confiável a EH simples da EHNA, além de revelar informações importantes sobre o grau de lesão hepática, as mudanças na arquitetura do fígado, a gravidade da atividade inflamatória e a presença de fibrose. Entretanto, por ser um método invasivo, de alto custo, com complicações e risco de vida, a biópsia hepática não é realizada com frequência em adolescentes. Sendo assim, outros exames substitutos são utilizados para estimar o grau de esteatose e predizer o risco de progressão para a doença hepática em fase terminal (VAJRO et al., 2012).</p> <p>Dados disponíveis sugerem que a esteatose hepática afeta 9,6% dos adolescentes. Entretanto, a prevalência de EH em adolescentes é incerta e difícil de avaliar com precisão devido à falta de testes de diagnóstico simples não invasivos em grandes populações de adolescentes (SCHWIMMER et al., 2006; PAPANDREOU; ROUSSO; MAVROMICHALIS, 2007; DE CARVALHO PADILHA et al., 2010).</p> <p><b>Gordura abdominal subcutânea (GAS) e visceral (GAV)</b></p> <p>A síndrome metabólica contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (ZIMMET et al., 2007; DAMIANI et al., 2011; SPOLIDORO et al., 2013) e esse conjunto dos fatores de risco pode estar presente em 30% ou mais de adolescentes obesos (CALI; CAPRIO, 2009). Na região abdominal, o tecido adiposo branco pode ser classificado em tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV). O compartimento abdominal subcutâneo inclui o tecido adiposo localizado abaixo da pele, fora dos limites do compartimento visceral. O compartimento visceral intra-abdominal é delimitado pela margem interna das paredes do músculo abdominal e inclui o tecido adiposo formado pela gordura mesentérica, omental e retroperitoneal (SHEN et al., 2003).</p>

O acúmulo de gordura no TAS representa um “tampão” fisiológico normal para a ingestão excessiva de energia (dieta hipercalórica) com gasto energético limitado (inatividade física). Quando a capacidade de armazenamento no TAS é excedida ou sua habilidade de gerar mais adipócitos está prejudicada, a gordura acumular-se-á em áreas fora do TAS como em depósitos ectópicos de gordura e na gordura visceral. Assim, na região abdominal, a gordura pode estar presente em dois depósitos principais: na gordura abdominal subcutânea (GAS) e na gordura abdominal visceral intra-abdominal (GAV) (IBRAHIM, 2010).

Os riscos metabólicos parecem estar mais estreitamente associados ao acúmulo de gordura no TAV do que no TAS. Assim, torna-se necessário fazer uso de um método capaz de medir o tecido adiposo abdominal com confiabilidade (SIEGEL et al., 2007).

Os exames de imagem são os métodos de eleição para avaliar e quantificar a GAS e GAV. Dentre os exames de imagem, a TC é considerada o método padrão-ouro de imagem, com maior acurácia e reprodutibilidade na medição de gordura corporal, mas o alto custo, baixa disponibilidade e a exposição à radiação ionizante, desaconselhável no caso de medições repetidas em crianças e adolescentes, dificulta o amplo uso em estudos clínicos. A RM também é considerada um ótimo exame para avaliação da gordura abdominal, mas apesar da ausência de radiação ionizante, também tem custo elevado, é um exame demorado e que muitas vezes exige sedação. Como método alternativo, a US é um método conveniente, não invasivo, confiável e econômico de quantificar a GAS e a GAV, o que a torna o exame ideal para sua avaliação na população pediátrica (DAMASO et al., 2008; SAKUNO et al., 2014).

Até o momento não há muitos estudos abordando métodos para o diagnóstico rápido e preciso da gordura abdominal na faixa pediátrica (GORAN; KASKOUN; SHUMAN, 1995; SAKUNO et al., 2014).

#### **Descrição do teste índice: Ultrassonografia (US)**

A US é uma das técnicas de imagem que mais se desenvolveu durante os últimos anos. A aplicação diagnóstica da US baseia-se na detecção e demonstração da energia acústica refletida de interfaces no interior do corpo para gerar imagens em escala de cinza através do uso de frequências de 1 a 20 MHz (MERRIT, 2012). A US é um exame de imagem utilizado para o diagnóstico de EH não invasivo, amplamente disponível, de baixo custo, isento de efeitos colaterais, adequado para o rastreamento e repetições. Diferente da TC e da RM, que são exames computadorizados, dentre as limitações da US, destaca-se sua dependência do examinador sujeito à interpretação subjetiva (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

Para o diagnóstico de EH, avalia-se a ecogenicidade hepática, a visualização do diafragma e dos vasos intra-hepáticos e classifica-se em grau leve (grau 1), moderado (grau 2) e grave (grau 3). Em condições normais, a ecogenicidade do fígado é igual ou discretamente maior em relação ao córtex renal ou parênquima esplênico, os vasos intra-hepáticos são bem delimitados e o aspecto posterior do fígado e o diafragma são de fácil visualização. A diferença de ecogenicidade entre o fígado e o córtex renal, conhecida como índice hepatorenal, também é uma técnica utilizada para detectar o aumento da ecogenicidade hepática (SODER; BALDISSEROTTO, 2009; WILSON; WITHERS, 2012).

A esteatose leve apresenta aumento mínimo e difuso da ecogenicidade com visualização normal do diafragma e vasos intra-hepáticos. Na esteatose moderada, além do aumento difuso da ecogenicidade, a visualização do diafragma e vasos intra-hepáticos está discretamente prejudicada. Quando há aumento acentuado da ecogenicidade com pouca penetração no segmento posterior do lobo direito dificultando ou até mesmo impedindo a visualização dos vasos hepáticos e do diafragma, classificamos como esteatose grave (CHAMMAS; MACEDO, 2009; WILSON; WITHERS, 2012).

A técnica ultrassonográfica também permite a medição da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em uma única imagem de forma simples e rápida. Com o paciente em decúbito dorsal, utilizando-se um transdutor convexo posicionado transversalmente na linha média a um centímetro acima da cicatriz umbilical, em fase expiratória normal e sem exercer pressão com o transdutor sobre o abdome para não distorcer a medida, obtém-se uma imagem ultrassonográfica que permite visualizar e quantificar em centímetros, a gordura abdominal subcutânea e a visceral, separadamente. Considera-se espessura da gordura subcutânea a distância entre a pele e a superfície superior da linha alba. A espessura da gordura visceral é a distância entre a superfície inferior da linha alba e o plano da parede posterior da aorta (ARMELLINI et al., 1990; SUZUKI et al., 1993; EIFLER, 2013; SAKUNO et al., 2014).

**Descrição do comparadores: Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância magnética (RM)****Tomografia computadorizada (TC)**

Os aparelhos de TC emitem raios X que, ao atravessarem os tecidos, sofrem atenuação. A partir do contraste das diferenças dos tecidos, dependendo do nível de absorção do feixe atenuado de raio X, as imagens são formadas. Os escores de atenuação são medidos em Unidades Hounsfields (UH) (CIERNIAK, 2011). Os valores de UH representam o coeficiente de atenuação dos raios X em diversos tipos de materiais com relação à água. Assim, obtém-se uma escala que correlaciona esses coeficientes com as densidades, construindo um grande espectro de tonalidades entre o branco, o cinza e o preto. A densidade hepática normal varia de 50 a 75 UH e é normalmente igual ou superior à do baço (SIEGELMAN; ROSEN, 2000; D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014) Para quantificação do tecido adiposo são utilizados diversos tipos de intervalos, com variação prevista de -190 UH a -30UH (KVIST; SJÖSTRÖM; TYLEN, 1985).

A EH é diagnosticada na fase sem contraste, quando a densidade do fígado é inferior à do baço. Para estabelecer o diagnóstico, a diferença entre os valores de atenuação do fígado e do baço deve ser maior do que 10 UH (SIEGELMAN; ROSEN, 2000; D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014). A TC começou a ser testada como método para determinação de gordura corporal na década de 80 (TOKUNAGA et al., 1982). A técnica de mensuração da gordura abdominal pela TC consiste em calcular a área da secção transversal do tecido adiposo em um único corte tomográfico ao nível da cicatriz umbilical (nível entre a quarta e quinta vértebra lombar - L4/L5), mensurada em centímetros quadrados (cm<sup>2</sup>). A área de GAV pode ser medida desenhando uma linha dentro da parede do músculo que circunda a cavidade abdominal. Para obter a área de GAS subtrai-se a área de gordura visceral da área total de gordura. Para a medição precisa de GAV é importante que a medição seja feita no final da expiração (GORAN; KASKOUN; SHUMAN, 1995; YOSHIZUMI et al., 1999).

**Ressonância magnética (RM)**

O princípio do método de troca química, descrito pela primeira vez por Dixon (1984) e modificado por Fishbein et al. (1997) explora as diferenças características nas frequências de ressonância entre prótons contidos na gordura e na água do meio a ser estudado. A quantificação de gordura é então medida pela diferença de sinal entre os vetores resultantes do sinal em fase (+ água, + gordura) e fora de fase (+ água, - gordura). No fígado normal, os lipídios representam aproximadamente 5% de peso total. Para o cálculo da fração de gordura (FG) é utilizado o método de dois pontos de Dixon modificado por Fishbein et al. (1997). Este método é baseado na mudança de fase da imagem, em que a FG é calculada pela diferença de sinal entre dois vetores, resultantes do sinal em fase e fora de fase. Estudos prévios definiram que a FG hepática normal obtida por RM seja inferior a 9% (FISHBEIN et al., 1997; FISHBEIN et al., 2005).

Habitualmente, o fígado apresenta-se com intensidade de sinal semelhante ou inferior em T1 (em fase) em relação ao pâncreas e hipointenso com relação ao baço. Através do uso da sequência gradiente eco com técnica de oposição de fase (onde os prótons de hidrogênio contidos nas moléculas de água e gordura encontram-se fora de fase), a EH pode ser diagnosticada quando há queda acentuada difusa de sinal do parênquima hepático nessa sequência, o que não é observado no fígado normal. Essa queda de sinal na sequência fora de fase pode ser visualizada ou mensurada através da medida objetiva da intensidade de sinal do parênquima hepático (D'IPPOLITO; MUGLIA, 2014).

Atualmente, a RM é o método de imagem mais acurado e objetivo para demonstração e quantificação da EH. Através do uso de sequências específicas, permite o cálculo da fração livre de gordura no fígado, sendo possível detectar quantidade de gordura inferior a 0,5% (SODER; BALDISSEROTTO, 2009).

Na RM, o cálculo de distribuição de tecido adiposo abdominal é feito a partir de um segmento único ao nível da região umbilical. A região de interesse é traçada em torno do tecido adiposo subcutâneo e ao redor da margem interna da musculatura da parede abdominal, excluindo outros órgãos e vasos, para cálculo da área do tecido adiposo visceral. Assim, a área do tecido adiposo subcutâneo pode ser obtida subtraindo a área do tecido adiposo visceral do tecido adiposo total (FISHBEIN et al., 2006). Entretanto, devido ao custo elevado, tempo prolongado para a rotina clínica, requerer experiência do operador no processamento de dados e na interpretação dos resultados, além da maior necessidade de sedação e sua limitação em pacientes claustrofóbicos, torna seu uso limitado na prática clínica para estudos populacionais e monitoramento de tratamento (SODER; BALDISSEROTTO, 2009; AWAI et al., 2014).

### **Importância de realizar esta revisão sistemática**

A acurácia é particularmente importante dentre as qualidades de uma tecnologia de uso diagnóstico e determiná-la é fundamental na avaliação de exames médicos. A acurácia é baseada em estudos que comparam os resultados de um teste que está em avaliação (teste índice) com os resultados do melhor método para determinar a presença ou ausência da doença (padrão de referência). A medida de acurácia expressa a concordância entre os resultados do teste índice em relação ao padrão de referência (RUTJES et al., 2007).

Uma busca na literatura científica não permitiu identificar a presença de revisões sistemáticas sobre a acurácia da US no diagnóstico da EH e medida da espessura da gordura abdominal em adolescentes.

A US é uma técnica de imagem amplamente acessível para a medida da gordura abdominal e detecção da EH, mas a precisão e confiabilidade relatados têm sido escassos entre os estudos com adolescentes. Pretendemos analisar a literatura disponível sobre a acurácia do diagnóstico da US para detectar EH e medida da gordura abdominal, em comparação com TC e/ou RM. Este estudo se justifica tendo em vista que o aumento da prevalência da obesidade entre adolescentes provavelmente está levando ao aumento da EH. Este diagnóstico precisa, portanto, ser realizado nesta população.

### **Objetivos**

Objetivo geral: O presente projeto de dissertação tem como objetivo geral sintetizar as evidências disponíveis sobre a acurácia da US no diagnóstico da EH em adolescentes obesos ou com sobrepeso através de uma revisão sistemática da literatura científica.

Objetivos específicos:

- Avaliar a acurácia da US no diagnóstico da EH em relação à TC e/ou à RM.
- Avaliar a acurácia da US na medida da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral em adolescentes obesos ou com sobrepeso, comparada à TC e/ou à RM

### **Metodologia**

#### **Tipo de estudo**

Revisão sistemática é um método de investigação científica planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar criticamente os estudos, coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão, sintetizando os resultados de múltiplas investigações primárias através de estratégias que limitam vieses e erros aleatórios (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; HIGGINS; GREEN, 2005).

Para sintetizar as evidências de acurácia da US será elaborada uma revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica.

#### **Questão de estudo**

A revisão sistemática a ser realizada tem como pergunta norteadora: Qual a acurácia da ultrassonografia no diagnóstico da esteatose hepática em adolescentes obesos ou com sobrepeso?

Adicionalmente, será realizada uma análise da acurácia dessa tecnologia de imagem para medidas de espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral na população de interesse do estudo.

#### **Busca na literatura e seleção dos artigos**

A busca na literatura científica será realizada pela pesquisadora do estudo para identificar artigos publicados que avaliem a acurácia diagnóstica da US no diagnóstico da EH e medida da gordura abdominal subcutânea e visceral.

As bases de dados a serem pesquisadas serão: MEDLINE (acessada via PubMed), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (via portal CAPES), SCOPUS, WEB of SCIENCE, LILACS e ADOLEC (via BIREME).

A estratégia de busca para encontrar os artigos primários, basicamente, será: “((intra-abdominal fat OR abdominal visceral fat OR visceral adiposity OR visceral adipose tissue OR intra-abdominal OR visceral fat thickness OR abdominal obesity) OR (subcutaneous fat OR abdominal subcutaneous adipose tissue OR abdominal subcutaneous fat)) AND (nonalcoholic fatty liver disease OR fatty liver OR steatosis OR nonalcoholic steatohepatitis OR hepatic steatosis OR fat liver disease)”. As adaptações necessárias dos unitermos pesquisados de acordo com a base de dados serão realizadas.

Os desenhos de estudo de intervenção e observacional realizados no Brasil e no exterior, no período de janeiro de 2000 a setembro de 2015, que incluam adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idades entre 10 e 19 anos, de ambos os sexos, portadores de EH e submetidos a exames de US, TC e/ou RM para pesquisa de EH e/ou medida da gordura abdominal serão considerados elegíveis. As buscas bibliográficas serão realizadas sem restrição de idioma.

As referências bibliográficas obtidas pela busca serão inseridas em um *software* gerenciador de referências (EndNote® basic versão *on line*) para permitir aos revisores remover as duplicatas, acompanhar os estudos incluídos e excluídos e eliminar a necessidade de impressão dos resumos obtidos (PAI et al., 2003).

A primeira etapa de seleção dos artigos será feita por dois revisores, de modo independente, por meio da revisão dos títulos e resumos. As discordâncias sobre a inclusão ou exclusão de algum estudo em questão serão resolvidas por consulta a um terceiro revisor. Este processo reduzirá a probabilidade da perda de estudos relevantes e a subjetividade na sua seleção (PAI et al., 2003).

Nesta etapa, serão selecionados artigos relacionados à US e ao problema de saúde em questão (EH em adolescentes obesos ou com sobrepeso) e estudos relacionados à medida da espessura da gordura abdominal, além de apresentar alguma informação sobre o desempenho diagnóstico do teste em questão, incluindo pelo menos alguma medida de acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa).

Os critérios de exclusão dos estudos serão: outras causas de EH que não seja obesidade, resumos de conferências, cartas, editoriais, artigos de revisão, estudos em animais, teses e dissertações.

Posteriormente, em uma segunda etapa, estudos adicionais serão incluídos de modo independente pelos três revisores por meio da revisão das listas de referências dos artigos potencialmente relevantes previamente selecionados para a revisão sistemática, que preenchem todos os critérios de elegibilidade (quadro abaixo) para a leitura completa.

### **Critérios para a consideração de estudos para esta revisão**

Critérios de elegibilidade dos estudos

Critérios	Descrição
População	Adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idade compreendida entre 10 e 19 anos, com esteatose hepática
Desenhos de estudo	Estudos de intervenção e observacional
Teste índice	Ultrassonografia
Comparador	Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética
Medidas de validade	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa ou que tenham os resultados para a construção de uma tabela 2x2 (verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo).

Fonte: A autora, 2015.

### **Extração de dados**

Um formulário de extração de dados será elaborado para coletar as características dos estudos, as características clínicas dos participantes dos estudos, os valores das medidas de acurácia, conforme descrito abaixo:

- a) identificação do estudo: número de identificação do artigo, título, autor, ano de publicação, volume, número, revista, país, idioma, tipo de publicação (revista, jornal), fonte de financiamento;

- b) características dos estudos: objetivos e tipo de desenho de estudo, critérios de inclusão e exclusão, procedimentos de recrutamento e alocação utilizados;
- c) características clínicas dos participantes: idade, gênero, etnia, número total de pacientes, número de adolescentes obesos e/ou em sobrepeso, número de adolescentes eutróficos;
- d) características do exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética) utilizado no estudo: modelo do aparelho, técnica;
- e) valores de medidas de acurácia: verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo, sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos será feita através da escala QUADAS, uma ferramenta para avaliar a qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na revisão sistemática (WHITING et al., 2003).

A extração dos dados do artigo original e preenchimento do formulário serão feitos por dois revisores, independentemente e, os desacordos serão resolvidos por consenso.

### **Análise dos resultados**

Será realizada uma metanálise se for possível agrupar e sintetizar os resultados. Caso contrário, a síntese dos dados será realizada de forma qualitativa.

### **Cronograma proposto**

ATIVIDADES	PERÍODO
Disciplinas	Março/2015 a julho/2016
Definição dos Descritores	Março a maio/2015
Busca nas Bases de Dados	Maio a junho/2015
Elaboração do Seminário de Qualificação	Março a junho/2015
Qualificação	07 de julho de 2015
Seleção de Artigos	Agosto a dezembro de 2015
Análise da Evidência	1º semestre de 2016
Elaboração da Dissertação	2º semestre de 2016 a 1º semestre de 2017
Redação do Artigo Científico	1º semestre de 2017
Defesa	1º semestre de 2017

### **Referências**

- ABDELMALEK, M. F.; DIEHL, A. M. Mechanisms underlying nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, v. 3, n. 4, p. 479-488, 2007.
- ARMELLINI, F. et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 18, n. 7, p. 563-567, 1990.
- AWAI, H. I. et al. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 5, p. 765-773, 2014.
- BERARDIS, S.; SOKAL, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *European journal of pediatrics*, v. 173, n. 2, p. 131-139, 2014.
- BILLE, D. S. et al. Liver fat content investigated by magnetic resonance spectroscopy in obese children and youths included in multidisciplinary treatment. *Clin Obes*, v. 2, n. 1-2, p. 41-9, Feb 2012.
- CALI, A. M. G.; CAPRIO, S. Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Hormone Research*, v. 71, p. 2-7, 2009.
- CHAMMAS, M. C.; MACEDO, T.A.A. Distúrbios do metabolismo. In: CHAMMAS, M. C.; CERRI, G. G. *Ultra-sonografia abdominal*. 2.ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, p. 102-114, 2009.
- CIERNIAK, R. Some words about the history of computed tomography. In: (Ed.). *X-Ray computed tomography in biomedical engineering*: Springer, p.7-19, 2011.
- COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, v. 126, n. 5, p. 376-80, Mar 1 1997.
- CRAWNFORD J. M.; LIU C. Liver and biliary tract. In: ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. *Pathologic basis of disease*. Saunders Elsevier, p.37, 2010. E-book.
- DAMASO, A. R. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Digestive and Liver Disease*, v. 40, n. 2, p. 132-139, Feb 2008.

- DAMIANI, D. et al. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 55, n. 8, p. 576-82, 2011.
- DE CARVALHO PADILHA, P. et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*, v. 28, n. 4, p. 387-93, 2010.
- D'IPPOLITO G.; MUGLIA V. F. Fígado, pâncreas e baço. In: PRANDO, A.; MOREIRA, F. A. *Fundamentos de radiologia e diagnóstico por imagem*: Elsevier, p.15-29, 2014. E-book.
- EIFLER, R. V. O papel da ultrassonografia na medida da gordura subcutânea e visceral e sua correlação com a esteatose hepática. *Radiol Bras*, v. 46, p. 273-8, 2013.
- FISHBEIN, M. et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 39, n. 7, p. 619-625, 2005.
- FISHBEIN, M. H. et al. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magnetic resonance imaging*, v. 15, n. 3, p. 287-293, 1997.
- \_\_\_\_\_. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 42, n. 1, p. 83-8, Jan 2006.
- GORAN, M.; KASKOUN, M.; SHUMAN, W. Intra-abdominal adipose tissue in young children. *International journal of obesity*, v. 19, p. 279-279, 1995.
- HIGGINS, J.; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2. 5 [updated May 2005]. The cochrane library, n. 3, 2005.
- IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, v. 11, n. 1, p. 11-18, Jan 2010.
- KVIST, H.; SJÖSTRÖM, L.; TYLEN, U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. *International journal of obesity*, v. 10, n. 1, p. 53-67, 1985.
- MERRIT C. R. B. Física do ultrassom. In: RUMACK, C. M.; CHARBONEAU, J. W. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. Elsevier Brasil, p. 3-29, 2012.
- ONG, J. P.; YOUNOSSI, Z. M. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2007.
- PAI, M. et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *The National medical journal of India*, v. 17, n. 2, p. 86-95, 2003.
- PAPANDREOU, D.; ROUSSO, I.; MAVROMICHALIS, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clinical nutrition*, v. 26, n. 4, p. 409-415, 2007.
- REID, A. E. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, v. 121, n. 3, p. 710-723, 2001.
- RUTJES, A. W. et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: a review of methods. *Gray Pub.*, 2007.
- SAKUNO, T. et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. *Radiol Bras*, v. 47, n. 3, p. 149-53, May-Jun 2014.
- SCHWIMMER, J. B. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, v. 118, n. 4, p. 1388-1393, 2006.
- SHEN, W. et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research*, v. 11, n. 1, p. 5-16, 2003.
- SIEGEL, M. J. et al. Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR Imaging 1. *Radiology*, v. 242, n. 3, p. 846-856, 2007.
- SIEGELMAN, E. S.; ROSEN, M. A. Imaging of hepatic steatosis. *Seminars in liver disease*, p.71-80, 2000.
- SODER, R. B.; BALDISSEROTTO, M. Esteatose hepática na obesidade infantil: investigação por imagem. *Scientia Medica*, v. 19, n. 4, p. 202-208, 2009.
- SPOLIDORO, J. V. et al. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clinical Nutrition*, v. 32, n. 1, p. 93-97, 2013.
- SUZUKI, R. et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *The American journal of medicine*, v. 95, n. 3, p. 309-314, 1993.
- TOKUNAGA, K. et al. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *International journal of obesity*, v. 7, n. 5, p. 437-445, 1982.
- VAJRO, P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 54, n. 5, p. 700-713, May 2012.

- WHITING, P. et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC medical research methodology*, v. 3, n. 1, p. 1, 2003.
- WILSON S. R.; WITHERS C. E. O fígado. In: RUMACK, C. M.; CHARBONEAU, J. W. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. Elsevier Brasil, p. 95-98, 2012.
- YEH, M. M.; BRUNT, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *American journal of clinical pathology*, v. 128, n. 5, p. 837-847, 2007.
- YOSHIZUMI, T. et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT 1. *Radiology*, v. 211, n. 1, p. 283-286, 1999.
- ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*, v. 8, n. 5, p. 299-306, 2007.

## APÊNDICE B - Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados

Data	Base de dados	Estratégia de busca	Resultado (nº artigos)
13/10/2015	Pubmed	“((intra-abdominal fat[Mesh] OR abdominal visceral fat[tw] OR visceral adiposity[tw] OR visceral adipose tissue[tw] OR intra abdominal[tw] OR visceral fat thickness[tw] OR abdominal obesity[tw]) OR (subcutaneous fat[Mesh] OR abdominal subcutaneous adipose tissue[tw] OR abdominal subcutaneous fat[tw])) AND (nonalcoholic fatty liver disease[Mesh] OR fatty liver[tw] OR steatosis[tw] OR nonalcoholic steatohepatitis[tw] OR hepatic steatosis[tw] OR fat liver disease[tw])”	811
13/10/2015	Web of Science	“((intra-abdominal fat OR abdominal visceral fat OR visceral adiposity OR visceral adipose tissue OR intra abdominal OR visceral fat thickness OR abdominal obesity) OR (subcutaneous fat OR abdominal subcutaneous adipose tissue OR abdominal subcutaneous fat)) AND (nonalcoholic fatty liver disease OR fatty liver OR steatosis OR nonalcoholic steatohepatitis OR hepatic steatosis OR fat liver disease)” Refinado por: Tipos de documento: (article OR review) AND categorias do Web of Science: (endocrinology metabolism OR nutrition dietetics OR gastroenterology hepatology OR medicine general internal OR radiology nuclear medicine medical imaging OR pediatrics )	1470
16/10/2015	Scopus	“((intra-abdominal fat OR abdominal visceral fat OR visceral adiposity OR visceral adipose tissue OR intra abdominal OR visceral fat thickness OR abdominal obesity) OR (subcutaneous fat OR abdominal subcutaneous adipose tissue OR abdominal subcutaneous fat)) AND (nonalcoholic fatty liver disease OR fatty liver OR steatosis OR nonalcoholic steatohepatitis OR hepatic steatosis OR fat liver disease)”	73
16/10/2015	Lilacs	((tw:(gordura abdominal)) AND (tw:(figado gorduroso)))	420
16/10/2015	Adolec	“gordura abdominal” [Palavras]	12
		“figado gorduroso” [Palavras]	34
18/10/2015	Cochrane	‘(intra-abdominal fat OR abdominal visceral fat OR visceral adiposity OR visceral adipose tissue OR intra abdominal OR visceral fat thickness OR abdominal obesity) in Title, Abstract, Keywords or (subcutaneous fat OR abdominal subcutaneous adipose tissue OR abdominal subcutaneous fat) in Title, Abstract, Keywords and (nonalcoholic fatty liver disease OR fatty liver OR steatosis OR nonalcoholic steatohepatitis OR hepatic steatosis OR fat liver disease) in Title, Abstract, Keywords in Trials’	2595

Legenda: [Mesh] - *Medical Subject Headings*; [tw] - *Text words*.

### APÊNDICE C - Formulário de extração de dados

Nome do revisor:		data:	
Identificação do estudo			
Número de identificação do artigo			
Título			
Autor			
Ano			
Volume			
Número do artigo			
País			
Idioma			
Tipo de publicação (Revista, Jornal)			
Período			
Fonte de financiamento			

Características do estudo	
Objetivos	
Desenho de estudo	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Procedimentos de recrutamento utilizados	

Características dos participantes		
Número total:	Idade	Média de idade
Gênero	Masculino	Feminino
Etnia		
Número de adolescentes obesos e/ou em sobrepeso		
Número de adolescentes eutróficos		

Características do exame de imagem – Ultrassonografia	
Modelo	
Método:	
Resultados:	
Valores das medidas de acurácia	
Ponto de corte para definição	
Verdadeiro positivo	
Verdadeiro negativo	
Falso positivo	
Falso negativo	
Sensibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior sensibilidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior sensibilidade</li> </ul>	
Especificidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior especificidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior especificidade</li> </ul>	
Valor preditivo positivo (VPP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPP</li> </ul>	
Valor preditivo negativo (VPN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPN</li> </ul>	
Razão de verossimilhança positiva (RVP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVP</li> </ul>	
Razão de verossimilhança negativa (RVN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVN</li> </ul>	

Características do exame de imagem – Tomografia computadorizada	
Modelo	
Método:	
Resultados:	
Valores das medidas de acurácia	
Ponto de corte para definição	
Verdadeiro positivo	
Verdadeiro negativo	
Falso positivo	
Falso negativo	
Sensibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior sensibilidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior sensibilidade</li> </ul>	
Especificidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior especificidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior especificidade</li> </ul>	
Valor preditivo positivo (VPP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPP</li> </ul>	
Valor preditivo negativo (VPN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPN</li> </ul>	
Razão de verossimilhança positiva (RVP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVP</li> </ul>	
Razão de verossimilhança negativa (RVN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVN</li> </ul>	

Características do exame de imagem – Ressonância magnética	
Modelo	
Método:	
Resultados:	
Valores das medidas de acurácia	
Ponto de corte para definição	
Verdadeiro positivo	
Verdadeiro negativo	
Falso positivo	
Falso negativo	
Sensibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior sensibilidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior sensibilidade</li> </ul>	
Especificidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior especificidade</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior especificidade</li> </ul>	
Valor preditivo positivo (VPP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPP</li> </ul>	
Valor preditivo negativo (VPN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior VPN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior VPN</li> </ul>	
Razão de verossimilhança positiva (RVP)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVP</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVP</li> </ul>	
Razão de verossimilhança negativa (RVN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite superior RVN</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limite inferior RVN</li> </ul>	

**APÊNDICE D** – Escala QUADRAS (adaptada de WHITING et al., 2003)

Avaliação da qualidade dos estudos				
Questão	Item	Sim	Não	Não está claro
Q1	O espectro de pacientes foi representativo dos pacientes que irão receber o teste na prática?			
Q2	Os critérios de seleção foram claramente descritos?			
Q3	O padrão-ouro ou de referência classifica a doença corretamente?			
Q4	O período de tempo entre a realização do padrão-ouro e o teste índice é curto o suficiente para ter razoável certeza que a condição de saúde não mudou entre os dois testes?			
Q5	Toda a amostra ou uma seleção randomizada da amostra recebeu o padrão-ouro?			
Q6	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão-ouro independente do resultado do teste índice?			
Q7	O padrão-ouro foi independente do teste índice? (ex: o teste índice não fez parte do padrão-ouro)			
Q8	A realização do padrão-ouro foi descrita suficientemente detalhada para permitir a sua replicação?			
Q9	A realização do teste índice foi descrita suficientemente detalhada para permitir a sua replicação?			
Q10	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro?			
Q11	Os resultados do padrão-ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?			
Q12	Os mesmos dados clínicos que estavam disponíveis quando os resultados do teste foram interpretados também estarão disponíveis quando o teste for utilizado na prática?			
Q13	Os resultados do teste não interpretáveis, não avaliáveis ou indeterminados foram relatados?			
Q14	As perdas do estudo foram explicadas?			

**APÊNDICE E – Checklist PRISMA** (adaptado de MOHER, 2009; GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015) \*

<b>Seção/tópico</b>	<b>N.</b>	<b>Item do checklist</b>	<b>Relatado na página nº</b>
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos.	01
<b>RESUMO</b>			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	07
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	43
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).	45
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	74
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	47
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	82
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	82
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na metanálise).	53
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	47
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	47
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	49
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).	49

Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metanálise.	48
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	49
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	-
<b>RESULTADOS</b>			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	53
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	54
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	93
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	58
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	-
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	56
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	-
<b>DISCUSSÃO</b>			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	57
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	63
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	64
<b>FINANCIAMENTO</b>			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.	51

Nota: \* tradução confirmada pelo grupo PRISMA.

## APÊNDICE F - Características dos estudos incluídos

<b>Estudo: desenho e metodologia</b>	<p><b>Estudo:</b> Nascimento, 2015.</p> <p><b>Objetivos:</b> comparar a acurácia da US com análise computadorizada mediante cálculo do índice hepatorenal na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), utilizando a RM como referência.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> estudo prospectivo.</p> <p><b>Método de recrutamento utilizado:</b> consecutivo.</p> <p><b>Período:</b> outubro de 2011 a fevereiro de 2012.</p> <p><b>País:</b> Brasil.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Número de pacientes:</b> 50</p> <p><b>Gênero:</b> M= 17; F= 7 (obesos); M=8; F=18 (eutróficos)</p> <p><b>Idade (anos):</b> média 14,2 ± 2 (obesos: 11–17 anos); média 14,7 ± 2 (eutróficos: 12–17anos)</p> <p><b>Etnia:</b> NI</p> <p><b>Número de adolescentes obesos e/ou em sobrepeso:</b> 24</p> <p><b>Número de adolescentes eutróficos:</b> 26</p> <p><b>Crítérios de inclusão:</b> adolescentes obesos atendidos no ambulatório de nutrição; adolescentes eutróficos voluntários de uma escola estadual.</p> <p><b>Crítérios de exclusão:</b> adolescentes com doença hepatorenal, em uso de drogas hepatotóxicas, nefrotóxicas, corticosteróides, agentes imunossupressores ou com outras doenças crônicas.</p>
<b>Teste</b>	<p><b>Técnica da US:</b> análise computadorizada, semiquantitativa, com o cálculo do gradiente ou índice hepatorenal. Uso de transdutor convexo de 3,5–5 MHz. Obtidas imagens do segmento hepático VI e do parênquima renal adjacente, durante inspiração máxima. Foram selecionadas duas regiões de interesse com formato circular: parênquima hepático, próximo de sua borda inferior (área de 400–500 pixels), e córtex renal direito, próximo de sua borda superior (área de 300–400 pixels), seguida da digitalização das imagens, que foram adquiridas em formato DICOM. Utilizado o <i>software Image J</i> para a análise computadorizada.</p> <p><b>Técnica da RM:</b> aparelho de RM 1,5 T. Aquisição das imagens de eco de gradiente T1-ponderadas, com plano axial, no final da expiração, em apnéia, tempo de aquisição aproximadamente 15 s.</p> <p>Parâmetros da RM: tempo de repetição= 174 ms; tempo de eco = 2,1 ms (para imagens fora de fase) e 4,9 ms (para sinais em fase); campo de visão de 35 cm × 40 cm; espessura do corte de 5 mm; ângulo de giro (<i>flip angle</i>) = 70°; tamanho da matriz de 256 × 182 <i>pixels</i>. Realizado o cálculo da FG do fígado.</p> <p><b>Tempo entre teste índice e teste referência:</b> realizados no mesmo dia</p>
<b>Sumário dos resultados</b>	<p><b>Pacientes obesos:</b></p> <p><b>Verdadeiros positivos:</b> 20</p> <p><b>Verdadeiros negativos:</b> 04</p> <p><b>Falsos positivos:</b> 0</p> <p><b>Falsos negativos:</b> 0</p> <p><b>Sensibilidade:</b> 100%</p> <p><b>Especificidade:</b> 100%</p> <p><b>VPP:</b> 100%</p> <p><b>VPN:</b> 100%</p> <p><b>Concordância entre os observadores:</b> p = 0,100 (teste de Friedman)</p> <p><b>Concordância pelo observador:</b> p = 0,275 (teste de Wilcoxon)</p> <p><b>Concordância entre os dois métodos:</b> NI</p> <p><b>Prevalência de EH:</b> 19,2% nos eutróficos e 83% nos obesos.</p> <p><b>Frequência da DHGNA/EH de acordo com método de diagnóstico por imagem utilizado:</b> prevalência em obesos foi maior (83,3%; IC 95%: 64,5–94,5) do que nos eutróficos (19,2%; IC 95%: 7,4–37,6).</p> <p><b>OBS:</b> Cálculo da curva ROC gerada para o índice hepatorenal ultrassonográfico definiu um ponto de corte de 13.</p>

<b>Estudo: desenho e metodologia</b>	<p><b>Estudo:</b> Pacífico, 2007  <b>Objetivos:</b> avaliar a gravidade da EH através de imagem por RM e US e correlacionar a imagem com as características clínicas e metabólicas da população estudada.  <b>Desenho do estudo:</b> estudo prospectivo-coorte.  <b>Método de recrutamento utilizado:</b> consecutivo  <b>Período:</b> 12 meses  <b>País:</b> Itália</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Número de pacientes:</b> 50  <b>Gênero:</b> M=34; F=16  <b>Idade (anos):</b> média de 10,5 anos (5 – 16 anos).  <b>Etnia:</b> caucasiana.  <b>Número de adolescentes obesos e/ou em sobrepeso:</b> 29 púberes (M=19, F=10)  <b>Número de adolescentes eutróficos:</b> 0  <b>Critérios de inclusão:</b> IMC acima do percentil 95 para idade e sexo; presença de hepatomegalia (definida como borda hepática maior que 2 cm abaixo da margem costal direita) e/ou aminotransferases elevadas (definida como ALT sérica e/ou níveis de AST &gt; 1,5 vezes acima dos valores normais para idade)  <b>Critérios de exclusão:</b> causas de hepatite crônica que não a obesidade (hepatite B, hepatite C, deficiência de <math>\alpha</math>-1-antitripsina, doença de Wilson, hepatite autoimune), toxicidade do fármaco (valproato, tetraciclina, metotrexato, amiodorona ou prednisona), consumo de álcool e nutrição parenteral total.</p>
<b>Teste</b>	<p><b>Técnica da US:</b> classificação do grau de ecogenicidade. Uso de transdutor convexo de 3,5-5MHz.  <b>Técnica da RM:</b> aparelho de RM 1,5 T. Aquisição das imagens de eco de gradiente T1-ponderadas, com plano axial, no final da expiração, em apnéia, tempo de aquisição aproximadamente 16 s.  Parâmetros da RM: Tempo de relaxamento = 204 ms (em fase e fora de fase), tempo de eco= 4,2 ms (em fase) e 2,1 ms (fora de fase), campo de visualização= 35 cm; espessura do corte= 10 mm; ângulo de giro (<i>flip angle</i>) = 30°; tamanho da matriz = 256 × 179 <i>pixels</i>; número de excitações = 1. Realizado o cálculo da FG do fígado.  <b>Tempo entre teste índice e teste referência:</b> em média 3,1 dias (1-14)</p>
<b>Sumário dos resultados</b>	<p><b>Verdadeiros positivos:</b> 20  <b>Verdadeiros negativos:</b> 15  <b>Falsos positivos:</b> 14  <b>Falsos negativos:</b> 01  <b>Sensibilidade:</b> 95 % calc.  <b>Especificidade:</b> 52 % calc.  <b>VPP:</b> 59% calc.  <b>VPN:</b> 94% calc.  <b>Concordância entre os observadores:</b> 0.86  <b>Concordância pelo observador:</b> NI  <b>Concordância entre os dois métodos:</b> NI  <b>Prevalência de EH:</b> 40 %  <b>Frequência da DHGNA/EH de acordo com método de diagnóstico por imagem utilizado:</b> 68% (US); 40% (RM)  US correlacionou-se bem com a RM (<math>r = 0,69</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p>

<b>Estudo: desenho e metodologia</b>	<p><b>Estudo:</b> Pozzato, 2008.  <b>Objetivos:</b> identificar EH em crianças obesas por imagem de RM e comparar os achados com os dados de US e testes clínicos e laboratoriais.  <b>Desenho do estudo:</b> Estudo prospectivo.  <b>Método de recrutamento utilizado:</b> consecutivo.  <b>Período:</b> maio de 2006 e julho de 2007  <b>País:</b> Itália</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Número de pacientes:</b> 60  <b>Gênero:</b> M=29; F=31  <b>Idade (anos):</b> 6-14 anos.  <b>Etnia:</b> NI  <b>Número de crianças e adolescentes obesos e/ou em sobrepeso:</b> 60  <b>Número de adolescentes eutróficos:</b> 0  <b>Critérios de inclusão:</b> crianças e adolescentes com obesidade e pais brancos.  <b>Critérios de exclusão:</b> qualquer condição sindrômica, orgânica e hormonal além da obesidade que pode predispor à doença hepática (incluindo hepatite B e C, deficiência de <math>\alpha</math>-1-antitripsina), uso de medicamentos que afetam o metabolismo hepático, <i>diabetes mellitus</i> ou consumo de álcool.</p>
<b>Teste</b>	<p><b>Técnica da US:</b> classificação do grau de ecogenicidade. Uso de transdutor convexo de 3,5 MHz  <b>Técnica da RM:</b> aparelho de RM 1,0 T.  Parâmetros da RM: imagens de eco de gradiente T1-ponderadas axiais tanto em fase (tempo de repetição = 15 ms; tempo de eco= 6,90 ms; ângulo de giro (<i>flip angle</i>) = 25°) e fora de fase (tempo de repetição=15 ms; tempo de eco: 3,45 ms; ângulo de giro (<i>flip angle</i>) = 25°); campo de visão=375 mm; espessura da seção=10 mm; tamanho da matriz=256 <i>pixels</i>; duração da digitalização=1 minuto e 23 segundos (para cada imagem em fase ou fora de fase); compensação respiratória (duração da varredura para respiração) =1,6 segundos. Realizado o cálculo da FG do fígado.  <b>Tempo entre teste índice e teste referência:</b> realizados no mesmo dia</p>
<b>Sumário dos resultados</b>	<p><b>Verdadeiros positivos:</b> 13  <b>Verdadeiros negativos:</b> 32  <b>Falsos positivos:</b> 01  <b>Falsos negativos:</b> 14  <b>Sensibilidade:</b> 48%  <b>Especificidade:</b> 97%  <b>VPP:</b> 93% calc.  <b>VPN:</b> 69 % calc.  <b>Concordância entre os observadores:</b> NI  <b>Concordância pelo observador:</b> NI  <b>Concordância entre os dois métodos:</b> NI  <b>Prevalência de EH:</b> 23%  <b>Frequência da DHGNA/EH de acordo com método de diagnóstico por imagem utilizado:</b> 45% (US); 23,3% (RM)  A ecogenicidade do fígado correlacionou-se bem com a RM (<math>r=0,527</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p>

Legenda: M – sexo masculino; F – sexo feminino; NI - não informado.



**ANEXO A - Referências dos estudos incluídos**

NASCIMENTO, J. H. R. D. et al. Accuracy of computer-aided ultrasound as compared with magnetic resonance imaging in the evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in obese and eutrophic adolescents. *Radiologia Brasileira*, v. 48, n. 4, p. 225-232, 2015.

PACIFICO, L. et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatrica*, v. 96, n. 4, p. 542-547, 2007.

POZZATO, C. et al. MRI in identifying hepatic steatosis in obese children and relation to ultrasonography and metabolic findings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 47, n. 4, p. 493-499, Oct 2008.

**ANEXO B - Referências dos estudos excluídos**

ANDRADE, L. J. et al. Grading scale of visceral adipose tissue thickness and their relation to the nonalcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*, v. 51, n. 2, p. 118-22, Apr-Jun 2014.

**Motivo da exclusão:** não é estudo de acurácia. Objetivou graduar a espessura de gordura visceral e correlacionar com o grau de EH pelo método de ultrassonografia.

BAHL, M. et al. Liver steatosis: investigation of opposed-phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers. *Radiology*, v. 249, n. 1, p. 160-6, Oct 2008.

**Motivo da exclusão:** estudo envolvendo RM e sua correlação com índice de massa corporal em pacientes com DHGNA ou vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana com doença hepática.

BILLE, D. S. et al. Liver fat content investigated by magnetic resonance spectroscopy in obese children and youths included in multidisciplinary treatment. *Clin Obes*, v. 2, n. 1-2, p. 41-9, Feb 2012.

**Motivo da exclusão:** estudo investigou os dados antropométricos, as medidas bioquímicas de enzimas hepáticas, o grau de EH e associações com a quantidade de tecido adiposo abdominal subcutâneo e visceral através de exames de espectroscopia por RM realizados em crianças e jovens incluídos no tratamento da obesidade.

BOHTE, A. E. et al. US cannot be used to predict the presence or severity of hepatic steatosis in severely obese adolescents. *Radiology*, v. 262, n. 1, p. 327-334, 2012. ISSN 0033-8419

**Motivo da exclusão:** avaliar a acurácia diagnóstica da US para a avaliação da EH em pacientes adolescentes obesos comparada com espectroscopia de prótons por ressonância magnética como padrão de referência.

CALI, A. M. G.; CAPRIO, S. Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Hormone Research*, v. 71, p. 2-7, 2009.

**Motivo da exclusão:** estudo somente com RM para medir e estratificar (em tercís) a gordura abdominal e quantificar o conteúdo de gordura no fígado.

CHAVES, G. V. et al. Abdominal ultrasound and magnetic resonance imaging: a comparative study on the non-alcoholic fatty liver disease diagnosis in morbidly obese patients. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, v. 55, n. 1, p. 45-49, 2009. ISSN 0104-4230.

**Motivo da exclusão:** estudo comparativo não randomizado para avaliar a concordância entre RM e US com a biópsia hepática. Não havia informações dos adolescentes envolvidos no estudo em separado.

DAMASO, A. R. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. *International Journal of Endocrinology*, 2013.

**Motivo da exclusão:** estudo investigou o papel de uma abordagem multidisciplinar sobre a redução da prevalência de obesidade em uma amostra de adolescentes obesos. Somente a US abdominal foi realizada para medir as gorduras subcutânea e visceral e diagnosticar EH.

DAMASO, A. R. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis*, v. 40, n. 2, p. 132-9, Feb 2008.

**Motivo da exclusão:** estudo somente com US para determinar a prevalência da EH de acordo com o quartil de gordura visceral.

DE ARMAS, M. G. G. et al. Hígado graso no alcohólico en pacientes con sobrepeso y obesidad infantojuvenil. *Medicina Clínica*, v. 144, n. 2, p. 55-58, 2015.

**Motivo da exclusão:** estudo objetivou estimar a prevalência de DHGNA em crianças com sobrepeso e obesidade e correlacionar a presença de EH à ultrassonografia com diferentes parâmetros antropométricos e bioquímicos.

DE PIANO, A. et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 44, n. 4, p. 446-452, 2007.

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou a dieta e o perfil metabólico de adolescentes obesos com EH à ultrassonografia em um programa multidisciplinar. Não utilizou outro exame de imagem.

DUARTE, M. A. S.; SILVA, G. A. P. D. Hepatic steatosis in obese children and adolescents. *Jornal de pediatria*, v. 87, n. 2, p. 150-156, 2011.

**Motivo da exclusão:** o estudo do tipo série de casos descreveu a frequência de EH à ultrassonografia e da síndrome metabólica em um grupo de crianças e adolescentes obesos. Não utilizou outro exame de imagem.

EL-KOOFY, N. et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *European Journal of Radiology*, v. 81, n. 11, p. 3120-3123, Nov 2012.

**Motivo da exclusão:** estudo de acurácia entre US abdominal e biópsia hepática na detecção de DHGNA em um grupo de pacientes de 2-13 anos com sobrepeso/obesos.

FISHBEIN, M. H. et al. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 42, n. 1, p. 83-8, Jan 2006.

**Motivo da exclusão:** o estudo da fração hepática gordurosa e da distribuição de tecido adiposo foi obtido somente por RM. Não utilizou outro exame de imagem.

GIANNINI, C. et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 98, n. 7, p. 2993-3000, Jul 2013.

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou os níveis plasmáticos do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-21) e as medidas de adiposidade e distribuição de tecido adiposo abdominal e esteatose hepática por RM .

GOBATO, A. O. et al. Biochemical, anthropometric and body composition indicators as predictors of hepatic steatosis in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*, v. 32, n. 2, p. 230-236, 2014.

**Motivo da exclusão:** estudo de prevalência de EH. Foi realizado somente o exame de US para o diagnóstico de EH e medidas da gordura abdominal subcutânea.

JANG, S. et al. Correlation of fatty liver and abdominal fat distribution using a simple fat computed tomography protocol. *World Journal of Gastroenterology*, v. 17, n. 28, p. 3335-3341, Jul 2011.

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou a relação entre a infiltração de gordura hepática e volume de gordura abdominal por meio de TC.

LEE, S. H. et al. Abdominal subcutaneous fat thickness measured by ultrasonography correlates with hyperlipidemia and steatohepatitis in obese children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, v. 18, n. 2, p. 108-14, Jun 2015.

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou a correlação entre espessura de gordura subcutânea abdominal e o grau de EH observado à US.

MONTEIRO, P. A. et al. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents. *BMC Pediatr*, v. 14, p. 25, 2014.

**Motivo da exclusão:** estudo transversal realizado para verificar a confiabilidade das variáveis circunferência da cintura e composição corporal para identificar a ocorrência de EH em crianças e adolescentes obesos. Somente a US foi realizada para diagnóstico de EH e medida da gordura abdominal visceral.

MONTEIRO, P. A. et al. Morphological and metabolic determinants of nonalcoholic fatty liver disease in obese youth: a pilot study. *BMC Res Notes*, v. 6, p. 89, 2013.

**Motivo da exclusão:** o diagnóstico da EH, bem como a medição da espessura da gordura abdominal subcutânea e visceral, foi realizado somente por US.

NAVARRO-JARABO, J. M. et al. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 28, n. 9, p. 1532-1538, Sep 2013.

**Motivo da exclusão:** estudo transversal utilizando somente a US abdominal como método para determinar a presença e a severidade da EH.

PACIFICO, L. et al. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, v. 17, n. 25, p. 3012-9, 2011.

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou a acurácia da RM para avaliar a concentração de gordura no fígado em relação à biópsia hepática.

RASCHPICHLER, M. C. et al. Evaluating childhood obesity: magnetic resonance-based quantification of abdominal adipose tissue and liver fat in children. *Rofo*, v. 184, n. 4, p. 324-32, Apr 2012.

**Motivo da exclusão:** o objetivo do estudo foi estabelecer e validar o exame de RM na quantificação precisa de tecido adiposo abdominal e gordura hepática em crianças.

SAKUNO, T. et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. *Radiol Bras*, v. 47, n. 3, p. 149-53, May-Jun 2014

**Motivo da exclusão:** o estudo avaliou as medidas ultrassonográficas das gorduras visceral e subcutânea e a presença de EH em crianças obesas.

TOBARI, M. et al. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Internal Medicine*, v. 48, n. 10, p. 739-746, 2009. ISSN 0918-2918.

**Motivo da exclusão:** esclarecer a capacidade da US e da TC para detectar EH e fibrose avançada em pacientes com EHNA. As informações em separado dos adolescentes envolvidos no estudo não puderam ser obtidas, mesmo após tentativa de contato com o autor.