

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**“QUANTIFICAÇÃO DE ESTEATOSE HEPÁTICA  
ATRAVÉS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA: ESTUDO RETROSPETIVO”**

Cátia Patrícia Augusto Félix

**Orientação:** Professora Doutora Maria Margarida Ribeiro - ESTeSL

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2020

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA ESCOLA SUPERIOR  
DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**“QUANTIFICAÇÃO DE ESTEATOSE HEPÁTICA  
ATRAVÉS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA: ESTUDO RETROSPETIVO”**

Cátia Patrícia Augusto Félix

**Orientação:** Professora Doutora Maria Margarida Ribeiro - ESTeSL

**Júri:**

**Presidente** - Professor Doutor Luís Freire – ESTeSL

**Arguente** - Professora Doutora Ana Luísa Vieira - ESTeSL

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2020

## Prefácio

“É parte da cura o desejo de ser curado”.  
- Séneca

## **Agradecimentos**

Primeiramente, quero agradecer a todos os que, de certa forma, contribuíram para a realização deste trabalho de investigação.

À minha família, por todo o apoio e preocupação que demonstraram ao longo da realização do trabalho, aos meus colegas e professores pelos últimos dois anos a realizar o Mestrado e por todas as sugestões dadas. A todos um sincero obrigado.

Queria agradecer especialmente aos meus pais, irmãos e namorado, por toda ajuda, carinho, paciência e motivação que me deram ao longo desta etapa.

Gostaria de fazer um especial agradecimento à Doutora Professora Maria Margarida Ribeiro que, como orientadora neste trabalho de investigação, demonstrou uma grande disponibilidade para discutir a organização do trabalho e me guiou nos caminhos a seguir. O seu auxílio constituiu-se um forte pilar, demonstrando na sua perfeita condição, o que é ser um excelente Orientador com profissionalismo e dedicação.

Quero ainda agradecer a todos os profissionais de saúde que me guiaram neste trabalho e que me forneceram inúmeros documentos e artigos necessários para a realização do mesmo, demonstrando um grande sentido de disponibilidade e de ajuda, dispondo-se a responder qualquer dúvida que surgisse.

Por último, agradeço a todos os não mencionados, que contribuíram para a realização deste trabalho e para a minha formação nestes últimos dois anos de Mestrado.

## Resumo

**Introdução:** A *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* é a patologia crônica hepática mais comum nos países desenvolvidos com uma prevalência de 20-30% nos adultos e 70-91% em doentes de alto risco tais como os afetados pela síndrome metabólica. Apesar do crescimento epidêmico, a NAFLD continua pouco diagnosticada, mesmo com o seu potencial evolutivo. De modo a melhorar a detecção e estadiamento da NAFLD, são necessárias técnicas não invasivas que permitam um fácil acesso e avaliação da gordura hepática. A técnica de RM codificada por desvio químico tem-se mostrado mais eficaz na quantificação da esteatose hepática, quando comparada com outros métodos não invasivos. O objetivo geral deste estudo foi avaliar o contributo das técnicas de codificação de desvio químico em Imagem por Ressonância Magnética na avaliação da esteatose hepática utilizando uma aplicação online de livre acesso.

**Materiais e Métodos:** Foram analisados 70 exames de Ressonância Magnética, baseados nas técnicas de Dixon, com os protões em fase e fora de fase. Foi calculada a fração de gordura hepática desta amostra, através de um método quantitativo disponível numa plataforma online, desenvolvida por Philip Cheng, MD, MS, baseada nos métodos de Dixon. Foram correlacionados os resultados obtidos com os valores laboratoriais e componentes da síndrome metabólica.

**Resultados:** Dos 70 exames incluídos no estudo, 50% da amostra (35 doentes) apresentaram valores de fração de gordura hepática superiores a 5%. Dos 35 doentes com esteatose hepática, 20 apresentaram esteatose leve (de 5% a 15%), 13 apresentaram esteatose moderada (de 15% a 30%) e 2 deles esteatose grave (>30%). Os doentes do sexo masculino apresentaram médias de fração de gordura hepática superiores às apresentadas pelo sexo feminino. Dos doentes com NAFLD, 89% apresentaram, no mínimo, um dos seguintes fatores de risco: hiperglicemia em jejum, DAS aumentado, ou dislipidemia. Os valores de correlação das diferentes variáveis com a esteatose hepática que se revelaram estatisticamente significativos, com valores de correlação moderados e positivos, foram os dos triglicéridos ( $\rho_s=0,526$ ;  $p=0,01$ ), a glicose, ( $\rho_s=0,307$ ;  $p=0,05$ ), bem como o Diâmetro Abdominal Sagital com ( $\rho_s=0,565$ ;  $p=0,01$ ). A correlação da enzima ALT com a esteatose hepática foi fraca,  $\rho_s=0,269$ , porém com significância estatística ( $p=0,05$ ). A percentagem FF do segmento V/VIII e a %FF da média dos 3 segmentos hepáticos apresentaram uma correlação positiva forte, sendo esta a correlação mais elevada, de entre os 3 segmentos, com  $\rho_s=0,950$ .

**Palavras-Chave:** Ressonância Magnética; Desvio Químico; Esteatose hepática.

## Abstract

**Abstract:** Non Alcoholic Fatty Liver Disease is the most common chronic liver disease in developed countries with a prevalence of 20-30% in adults and 70-91% in high-risk patients such as those affected by the metabolic syndrome. Despite the epidemic growth, NAFLD remains highly underdiagnosed, despite its evolutionary potential. In order to improve the detection and staging of NAFLD, non-invasive techniques are needed to allow easy access and assessment of liver fat. The MR technique encoded by chemical shift has been shown to be superior in the quantification of hepatic steatosis, when compared to other non-invasive methods. The general objective of this study was to evaluate the contribution of chemical shift techniques in Magnetic Resonance Imaging in the assessment of hepatic steatosis using an open access online application.

**Materials and Methods:** 70 Magnetic Resonance Imaging exams were analyzed, based on the chemical shift technique with protons in phase and out of phase. The fat fraction of the liver in this sample was calculated using a calculator available on an online platform, developed by Philip Cheng, MD, MS, based on Dixon's methods. The results obtained were correlated with the laboratory values and components of the metabolic syndrome.

**Results:** Of the 70 exams included in the study, 50% of the sample (35 patients) had liver fat fraction values greater than 5%. Of the 35 patients with hepatic steatosis, 20 had mild steatosis (from 5% to 15%), 13 had moderate steatosis (from 15% to 30%) and 2 of them severe steatosis (> 30%). Male patients had higher hepatic fat fraction averages than women. 89% of NAFLD patients had at least one of the following risk factors: fasting hyperglycemia, increased DAS, or dislipidemia. The statistically significant values were triglycerides,  $p = 0.526$  ( $p < 0,01$ ), glycemia with  $p = 0.307$  ( $p < 0,05$ ), as well as the Sagittal Abdominal Diameter, which showed a positive correlation with  $p = 0.565$  ( $p < 0,01$ ). Finally, ALT was the hepatic enzyme with the most significant correlation  $p = 0.269$  ( $p < 0,05$ ). The % FF of segment V / VIII and % FF of the average of the 3 liver segments showed a strong positive correlation, being the strongest correlation, among the 3 segments, with  $p = 0.950$

**Keywords:** Magnetic Resonance; Chemical Shift; Hepatic Steatosis.

# Índice geral

Prefácio.....	I
Agradecimentos .....	II
Resumo.....	III
Abstract .....	IV
Índice geral .....	V
Listas de Abreviaturas, Siglas e Símbolos .....	VII
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas .....	11
Apresentação da dissertação .....	13
1.1. Anatomofisiologia do Fígado.....	15
1.2. Epidemiologia da <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> .....	16
1.3. Fisiopatologia da <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> .....	17
1.4. Patogênese da <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> .....	19
1.5. Fatores de risco.....	21
1.6. Terapêutica .....	23
1.7. Diagnóstico.....	24
1.7.1. Marcadores bioquímicos .....	25
1.7.2. Biópsia Percutânea .....	25
1.7.3. Ultrassonografia.....	26
1.7.4. Elastografia Transitória .....	27
1.7.5. Tomografia Computorizada.....	27
1.7.6. Ressonância Magnética .....	27
1.8. Imagem por Ressonância Magnética .....	28
1.8.1. Princípios Físicos .....	29
1.8.1.1. Relaxamento .....	32
1.8.1.2. Contraste de Imagem .....	35
1.8.2. Técnica <i>Proton Density Fat Fraction</i> .....	36
Capítulo 2 - Metodologia .....	43
2.1. Problema de Investigação.....	43
2.2. Seleção da Amostra.....	43

<b>2.3. Procedimentos Metodológicos</b> .....	44
<b>Capítulo 3 - Resultados</b> .....	50
<b>Discussão e Considerações finais</b> .....	72
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	77

## **Listas de Abreviaturas, Siglas e Símbolos**

**%FF** – Percentagem de Fração de Gordura

**AFL** – *Alcoholic Fatty Liver*

**ALT** – Alanina Aminotransferase

**ASD** – *Alcoholic Steatosis Disease*

**AST** – Aspartato Aminotransferase

**CC** – Circunferência da Cintura

**CHC** – Carcinoma Hepato-Celular

**CS** – *Chemical Shift*

**DAS** – Diâmetro Abdominal Sagital

**DDP** – Dixon Dois Pontos

**DNL** – Lipogénese de Novo

**FGNA** – Fígado Gordo Não Alcoólico

**GgT** – Gama glutaminaTransferase

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**IR** – Insulino-resistência

**MRS** – Espetroscopia por Ressonância Magnética

**NAFL** – *Non Alcoholic Fatty Liver*

**NAFLD** – *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*

**NASH** – *Non Alcoholic Steatohepatitis*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PDFF** – *Proton Density Fat Fraction*

**PPM** – Partes por milhão

**RF** – Radiofrequência

**RM** – Ressonância Magnética

**ROI** – *Region of interest*

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigênio

**SM** – Síndrome Metabólica

**T** – *Tesla*

**TAG** – Triacilglicerol

**TAS** – Tecido Adiposo Subcutâneo

**TAV** – Tecido Adiposo Visceral

**TC** – Tomografia Computorizada

**TE** – Tempo de Eco

**TI** – Tempo de Inversão

**TR** – Tempo de Repetição

**TSE** – Turbo Spin Eco

**UH** – Unidades de Hounsfield

**US** – Ultrassonografia

**VLDL** – *Very Low Density Lipoprotein*

## Lista de Figuras

**Figura 1** - Representação dos segmentos hepáticos segundo a classificação de Couinaud.

**Figura 2** - Histologia de um fígado normal (A); histologia de NAFLD (B); histologia de NASH (C).

**Figura 3** - Resumo dos mecanismos metabólicos que levam à esteatose hepática.

**Figura 4** - Fatores que influenciam a NAFL.

**Figura 5** - Representação do próton de hidrogénio e movimento de spin (N: Norte; S: Sul).

**Figura 6** - Sem campo magnético externo presente, os spins giram em torno dos seus eixos na direção normal (a). Na presença de um campo magnético, os prótons alinham-se paralelamente ao campo magnético principal,  $B_0$ , produzindo assim, magnetização longitudinal (b).

**Figura 7** - Definição de T1. T1 é uma característica do tecido e é definido como o tempo que a magnetização longitudinal leva para voltar a 63% do seu valor final.

**Figura 8** - Definição de T2. T2 é uma característica do tecido e é definido como o tempo que a magnetização transversal leva para voltar a 63% do seu valor final.

**Figura 9** - Representação dos vetores de magnetização transversal da água e da gordura em aquisições com diferentes TE's, tendo como referência a frequência da água num equipamento de 1,5T.

**Figura 10** - Imagem adquirida através da técnica PDFFF, *In Phase*. Sem magnificação WL 998; WW 1687

**Figura 11** - Imagem adquirida através da técnica PDFFF, *Out-Of-Phase*; Sem magnificação WL 1345; WW 2374

**Figura 12** - Colocação das ROI nos segmentos 4b (mais anterior na imagem), 6/7 (mediano) e 5/8 (mais posterior).

**Figura 13** - Imagem OP com as ROI representadas na mesma região anatómica, relativo à imagem em fase.

**Figura 14** - Layout da calculadora desenvolvida por Philip Cheng MD, baseada nos métodos de Dixon, disponível na plataforma online.

**Figura 15** - Equações disponíveis na plataforma desenvolvida por Philip Cheng, MD, para cálculo da fração e percentagem de gordura hepática.

**Figura 16** - Método de medição do Diâmetro Abdominal Sagital, no plano de corte entre L4/L5, numa imagem ponderada em T1.

**Figura 17** - Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo masculino. A- Doentes sem alterações nos valores laboratoriais analisados; B – Doentes que apresentaram alterações de pelo menos uma das variáveis analisadas.

**Figura 18** - Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo masculino. A- Doentes sem alterações nas medições do DAS; B – Doentes que apresentaram medições do DAS aumentadas.

**Figura 19** - Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo feminino. A- Doentes sem alterações nos valores laboratoriais analisados; B – Doentes que apresentaram alterações de pelo menos um dos valores laboratoriais analisados.

**Figura 20** - Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo feminino. A- Doentes sem alterações nos valores do DAS; B – Doentes que apresentaram medições de DAS aumentadas.

**Figura 21** - Representação gráfica dos doentes com esteatose hepática, sendo que a coluna A corresponde aos doentes em que não se observaram alterações das variáveis independentes estudadas; a coluna B corresponde ao grupo de doentes com esteatose em que se observaram alterações de pelo menos um dos componentes da síndrome metabólica.

**Figura 22** - Média de Fração de Gordura por idades.

## Lista de Tabelas

**Tabela 2.3.1** - Parâmetros de aquisição da sequência Dixon nos equipamentos 1,5T e 3T.

**Tabela 3.1** - Valores descritivos da amostra (N=70) e variáveis analisadas.

**Tabela 3.2** - Estatística descritiva da idade e sexo.

**Tabela 3.3** - Teste de amostras independentes.

**Tabela 3.4** - Valores de referência das variáveis analisadas.

**Tabela 3.5** - Caracterização Descritiva das variáveis (sexo masculino).

**Tabela 3.6** - Correlações entre %FF e variáveis para o sexo masculino.

**Tabela 3.6** - Caracterização Descritiva das variáveis (sexo feminino).

**Tabela 3.7** - Correlações entre %FF e variáveis (sexo feminino).

**Tabela 3.8** - Caracterização Descritiva da fração da amostra, correspondente aos doentes que apresentaram esteatose.

**Tabela 3.9** - Correlação entre a fração de gordura e a idade.

**Tabela 3.10** - Caracterização descritiva da frequência nas diferentes faixas etárias.

**Tabela 3.11** - Correlação entre a %FF e valor de colesterol e triglicéridos.

**Tabela 3.12** - Correlação entre a %FF e valor de Glucose.

**Tabela 3.13** - Correlação entre a %FF e DAS.

**Tabela 3.14** - Correlação entre a %FF e as Transaminases.

**Tabela 3.15** - Resumo de Modelo de Correlação Linear entre a %FF e triglicéridos e colesterol.

**Tabela 3.16** - Resumo do Modelo de Regressão Linear entre a %FF e triglicéridos, DAS e glucose.

**Tabela 3.17** - Estatística de grupo.

**Tabela 3.18** - Teste de Krustal-Wallis.

**Tabela 3.19** - Caracterização descritiva das variáveis (equipamento RM 1,5T).

**Tabela 3.20** - Correlações entre as variáveis e a %FF para amostra referente ao equipamento 1,5T.

**Tabela 3.21** - Caracterização descritiva das variáveis correspondentes ao equipamento 3T.

**Tabela 3.22** - Correlações entre %FF e as variáveis para a amostra correspondente ao equipamento 3T.

**Tabela 3.23** - Teste *t* de homogeneidade para o grupo “equipamento 1,5T” e “equipamento 3T” considerando a idade da amostra.

**Tabela 3.24** - Estatística Descritiva da %FF dos 3 segmentos hepáticos analisados.

**Tabela 3.25** - Correlação entre a média de %FF das 3 ROI com os segmentos hepáticos, separadamente.

## Apresentação da dissertação

O propósito deste estudo baseia-se na utilização da sequência *Proton Density Fat Fraction* (PDFF) por Ressonância Magnética (RM) para quantificação da fração de gordura hepática, em doentes com Doença de Fígado Gorduroso Não-Alcoólico, ou *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), e a sua pertinência de utilização na prática clínica. Pretende-se igualmente correlacionar a presença de esteatose hepática com alguns componentes da Síndrome Metabólica (SM), bem como com os valores analíticos relevantes nesta patologia.

Assim, o objetivo geral deste estudo foi avaliar o contributo das técnicas de codificação de desvio químico em Imagem por Ressonância Magnética na avaliação da esteatose hepática.

No âmbito deste trabalho propõem-se os seguintes objetivos:

- Estimar a fração de gordura de uma determinada amostra de doentes, através de uma aplicação disponível online, desenvolvida por Philip Cheng, MD, MS, baseada nos métodos de Dixon.
- Correlacionar os resultados obtidos com os valores laboratoriais, componentes da síndrome metabólica, dados antropométricos, sexo e idade.

O início deste documento consiste numa descrição e exposição de conceitos, baseados na revisão da literatura, que são considerados imprescindíveis à compreensão do estudo em questão e suportam os objetivos do mesmo.

O documento encontra-se organizado por vários capítulos, começando pelo enquadramento teórico e apresentação do tema de estudo, nomeadamente, a anatomia hepática e contextualização da NAFLD, descritas no capítulo 1.

O capítulo 1 divide-se em subcapítulos, e é iniciado pela explicação anatômica do fígado, onde são descritos os segmentos que o constituem, e a sua fisiologia no corpo humano.

Nos seguintes subcapítulos serão abordadas a epidemiologia da NAFLD, a sua incidência tendo em conta alguns fatores de risco, a fisiopatologia e a patogénese da hepatopatia. A terapêutica atual disponível para a NAFLD está explicada no subcapítulo 1.6.

Os métodos de diagnóstico utilizados na deteção e estadiamento da patologia são explicados no subcapítulo que se segue 1.7, caracterizando a sensibilidade e especificidade de cada um e limitações associadas. Neste subcapítulo, começou-se pela explicação dos marcadores bioquímicos como método de diagnóstico, seguido

pela biópsia percutânea do fígado e restantes métodos de imagem culminando com a Ressonância Magnética.

No capítulo 2 aborda-se, essencialmente, o fenómeno de Ressonância Magnética, nomeadamente a formação de imagem por RM, onde estão referidos os princípios físicos deste método assim como a técnica de RM codificada por desvio químico, como principal método de diagnóstico para quantificação de gordura hepática.

No capítulo 2 são descritos os objetivos de estudo, os critérios de seleção da amostra, bem como os procedimentos metodológicos.

A análise consiste em 70 exames de RM, realizados entre 2014 e 2018 e adquiridos em dois equipamentos de RM Philips, com intensidade 1,5T e 3T. As imagens analisadas, pertencentes a 40 doentes do sexo feminino e 30 do sexo masculino, e adquiridas através da técnica Dixon, com os protões em fase e fora de fase permitem a realização de um estudo quantitativo baseado na medição de zonas de interesse (*Regions Of Interest (ROI)*), nos segmentos hepáticos selecionados.

No capítulo 3 são demonstrados os resultados obtidos, sendo que a amostra será estratificada em casos, sem condição esteatótica e casos considerados patológicos. Os casos serão analisados separadamente, tendo em conta o género, a idade e o equipamento utilizado.

Os valores obtidos serão correlacionados, utilizando o programa estatístico SPSS, com os valores laboratoriais dos mesmos doentes (recolhidos na mesma instituição hospitalar), sob a supervisão de um médico especialista.

Todos os valores obtidos e respetivas correlações foram comparados com os valores referenciados na literatura, nos resultados e discussão, bem como as limitações do estudo.

A bibliografia que contribuiu para o suporte do enquadramento deste documento, será devidamente referenciada ao longo do texto, seguindo as normas *American Psychological Association*.

# Capítulo 1 – Contextualização

## 1.1. Anatomofisiologia do Fígado

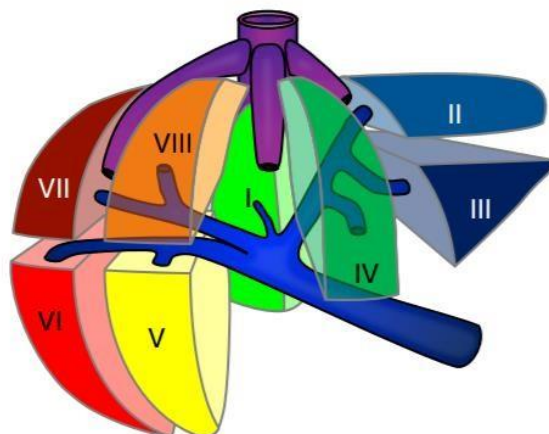
O fígado é o maior órgão interno do corpo, representando aproximadamente 2% a 3% do peso corporal médio. Este órgão está localizado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, abaixo do diafragma direito e possui dois lobos normalmente descritos por duas diferentes abordagens: pela anatomia morfológica e pela anatomia funcional (Bloomston & Misih, 2010).

O fígado desempenha um papel vital na homeostase dos nutrientes, na filtração de substâncias, síntese de proteínas, bioativação e desintoxicação, formação de biliar e secreção e excreção biliar (Gwaltney-Brant, 2016).

O fígado recebe o seu fornecimento de sangue de duas fontes: 80% é fornecido pela veia porta, que drena o baço e os intestinos; o restante 20%, o sangue oxigenado, é fornecido pela artéria hepática (Sibulesky, 2013).

Externamente, o fígado é dividido pelo ligamento falciforme no lobo direito maior, e no lobo esquerdo menor. O ligamento falciforme liga o fígado à parede abdominal anterior.

Com base na classificação de Couinaud, o fígado é dividido em oito segmentos funcionais independentes. A numeração dos segmentos é feita no sentido horário. Os segmentos II e III, que são conhecidos como os segmentos anterior e posterior do lobo esquerdo, respectivamente, também são conhecidos coletivamente como o segmento lateral esquerdo do fígado e o lobo esquerdo topográfico. O segmento IV é o segmento medial do lobo esquerdo. Os segmentos II, III e IV compõem coletivamente o lobo esquerdo funcional do fígado. O lobo funcional do fígado direito é constituído pelos segmentos V e VIII, os segmentos anteriores e segmentos VI e VII, os segmentos posteriores. O segmento I, o lobo caudado, está localizado posteriormente (Sibulesky, 2013). Os oito segmentos hepáticos, segundo a classificação de Couinaud, estão representados na figura 1.



**Figura 1** – Representação dos segmentos hepáticos segundo a classificação de Couinaud

**Fonte:** LI-RADS® v2018 CT/MRI Manual; Chapter 3 Liver anatomy

## 1.2. Epidemiologia da *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

A doença hepática crônica é uma das principais causas de mortalidade e morbidade que consome elevados recursos de saúde em todo o mundo (Z. M. Younossi, 2019), estando associada a sua taxa de mortalidade ao aumento da prevalência da Doença do Fígado Gordo Não Alcoólico ou *Non-Alcoholic Fat Liver Disease* (NAFLD), segundo um estudo recente dos Estados Unidos (EUA) (Kim et al., 2018).

A NAFLD ou esteatose hepática não alcoólica é uma patologia altamente prevalente no século XXI, que se tornou globalmente uma causa comum de doença hepática crônica (Perumpail et al., 2017), fortemente associada à obesidade, diabetes e síndrome metabólica (Koch & Yeh, 2018).

É a patologia crônica hepática mais comum nos países desenvolvidos com uma prevalência de 20-30% nos adultos e 70-91% em doentes de alto risco, tais como obesos e diabéticos (Procter et al., 2019). Relativamente à incidência entre o sexo masculino e feminino, não existe consenso na literatura. Alguns estudos apontam para uma maior incidência no sexo masculino, comparativamente com o sexo feminino, afetando, respetivamente, 30 a 40% dos homens e 15 a 20% das mulheres na população geral (Sweet et al., 2017). Contudo, outros estudos sugerem que o sexo feminino está associado a um risco aumentado de NAFLD (Z. M. Younossi, 2019).

Num estudo realizado na Coreia, foram analisados os resultados da biópsia hepática, Ultrassonografia (US), Tomografia Computorizada (TC) e dados bioquímicos realizados em 589 potenciais doadores de fígado. Foi diagnosticada NAFLD em 303 indivíduos (51,4% da amostra). Os fatores de risco independentes

para esteatose foram: idade acima de 30 anos (OR = 2,223;  $p = 0,014$ ), obesidade (OR = 5,320;  $p < 0,001$ ) e hipertrigliceridemia (OR = 2,253;  $p = 0,019$ ) por análise multivariada (Suh, D. J., et al., 2007).

A prevalência de NAFLD aumenta com a idade, dado o facto de os doentes mais idosos apresentaram significativamente mais fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia hepática, como hipertensão, diabetes, obesidade e lipemia (Vernon et al., 2011). Num estudo realizado na Itália, foi analisada uma população de 351 pacientes com NAFLD comprovada por biópsia que foram divididos em idosos (> 60), meia-idade (grupos de 50 a <60) e mais jovens (<50); 55 mostraram uma associação entre a prevalência de NAFLD e fibrose com a idade (Bertolotti et al., 2014).

A prevalência de NAFLD varia de 6,3% a 33,0%, enquanto a prevalência de esteato-hepatite não alcoólica ou *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) varia de cerca de 3% a 5% (Sweet et al., 2017). De igual modo, nos países ocidentais, a NAFLD afeta entre 33% a 40% da população adulta (Caussy et al., 2019) (Castaño Rodríguez et al., 2017), sendo a sua prevalência consideravelmente superior à da doença hepática gordurosa alcoólica nestes países (2,4% a 8,2%) (Hejlova et al., 2016).

Na Europa, a prevalência de NAFLD aumenta com a presença de critérios que constituem a síndrome metabólica (Benedict & Zhang, 2017). Aproximadamente um quarto da população europeia é afetada por esta doença hepática. Uma metanálise, publicada em 2016, relatou uma prevalência média de NAFLD de 23,71% na Europa, variando de 5% a 44% em diferentes países (Z. Younossi et al., 2018).

Em Portugal, a informação acerca da prevalência da NAFLD é escassa. De um modo geral, a verdadeira prevalência desta patologia hepática é difícil de detetar, dada a frequente ausência de sintomatologia clínica, e a gravidade está dependente da modalidade usada para a sua deteção.

### **1.3. Fisiopatologia da *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease***

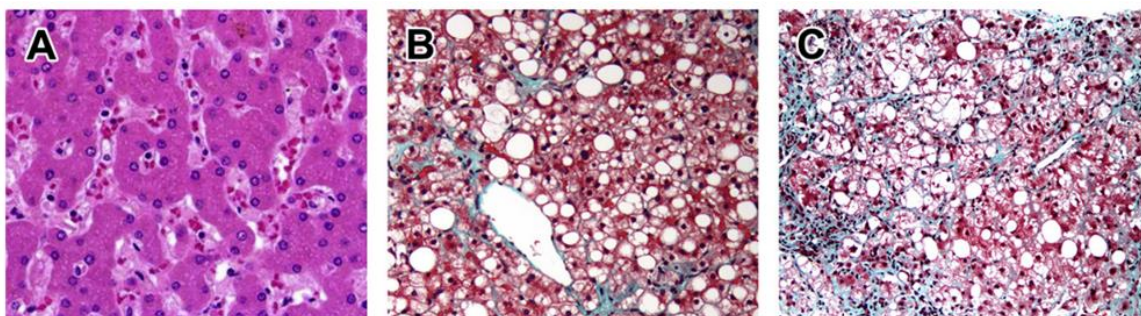
A esteatose hepática é caracterizada pelo aumento das reservas de triacilglicerol (TAG) nos hepatócitos, na presença de conteúdo lipídico de pelo menos 5% do peso do fígado ou 5% dos hepatócitos hepáticos, na ausência de inflamação ou lesão hepática e é classificada com base na percentagem de gordura nos hepatócitos: grau 0 (saudável, <5%), grau 1 (leve, 5%-33%), grau 2 (moderado, 34%-66%) e grau 3 (grave > 66%) (Bedogni et al., 2014) (Nassir et al., 2015).

A esteatose hepática é normalmente dividida em Fígado Gordo Alcoólico (AFL, do inglês, *Alcoholic Fatty Liver*) e em NAFLD, apresentando-se o consumo de álcool

como o elemento responsável por esta diferenciação (consumo semanal de 140 g/semana para homens e 70 g/semana para mulheres nos últimos 12 meses) (Lau & Wong, 2018) (Bedogni et al., 2014).

Acredita-se que, inicialmente, a gordura acumulada no fígado seja hepatoprotetora; no entanto, o excesso de gordura intra-hepática é um fator de risco para a progressão da doença (Nassir et al., 2015) (Bedogni et al., 2014).

O espectro da sua histopatologia varia de esteatose a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), com risco de fibrose progressiva, que pode levar a cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Koch & Yeh, 2018). As duas principais condições associadas são o fígado gordo não alcoólico (NAFL, do inglês *Non Alcoholic Fat Liver*) e esteato-hepatite não alcoólica. O NAFL é caracterizado pela esteatose do fígado, envolvendo mais de 5% de parênquima, sem evidência de lesão nos hepatócitos, na ausência de um fator secundário de contribuição, como ingestão excessiva de álcool, infecção viral ou tratamentos com drogas (Nassir et al., 2015). O NASH, por outro lado, é caracterizado pela presença de esteatose e inflamação, com evidência de lesão dos hepatócitos, com ou sem processos de fibrose e necrose celular resultante (Benedict & Zhang, 2017) (Sharma et al., 2015) (Koch & Yeh, 2018). A figura 2 demonstra histologias de 3 amostras diferentes: uma amostra hepática normal, uma com esteatose e, por fim uma amostra com lesão dos hepatócitos.



**Figura 2** – Histologia de um fígado normal (A); histologia de NAFLD (B); histologia de NASH (C).  
Fonte: (Sweet et al., 2017)

Em média, os indivíduos com diagnóstico de NASH progridem para fibrose (com base na classificação de fibrose da NASH Clinical Research Network) a cada 7 anos, enquanto aqueles com NAFL progridem a metade da velocidade. No geral, 20% dos doentes progridem rapidamente para fibrose em fase avançada (Friedman et al., 2018), potenciando o risco de progressão para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (Sweet et al., 2017).

A resistência à insulina (IR) e síndrome metabólica estão fortemente associados ao NAFL e podem contribuir para o desenvolvimento da esteato-hepatite, facilitando a infiltração intra-hepatocelular de triglicéridos e ácidos gordos. A acumulação de ácidos gordos provoca stress oxidativo, que podem levar a lesão hepatocelular (Benedict & Zhang, 2017).

#### **1.4. Patogénese da *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease***

O fígado, em condições normais, não armazena TAG, no entanto, em situações de stress hepático, como na obesidade ou com alta ingestão de gordura/frutose, o metabolismo lipídico anormal leva à retenção lipídica hepática (Nassir et al., 2015).

O tecido adiposo é o local sistémico para armazenamento de energia na forma de triglicéridos e está envolvido na secreção de hormonas, citocinas e adipocinas. A obesidade geralmente resulta em disfunção do tecido adiposo, potenciando o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como insulino-resistência e NAFLD (Manne et al., 2018).

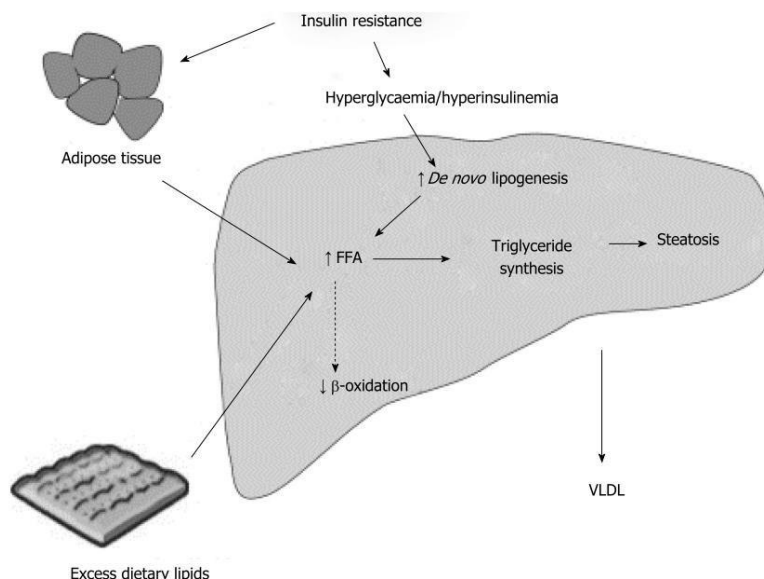
A esteatose, geralmente, afeta primeiro os hepatócitos centrolobulares, começando à volta das veias centrais. Na NAFLD, os lípidos são depositados na forma de gotículas no citoplasma, que deslocam o núcleo para a periferia do hepatócito; este fenómeno é chamado de esteatose "macrovesicular". O próprio lípido é dissolvido no processamento do tecido, deixando um espaço vazio na histologia (Koch & Yeh, 2018) (Benedict & Zhang, 2017).

Os ácidos gordos são fornecidos ao fígado, essencialmente, a partir do sangue da circulação portal após a lipólise dos triglicéridos no tecido adiposo, um processo que é regulado pelas ações da insulina nos adipócitos (Friedman et al., 2018). Na presença de resistência à insulina e conseqüente disfunção do tecido adiposo, ocorrem alterações na produção e secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias, aumentando a síntese de triglicéridos (Pierantonelli & Svegliati-Baroni, 2019) (Benedict & Zhang, 2017).

Assim, a resistência à insulina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de esteatose, o que resulta em lipogénese hepática de novo (LDN) e subsequente redução da lipólise do tecido adiposo (Benedict & Zhang, 2017). Esse desequilíbrio pode ocorrer de várias maneiras, como está ilustrado na Figura 3, com aumento da captação de ácidos gordos pelos hepatócitos na obesidade, síntese aumentada de triglicéridos hepáticos, diminuição da oxidação  $\beta$  mitocondrial de ácidos

gordos e síntese reduzida de VLDL (*Very low-density lipoprotein*) e triglicéridos (Karanjia et al., 2016) (Manne et al., 2018).

Os ácidos gordos são então oxidados através da oxidação- $\beta$ , esterificados em TAG e armazenados em lipoproteínas para serem secretados ou armazenados como gotículas lipídicas (Nassir et al., 2015).

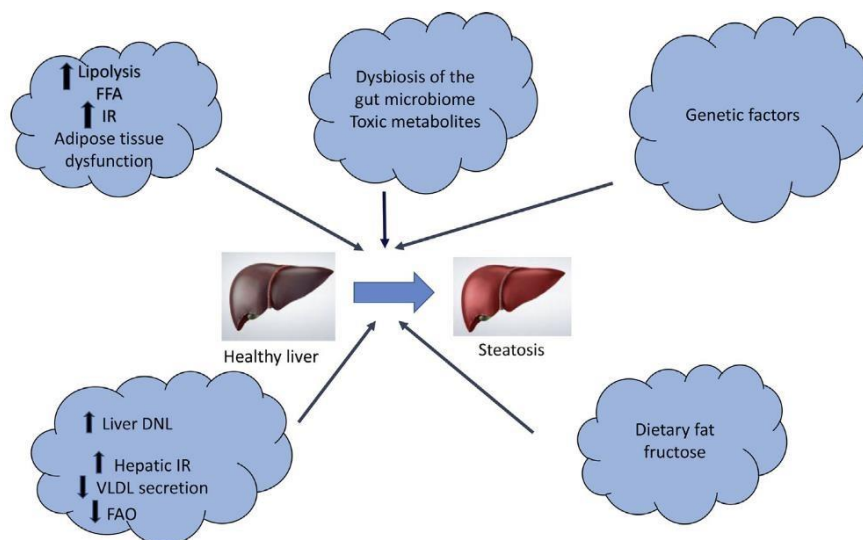


**Figura 3** – Resumo dos mecanismos metabólicos que levam à esteatose hepática

**Fonte:** Manne et al. (2018)

Do ponto de vista patológico, pelo menos três mecanismos foram identificados como fonte de excesso de lípidos no fígado, como aumento da lipólise do tecido adiposo visceral, ativação da lipogênese hepática de novo e dieta hipercalórica rica em gorduras e frutose. O principal mecanismo é representado pelo fluxo excessivo de ácidos gordos livres do tecido adiposo para o fígado (59%), seguido por DNL (26%) e, finalmente, por dietas hipercalóricas, ricas em gordura e frutose (15%) (Pierantonelli & Svegliati-Baroni, 2019) (Nassir et al., 2015). Na figura 4 estão representados alguns dos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de esteatose hepática.

Uma das fontes de ácidos gordos é a síntese de glicose e frutose por lipogênese de novo. Quase toda a frutose é removida do sangue portal pelo fígado, onde é fosforilada. Após uma grande carga de frutose, a fosforilação da frutose nos hepatócitos compromete a DNL, resultando na depleção do ATP do fígado, o que pode aumentar o stress celular (Friedman et al., 2018).



**Figura 4** – Fatores que influenciam a NAFL

Fonte: Manne et al. (2018)

O excesso de gordura hepática induz o aumento da síntese lipídica e neoglicogénese (Manne et al., 2018), com consequente lipotoxicidade e falha dos organelos, principalmente disfunção mitocondrial com stress no retículo endoplasmático (Browning e Horton, 2004) (Bell et al., 2008). Uma mitocôndria disfuncional tem uma capacidade elevada de oxidar ácidos gordos, resultando na produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), causando stress oxidativo devido a um desequilíbrio entre a produção de ROS e oxidantes protetores. O stress oxidativo em pacientes com NAFLD (Sanyal et al., 2001) (Tiniakos et al., 2010) pode, eventualmente, levar à morte de hepatócitos, apoptose, inflamação e fibrose, com progressão para NASH. A patogénese do NAFLD parece ser um círculo vicioso de esteatose, lipotoxicidade e inflamação, resultando em alterações nas características histopatológicas e bioquímicas do fígado (Jensen, 2018) (Z. M. Younossi, 2019).

### 1.5. Fatores de risco

A prevalência NAFLD e fibrose aumenta com a idade, o que pode ser impulsionado por uma maior prevalência de condições metabólicas em indivíduos mais idosos (Z. M. Younossi, 2019).

A síndrome metabólica é um importante fator de eventos cardiovasculares adversos e mortalidade em pacientes com NAFLD (Friedman et al., 2018). Os atuais critérios de diagnóstico da síndrome metabólica requerem 3 de 5 dos seguintes

fatores: triglicéridos elevados (> 150 mg/dL), colesterol elevado, hiperglicemia (glicemia de jejum), aumento da circunferência da cintura e hipertensão (Benedict & Zhang, 2017).

Entre as componentes da síndrome metabólica, a hiperglicemia é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de NAFLD, apresentando até 75% a 80% dos doentes diabéticos esteatose hepática (Friedman et al., 2018) (Benedict & Zhang, 2017).

Dando como exemplo dados da prevalência de NAFLD na população japonesa, observa-se que existe um aumento da prevalência com níveis crescentes de hiperglicemia, sendo cerca de 27% em indivíduos com níveis normais de glicose em jejum, aumentando para 43% entre os indivíduos com glicemia em jejum comprometida e 62% entre a diabetes diagnosticada recentemente. Esta patologia tem vindo a aumentar a sua incidência devido à alteração dos hábitos alimentares (Lopes et al., 2014). As dietas hipercalóricas, ricas em frutose, estão epidemiologicamente associadas ao aumento de gordura no fígado e ao NASH (Friedman et al., 2018).

A obesidade é uma grave consequência do estilo de vida sedentário nas nações industrializadas. O tecido adiposo é uma fonte de hormonas e citocinas pró-inflamatórias, estando associado, entre outras, às doenças metabólicas. Os dois principais tipos de tecido adiposo são o tecido adiposo subcutâneo (TAS), e o tecido adiposo visceral (TAV), localizado na cavidade abdominal, entre os órgãos viscerais. Ambos estão associados com patologias clássicas relacionadas com a obesidade, como a síndrome metabólica (Chaudry et al., 2020).

A NAFLD está presente em 70% dos indivíduos com excesso de peso, e até 90% em indivíduos com obesidade mórbida (Nassir et al., 2015). A obesidade foi classificada como uma epidemia de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Uccioli et al., 1994).

Várias medidas antropométricas da obesidade abdominal, como o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) e o Diâmetro Abdominal Sagital (DAS) têm sido demonstrados para prever razoavelmente a mortalidade geral (Maurovich-Horvat et al., 2007). O DAS apresenta uma forte correlação com a quantidade de gordura visceral e permite uma avaliação mais adequada da obesidade central e riscos cardiometabólicos associados (Pimentel et al., 2011) (Uccioli et al., 1994). Segundo a OMS, o risco de complicações metabólicas é aumentado quando a circunferência abdominal é maior que 94 cm<sup>2</sup> para os homens e 80 cm<sup>2</sup> para as mulheres (Uccioli et al., 1994).

Entre outras causas de esteatose hepática está a doença inflamatória intestinal, que, através de estudos epidemiológicos, foi associada à prevalência de NAFLD, devido potencialmente, ao estado nutricional, a alterações no microbioma intestinal e ao uso de medicamentos (Koch & Yeh, 2018).

A doença de Wilson é uma condição genética em que ocorre deposição de cobre em vários órgãos, incluindo o fígado, podendo levar à cirrose. Um dos primeiros achados histológicos da doença de Wilson é frequentemente a esteatose, que pode ser indistinguível do NAFLD (Koch & Yeh, 2018).

Outras causas de esteatose hepática incluem síndrome do ovário poliquístico, apneia do sono (Benedict & Zhang, 2017), fármacos (tais como os esteroides, amiodarona, tamoxifeno metotrexato e glicocorticóides) e muitos medicamentos quimioterápicos (5-fluorouracil, tamoxifeno, irinotecano, cisplatina e asparaginase) (Koch & Yeh, 2018), alterações metabólicas (galactosemia, doenças de armazenamento do glicogénio, homocistinúria e tirosinemia), alterações nutricionais (deficits nutricionais, nutrição parentérica total), presença de doenças crónicas, tais como hepatite B ou C, gravidez (esteatose hepática aguda da gravidez) e, mais raramente, doenças genéticas (Lopes et al., 2014).

A PNPLA3 (Adiponutrin/patatin-like phospholipase-3) foi um dos primeiros genes associados ao aumento da esteatose hepática, sendo que a mutação neste gene é traduzida em alterações das funções enzimáticas catabólicas e anabólicas e na hidrólise de triglicéridos (Manne et al., 2018).

## **1.6. Terapêutica**

A NAFLD é uma patologia que pode ser revertida facilmente, e dada a baixa probabilidade de consequências graves (nos estados mais simples de esteatose), a maioria dos doentes não necessita de tratamento farmacológico; além disso, não existem terapias aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Rinella & Sanyal, 2016).

A Diretiva de Prática de 2012 da *American Gastroenterological Association*, Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e *American College of Gastroenterology* recomenda a redução de peso como tratamento primário para a NAFLD, através de dieta hipocalórica e prática de exercício físico.

Um estudo realizado na Suécia, que incluiu 126 indivíduos obesos, demonstrou que através da alteração dos hábitos alimentares e prática de atividade física o peso médio diminuiu 3,8 kg nas mulheres e 4,4 kg nos homens, respetivamente. Como

consequência, o DAS diminuiu 5% ( $p= 0,001$  em mulheres,  $p= 0,01$  em homens) e os triglicéridos diminuíram em 16% em mulheres ( $p= 0,01$ ) e 24% em homens ( $p= 0,001$ ) (Andersson et al., 2008). De igual modo, a cirurgia bariátrica em doentes adequadamente selecionados pode ser muito eficaz, na resolução ou melhoria significativa da NAFLD (Rinella & Sanyal, 2016).

A diminuição do peso resulta, assim, na redução ou eliminação dos fatores de risco que compõem a síndrome metabólica, altamente associada à prevalência de NAFLD, como referido no capítulo anterior (1.5), sendo o próprio peso, *per si*, um fator de risco (Nassir et al., 2015).

### **1.7. Diagnóstico**

Apesar do crescimento epidémico, a NAFLD, considerando o seu potencial evolutivo, continua altamente pouco diagnosticada. De modo a melhorar a deteção e estadiamento da NAFLD, são necessárias técnicas não invasivas que permitam um fácil acesso e avaliação da gordura hepática (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

A NAFLD, na maioria dos casos, representa um diagnóstico accidental devido a alterações observadas num perfil químico ou quando são observadas imagens sugestivas de infiltração esteatótica, em exames realizados para outros fins (Benedict & Zhang, 2017).

A maioria dos doentes com esteatose hepática são assintomáticos até que ocorra descompensação hepática, sem resultados clinicamente relevantes, que podem durar décadas ou podem progredir rapidamente (Friedman et al., 2018). No entanto, se a avaliação do doente revelar fatores como resistência à insulina, obesidade ou fatores associados à síndrome metabólica, o diagnóstico pode ser alcançado muito antes da descompensação (Benedict & Zhang, 2017).

Manifestações extra-hepáticas, incluindo osteoporose, disfunção da tiroide, doença renal crónica, doença cardiovascular e carcinoma colorretal podem também ocorrer (Lau & Wong, 2018).

Nas últimas duas décadas, foram realizadas numerosas pesquisas, de modo a desenvolver métodos não invasivos com alta precisão, prontamente disponíveis e com boa relação custo-benefício. Métodos imagiológicos e biomarcadores séricos são as principais modalidades diagnósticas não invasivas utilizadas (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

### **1.7.1. Marcadores bioquímicos**

As enzimas hepáticas, especialmente a alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), são os primeiros exames laboratoriais clinicamente relevantes na avaliação da NAFLD (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019). Nos estados iniciais da doença, a ALT e AST são as alterações mais comuns, apresentando-se ambas elevadas, e na proporção de AST/ALT inferior a 1. A fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase (GgT) e triglicéridos também podem estar elevados (Sweet et al., 2017).

Estes marcadores, juntamente com aqueles que correspondem aos componentes da síndrome metabólica, são os principais marcadores não invasivos relevantes na presença de NAFLD (Lieberman et al., 2019). Outro estudo descobriu que, indivíduos com NAFLD podem ter níveis de ALT normais à medida que a doença progride (Lieberman et al., 2019).

Um estudo realizado no Hospital Johns Hopkins registou níveis de enzimas hepáticas elevadas em 14% dos indivíduos não alcoólicos que fizeram pelo menos um teste e em 21% dos não alcoólicos que tiveram os dois testes. Além dessas taxas, a prevalência de níveis elevados de ALT observados em outros estudos variou de 8% a 9% (Vernon et al., 2011).

### **1.7.2. Biópsia Percutânea**

O método *gold standard* para identificação e avaliação do grau de esteatose hepática é a análise histológica por biópsia percutânea (Procter et al., 2019). A esteatose hepática é classificada, na biópsia, de acordo com a proporção de lípidos nos hepatócitos da amostra recolhida, sendo que uma percentagem inferior a 5% equivale ao grau 0, entre 5 e 33% grau 1, 34 a 66% grau 2 e uma percentagem superior a 66% ao grau 3 (Jae Sung Ko, 2019).

Apesar da sua alta sensibilidade e especificidade, este método apresenta limitações e riscos para o doente. Este procedimento é invasivo, com risco de complicações associadas, tais como hemorragia, pneumotórax, infeção e morte (devido a hemorragia ou infeção generalizada). É um procedimento frequentemente desconfortável e doloroso, e caso o doente apresente uma doença maligna no fígado, existe o risco de disseminação de células tumorais (Karanjia et al., 2016).

Este método de diagnóstico está sujeito a variabilidade inter-observador e variabilidade de amostragem (Bedogni et al., 2014), pois menos de 1/50000 do fígado está disponível para avaliação histológica (Karanjia et al., 2016). Assim sendo, a

biópsia hepática não é o método ideal para *follow up* dos doentes e avaliação da resposta terapêutica, sendo necessária a utilização de outros métodos de diagnóstico menos invasivos e com elevada precisão.

### 1.7.3. Ultrassonografia

A Ultrassonografia é o método de diagnóstico de primeira linha para a deteção de infiltração esteatótica do fígado, dada a sua elevada disponibilidade e baixo custo. A esteatose hepática é caracterizada na US pela sua ecogenicidade aumentada relativamente à apresentada pelo parênquima hepático ou esplénico, devido ao aumento da refletividade do parênquima hepático na imagem de ultrassom (Karcaaltincaba & Akhan, 2007).

Relativamente à biópsia percutânea, a US tem uma sensibilidade de 84.8%, e uma especificidade de 93.6% para a deteção de esteatose hepática (Bedogni et al., 2014). A sensibilidade deste método de diagnóstico é maior com o aumento do grau de esteatose e oferece uma deteção mais precisa quando o conteúdo de triglicéridos intra-hepáticos é superior a 10% (Bedogni et al., 2014).

Nos casos mais leves ocorre um leve aumento na ecogenicidade do fígado, sendo a sensibilidade do diagnóstico inferior, 62.2- 82.1%, com especificidade de 76.3%. A esteatose moderada pode ser diagnosticada com aumento da ecogenicidade hepática que obscurece a visualização da parede das veias hepática e porta. Nos casos mais avançados, a sensibilidade e especificidade diagnóstica da US são altas, variando de 78.4 a 90.8% e 76,9 a 90,9%, respetivamente (Kinner et al., 2016) (Karcaaltincaba & Akhan, 2007).

A avaliação ultrassonográfica da esteatose não corresponde exatamente à quantificação histopatológica de infiltração de gordura no fígado (Karcaaltincaba & Akhan, 2007), mostrando uma correlação com a classificação histológica, com coeficientes de correlação variando de 0,33 a 0,80 (Kinner et al., 2016).

Apesar deste método de diagnóstico não ser invasivo e não utilizar radiação ionizante, é altamente dependente do operador, do equipamento e das características do doente, não fornecendo informações quantitativas que possam ser reproduzíveis. Além disso, desvantagens adicionais da US são a baixa precisão em doentes obesos devido ao aumento da atenuação do sinal causado pela gordura subcutânea, e também a incapacidade de diagnosticar inflamação/ fibrose e, assim, distinguir entre fígado gordo não alcoólico e esteato-hepatite não alcoólica (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019) (Kinner et al., 2016) (Karanjia et al., 2016).

#### **1.7.4. Elastografia Transitória**

A Elastografia transitória baseada em Ultrassonografia (FibroScan) é um método promissor e não invasivo com resultados fiáveis, na deteção de esteatose. A mesma sonda é usada para quantificar a esteatose, avaliando a atenuação da onda de ultrassom na gordura hepática (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019). No entanto, o seu custo e baixa disponibilidade comprometem o seu potencial impacto. Além disso, a elastografia transitória não tem valor nos doentes com ascite, e tal como na US, apresenta grandes limitações em doentes obesos. A sonda é calibrada para uma dada profundidade, e a frequência de vibração induzida pela sonda e/ ou pela onda de ultrassom, pode ser fortemente atenuada pelo tecido adiposo, não fornecendo informação precisa (Cazzo et al., 2017).

#### **1.7.5. Tomografia Computorizada**

Na Tomografia Computorizada o parênquima hepático normal é ligeiramente mais denso do que o baço, bem como os vasos intra-hepáticos e ductos biliares, com unidades de Hounsfield (UH), aproximadamente de  $60 \pm 10$  UH. O tecido adiposo subcutâneo é muito menos denso, aproximadamente (-90) UH. Com o aumento da acumulação de gordura, a densidade do parênquima hepático diminui e o fígado parece mais hipodenso em relação ao baço e aos vasos sanguíneos. Portanto, todo o espectro de gravidade da esteatose pode ser representado por uma faixa contínua da densidade da TC, desde a do fígado normal até a do tecido adiposo (Kinner et al., 2016).

No entanto, a avaliação da esteatose usando a Tomografia Computorizada, pode ser influenciada por outros fatores que podem afetar a atenuação dos raios-X no fígado. A presença de edema, fibrose, glicogénio (doença de armazenamento de glicogénio), ferro (hemocromatose e hemossiderose), cobre (doença de Wilson) e iodo (agente de contraste intravenoso por TC) alteram a atenuação do parênquima hepático e influenciam a avaliação da esteatose (Kinner et al., 2016).

#### **1.7.6. Ressonância Magnética**

É importante ressaltar que os métodos de imagem convencionais (ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) não são sensíveis o suficiente para detetar esteatose hepática quando a percentagem de gordura intra-hepática é

inferior a 30%. Técnicas de imagem mais avançadas, como as codificadas por desvio químico na ressonância magnética e espectroscopia por RM/MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy*), estão altamente correlacionadas com a avaliação histológica da esteatose na NAFLD (Benedict & Zhang, 2017).

Quando realizada adequadamente, a MRS permite obter informações espectrais de regiões bem definidas e permite a quantificação da fração de gordura baseada na densidade de prótons (*Proton Density Fat Fraction (PDFF)*), um marcador de triglicéridos no parênquima hepático. No entanto, as limitações da MRS incluem: disponibilidade limitada, técnica altamente especializada e necessidade de análise espectral. Além disso, a MRS não está disponível em equipamentos de rotina. Portanto, foram desenvolvidos métodos de Ressonância Magnética, baseados em PDFF, para quantificar a gordura hepática sem a necessidade de bobinas de espectroscopia.

Estas técnicas têm sido desenvolvidas para uma melhor avaliação de percentagem de fração de gordura hepática, não são invasivas e não utilizam radiação ionizante, sendo mais apropriadas para *follow up*, tendo como vantagem a possibilidade de avaliação de uma maior porção hepática através da utilização de regiões de interesse maiores, de modo a reduzir erros de amostragem (Procter et al., 2019).

## **1.8. Imagem por Ressonância Magnética**

Os primeiros estudos em Ressonância Magnética foram realizados em 1946 por dois grupos independentes: Purcell em Harvard, que estudava os sólidos e Bloch em Stanford, que estudava os líquidos (Hage & Iwasaki, 2009). Estes estudos colocaram em evidência a ressonância através de mecanismos de troca de energia de certos núcleos atômicos na presença de um campo magnético, em consequência do movimento de rotação apresentado pelos mesmos. Este facto levou-os a receber o prémio Nobel de Física, em 1953.

Em 1972, Lauterbour, da Universidade de Illinois, obteve as primeiras imagens de RM publicadas na Revista Nature (Hage & Iwasaki, 2009). A técnica evoluiu rapidamente desde então, após a introdução de supercondutores de diâmetros internos maiores, permitindo assim o desenvolvimento de aplicações clínicas (Grover et al., 2015).

As primeiras imagens de Ressonância Magnética de uma parte do corpo foram as de um dedo, produzidas em 1976, por Mansfield, da Universidade de Nottingham (Hage & Iwasaki, 2009).

A RM é agora uma ferramenta clínica poderosa e amplamente disponível, tendo-se tornado, na última década, na mais promissora técnica de diagnóstico clínico. Esta constatação deve-se, fundamentalmente, à sua capacidade de representar tecidos em três dimensões, à excelente resolução e contraste que estas imagens exibem e às recentes possibilidades de obtenção de imagens funcionais e espectroscópicas, sem o uso de radiação ionizante (Hage & Iwasaki, 2009).

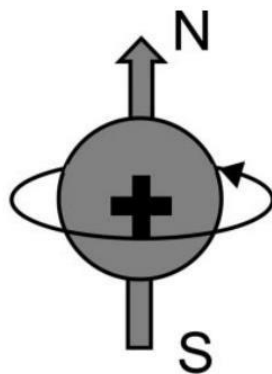
### 1.8.1. Princípios Físicos

Por definição, a imagem por RM resulta da propriedade física apresentada por núcleos de determinados elementos, que quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio em determinada frequência (Frequência de Larmor), emitem um sinal de radiofrequência (RF), o qual pode ser captado por uma bobina e transformado em imagem (Hage & Iwasaki, 2009).

Todos os núcleos atômicos consistem em prótons e neutrões, com uma carga total positiva. Certos núcleos atômicos, tais como o núcleo de hidrogénio,  $1H$ , ou o núcleo de fósforo,  $31P$ , possuem uma propriedade conhecida como “*spin*” (Grover et al., 2015).

A Ressonância Magnética utiliza o sinal dos núcleos de átomos de hidrogénio ( $1H$ ) para gerar imagens. Um átomo de hidrogénio consiste num núcleo com um único próton e um único eletrão que orbita ao redor do núcleo na sua camada de valência. O próton tem uma carga positiva e o eletrão uma carga negativa, sendo o átomo de hidrogénio como um todo eletricamente neutro (Weishaupt et al., 2003).

Além da sua carga positiva, o próton possui *spin*, o que significa que o próton gira em torno do seu próprio eixo tal como um peão, como demonstrado na Figura 5. Este movimento de rotação tem uma magnitude constante.

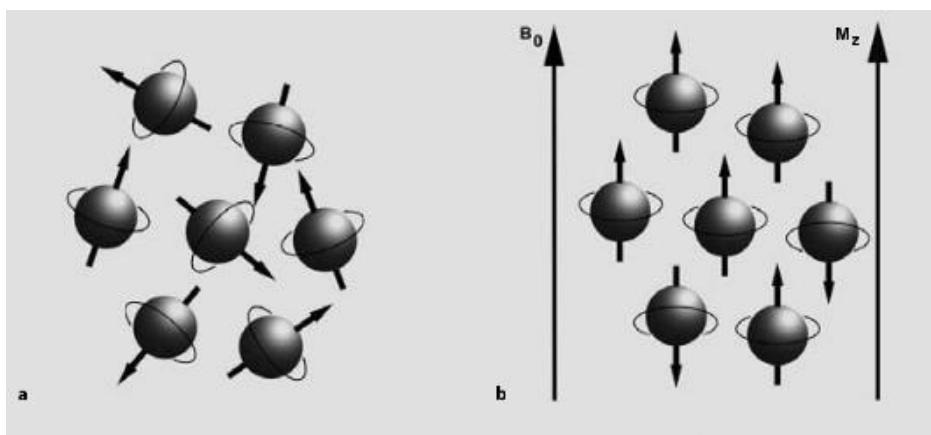


**Figura 5** – Representação do próton de hidrogénio e movimento de spin (N: Norte; S: Sul)

Fonte: (Pooley, 2005)

Os prótons têm também um momento magnético, o que significa que quando submetidos a um campo magnético externo gerado por correntes elétricas, comportam-se como pequenos ímãs, alinhando-se espontaneamente ao longo das linhas de força do campo (Weishaupt et al., 2003).

Normalmente, os prótons no corpo humano têm uma orientação completamente aleatória. Os seus vetores de momento magnético apontam em todas as direções e cancelam-se de modo que o momento magnético produzido seja nulo (Hage & Iwasaki, 2009). Porém, se colocados num campo magnético externo ( $B_0$ ) poderoso, os spins alinham-se na mesma direção do campo magnético, no mesmo sentido do seu vetor ou em sentido contrário. Um número mais elevado de spins alinha-se no mesmo sentido (estado de menor energia) do que em sentido oposto, no estado de maior energia, como está representado na figura 6. Esse predomínio cria uma pequena magnetização resultante de equilíbrio ( $M_0$ ) no tecido. É esse pequeno, mas constante desequilíbrio, ou magnetização resultante, que torna possível o fenómeno de RM (Hage & Iwasaki, 2009).



**Figura 6** - Sem campo magnético externo presente, os spins giram em torno dos seus eixos na direção normal (a). Na presença de um campo magnético, os prótons alinham-se paralelamente ao campo magnético principal,  $B_0$ , produzindo assim, magnetização longitudinal (b).

Fonte: (Weishaupt et al., 2003 pp.5)

Quando um tecido é colocado num campo magnético ( $B_0$ ) e deixado por tempo suficiente (cinco a 10 segundos), a magnetização tecidual resultante atinge um valor de equilíbrio  $M_0$ , que é proporcional em intensidade ao campo magnético externo

(B0). M0 aponta na mesma direção e no mesmo sentido do campo magnético principal, B0, que é referido como eixo longitudinal ou eixo z (Hage & Iwasaki, 2009).

Para além deste alinhamento com o campo, ocorre também precessão dos prótons resultante da interação do campo magnético com os prótons (Weishaupt et al., 2003).

A energia pode ser introduzida nesta situação de equilíbrio pela aplicação de uma onda eletromagnética, obtendo-se deste modo a chamada condição de ressonância. A frequência da precessão é importante, pois permite-nos criar uma situação através da qual o fenómeno de ressonância pode ser usado para transferir eficientemente energia para os prótons.

A frequência precessional do próton é proporcional à intensidade do campo magnético externo e é determinada a partir da equação de Larmor, na qual a frequência da precessão,  $\omega_0$ , é igual a uma constante a multiplicar pela intensidade do campo magnético principal. A constante é chamada razão giromagnética e é uma característica de cada tipo de núcleo. Para prótons de hidrogénio, a razão giromagnética é igual a 42,6 MHz/ T (megahertz/ Tesla) (Pooley, 2005) (Hage & Iwasaki, 2009) (Weishaupt et al., 2003).

A frequência de Larmor é dada pela seguinte equação:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0$$

Apesar de todos os momentos magnéticos individuais precessarem em torno de B0 a uma frequência angular igual a  $\omega$ , não existe coerência de fase entre eles e, portanto, não irá existir componente de magnetização no plano transversal. Uma bobina posicionada de forma perpendicular ao plano transversal não irá detetar nenhum sinal, pois não ocorrerá alteração no fluxo magnético.

Para que uma corrente elétrica seja induzida numa bobina posicionada de forma perpendicular ao plano transversal é necessário que o vetor magnetização, ou parte dele, esteja no plano transversal e que possua coerência de fase. Se todos os momentos magnéticos individuais forem afastados em 90° para o plano transversal e todos estiverem a precessar na mesma posição (mesma fase), teremos o máximo de sinal induzido nesta bobina. Para reorientar o vetor magnetização, um segundo campo magnético de curta duração tem que ser aplicado. Este campo B1 (impulso de radiofrequência) deve ser perpendicular a B0 e deve oscilar com a frequência de Larmor.

Núcleos que possuam spin podem ser excitados dentro do campo magnético estático, B0, pela aplicação de um segundo campo magnético de radiofrequência B1,

aplicado perpendicularmente a  $B_0$ . A energia de RF é, geralmente, aplicada em pulsos curtos com duração de microssegundos. A absorção de energia pelo núcleo causa uma transição dos níveis de energia mais baixos para os mais altos e, no relaxamento, o efeito contrário. A energia absorvida e subsequentemente emitida pelos núcleos induz uma corrente que pode ser detetada por uma bobina adequadamente ajustada, amplificada e exibida, como o *Free Induction Decay* (FID). Na ausência de pulsação contínua de RF, os processos de relaxamento retornarão o sistema ao equilíbrio. Portanto, cada núcleo ressoa com uma frequência própria quando colocado dentro do mesmo campo magnético, a qual é dependente das características dos diferentes núcleos atômicos bem como da intensidade do campo magnético principal (Grover et al., 2015) (Weishaupt et al., 2003).

O processo de absorção de energia é conhecido como excitação e resulta no afastamento da magnetização longitudinal relativamente ao eixo z, em direção ao plano transversal (xy) e perpendicular à direção do campo magnético principal.

À medida que a energia é absorvida pelo pulso de RF, a magnetização afasta-se do eixo longitudinal, sendo que o ângulo de rotação, *flip angle*, depende da intensidade e duração do impulso de RF (Pooley, 2005).

#### 1.8.1.1. Relaxamento

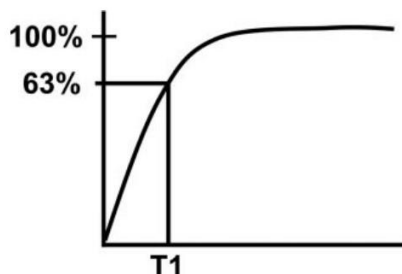
O processo pelo qual os prótons retornam ao equilíbrio devido à libertação de energia para o ambiente é conhecido como relaxamento.

Imediatamente após a excitação, a magnetização gira no plano xy, denominando-se magnetização transversal ou  $M_{xy}$ . É a rotação da magnetização transversal que dá origem ao sinal de RM na bobina receptora. No entanto, o sinal desaparece rapidamente devido a dois processos independentes que reduzem a magnetização transversal e, assim, retornam ao estado de equilíbrio presente antes da excitação: interação *spin-rede* e *spin-spin*. Estes dois processos são definidos por duas constantes e designam-se por tempo de recuperação e relaxamento, respetivamente,  $T_1$  e  $T_2$  (Weishaupt et al., 2003) (Hage & Iwasaki, 2009).

Após a aplicação de um pulso de RF de  $90^\circ$ , a magnetização longitudinal é colocada no plano transversal. Isto causa uma diminuição no valor da componente vertical, sendo a magnetização longitudinal nula.

O tempo necessário para o vetor magnetização recuperar 63,2% do valor original de  $M_0$  é definido como  $T_1$ , como está representado na figura 7. À medida que a excitação é perdida, a magnetização longitudinal é gradualmente recuperada, sendo

este processo conhecido como relaxamento longitudinal. Como o relaxamento longitudinal envolve troca de energia entre os spins nucleares excitados e a rede molecular, é também referida como tempo de relaxamento spin-rede.



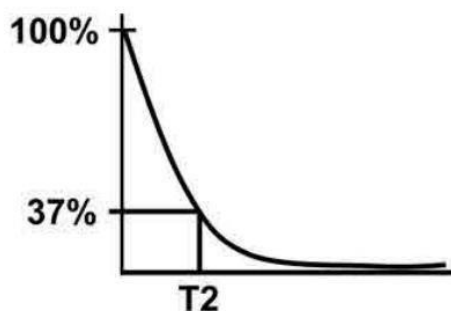
**Figura 7** - Definição de T1. T1 é uma característica do tecido e é definido como o tempo que a magnetização longitudinal leva para voltar a 63% de seu valor final.

**Fonte:** (Pooley, 2005)

O valor de T1 é dependente da natureza física e química do ambiente que envolve o núcleo em causa. Em geral, moléculas menores, incluindo a água, relaxam muito mais lentamente do que moléculas de tamanho médio como os lípidos.

Por exemplo, o valor de T1 para a água pura é de aproximadamente três segundos, enquanto que o da gordura é geralmente poucas centenas de milissegundos. Quando um tecido com T1 curto é examinado, usando uma sequência Spin Eco com um tempo de repetição (TR) do pulso de RF de 90 graus relativamente mais longo, o sinal obtido desse tecido é intenso. Se o tempo de repetição (TR) for mais curto do que o T1 do tecido, o núcleo não retornará ao equilíbrio antes do próximo pulso de RF, e o tecido aparecerá sem sinal (Hage & Iwasaki, 2009) (Pooley, 2005) (Grover et al., 2015) (Weishaupt et al., 2003).

Os processos de relaxamento também podem redistribuir energia entre os núcleos dentro de um sistema, sem que todo o sistema de rotação perca energia. Assim, quando um pulso de RF é aplicado, os núcleos alinham-se predominantemente ao longo do plano transversal. No relaxamento, há perda de coerência de fase à medida que a energia é transferida entre os núcleos e há uma redução na direção resultante do campo, com uma maior aleatoriedade do alinhamento dos spins. Este processo de relaxamento é denominado T2 ou relaxamento transversal, representado na figura 8, também conhecido como relaxamento *spin-spin* (Grover et al., 2015).



**Figura 8** - Definição de T2. T2 é uma característica do tecido e é definido como o tempo que a magnetização transversal leva para voltar a 63% de seu valor final.

**Fonte:** (Pooley, 2005)

Para entender o relaxamento transversal, é necessário primeiro saber o que se entende por "fase". Fase refere-se à posição de um momento magnético no seu percurso circular de precessão e é expressa como um ângulo.

Imediatamente após a excitação, parte dos spins precessam sincronamente e estão em fase, ou seja, a sua posição está alinhada, predominantemente, com o eixo do campo magnético, B1. Este estado é denominado coerência de fase. A coerência de fase é gradualmente perdida quando alguns *spins* avançam, e enquanto, outros ficam para trás nos seus circuitos precessionais. Os vetores de magnetização individuais começam a anular-se, em vez de se juntarem. A magnetização transversal resultante da soma vetorial, torna-se cada vez menor e, eventualmente, desaparece, bem como o sinal de RM.

Resumidamente, o relaxamento transversal caracteriza-se pela deterioração da magnetização transversal devido à perda de coerência de fase dos *spins*. O relaxamento transversal difere do relaxamento longitudinal, visto que os *spins* não dissipam energia para a rede, mas trocam energia entre si.

A coerência é perdida através de transferência de energia entre *spins* como resultado de alterações locais no campo. Isto deve-se ao facto de os *spins* estarem sujeitos a pequenas variações de campo magnético dependendo do meio químico onde se encontram. Os *spins* precessam mais rápido ou mais devagar, de acordo com as variações do campo magnético que experimentam. O resultado geral é uma perda cumulativa de fase. A degradação ocorre com a constante de tempo T2 e é mais ou menos independente da intensidade do campo magnético externo, B0 (Weishaupt et al., 2003).

Outro motivo pelo qual a coerência de fase é perdida, deve-se a inhomogeneidades intrínsecas ao campo magnético externo B0 e às características do

tecido examinado. Isto contribui para o desfasamento, tendo como consequência o decaimento geral do sinal, que é ainda mais rápido do que o descrito por T2. Este segundo tipo de decaimento ocorre com a constante de tempo T2\*, que geralmente é mais curta que T2. A maioria das inhomogeneidades que produzem o efeito T2\* ocorrem nas interfaces ar/tecido, ou são induzidas por campos magnéticos locais (por exemplo na presença de partículas de ferro). A perda do sinal de RM devido aos efeitos dos T2\* é denominada FID (*Free Induction Decay*). Os efeitos T2\* podem ser evitados com a utilização de sequências *Spin Eco* (SE) (Hage & Iwasaki, 2009) (Weishaupt et al., 2003).

### 1.8.1.2. Contraste de Imagem

Três características intrínsecas a um tecido biológico contribuem para a sua intensidade ou brilho numa imagem de RM e, portanto, para o contraste da imagem: a densidade de prótons, o tempo T1 e o tempo T2 dos tecidos.

A densidade de prótons, ou seja, o número de *spins* excitáveis por voxel<sup>1</sup>, determina o sinal máximo que pode ser obtido num determinado tecido. A densidade de prótons pode ser enfatizada minimizando T1 e T2, sendo obtidas assim imagens ponderadas em densidade protónica (DP).

O tempo T1 de um tecido é o tempo que os spins excitados levam a recuperar e estarem disponíveis para a próxima excitação. Este tempo determina a intensidade de sinal das imagens, sendo utilizados preferencialmente Tempos de Eco e Tempos de Repetição curtos nesta ponderação. Nas imagens ponderadas em T1 a gordura apresenta-se hiperintensa e a água apresenta-se hipointensa. As imagens com contraste determinado principalmente por T1 são denominadas imagens ponderadas em T1 (T1w).

O tempo T2 determina principalmente a rapidez com que um sinal desaparece após a excitação. O contraste T2 de uma imagem de RM pode ser controlado pelo operador. Imagens com contraste determinado principalmente por T2 são chamadas de imagens ponderadas em T2 (T2w).

A densidade de prótons e os tempos T1 e T2 são características intrínsecas dos tecidos biológicos e podem variar muito de um tecido para o outro. Dependendo de qual desses parâmetros é enfatizado na sequência de RM utilizada, as imagens resultantes diferem no contraste dos tecidos. Isto fornece a base para a diferenciação

---

<sup>1</sup> Unidade de volume.

dos tecidos moles e o potencial diagnóstico das imagens de RM, sem ser necessário o recurso à administração de meio de contraste (Weishaupt et al., 2003).

### 1.8.2. Técnica *Proton Density Fat Fraction*

A RM é uma modalidade notável para avaliar a esteatose hepática (Lopes et al., 2014).

São várias as técnicas de RM com a finalidade de reduzir e/ou suprimir o sinal de gordura. A supressão do sinal da gordura é um recurso de grande utilidade diagnóstica, possível de ser executado devido à diferença nas frequências de ressonância e dos valores de T1 da água e da gordura. Como exemplos das técnicas de supressão de gordura, têm-se sequências com pulso de saturação numa frequência seletiva, recuperação-inversão, *Short-T1 Inversion Recovery* (STIR)<sup>2</sup> e técnicas baseadas no desvio químico ou *Chemical Shift* (CS), incluindo a técnica *Dixon* (Weishaupt et al., 2003). Esta última técnica, também conhecida por técnica CS ou PDFF, permite obter informação precisa, repetível e reproduzível da gordura em todo o fígado (Caussy et al., 2019).

A RM codificada por desvio químico quantifica com precisão o PDFF, uma propriedade inerente do tecido e um biomarcador de imagem quantitativa da concentração de gordura hepática (Cunha et al., 2020). Esta técnica tem-se mostrado superior na quantificação da esteatose hepática, quando comparada com outros métodos não invasivos (Fischer, et al., 2012).

A técnica de RM codificada por desvio químico foi descrita pela primeira vez por W. Thomas Dixon, Ph.D., em 1984, e baseia-se na diferença de frequência de ressonância dos núcleos atômicos, sendo a técnica mais utilizada para quantificação de gordura hepática (Cunha et al., 2020) (Weishaupt et al., 2003). Dixon combinou recursos da espectroscopia e das imagens por RM, obtendo a separação do sinal da gordura e da água, de forma a gerar, após processamento, imagens apenas com o sinal da água ou da gordura, tudo isto em apenas uma aquisição (Lins et al., 2020).

O resultado é uma imagem de água (com supressão de gordura) e uma imagem de gordura (com supressão de água). Dependendo do número de imagens adquiridas, os métodos de Dixon podem ser classificados como *single-point*, *two-point*, *three-point* ou *multi-point* (Berglund et al., 2011).

---

<sup>2</sup> Supressão de gordura dependente de T1.

A sequência usada para esse fim é, usualmente, uma sequência de Gradiente de Eco (GE), com *Flip Angle* (FA) curto e Tempos de Repetição (TR) longos para minimizar o viés de T1 (Gangadhar et al., 2014). Esta técnica é independente das características do paciente (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019) e da intensidade do campo do equipamento, visto que permite suprimir a contribuição do sinal de gordura no pós-processamento e não durante a aquisição, além de fornecer mapas com a distribuição da água e da gordura (Lins et al., 2020).

Esta técnica pode ser obtida com todos os tipos de equipamento de RM com intensidades diferentes, incluindo 0.3, 0.4, 0.5, 1, 1.5 e 3T. Contudo, os valores de TE variam de acordo com a intensidade magnética do equipamento (Karcaaltincaba & Akhan, 2007) (Archie, 2003).

Na Ressonância Magnética, a alternância de fase dependentes do tempo entre os prótons são exploradas para suprimir o sinal de gordura (ou água), seletivamente.

Numa imagem adquirida em condições de "fase", os componentes de magnetização transversal dos prótons de água e gordura que estão no mesmo *voxel* juntam-se e produzem um sinal intenso, enquanto nas imagens "fora de fase" apenas a água ou a gordura contribui para o sinal (Weishaupt et al., 2003).

Se os prótons de água e gordura estiverem no mesmo *voxel*, a diferença de frequência precessional tornar-se-á aparente como uma diferença de fase, após a magnetização ter sido orientada para o plano xy e ocorrer um relaxamento transversal. Ao final de alguns milissegundos, os prótons de gordura e água ficam alternadamente dentro e fora de fase. Diz-se que estão em fase oposta quando a diferença de fase é de 180° (Weishaupt et al., 2003).

O desvio químico pode ser dado em Hertz (Hz), proporcional à intensidade do campo magnético externo ao qual os prótons estão sujeitos, ou como "partes por milhão" (ppm), uma unidade independente da intensidade do campo magnético (Weishaupt et al., 2003).

Numa sequência Gradiente Eco (GRE), a magnetização transversal da água e da gordura iniciam em fase imediatamente após o pulso de RF de excitação inicial, condição conhecida como em fase. Contudo, é tecnicamente impossível adquirir com TE nulo, sendo feita uma aquisição com o dobro do TE da situação fora de fase, como está demonstrado na figura 9. Este seria o princípio básico da técnica Dixon com aquisição em dois TEs diferentes, denominada Dixon de dois pontos (DDP).

Normalmente, são adquiridos dois ecos, um com um TE no qual o pico de água (4,7 ppm) e o pico de gordura dominante (1,3 ppm) estão fora de fase e, portanto, subtrativos, e o outro usando um TE no qual os dois picos estão em fase e, portanto,

aditivos. O TE correspondente às imagens em fase e fora de fase, depende da intensidade do campo magnético. A 1,5T, o deslocamento químico entre a água e o pico de gordura dominante (3,4 ppm) corresponde a uma diferença de frequência de ressonância de 217 Hz (ou seja, o pico de gordura principal ressoa 217 Hz mais lentamente que o pico de água). Portanto, a 1,5T, os sinais da água e do pico de gordura principal oscilam com um período de 4,6 ms. Em 3T, o desvio químico corresponde a uma diferença de frequência de 434 Hz (o dobro de 1,5T). Portanto, o período de oscilação em 3T (2,3 ms) é metade do que em 1,5T e os tempos de eco em fase e fora de fase correspondentes em 3T são metade: a água e o pico de gordura principal estão em fase a cada 2,3 ms, ou seja, 2,3, 4,6 e 6,9 ms, e fora de fase a 1,15 ms e cada múltiplo subsequente ou seja, 1,15, 3,45 e 5,75 ms (Gangadhar et al., 2014) (Clarke et al., 2017).



**Figura 9** – Representação dos vetores de magnetização transversal da água e da gordura em aquisições com diferentes TEs (ms), tendo como referência a frequência da água num equipamento de 1,5T.

**Fonte:** (Lins et al., 2020)

A amplitude de sinal das imagens em fase (SIP) é assumida igual à soma da amplitude do sinal de água (SW) e da amplitude do sinal de gordura (SF), enquanto a amplitude do sinal nas imagens fora de fase (SOP) é assumido como sendo igual à diferença das amplitudes do sinal de água e gordura:

$$\mathbf{SIP = [SWater + SFat]}$$

$$\mathbf{SOP = [SWater - Sfat]}$$

(Archie, 2003)

Assim, a fração de gordura do sinal (SFat) pode ser calculada através da seguinte equação:

$$\mathbf{SFat = [SIP - SOP] / [2 \cdot SIP] \cdot 100}$$

Esta fórmula pode ser aplicada a *ROIs* definidos pelo utilizador para calcular a fração de gordura do sinal em zonas representativas do fígado (Archie, 2003).

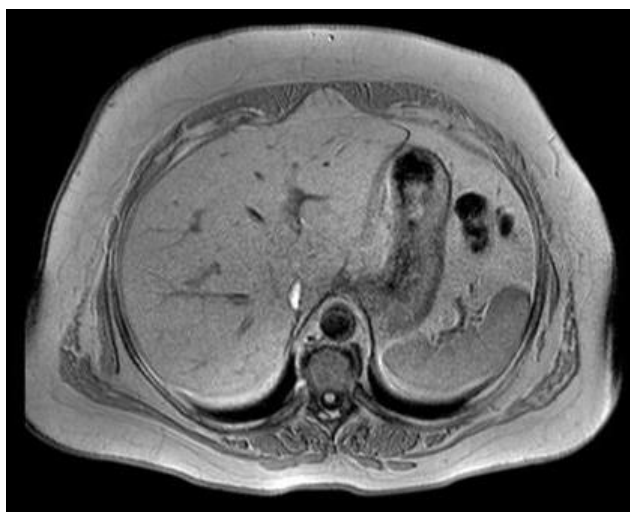
O uso do baço como referência interna não é necessário desde que as imagens em fase e fora de fase sejam adquiridas depois de uma única excitação, com calibração idêntica para ambas.

Se os ecos forem adquiridos separadamente, o ajuste dos valores da amplitude do sinal hepático em relação aos valores esplênicos é apropriado e pode ser realizado através da seguinte equação:

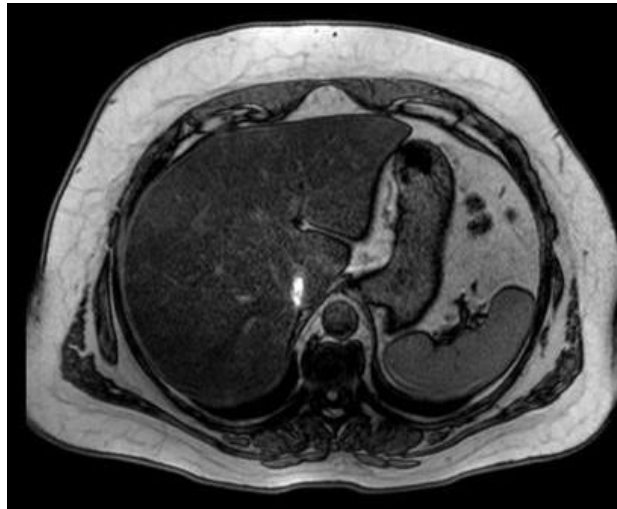
$$\%Fat = [\text{liver SIIP/spleen SIIP} - \text{liver SIOP/spleen SIOP}] / [2 \times \text{liver SIIP/spleen SIIP}]$$

No entanto, essa correção é baseada na suposição de que o fígado e o baço têm valores de relaxamento T2\* idênticos, suposição que quase nunca é correta. Como nenhuma referência interna é perfeita, é preferível obter os dois ecos após uma única excitação (Archie, 2003).

Quando há gordura intracelular (isto é, no mesmo *voxel* existe gordura e água), irá existir uma perda de intensidade de sinal nas imagens obtidas fora de fase, comparativamente com as imagens obtidas em fase. Quando nas imagens fora de fase ocorre uma perda de intensidade de sinal relativamente às imagens em fase, isto é indicativo de presença de uma composição de água e gordura no parênquima hepático, caracterizando a esteatose, sendo a perda de sinal proporcional à quantidade de gordura (Lopes et al., 2014). Na presença de esteatose, observa-se queda do sinal nas imagens fora de fase devido ao cancelamento de fase de gordura e água (Karcaaltincaba & Akhan, 2007). Nas figuras 10 e 11 estão representadas imagens, obtidas através da técnica PDFF, em fase e fora de fase, respetivamente.



**Figura 10** – Imagem adquirida através da técnica PDFF, *In Phase*. Sem magnificação **WL 998**;  
**WW 1687**



**Figura 11** – Imagem adquirida através da técnica PDFF, *Out-Of-Phase*; Sem magnificação **WL 1345**;  
**WW 2374**

Devido à sua alta sensibilidade e especificidade de 95% e 100% para a detecção de esteatose histológica (Lohöfer et al., 2019), alta precisão, repetibilidade e reprodução a RM codificada por desvio químico ou CS (do inglês, *Chemical Shift*) é amplamente reconhecida como o principal biomarcador não invasivo para diagnóstico e quantificação de esteatose hepática (Cunha et al., 2020).

As medições realizadas através desta técnica estão fortemente correlacionadas com os valores obtidos na análise histopatológica (Bashir et al., 2015). Num estudo realizado em 2017, composto por uma amostra de 28 doentes, demonstrou uma correlação alta entre o grau de esteatose determinado por Ressonância Magnética, utilizando as técnicas de Dixon, e a avaliação histopatológica, com um coeficiente de Cohen Kappa de 0,8069. Além disso, todos os pacientes com esteatose acentuada (>30%), foram identificados com 100% de precisão no pré-operatório (Clarke et al., 2017).

Assim, o uso desta técnica para a detecção e quantificação do fígado gordo fornece vários benefícios, de entre os quais, a simplicidade técnica, cobertura de todo o fígado, vulnerabilidade mínima a artefactos, e ausência de exposição à radiação. Apesar da sua alta precisão, relativamente à Ultrassonografia e à Tomografia Computorizada, esta técnica não está isenta de falhas. As limitações do uso da Ressonância Magnética, em rotina, para a quantificação da gordura hepática incluem variabilidade potencial dos resultados, devido a diferenças nos equipamentos de

Ressonância Magnética, nos parâmetros de aquisição e nos métodos de análise (Gangadhar et al., 2014). Outra limitação consiste no facto de apenas ser possível calcular a fração de gordura do sinal, e não do conteúdo de gordura. Estudos mostram que três fatores críticos (relaxamento T1, relaxamento T2\* e interferência de sinal entre os múltiplos componentes espectrais da gordura) confundem a intensidade dos sinais de gordura e água e fazem com que a fração lipídica do sinal seja uma estimativa imperfeita do teor de gordura (Archie, 2003). Além das limitações acima descritas, a técnica Dixon de dois pontos tem algumas limitações, nomeadamente, podem ocorrer erros de fase devido a heterogeneidade do campo magnético estático (B0), promovendo supressão indesejada de sinais de água e gordura, podendo ocorrer, em situações extremas, troca local do sinal de gordura e água. Então, se o campo magnético for heterogéneo, a abordagem de soma e subtração das imagens resulta em separação incompleta ou incorreta de água e gordura.

Assim, devido a estas limitações, a técnica Dixon sofreu modificações, passando a ser denominada Dixon de três pontos. Ou seja, foi acrescentado um TE adicional para reduzir a suscetibilidade a artefactos e inhomogeneidades, tornando a técnica mais potente. A técnica Dixon de três pontos fornece supressão de gordura mais efetiva, apresentando melhor relação sinal-ruído, menor tempo de aquisição e ótima resolução espacial. (Lins et al., 2020)

Muitas variantes da técnica Dixon foram desenvolvidas, permitindo uma melhor separação dos sinais de gordura e água, bem como possibilitando a correção de muitos fatores de sobreposição. Atualmente, o desenvolvimento da técnica demonstrou que ecos adquiridos simetricamente podem produzir artefactos passíveis de degradar a qualidade da imagem. Com isso, a técnica Dixon tornou-se responsável por combinar ecos adquiridos assimetricamente com um algoritmo iterativo para maximizar o desempenho do ruído, tendo recebido diferentes denominações: IDEAL (GE), Dixon (Siemens) e mDIXON (Philips). Essa nova versão da técnica Dixon usando ecos adquiridos assimetricamente é altamente versátil, visto que pode ser obtida nas ponderações T1, T2 ou densidade de prótons, bem como pode ser combinada com técnicas SE, Fast SE (FSE), *balanced steady-state free precession* (SSFP) e *spoiled gradient-recalled echo* (SPGR) para suprimir gordura e produzir imagens de RM de alta qualidade.

Deste modo, com fundamento no anteriormente exposto, o objetivo geral deste estudo foi avaliar o contributo das técnicas de codificação de desvio químico em Imagem por Ressonância Magnética na avaliação da esteatose hepática.

No âmbito deste trabalho propõem-se os seguintes objetivos:

- Estimar a fração de gordura de uma determinada amostra de doentes, através de uma aplicação disponível online, desenvolvida por Philip Cheng, MD, MS, baseada nos métodos de Dixon.
- Correlacionar os resultados obtidos com os valores laboratoriais, componentes da síndrome metabólica, dados antropométricos, sexo e idade.

## Capítulo 2 - Metodologia

### 2.1. Problema de Investigação

A génese da presente dissertação, tem como problema de investigação a importância das técnicas de quantificação de esteatose hepática em indivíduos sem doença diagnosticada.

### 2.2. Seleção da Amostra

Foram seleccionados exames de RM do abdómen, realizados entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018.

A amostra consistiu, portanto, em imagens de exames de RM abdominal obtidos após prescrição médica. Como critérios de inclusão foram seleccionados os doentes com prescrição de RM do abdómen. Foram excluídos do estudo doentes com patologia hepática previamente diagnosticada, crianças, mulheres grávidas, doentes com capacidade de compreensão comprometida e doentes com problemas psiquiátricos.

Foram excluídos da amostra exames de RM do abdómen com artefactos de movimento ou de suscetibilidade magnética que prejudicavam a correta interpretação das imagens, e que não puderam ser excluídos da área de medida da intensidade de sinal, bem como os exames com presença de lesões hepáticas de diferentes etiologias.

Foram analisados exames de Ressonância Magnética de 83 doentes, tendo sido excluídos 13 doentes desta amostra devido à presença de patologias que prejudicaram a correta medição de fração de gordura, como ocorre no caso da hemocromatose. Foram excluídos também do estudo, os exames em que os parâmetros não foram os considerados ideais para a avaliação da gordura hepática, como é o caso da utilização de Tempos de Eco muito longos, em que as imagens podem ser prejudicadas pelos efeitos de T2\* e suscetibilidade magnética.

Os casos clínicos foram codificados e todas as imagens e dados adquiridos foram anonimizados, não permitindo a identificação do doente. A anonimização foi efetuada pelos responsáveis do departamento e por um Radiologista especialista em estudos imagiológicos hepato-bílio-pancreáticos. Os dados foram consultados apenas dentro do departamento e nos seus equipamentos, sob a supervisão de um Técnico

de Radiologia designado pela Coordenação, para o efeito. A recolha de dados foi autorizada pela comissão de Ética do Hospital, pelo Diretor do Departamento de Imagiologia e aceite pelo Conselho de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

### **2.3. Procedimentos Metodológicos**

As imagens de diagnóstico de RM (amostra) dirigidas ao abdómen superior desde as cúpulas diafragmáticas até à bifurcação da aorta abdominal, e pertencentes aos 70 doentes, foram realizadas no departamento de Imagiologia de um hospital parceiro da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), e foram analisadas através do programa PACS Sectra ID7®, disponível na instituição.

Este estudo apresenta um carácter observacional, quantitativo e com tratamento retrospectivo dos dados (as imagens de RM não foram obtidas pela autora deste estudo), que consiste na medição da fração de gordura hepática através das imagens obtidas por RM codificada por desvio químico.

Os exames utilizados foram adquiridos em dois equipamentos de Ressonância Magnética modelo Philips Medical Systems, Best the Netherlands e outro de modelo Philips Medical Systems, Best the Netherlands de intensidade de campo magnético 1,5T e 3T respetivamente.

Para cada exame, foi obrigatório o preenchimento de um consentimento informado e de um questionário de segurança de modo a esclarecer eventuais dúvidas, verificação de contra-indicações, possíveis alergias e, autorização para a realização do exame. Este processo é protocolo na realização de qualquer exame de Ressonância Magnética na Instituição Hospitalar em que decorreu o presente estudo.

As imagens estudadas consistiram naquelas adquiridas através da técnica *two-point Dixon*, com os protões em fase e fora de fase.

Foram selecionados os exames, tendo em conta a intensidade dos campos magnéticos, e conseqüentemente, os Tempos de eco utilizados, dando-se preferência de inclusão, na amostra, aos exames com TE o mais curtos possível. Assim sendo, os parâmetros de aquisição para o equipamento de 1,5T, foram os que utilizaram TE de 4,6 ms para as imagens em fase e TE de 2,3 ms para obtenção das imagens com os protões fora de fase, tendo sido adquiridas numa sequência gradiente de eco, com ponderação em T1.

Para o equipamento de 3T, os exames incluídos na amostra foram os adquiridos numa sequência Eco de Gradiente, com imagens ponderadas em T1, com TE de 2,3 ms, nas imagens em fase, e TE de 3,45 ms nas imagens com os prótons fora de fase.

O *Flip angle* utilizado foi de 15°, o mais curto possível, de modo a minimizar efeitos de T1 e a espessura de corte de 5mm, para os exames adquiridos nos dois equipamentos. O *Field Of View* (FOV) utilizado foi dependente das características intrínsecas ao doente. Os TR usados foram de 10 ms.

Os parâmetros de aquisição para as sequências em ambos os equipamentos, 1,5T e 3T estão descritos na tabela 2.3.1.

A obtenção das imagens de RM foi realizada com os doentes em decúbito dorsal, e foi utilizada uma bobine de corpo de 32 canais, verificando se a área abdominal estava liberta de qualquer tipo de artefacto.

**Tabela 2.3.1** – Parâmetros de aquisição da sequência Dixon nos equipamentos 1,5T e 3T.

Parâmetros técnica Dixon	Equipamento 1,5 T	Equipamento 3T
TE IP	4,6 ms	2,3 ms
TE OP	2,3 ms	3,45 ms
TR	10 ms	10 ms
Espessura de corte	5 mm	5 mm
FOV	300 – 420 mm <sup>2</sup>	
<i>Flip Angle</i>	15°	
Tempo	1 min 21 segundos – 1 min 40 segundos	

**Legenda:** TE IP- Tempo de Eco *In phase*; TE OP- Tempo de eco *Out of Phase*; TR- tempo de repetição; FOV – *Field of View*

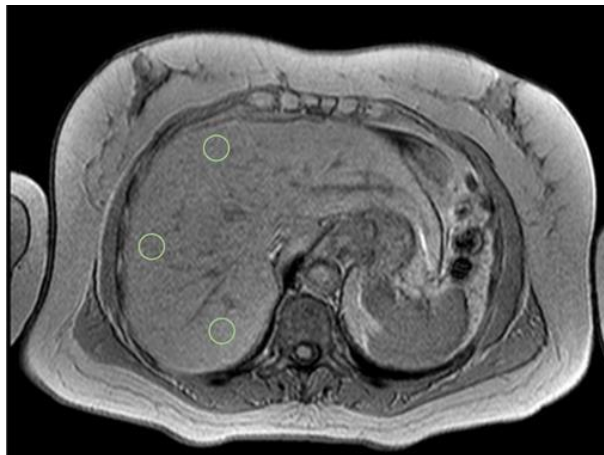
### 2.3.1. Análise das Imagens

As ROI foram desenhadas manualmente no fígado, através da aplicação *IntelliSpace Portal*. Cada uma das ROI foi desenhada (forma circular), com aproximadamente 2 cm de diâmetro, num plano de corte definido por um especialista em estudos imagiológicos hépato-bilio-pancreáticos com 25 anos de experiência.

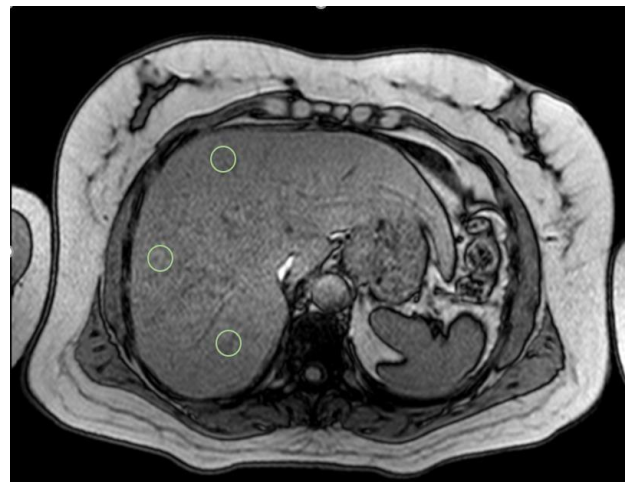
As ROI após colocadas nas imagens em fase, foram automaticamente copiadas, através do software da aplicação *IntelliSpace*, para a imagem fora de fase, permitindo assim coincidirem topograficamente na mesma região anatómica.

Os segmentos hepáticos em que se colocaram as ROI foram os seguintes: IVb, V/VIII e VI/VII. A localização das 3 ROI foi a mesma em ambas as imagens *in phase* e *out of phase*, e foram colocadas evitando vasos sanguíneos, ductos biliares, lesões e artefactos, como demonstrado na figura 12 e 13.

Os procedimentos de medida foram realizados pela autora do presente estudo, sob supervisão de um Técnico de Radiologia especialista em RM e um médico especialista em estudos hepáticos, ambos com experiência de pelo menos 20 anos.



**Figura 12** – Colocação das ROIs nos segmentos 4b (mais anterior na imagem), 6/7 (mediano) e 5/8 (mais posterior).



**Figura 13** – Imagem OP com as ROIs representadas na mesma região anatômica, relativo à imagem em fase.

O nível do plano de corte foi tanto quanto possível o mesmo para todos os exames tomando algumas referências anatômicas para tal. Os valores de intensidade de sinal obtidos nas três regiões hepáticas foram introduzidos no programa Excel

(Microsoft Office Excel 2010; Microsoft Corporation) e foi calculada a média de intensidade de sinal destas três regiões, tanto nas imagens IP e OP. Seguidamente, os valores obtidos foram introduzidos na calculadora disponível online, denominada *Hepatic Steatosis Fat Calculator*, disponível numa plataforma de livre acesso, desenvolvida por Philip Cheng, MD, MS, pertencente ao Departamento de Radiologia da *Keck School of Medicine, USC*. Esta aplicação é uma calculadora baseada nos métodos de Dixon, e permitiu o cálculo da percentagem de fração de gordura hepática, através da introdução da média de intensidade de sinal do fígado nas imagens em fase e fora de fase. O *layout* da aplicação de cálculo está apresentado na figura 14. Neste caso, dado que os ecos foram adquiridos através da técnica *two point Dixon*, onde os ecos foram obtidos após uma única excitação, não foram medidos nem introduzidos os valores de intensidade de sinal do baço para cálculo da fração de gordura.

**Figura 14** – Layout da calculadora desenvolvida por Philip Cheng MD, baseada nos métodos de Dixon, disponível na plataforma online.

A equação utilizada para cálculo da fração de gordura hepática neste estudo, e na qual de baseia a calculadora, é demonstrada na figura 15, e é a seguinte:

$$\%FF = [\text{liver SIIP} - \text{liver SIOP}] / [2 \times \text{liver SIIP}]$$

Fat fraction:  $100 \times \frac{\text{liver SIIP} - \text{liver SIOP}}{2 \times \text{liver SIIP}}$

Fat percentage:  $100 \times \frac{\text{liver SIIP/spleen SIIP} - \text{liver SIOP/spleen SIOP}}{2 \times \text{liver SIIP/spleen SIIP}}$

The fat fraction should be used if both echoes are obtained after a single excitation. However, if the echoes are acquired separately, the fat percentage can be used instead, which makes the assumption that liver and spleen have identical T2\* values.

Sirlin CB. Invited Commentary on Image-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. Radiographics 2009; 29:1277-80

**Figura 15** – Equações disponíveis na plataforma desenvolvida por Philip Cheng, MD, para cálculo da fração e percentagem de gordura hepática.

### **Análise estatística**

Para a elaboração gráfica e análise estatística foi utilizada a aplicação *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*™ versão 26.0. Foram calculadas as correlações entre a %FF hepática e os valores laboratoriais recolhidos, nomeadamente o nível de glicose em jejum, colesterol total, triglicéridos, níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamilttransferase.

Foram aplicados os testes estatísticos de Spearman e os resultados foram considerados significativos para um Alfa de 95% e 99%, com  $p < 0,05$  e  $p < 0,01$  respetivamente.

Com vista a responder aos objetivos, foram extraídos os valores de comparação entre amostras pelo Teste t de *Levene*, entre o grupo de doentes correspondente aos indivíduos do sexo masculino e sexo feminino, bem como entre os exames efetuados no equipamento de 1,5T e 3T.

Para se entender a relação das variáveis independentes e dependente foi realizado o teste de correlação  $\rho$  (p) de Spearman uma vez que não foram encontrados os pressupostos de normalidade da distribuição da amostra.

Foram analisados o grupo dos homens e das mulheres separadamente e os que apresentavam valores de NADFLD superiores a 30% foram, de igual modo, analisados isoladamente.

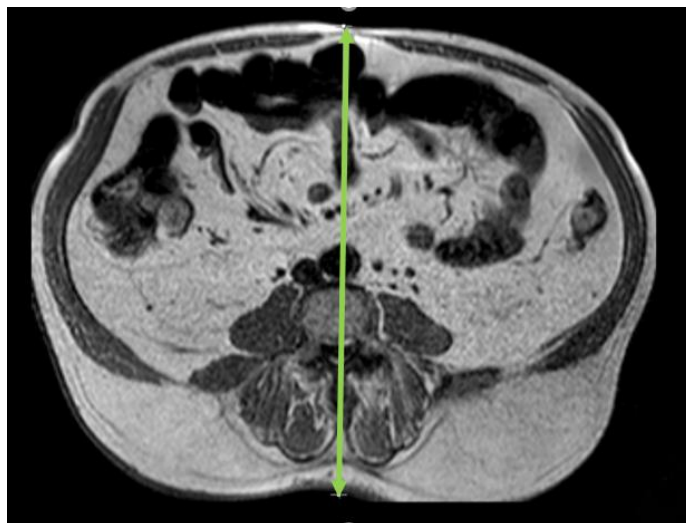
superiores a 30% foram, de igual modo, analisados isoladamente.

Foram realizadas correlações entre a variável dependente Fração de Gordura Hepática, obtida previamente através de cálculos matemáticos, e as diferentes variáveis independentes: valores analíticos (colesterol, triglicéridos, glicose, valores de ALT, AST e GgT), medidas antropométricas (diâmetro abdominal sagital), idade e género.

Os valores laboratoriais utilizados foram os realizados previamente pelos mesmos doentes, e mais aproximados temporalmente da data da realização do exame de Ressonância Magnética, do qual foram analisadas as imagens.

Foram também realizadas correlações entre a %FF e o Diâmetro Abdominal Sagital, cujos valores foram obtidos através de medições realizadas nas imagens de RM ponderadas em T1, num plano entre o último arco costal e a crista ilíaca (nível L4/L5). A unidade de medida utilizada foi em cm, e a medição foi realizada no sentido

postero-anterior tendo-se tomado como referências a transição L4/L5 no topograma, onde se escolheu o plano para medição do DAS, tal como representado na figura 16.



**Figura 16** – Método de medição do Diâmetro Abdominal Sagital, no plano de corte entre L4/L5, numa imagem ponderada em T1.

## Capítulo 3 - Resultados

Inicialmente foram selecionados 83 exames de RM do abdómen superior, tendo sido excluídos 13 devido a artefactos externos ou inerentes ao doente, resultando numa amostra válida de N=70.

A idade média dos doentes da amostra foi de 61,86 anos  $\pm$  16,440 [20 a 90, desvio padrão].

A média da fração de gordura foi de 6,837 %  $\pm$  9,93 [-7%; 40%, desvio padrão].

Relativamente aos valores lipídicos, a média do valor de colesterol foi de, aproximadamente, 183 mg/dL  $\pm$  34,41 [102; 268]; a média dos triglicéridos foi de 122 mg/dL  $\pm$  57,59 [30 a 295].

A média da glicose no sangue em jejum foi de 99,36 mg/dL  $\pm$  14,715 [69 a 143]. Os valores das transaminases hepáticas mostraram uma média de 40,26 mg/dL  $\pm$  86,749 [7 a 705] para a alanina aminotransferase; os valores médios de aspartato aminotransferase foram 32,36 mg/dL  $\pm$  48,189 [12 a 401] e finalmente para a gama-glutamyltransferase os valores médios foram de 70,60 mg/dL  $\pm$  128,443 [11 a 598].

Relativamente à medida antropométrica utilizada, o diâmetro abdominal sagital, obteve-se uma média de 24,1 cm  $\pm$  4,07 [15,2 a 32,4].

A estatística descritiva da amostra e as variáveis analisadas estão apresentadas na Tabela 3.1, bem como as médias e desvios padrão.

**Tabela 3.1** – Valores descritivos da amostra (N=70) e variáveis analisadas.

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	20	90	61,86	16,440
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	102	268	183,21	34,411
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	69	143	99,36	14,715
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	30	295	122,14	57,586
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	7	705	40,26	86,749
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	12	401	32,36	48,189
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	11	598	70,60	128,443
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	15,2	32,4	24,100	4,0673
<b>Fração de Gordura (%)</b>	-7,0	40,0	6,837	9,9347

O grupo feminino constituiu 57,1% da amostra (40 doentes) com idade média de 61,15 anos  $\pm$  17,307 [20 a 90] e o grupo masculino 42,9% (30 doentes) da amostra com idade média de 62,80 anos  $\pm$  15,448 [24 a 86], como demonstrado na tabela 3.2.

**Tabela 3.2** – Estatística descritiva da idade e sexo.

	Sexo	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
Idade (anos)	Masculino	30	62,80	15,448	2,820
	Feminino	40	61,15	17,307	2,736

Para os dois grupos aplicou-se o teste de Levene, não mostrando igualdade de variâncias ( $p=0,443$ ) uma vez que a significância associada ao teste foi superior a  $p>0,05$ . O teste  $t$  não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre as idades dos géneros masculino e feminino, para um intervalo de 95% de confiança, com  $p=0,681$ , como pode ser observado na tabela 3.3.

**Tabela 3.3** – Teste de amostras independentes.

Idade	Variâncias iguais assumida	Teste de Levene para igualdade de variâncias		Teste-t para Igualdade de Médias						
		Z	Sig.	T	Df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
	Variâncias iguais assumida	,595	,443	,413	68	,681	1,650	3,995	-6,321	9,621
	Variâncias iguais não assumida			,420	65,883	,676	1,650	3,930	-6,196	9,496

Para este estudo, assumiram-se como valores de referência, os utilizados no laboratório bioquímico da Instituição Hospitalar. Assim sendo, teve-se como referência valores de colesterol <190 mg/dL, triglicéridos <150 mg/dL e glicose em jejum <110 mg/dL, tanto para o sexo feminino como para o masculino. Os valores de referência das transaminases para o sexo masculino foram <40 mg/dL para a AST, <41 mg/dL para a ALT e <60 mg/dL para a Ggt. Para o sexo feminino, os valores de referência das transaminases foram <34 mg/dL, <49 mg/dL e <38 mg/dL para a AST, ALT e GgT, respetivamente.

Neste estudo os valores utilizados como referência para o DAS foram baseados num estudo realizado por Pimentel *et al.*, 2011, onde foram definidos valores de *cut off*, tendo em conta os valores definidos para a circunferência abdominal, nomeadamente 23,1 cm para homens e 20,1 para mulheres (Pimentel *et al.*, 2011). As variáveis analisadas e respetivos valores de referência estão demonstrados na tabela 3.4.

**Tabela 3.4** – Valores de referência das variáveis analisadas.

Variáveis	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Glicose (mg/dL)	70-110	70-110
Colesterol (mg/dL)	<190	<190
Triglicéridos (mg/dL)	<150	<150
AST (mg/dL)	<40	<34
ALT (mg/dL)	<41	<49
GgT (mg/dL)	<60	<38
DAS (cm)	23,1	20,1

Analisando apenas o sexo masculino, observou-se que este grupo apresentou valores médios de colesterol de 185,07 mg/dL  $\pm$  34,485 [110 a 268] e valores médios de triglicéridos de 123,67 mg/dL  $\pm$  56,568 [30 a 258]. Os valores médios de glicémia em jejum foram de 100,13 mg/dL  $\pm$  15,531 [77 a 143].

Relativamente aos valores de transaminases no sexo masculino, a GgT foi a enzima com a média mais elevada, de 84,43 mg/dL  $\pm$  150,572 [15 a 598]; a ALT apresentou uma média de 50,43 mg/L  $\pm$  126,301 [8 a 705] e os valores médios de AST foram de 38,07  $\pm$  69,943 [14 a 401].

A partir da medição do Diâmetro Abdominal Sagital dos homens, nas imagens de RM ponderadas em T1, obteve-se uma média de 25,110 cm  $\pm$  4,2958 [15,6 a 32].

O valor médio da fração de gordura hepática, para este grupo, foi de 8,627%  $\pm$  11,3586 [-7,01 a 40].

A caracterização descritiva da amostra das variáveis para o sexo masculino está representada na tabela 3.5.

**Tabela 3.5** – Caracterização Descritiva das variáveis (sexo masculino).

	N	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	30	24	86	62,80	15,448
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	30	110	268	185,07	34,485
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	30	30	258	123,67	56,568
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	30	77	143	100,13	15,531
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	30	8	705	50,43	126,301
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	30	14	401	38,07	69,943
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	30	15	598	84,43	150,572
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	30	15,6	32,0	25,110	4,2958
<b>Fração de Gordura (%)</b>	30	-7,01	40,0	8,627	11,3586

De modo a analisar as correlações entre as variáveis, foi realizado o teste de pressupostos de normalidade. O teste kolmogorov-Smirnov demonstrou um valor para a variável fração de gordura hepática  $p < 0,05$ . Pode-se concluir então que, estatisticamente, estes dados não seguem uma distribuição normal, sendo o tipo de correlação aplicada a de Spearman. Neste caso, foi considerada uma relação monotónica entre os dados, ou seja, considera-se que as variáveis tenham relação entre si, contudo, não obrigatoriamente a uma taxa linear.

Para os 30 doentes do sexo masculino, a correlação observada entre a %FF e o colesterol foi de  $\rho_s = 0,066$ , sendo fraca ou inexistente e sem significância estatística ( $p > 0,05$ ), enquanto que o valor da correlação com os triglicéridos foi positivo moderado-a-forte e estatisticamente significativo, ( $\rho_s = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ).

A correlação obtida entre a %FF e a glicose em jejum, foi fraca e não foi estatisticamente significativa com valor de  $\rho_s = 0,306$  (nível de significância,  $p > 0,05$ ).

O valor das correlações entre a %FF com as transaminases, ALT, AST e GgT, foram de  $\rho_s = 0,367$ ,  $\rho_s = 0,107$  e  $\rho_s = 0,100$ , respetivamente, sendo a alanina aminotransferase a única destas três enzimas na qual se verificou um índice de correlação fraca-a-moderada, e significativa do ponto de vista estatístico com  $p < 0,05$ .

O diâmetro abdominal sagital apresentou uma correlação moderada-a-forte, estatisticamente significativa com a %FF, com  $\rho_s = 0,567$  (nível de significância,  $p = 0,01$ ).

Os valores de correlação obtidos entre a fração de gordura hepática e as diferentes variáveis, para o sexo masculino, podem ser observadas na tabela 3.6.

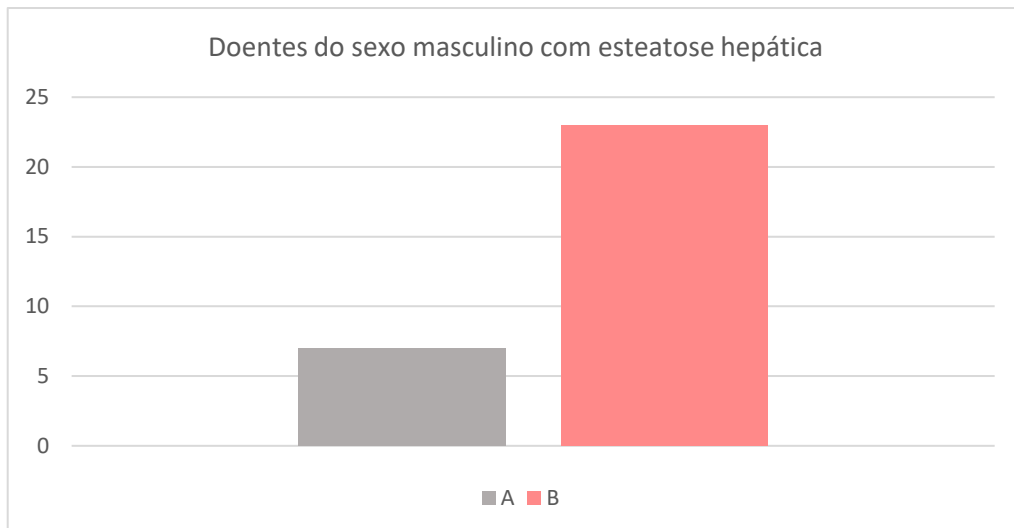
**Tabela 3.6** – Correlações entre %FF e variáveis independentes para o sexo masculino.

			Fração de Gordura
$\rho$ de Spearman	Valor de colesterol	Coeficiente de Correlação	,066
		Sig. (2 extremidades)	,730
		N	30
	Valor de triglicéridos	Coeficiente de Correlação	<b>,513**</b>
		Sig. (2 extremidades)	,004
		N	30
	Valor de Glucose no sangue	Coeficiente de Correlação	,306
		Sig. (2 extremidades)	,101
		N	30
	Valor de ALT	Coeficiente de Correlação	<b>,367*</b>
		Sig. (2 extremidades)	,046
		N	30
	Valor de AST	Coeficiente de Correlação	,107
		Sig. (2 extremidades)	,574
		N	30
	Valor de GGT	Coeficiente de Correlação	,100
		Sig. (2 extremidades)	,598
		N	30
	Diâmetro Sagital Abdominal	Coeficiente de Correlação	<b>,567**</b>
		Sig. (2 extremidades)	,001
		N	30

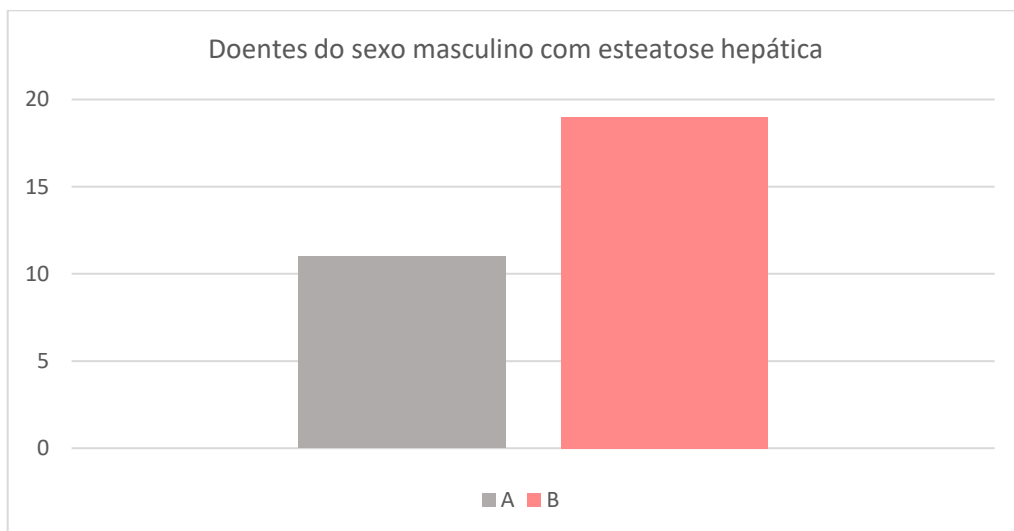
\*. A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

\*\*. A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Na amostra correspondente aos doentes do sexo masculino, N=30, observou-se que 23 destes doentes, ou seja aproximadamente 77% dos homens, apresentaram alterações em pelo menos um dos valores laboratoriais analisados. Relativamente ao diâmetro abdominal sagital medido na população masculina, aproximadamente 63% dos homens apresentaram valores aumentados (superior a 23,1 cm). Nas figuras 17 e 18 está representada a amostra do sexo masculino respetivamente aos doentes com alterações nos valores laboratoriais e DAS.



**Figura 17** – Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo masculino. A- Doentes sem alterações nos valores laboratoriais analisados; B – Doentes que apresentaram alterações de pelo menos uma das variáveis analisadas.



**Figura 18** – Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo masculino. A- Doentes sem alterações nas medições do DAS; B – Doentes que apresentaram medições do DAS aumentadas.

Para os 40 doentes correspondentes ao sexo feminino, obteve-se um valor médio de colesterol de 181,83 mg/dL  $\pm$  17,307 [102 a 256] e valor médio de triglicéridos de 121,83 mg/dL  $\pm$  59,029 [34 a 295].

Relativamente aos valores de glicose em jejum, a média para as mulheres foi de 98,78 mg/dL  $\pm$  14,244 [69 a 128]. As enzimas hepáticas apresentaram valores médios inferiores às observadas no sexo masculino, sendo a gama-glutamyltransferase a enzima com valor médio mais elevado, de 60,22 mg/dL  $\pm$

109,871 [11 a 567]; os valores de ALT médios foram de 32,63 mg/dL [7 a 224] e a AST apresentou valores médios de 28,07 mg/dL  $\pm$  20,66 [12 a 126].

O a média do DAS, no sexo feminino, foi de 23,43 cm  $\pm$  3,7647 [15,2 a 32,4].

Os valores médios de fração de gordura no fígado foram de 5,495%  $\pm$  8,6241 [-4 a 25,4].

A caracterização descritiva da amostra referente às variáveis analisadas no grupo correspondente ao sexo feminino está apresentada na tabela 3.7.

**Tabela 3.7** – Caracterização descritiva das variáveis (sexo feminino).

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	20	90	61,15	17,307
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	102	256	181,83	34,727
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	34	295	121,00	59,029
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	69	128	98,78	14,244
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	7	224	32,63	36,236
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	12	126	28,07	20,660
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	11	567	60,22	109,871
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	15,2	32,4	23,343	3,7647
<b>Fração de Gordura (%)</b>	-4,0	25,4	5,495	8,6241

Foram realizadas, de igual forma, correlações entre a fração de gordura obtida através do sinal das imagens de RM em fase e fora de fase, e as variáveis correspondentes aos 40 doentes do sexo feminino.

A correlação entre a %FF e os valores de colesterol foi positiva e sem significância estatística, com  $\rho_S=0,208$ . Por outro lado, como observado nas correlações referentes ao sexo masculino, a correlação entre a %FF e os triglicéridos foi estatisticamente significativa, apresentando uma correlação positiva moderada-a-forte, de  $\rho_S=0,509$  (nível de significância,  $p=0,01$ ).

Os níveis de glicose em jejum correlacionaram-se positivamente com a %FF, com valor de correlação fraco e sem significância estatística com  $\rho_S=0,069$ .

Relativamente às correlações entre a %FF e a ALT, AST e GgT, obtiveram-se valores de  $\rho_S=0,110$ ,  $\rho_S=0,185$  e  $\rho_S=0,192$ , respetivamente denotando correlações fracas e positivas, porém, sem significância estatística ( $p>0,05$ ).

O diâmetro abdominal sagital, apresentou resultados de correlação moderada-a-forte e estatisticamente significativos, sendo o valor da correlação  $\rho_s=0,548$  e significância, de  $p=0,01$ .

As correlações entre as variáveis e a fração de gordura, para o sexo feminino, podem ser observadas na tabela 3.8.

**Tabela 3.8** – Correlações entre %FF e variáveis (sexo feminino).

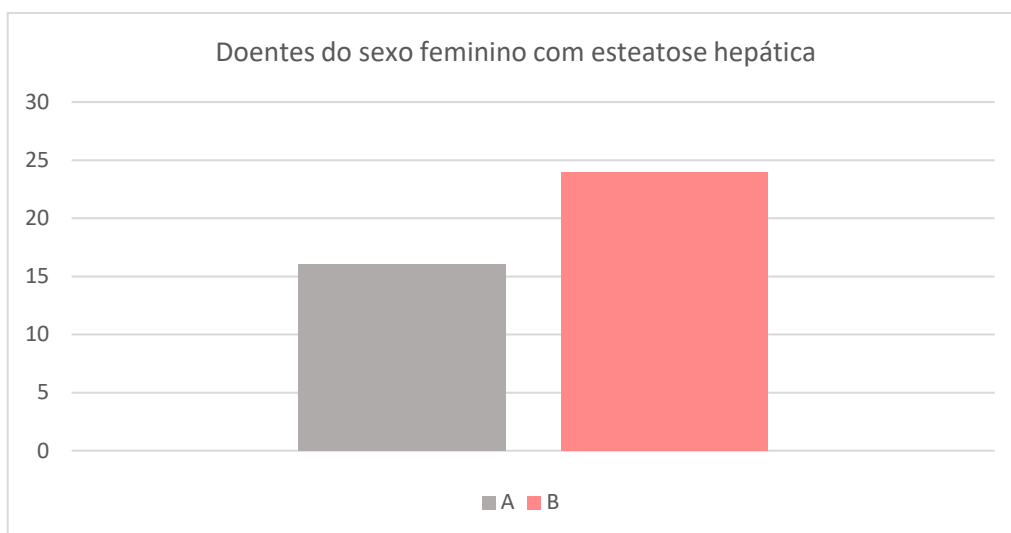
			Fração de Gordura
$\rho$ de Spearman	Valor de colesterol	Coeficiente de Correlação	,208
		Sig. (2 extremidades)	,198
		N	40
	Valor de triglicéridos	Coeficiente de Correlação	<b>,509**</b>
		Sig. (2 extremidades)	,001
		N	40
	Valor de Glucose no sangue	Coeficiente de Correlação	,291
		Sig. (2 extremidades)	,069
		N	40
	Valor de ALT	Coeficiente de Correlação	,110
		Sig. (2 extremidades)	,501
		N	40
	Valor de AST	Coeficiente de Correlação	,185
		Sig. (2 extremidades)	,252
		N	40
	Valor de GGT	Coeficiente de Correlação	,192
		Sig. (2 extremidades)	,235
		N	40
	Diâmetro Sagital Abdominal	Coeficiente de Correlação	<b>,548**</b>
		Sig. (2 extremidades)	,000
		N	40

\*. A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

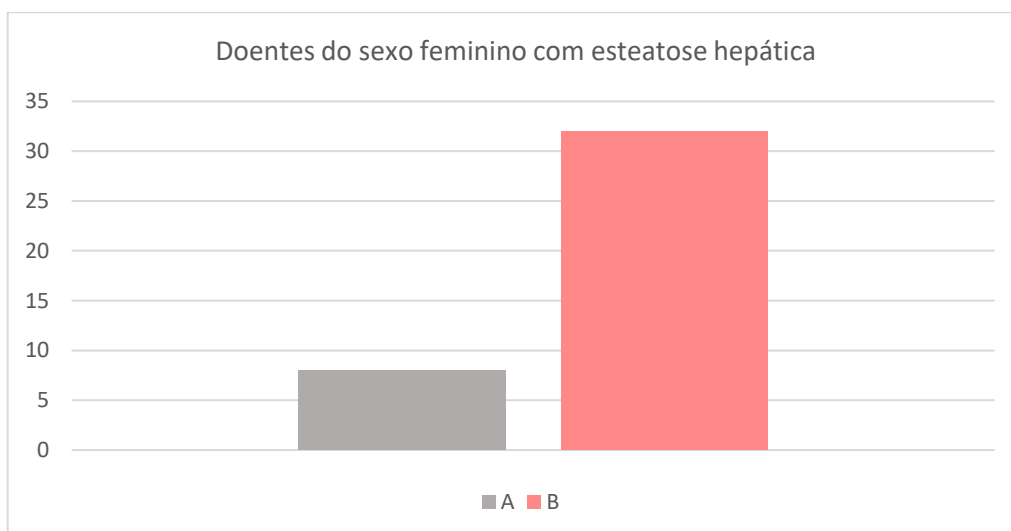
\*\*.. A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Na amostra correspondente aos doentes do sexo feminino, N=40, observou-se que 24 destes doentes, ou seja aproximadamente 60% das mulheres, apresentaram alterações em pelo menos um dos valores laboratoriais analisados.

Relativamente ao diâmetro abdominal sagital medido na população feminina, 80% das mulheres (32 doentes) apresentaram valores aumentados (superior a 20,1 cm). Nas figuras 19 e 20 está representada a amostra respetiva ao sexo feminino, das doentes com e sem presença de alterações nos valores laboratoriais e DAS.



**Figura 19** – Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo feminino. A- Doentes sem alterações nos valores laboratoriais analisados; B – Doentes que apresentaram alterações de pelo menos um dos valores laboratoriais analisados.



**Figura 20** – Representação gráfica da amostra correspondente ao sexo feminino. A- Doentes sem alterações nos valores do DAS; B – Doentes que apresentaram medições de DAS aumentadas.

Dos 70 exames incluídos no estudo, 35 apresentaram valores de fração de gordura hepática superiores a 5%, perfazendo um total de 50% da amostra com

esteatose hepática. Os restantes 50% apresentaram valores de fração de gordura hepática inferiores a 5%.

Dos 35 doentes que apresentaram valores de gordura hepática superiores a 5%, 18 eram do sexo feminino e os 17 do sexo masculino.

A média de fração de gordura no fígado apresentada por estes doentes foi de, aproximadamente,  $14,9\% \pm 7,78$  [de 5% a 40%]. Relativamente aos valores de colesterol no sangue, 16 destes doentes apresentaram alterações analíticas, ou seja, aproximadamente 46% dos indivíduos que apresentaram níveis de infiltração de gordura hepática superior a 5% através das medições nas imagens IP e OP, apresentaram, igualmente, valores de colesterol elevados ( $>190$  mg/dL). Dezanove destes doentes apresentaram valores de triglicéridos alterados ( $>150$  mg/dL), perfazendo um total de 54,3% dos doentes com NAFLD com níveis elevados de triglicéridos.

Dos 35 doentes que apresentaram fígado gordo, todos eles tinham idades superiores a 45 anos, e aproximadamente, 63% tinham mais de 65 anos, pelo que se admitiu a idade um fator de risco para o desenvolvimento e incidência da doença.

Dos indivíduos com medições de %FF superiores a 5%, 11 doentes (aproximadamente 31,4%) tinham a glicose em jejum aumentada ( $>110$  mg/dL). Alterações das transaminases hepáticas foram observadas em 11 doentes (aproximadamente 31,4%) desta fração da amostra.

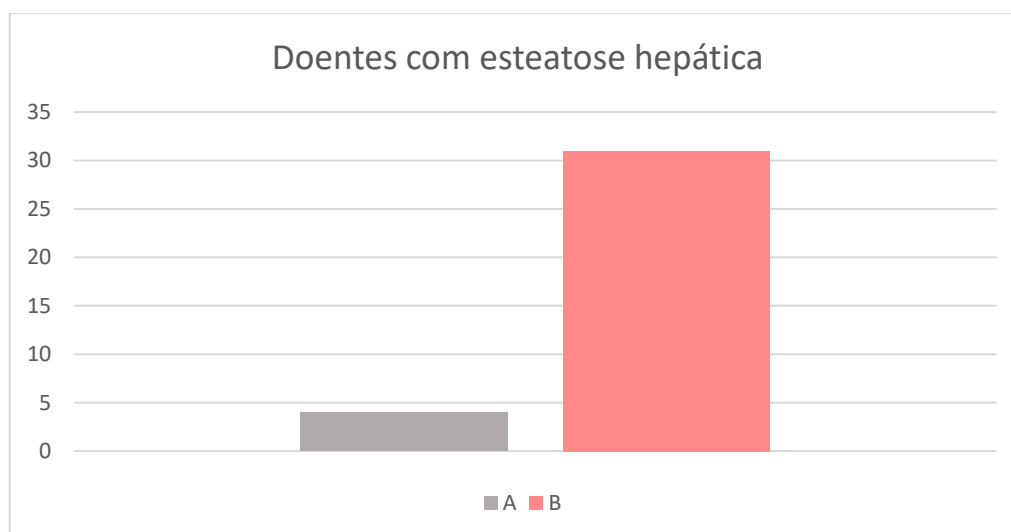
A caracterização descritiva das variáveis da fração da amostra, correspondente a doentes com fígado esteatótico, está representada na tabela 3.9.

**Tabela 3.9** – Estatística Descritiva da fração da amostra, correspondente aos doentes que apresentaram esteatose.

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	40	90	65,20	12,466
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	110	268	188,63	32,813
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	83	143	103,60	14,932
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	50	258	149,94	42,756
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	12	224	36,20	41,145
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	12	126	29,31	22,175
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	13	598	71,03	120,175
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	19,5	32,4	26,260	3,5983
<b>Fração de Gordura (%)</b>	5,0	40,0	14,946	7,7783

Dos 35 doentes que apresentaram medições de %FF superiores a 5%, através das medições nas imagens de Ressonância Magnética, 31 deles apresentaram também alterações de, pelo menos, um dos componentes da síndrome metabólica.

Destes 31 doentes, ou seja 89% dos indivíduos com esteatose hepática, associou-se a presença de, no mínimo, um dos seguintes fatores de risco: hiperglicemia em jejum, DAS aumentado, ou dislipidemia, ou seja, valores de colesterol ou triglicéridos elevados. Os restantes 4 indivíduos, com medições de gordura hepática superiores a 5% não apresentaram alterações de nenhuma das variáveis independentes estudadas. Na figura 21 está ilustrado um gráfico representativo do grupo correspondente aos doentes com esteatose hepática. Este resultado leva-nos a admitir que não haverá correlação muito forte entre as variáveis associadas à insuficiência hepática e à Esteatose.



**Figura 21** - Representação gráfica dos doentes com esteatose hepática, sendo que a coluna A corresponde aos doentes em que não se observaram alterações das variáveis independentes estudadas; a coluna B corresponde ao grupo de doentes com esteatose em que se observaram alterações de pelo menos um dos componentes da síndrome metabólica.

Dos 35 doentes com esteatose hepática, 20 apresentaram esteatose leve (de 5% a 15%), 13 apresentaram esteatose moderada (de 15% a 30%) e 2 deles esteatose grave (>30% de infiltração de gordura hepática)<sup>3</sup>.

Os 2 doentes com esteatose grave, ambos do sexo masculino, apresentaram alterações analíticas, nomeadamente níveis de triglicéridos elevados, níveis de ALT

<sup>3</sup> Classificações segundo os valores obtidos na aplicação online.

elevados e níveis de glucose elevados em jejum. Foi medido o DAS, que foi superior a 26 cm para ambos os indivíduos.

Correlacionando a %FF com a idade dos doentes incluídos na amostra obteve-se um valor de correlação positivo e fraco, de  $\rho_s=0,019$ , contudo, sem significância estatística ( $p>0,05$ ), como é mostrado na tabela 3.10.

**Tabela 3.10** – Correlação entre a fração de gordura e a idade.

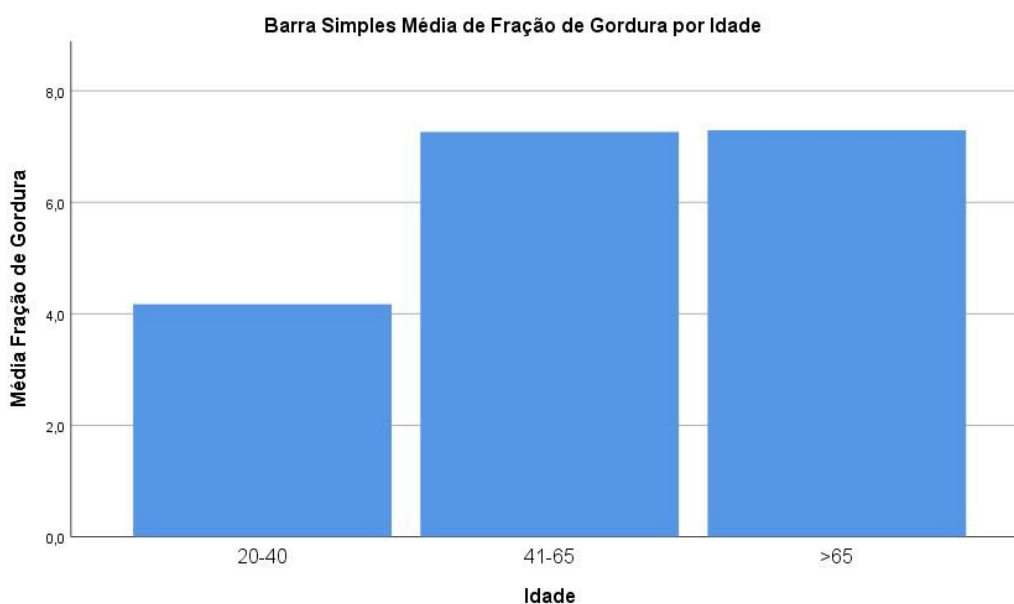
			%FF	Idade
Rô de Spearman	%FF	Coefficiente de Correlação	1,000	,019
		Sig. (2 extremidades)	.	,875
		N	70	70

Na amostra (N=70) apenas existiam 10 doentes com idade entre 20 a 40 anos, 21 doentes com idade entre 41 e 65 anos e 39 doentes com idade superior a 65 anos. Esta variabilidade da amostra pode explicar o facto de o valor de corelação  $\rho$  de Spearman, e a idade não ter sido estatisticamente significativo. A estatística descritiva de frequência das diferentes faixas etárias está representada na tabela 3.10.

**Tabela 3.10** – Estatística descritiva da frequência nas diferentes faixas etárias.

		Idade			
		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Válido	20-40	10	14,3	14,3	14,3
	41-65	21	30,0	30,0	44,3
	>65	39	55,7	55,7	100,0
	Total	70	100,0	100,0	

O gráfico apresentado na Figura 22 representa a média de fração de gordura por faixas etárias, sendo mais reduzida para os indivíduos na faixa etária dos 20 aos 40 anos, e superior para os indivíduos com idade superior a 41 anos.



**Figura 22** – Média de Fração de Gordura por idades.

Para a amostra N=70, foi realizada a correlação entre a fração de gordura hepática e o valor de colesterol e triglicéridos. A correlação da %FF com níveis colesterol foi de  $\rho_S=0,146$ , não sendo estatisticamente significativa, enquanto que a correlação de %FF com os valores de triglicéridos foi moderada-a-forte, e estatisticamente significativa, com ( $\rho_S=0,526$ ;  $p<0,01$ ).

A Tabela 3.11 mostra o coeficiente da correlação entre a %FF e o valor de colesterol e de triglicéridos.

**Tabela 3.11** – Correlação entre a %FF e valor de colesterol e triglicéridos.

			Valor de colesterol	Valor de triglicéridos
$\rho$	%FF	Coeficiente de Correlação	,146	,526**
		Sig. (2 extremidades)	,228	,000
		N	70	70

A correlação da glicose com a %FF foi positiva moderada-a-fracas, e estatisticamente significativa, com valor de correlação  $\rho_S=0,307$  (nível de significância  $p=0,01$ ), bem como o Diâmetro Abdominal Sagital, que demonstrou uma correlação positiva moderada-a-forte, com valor de  $\rho_S=0,565$  ( $p=0,00$ ). Ambas as correlações estão apresentadas nas tabelas 3.12 e 3.13.

**Tabela 3.12** – Correlação entre a %FF e valor de Glucose.

		Valor de Glucose no sangue	
P	%FF	<b>Coefficiente de Correlação</b>	,307**
		<b>Sig. (2 extremidades)</b>	,010
		<b>N</b>	70

**Tabela 3.13** – Correlação entre a %FF e DAS.

		DAS	
P	%FF	<b>Coefficiente de Correlação</b>	,565**
		<b>Sig. (2 extremidades)</b>	,000
		<b>N</b>	70

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Relativamente aos valores das transaminases, nomeadamente a ALT, AST, GgT, para a amostra N=70, obteve-se o valor de correlação com a %FF para a GgT, de  $\rho_S=0,193$ , sem significância estatística. Para o AST e ALT obtiveram-se valores de correlação de  $\rho_S=0,170$  e  $0,269$ , respetivamente, sendo esta última enzima hepática na qual se observou uma correlação positiva estatisticamente significativa (nível de significância  $p<0,05$ ). Na tabela 3.14 estão representadas as correlações entre a fração de gordura no fígado e as transaminases hepáticas.

**Tabela 3.14** – Correlação entre a %FF e as Transaminases.

		%FF	Valor de ALT	Valor de AST	Valor de GGT	
Rô de Spearman	%FF	<b>Coefficiente de Correlação</b>	1,000	,269*	,170	,193
		<b>Sig. (2 extremidades)</b>	.	,024	,159	,110
		<b>N</b>	70	70	70	70

\* . A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Seguidamente, efetuou-se a análise de regressão linear, assumindo a variável dependente (y) como a fração de gordura hepática, influenciada pelas variáveis independentes (x), de modo a obter informações acerca da relação entre estas.

Correlacionando a variável dependente %FF, simultaneamente, com duas variáveis dependentes, o colesterol e os triglicéridos, obteve-se um valor de  $R=0,438$  e  $R^2=0,192$ , ou seja, 19,2% dos níveis elevados de infiltração esteatótica, podem ser explicados pela presença destas duas condições, no mesmo doente, como pode ser observado na tabela 3.15.

**Tabela 3.15** – Resumo de Modelo de Correlação Linear entre a %FF e triglicéridos e colesterol.

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa
1	,438 <sup>a</sup>	,192	,168	9,0624

a. Preditores: (Constante), Valor de triglicéridos, Valor de colesterol

b. Variável Dependente: Fração de Gordura

Foi calculado o R e  $R^2$ , para as variáveis independentes, triglicéridos, DAS e glucose, dada a elevada associação da insulinoresistência e da obesidade à NAFLD, como mencionado no capítulo 1.

Obteve-se um valor de  $R=0,662$  e  $R^2=0,438$ , como demonstrado na tabela 3.16, ou seja, aproximadamente 43,8% da condição de esteatose hepática que pode ser explicado pela presença de valores elevados de triglicéridos e glicose no sangue (insulinoresistência) e obesidade. Estes valores estão em concordância ao que seria esperado.

**Tabela 3.16** – Resumo do Modelo Regressão Linear entre %FF e triglicéridos DAS e glucose.

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa
1	,662 <sup>a</sup>	,438	,413	7,6130

a. Preditores: (Constante), Valor de Glucose no sangue, Valor de triglicéridos, Diâmetro Sagital Abdominal

b. Variável Dependente: Fração de Gordura

Relativamente às imagens analisadas neste estudo, 39 (55,7% da amostra) foram obtidas em exames realizados no equipamento de RM Philips de intensidade 1,5T e 31 (44,3% da amostra) no equipamento de RM com intensidade de campo magnético 3T.

No equipamento de 1,5T a média de idades dos doentes foi de 65,74 ± 12,034, e o valor médio de idade dos doentes que realizaram o exame de RM no equipamento 3T foi de 56,97 anos.

Dos 39 doentes que realizaram o exame de RM do abdómen superior no aparelho de 1,5T, aproximadamente 46,2% (18 doentes) eram do sexo masculino e 53,8% (21 doentes) do sexo feminino.

Dos 31 doentes que realizaram o exame de RM do abdómen no aparelho de 3T, aproximadamente, 38,9% (12 doentes) eram do sexo masculino e 61,3% (19 doentes) do sexo feminino.

A estatística de grupo está descrita na tabela 3.17.

**Tabela 3.17** – Estatística de grupo.

	Intensidade do Equipamento	N	Mediana	Erro Desvio	Erro padrão da média
Idade	1,5 Tesla	39	65,74	12,034	1,927
	3 Tesla	31	56,97	19,845	3,564

De modo a comparar as correlações obtidas entre as variáveis dependes e independentes nos exames realizados nos dois equipamentos, foi realizado o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*, demonstrado na tabela 3.18. Este teste teve como objetivo verificar a distribuição das amostras relativas aos dois grupos diferentes, analisando a significância para a fração de gordura hepática. O valor que se obteve neste teste foi de  $p=0,131$ , ou seja, as diferenças de mediana da %FF entre as duas amostras não são estatisticamente significativas.

**Tabela 3.18** – Teste de *Kruskal-Wallis*.

	Fração de Gordura
H de Kruskal-Wallis	2,278
GI	1
Significância Sig.	,131

Analisando apenas a porção da amostra relativa aos exames adquiridos no equipamento de 1,5T, obteve-se uma média de valor de colesterol de 187,03 mg/L ± 27,579 [110 a 256] e um valor médio de triglicéridos de 130,15 mg/L ± 44,554 [35 a

213]. Os valores médios de glicose em jejum foram de 100,85 mg/L  $\pm$  14,503 [80 a 131].

Relativamente aos valores de transaminases, a ALT apresentou valor médio 24,95 mg/L  $\pm$  11,765 [12 a 55]; o valor médio da AST foi 23,97  $\pm$  8,295 [11 a 63] e da GgT foi de 28,79  $\pm$  33,702 [13 a 230].

A média do diâmetro abdominal sagital foi de 25,072 cm e a fração de gordura foi de 7,979%.

A caracterização descritiva das variáveis, analisando apenas a amostra correspondente aos exames adquiridos no equipamento de RM 1,5 T, está demonstrada na tabela 3.19.

**Tabela 3.19** – Caracterização descritiva das variáveis (equipamento RM 1,5T).

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	40	87	65,74	12,034
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	110	256	187,03	27,579
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	35	213	130,15	44,554
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	80	131	100,85	14,503
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	12	55	24,95	11,765
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	14	63	23,97	8,295
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	13	230	28,79	33,702
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	16,7	32,0	25,072	3,4654
<b>Fração de Gordura (%)</b>	-7,0	31,4	7,979	9,3923

Foram realizadas correlações entre a fração de gordura hepática e as variáveis laboratoriais e antropométricas, nos doentes que realizaram o exame de RM no equipamento de 1,5T.

O valor de correlação obtido entre o colesterol e a %FF foi positivo, fraco  $\rho_s=0,229$  e sem significância estatística. A correlação entre o nível de triglicéridos no sangue com a %FF foi moderada-a-forte e estatisticamente significativa com  $\rho_s=0,654$  (nível de significância  $p<0,01$ ).

A correlação entre a glicose em jejum e a %FF foi positiva, com  $\rho_s=0,220$ , e não significativa do ponto de vista estatístico ( $p>0,05$ )

A ALT, AST e GgT, correlacionaram-se positivamente com a %FF, obtendo-se valores de  $\rho_s=0,238$ ,  $\rho_s=0,223$  e  $\rho_s=0,050$ , todas sem significância estatística ( $p>0,05$ ).

O diâmetro abdominal sagital apresentou uma correlação positiva, moderada-a-forte, apresentado valor de  $\rho_s=0,407$  (nível de significância  $p=0,01$ ).

Na tabela 3.20 estão demonstradas as correlações entre as variáveis e a %FF para o equipamento 1,5T.

**Tabela 3.20** – Correlações entre as variáveis e a %FF para amostra referente ao equipamento 1,5T.

			Fração de Gordura
rô de Spearman	Valor de colesterol	Coeficiente de Correlação	,229
		Sig. (2 extremidades)	,161
		N	39
	Valor de triglicéridos	Coeficiente de Correlação	<b>,654**</b>
		Sig. (2 extremidades)	,000
		N	39
	Valor de Glucose no sangue	Coeficiente de Correlação	,220
		Sig. (2 extremidades)	,179
		N	39
	Valor de ALT	Coeficiente de Correlação	,238
		Sig. (2 extremidades)	,145
		N	39
	Valor de AST	Coeficiente de Correlação	,223
		Sig. (2 extremidades)	,172
		N	39
Valor de GGT	Coeficiente de Correlação	,050	
	Sig. (2 extremidades)	,763	
	N	39	
Diâmetro Sagital Abdominal	Coeficiente de Correlação	<b>,407*</b>	
	Sig. (2 extremidades)	,010	
	N	39	

\* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

\*\* A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Os exames analisados, realizados no equipamento de RM 3T, apresentaram uma média de fração de gordura hepática de  $5,4\% \pm 10,557$  [-4 a 40].

O valor médio de colesterol e triglicéridos foi,  $178,42 \pm 41,441$  [102 a 268] e  $112 \text{ mg/L} \pm 70,173$  [30 a 295], respectivamente.

A glicemia em jejum apresentou, nesta amostra, um valor médio de 97,48 mg/L  $\pm$  15,002 [69 a 143] e os valores médios das transaminases foram de 59,52 mg/L  $\pm$  128,239 [7 a 705] para o ALT; 42,90  $\pm$  71,046 [12 a 401] para o AST; e para a GgT, 123,19  $\pm$  177,131 [11 a 598].

O valor médio do diâmetro abdominal sagital medido foi de 22,877 cm  $\pm$  10,5565 [15,2 a 32,4].

A caracterização descritiva das variáveis correspondentes aos doentes que realizaram exame no equipamento de RM 3T estão apresentadas na tabela 3.21.

**Tabela 3.21** – Caracterização descritiva das variáveis correspondentes ao equipamento 3T.

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>Idade (anos)</b>	20	90	56,97	19,845
<b>Valor de colesterol (mg/dL)</b>	102	268	178,42	41,441
<b>Valor de triglicéridos (mg/dL)</b>	30	295	112,06	70,173
<b>Valor de Glucose no sangue (mg/dL)</b>	69	143	97,48	15,002
<b>Valor de ALT (mg/dL)</b>	7	705	59,52	128,239
<b>Valor de AST (mg/dL)</b>	12	401	42,90	71,046
<b>Valor de GGT (mg/dL)</b>	11	598	123,19	177,131
<b>Diâmetro Sagital Abdominal (cm)</b>	15,2	32,4	22,877	4,4794
<b>Fração de Gordura (%)</b>	-4,0	40,0	5,400	10,5565

Foram realizadas correlações entre a fração de gordura hepática e as variáveis correspondentes à porção da amostra que realizou exames de RM do abdômen superior no equipamento de 3T (representado na tabela 3.22)

A correlação entre o colesterol e a %FF foi positiva, com o valor de  $\rho_S=0,067$ , sem significância estatística. Os triglicéridos tiveram uma correlação positiva com a %FF, com  $\rho_S=0,338$ , porém não significativa estatisticamente ( $p>0,05$ ).

O valor de correlação da glicose em jejum, nestes doentes, foi positiva, sem significância estatística ( $p>0,05$ ), com  $\rho_S=0,331$ .

Relativamente às transaminases, a alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase apresentaram valores de correlação com a %FF positivos, sem significância estatística, com  $\rho_S=0,245$  e  $\rho_S=0,134$ , respetivamente; a gama glutamiltransferase foi a enzima hepática que apresentou maior correlação com a %FF hepática, apresentando valor de  $\rho_S=0,408$ , sendo este valor de correlação estatisticamente significativo ( $p<0,05$ ).

O diâmetro abdominal sagital foi a variável que apresentou uma correlação positiva forte com o conteúdo de gordura hepática, com valor de  $\rho_s=0,708$  (nível de significância  $p=0,01$ ).

Na tabela 3.22 são apresentadas as correlações entre as variáveis e a %FF correspondentes aos doentes que realizaram exame de RM no equipamento de 3T.

**Tabela 3.22** – Correlações entre %FF e as variáveis para a amostra correspondente ao equipamento 3T.

		Fração de Gordura	
Rô de Spearman	Valor de colesterol	Coefficiente de Correlação	,067
		Sig. (2 extremidades)	,722
		N	31
	Valor de triglicéridos	Coefficiente de Correlação	,338
		Sig. (2 extremidades)	,063
		N	31
	Valor de Glucose no sangue	Coefficiente de Correlação	,311
		Sig. (2 extremidades)	,089
		N	31
	Valor de ALT	Coefficiente de Correlação	,245
		Sig. (2 extremidades)	,184
		N	31
	Valor de AST	Coefficiente de Correlação	,134
		Sig. (2 extremidades)	,473
		N	31
	Valor de GGT	Coefficiente de Correlação	,408*
		Sig. (2 extremidades)	,023
		N	31
	Diâmetro Sagital Abdominal	Coefficiente de Correlação	,708**
		Sig. (2 extremidades)	,000
		N	31

\*. A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

\*\*.. A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Foi realizado o teste *t* de *Levene* de modo a averiguar a homogeneidade das variâncias dos dois grupos, no que diz respeito à idade dos doentes, como apresentado na tabela 3.23. Neste caso, conclui-se que existem diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos, uma vez que a significância associada ao teste é inferior a 0,05 ( $p<0,05$ ).

**Tabela 3.23** – Teste t de homogeneidade para o grupo “equipamento 1,5T” e “equipamento 3T” considerando a idade da amostra.

		Teste de Levene para igualdade de variâncias		Teste-t para Igualdade de Médias						
		Z	Sig.	t	Df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	Erro padrão de diferença	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
									Inferior	Superior
Idade	Variâncias iguais assumidas	13,477	,000	2,285	68	,025	8,776	3,840	1,113	16,439
	Variâncias iguais não assumidas			2,166	46,936	,035	8,776	4,052	0,624	16,927

Dados os resultados do teste *t*, obtém-se a informação acerca da não homogeneidade da amostra, no que diz respeito à idade. Deste modo, sendo que as amostras dos dois equipamentos são distintas, os resultados obtidos nas correlações podem não estar em concordância. Como mencionado no capítulo 1, a idade é um fator de risco para o desenvolvimento e prevalência da NAFLD (Vernon et al., 2011)(Bertolotti et al., 2014). Assim sendo, a amostra de doentes que realizou exame de RM no equipamento de 1,5T, em que a idade média foi de 65,74 anos, obtiveram-se correlações diferentes das apresentadas na amostra de doentes que realizou exame no equipamento 3T.

Para o grupo “equipamento 1,5T”, que incluiu a amostra respetiva aos doentes com idade mais avançada, a média de fração de gordura foi de aproximadamente 7,98%. Por outro lado, a média de fração de gordura para o grupo “equipamento 3T”, foi de 5,4% dada a amostra com média de idade inferior.

Relativamente à análise por RM em imagens IP e OP, foram examinados os segmentos hepáticos em que se colocaram as ROI, separadamente. Dos 3 segmentos hepáticos analisados, o segmento IVB apresentou valores de %FF inferiores, comparativamente à %FF dos segmentos V/VIII e VI/VII, com média de 5,174% ± 9,96 [-7 a 39,4].

Os segmentos V/VIII e VI/VII apresentaram valores de %FF mais próximos dos obtidos através da média dos 3 segmentos, com valores de 6,184 ± 9,62 [-7 a 34,3] e 8,864 ± 10,4848 [-7 a 45], respetivamente.

O segmento VI/VII foi o que apresentou, no geral, valores mais elevados de infiltração esteatótica.

A estatística descritiva das ROI analisadas, nos diferentes segmentos hepáticos, está apresentada na Tabela 3.24.

**Tabela 3.24** – Estatística Descritiva da %FF dos 3 segmentos hepáticos analisados.

	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
<b>%FF</b>	-6,9	40,0	6,837	9,9347
<b>%FF do Segmento IVB</b>	-7,01	39,4	5,174	9,9600
<b>%FF do Segmento V/VIII</b>	-7,0	34,3	6,184	9,6220
<b>%FF do Segmento VI/VII</b>	-7,02	45,0	8,864	10,4848

Foi realizada a correlação entre a %FF obtida através das medições da intensidade de sinal das ROI colocadas nos 3 segmentos do fígado e a %FF obtida nos segmentos hepáticos analisados, individualmente. Estas correlações estão demonstradas na tabela 3.25.

A correlação da %FF do segmento IVB e da %FF da média dos 3 segmentos foi uma correlação positiva forte, com valor de  $\rho_S=0,939$  (nível de significância  $p=0,01$ ).

A %FF do segmento V/VIII e a %FF da média dos 3 segmentos hepáticos apresentou uma correlação positiva forte, sendo a correlação mais forte, de entre os 3 segmentos, com valor  $\rho_S=0,950$  (nível de significância  $p=0,01$ ).

Relativamente ao segmento VI/VII obteve-se, igualmente uma correlação positiva forte, com  $\rho_S=0,921$  (nível de significância  $p=0,01$ ). Contudo, a correlação de %FF deste segmento com a %FF média dos 3 segmentos foi a mais baixa. Estes valores devem-se ao facto de os cálculos de gordura neste segmento apresentarem valores mais elevados de gordura relativamente aos segmentos IVB e V/VIII.

**Tabela 3.25** – Correlação entre a média de %FF dos 3 ROI e os segmentos, separadamente.

		%FF	%FF Segmento IVB	%FF Segmento V/VIII	%FF Segmento VI/VII
<b>%FF</b>	<b>Coefficiente de Correlação</b>	1,000	,939**	,950**	,921**
	<b>Sig. (2 extremidades)</b>	.	,000	,000	,000
	<b>N</b>	70	70	70	70

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

## Discussão e Considerações finais

Apesar do crescimento epidêmico, a NAFLD continua altamente pouco diagnosticada, (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019), sendo, na maioria dos casos, detetada de modo acidental (Benedict & Zhang, 2017), dada a frequente ausência de sintomatologia (Friedman et al., 2018).

A epidemia global de NAFLD parece estar a aumentar na mesma taxa que a obesidade e diabetes. É previsto um aumento nos casos de doença hepática e mortalidade relacionada ao fígado nos próximos anos (Younossi, 2019).

De modo a melhorar a deteção e estadiamento do NAFLD, são necessárias técnicas não invasivas que permitam um fácil acesso e avaliação da gordura hepática (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

Este estudo respondeu aos objetivos propostos na medida em que evidenciou o contributo das técnicas de desvio químico por RM na quantificação da infiltração gorda do fígado. Através da aplicação disponível online obtiveram-se resultados concretos para os valores de percentagem de gordura hepática, os quais se relacionaram com outras variáveis associadas à doença hepática.

Este método de estudo, por se tratar dum método simples de cálculo, tem a vantagem de poder ser obtido, sem custos, em indivíduos que necessitem realizar uma RM por qualquer outro motivo e assim fazer um rastreio gratuito da esteatose hepática.

Os métodos de imagem convencionais têm menor sensibilidade para detetar esteatose hepática quando a percentagem de gordura intra-hepática é inferior a 30% (Benedict & Zhang, 2017), comparativamente à RM codificada por desvio químico.

Esta técnica quantifica com precisão o PDFF do fígado (Cunha et al., 2020) e baseia-se na diferença de frequência de ressonância dos núcleos atômicos (Cunha et al., 2020) (Weishaupt et al., 2003).

A RM codificada por desvio químico é amplamente reconhecida como o principal biomarcador não invasivo para diagnóstico e quantificação de esteatose hepática (Cunha et al., 2020). As medições realizadas através desta técnica estão fortemente correlacionadas com os valores obtidos na análise histopatológica (Bashir et al., 2015) (Clarke et al., 2017).

A utilização das técnicas de Dixon na prática clínica, para a deteção e quantificação de esteatose hepática, para além da ausência de exposição à radiação ionizante, fornece os seguintes benefícios: simplicidade técnica, visualização de todo

o fígado, vulnerabilidade mínima a artefactos, alta sensibilidade e especificidade (de 95% e 100%) para a deteção de esteatose histológica (Lohöfer et al., 2019), alta precisão, repetibilidade e reprodução (Gangadhar et al., 2014).

Neste estudo foram utilizadas imagens de 70 doentes, realizadas por RM, nomeadamente através das técnicas de Dixon. Foram colocadas ROI em 3 segmentos hepáticos, tanto nas imagens “*In Phase*” como nas “*Out of Phase*”, através das quais se calculou a média de sinal do fígado com os protões em fase e fora de fase. As médias de sinal obtidas foram introduzidas na calculadora de esteatose hepática baseada nas técnicas de Dixon, de modo a calcular a fração de gordura hepática.

Os resultados obtidos para a amostra, N=70, relativamente à média de fração de gordura hepática foram de, aproximadamente, 6,8%. Logo, os valores médios de gordura hepática na amostra, apresentaram-se acima dos valores considerados normais, ou seja > 5% (Bedogni et al., 2014) (Nassir et al., 2015). Este facto poderá ser justificado pela idade média da amostra, de 61,86 anos, visto que uma idade avançada esta associada à presença de mais componentes da síndrome metabólica, e conseqüentemente ao desenvolvimento de NAFLD (Vernon et al., 2011)(Bertolotti et al., 2014).

A %FF em que os valores obtidos foram negativos são explicados pelas intensidades de sinal das imagens IP e OP. Quando o parênquima hepático apresenta valores mínimos de lípidos ou, eventualmente, deposição de ferro ou fibrose, o sinal das imagens fora de fase é semelhante ou maior do que a amplitude de sinal das imagens com os protões em fase. Desta forma, aplicando as equações nas quais se baseia a calculadora, descritas no capítulo 1.8.2, os valores de %FF poderão ser negativos.<sup>4</sup>

Para esta amostra, os valores médios de colesterol, triglicéridos e glucose em jejum apresentaram-se dentro do normal. Os valores médios apresentados pela ALT, 40,26 mg/dL, foram considerados elevados, tanto para o género feminino como para o masculino, tais como os valores médios obtidos para a GgT (70,60 mg/dL).

O grupo feminino constituiu 57,1% da amostra (40 doentes), com idade média de 61,15 anos  $\pm$  17,307 e o grupo masculino 42,9% da amostra, com idade média de 62,80 anos  $\pm$  15,448.

Foi realizado o teste *t* de *Levene*, que confirmou a homogeneidade dos dois grupos, feminino e masculino, pelo que foram comparados os valores de correlações obtidos nos dois grupos.

---

<sup>4</sup> Facto confirmado com o autor da Calculadora, Philip Cheng, Md

O valor médio da fração de gordura hepática para o sexo masculino foi de 8,627% ± 11,3586, apresentando uma média superior relativa à média total da amostra, N=70, e superior à média de fração de gordura hepática apresentada pelo sexo feminino, de 5,495% ± 8,6241.

Das variáveis estudadas, no sexo masculino, as que se correlacionaram positivamente e com significância estatística com a fração de gordura hepática foram: os valores de triglicéridos que apresentaram uma correlação moderada-a-forte com valor de  $\rho_s=0,513$  (nível de significância,  $p<0,05$ ); a ALT com correlação fraca-a-moderada de  $\rho_s=0,367$  ( $p<0,05$ ) e o diâmetro abdominal sagital que apresentou uma correlação moderada-a-forte, com  $\rho_s=0,567$  (nível de significância,  $p=0,01$ ).

Relativamente ao sexo feminino, a correlação entre a %FF e os triglicéridos foi estatisticamente significativa, apresentando uma correlação positiva moderada-a-forte, de  $\rho_s=0,509$  (nível de significância,  $p=0,01$ ); o diâmetro abdominal sagital, apresentou resultados de correlação moderada-a-forte e estatisticamente significativos, sendo o valor da correlação  $\rho_s=0,548$  e significância de  $p=0,01$ . Em ambos os grupos, homens e mulheres, as correlações entre os valores de triglicéridos e DAS com a %FF foram estatisticamente significativas, admitindo-se assim neste estudo estas duas variáveis como fatores de risco para o desenvolvimento de NAFLD.

Dos 70 exames incluídos no estudo, 50% da amostra (35 doentes) apresentaram valores de fração de gordura hepática superiores a 5%, apresentando média de fração de gordura no fígado de, aproximadamente, 14,9% ± 7,78. 46% dos indivíduos com NAFLD, apresentaram valores de colesterol elevados, 54,3% apresentaram níveis de triglicéridos elevados.

Dos 35 doentes que apresentaram fígado gordo, todos eles tinham idades superiores a 45 anos, e aproximadamente, 63% tinham mais de 65 anos, pelo que se admitiu a idade como um fator de risco para o desenvolvimento e incidência da hepatopatia.

Aproximadamente 31,4% tinham a glicose em jejum aumentada. Alterações das transaminases hepáticas foram observadas em 31,4% dos doentes com esteatose.

89% dos doentes com NAFLD apresentaram, no mínimo, um dos seguintes fatores de risco: hiperglicemia em jejum, DAS aumentado, ou lipemia, ou seja, valores de colesterol ou triglicéridos elevados. Como descrito no capítulo 1, em doentes de alto risco tais como os obesos e diabéticos (Procter et al., 2019) a prevalência de NAFLD é de 70 a 91%, sendo a hiperglicemia um fator de risco significativo para o

desenvolvimento de NAFLD, apresentando até 75% a 80% dos doentes diabéticos esteatose hepática (Friedman et al., 2018) (Benedict & Zhang, 2017).

Foram realizadas as correlações para a amostra, N=70, entre as variáveis e a fração de gordura hepática. Os valores significativamente estatísticos foram os dos triglicéridos, com valor de  $\rho_s=0,526$  (nível de significância  $p=0,01$ ), os valores de glicose em jejum, com  $\rho_s=0,307$  (nível de significância  $p=0,05$ ), bem como o Diâmetro Abdominal Sagital, que demonstrou uma correlação positiva com valor de  $\rho_s=0,565$  (nível de significância  $p=0,01$ ). Finalmente, a ALT foi a enzima com o valor de correlação significativo do ponto de vista estatístico, com  $\rho_s=0,269$  (nível de significância  $p=0,05$ ).

A %FF do segmento V/VIII e a %FF da média dos 3 segmentos hepáticos apresentou uma correlação positiva forte, sendo a correlação mais forte, de entre os 3 segmentos, com  $\rho_s=0,950$  (nível de significância  $p=0,01$ ).

Dados os resultados apresentados neste estudo, a alta prevalência de esteatose hepática na amostra (50% da amostra) e o facto da elevada mortalidade e morbilidade das hepatopatias, realça-se a extrema importância da deteção e estadiamento precoce de NAFLD através de métodos de alta sensibilidade e especificidade, como a Ressonância Magnética codificada por desvio químico (Z. M. Younossi, 2019).

Este estudo apresentou algumas limitações tais como: a reprodutibilidade da técnica de Ressonância Magnética, nomeadamente dos métodos de Dixon. Não foram comparados os resultados obtidos em relação ao método *gold standard*, a biópsia hepática percutânea. No entanto, estudos anteriores demonstraram a excelente precisão desses métodos.

Outras limitações incluem variabilidade potencial dos resultados devido a diferenças nos equipamentos de ressonância magnética, nos parâmetros de aquisição e nos métodos de análise da gordura hepática (Gangadhar et al., 2014). A técnica Dixon de dois pontos tem algumas limitações, nomeadamente, podem ocorrer erros de fase devido a heterogeneidade do campo magnético estático (B0), promovendo supressão indesejada de sinais de água e gordura.

Relativamente à amostra, não foi possível aferir a etnia, estilos de vida e hábitos alimentares dos indivíduos, visto que se trata de um estudo retrospectivo.

Outra limitação a referir é o facto de ter sido apenas um observador a realizar as leituras.

Como continuidade de estudo propõe-se, do ponto de vista clínico, avaliar a fiabilidade desta ferramenta de cálculo através da correlação com os doentes que realizem biópsia hepática. Do ponto de vista tecnológico propõe-se estudar a variação

do valor da esteatose hepática usando outras técnicas, nomeadamente diferentes valores de frequência da gordura e da água, Dixon multiponto com mais valores de TE, de forma a alterar o ciclo de fase e fora de fase. Outra forma pode ser eventualmente através da decomposição iterativa de água e gordura com assimetria de eco por estimativa de mínimos quadrados e utilização de outros softwares de quantificação.

Os valores podem ser estimados de forma mais fidedigna utilizando RM multiparamétrica introduzindo a Espetroscopia por RM. A Avaliação espectral dos picos de gordura e água serão obtidos através das intensidades de sinal derivadas dos prótons ligados à gordura divididos pela quantidade de todos os prótons do fígado, especificamente os ligados à gordura e à água. Há que ressaltar que esta técnica pode ser limitada por erro de amostragem, semelhante à biópsia hepática ou à técnica Dixon efetuada neste estudo, especialmente em casos de doentes com distribuição irregular da gordura hepática.

## Referências Bibliográficas

- Andersson, K., Karlström, B., Fredén, S., Petersson, H., Öhrvall, M., & Zethelius, B. (2008). A two-year clinical lifestyle intervention program for weight loss in obesity. *Food and Nutrition Research*, 52(15), 1–8. <https://doi.org/10.3402/fnr.v52i0.1656>
- Archie, J. P. (2003). Invited commentary. *Journal of Vascular Surgery*, 38(5), 1038. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)01019-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)01019-x)
- Bashir, M. R., Zhong, X., Nickel, M. D., Fananapazir, G., Kannengiesser, S. A. R., Kiefer, B., & Dale, B. M. (2015). Quantification of hepatic steatosis with a multistep adaptive fitting MRI approach: Prospective validation against MR spectroscopy. *American Journal of Roentgenology*, 204(2), 297–306. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12457>
- Bedogni, G., Nobili, V., & Tiribelli, C. (2014). Epidemiology of fatty liver: An update. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 9050–9054. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.9050>
- Benedict, M., & Zhang, X. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*, 9(16), 715–732. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>
- Bloomston, M., & Misih, A. (2010). 1 A construction of Brownian motion. *Surg Clin North Am*, 90(4), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.017.Liver>
- Castaño-Rodríguez, N., Mitchell, H. M., & Kaakoush, N. O. (2017). NAFLD, Helicobacter species and the intestinal microbiome. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 31(6), 657–668. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.008>
- Caussy, C., Brissot, J., Singh, S., Bassirian, S., Hernandez, C., Bettencourt, R., Rizo, E., Richards, L., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2019). Prospective, Same-Day, Direct Comparison of Controlled Attenuation Parameter With the M vs the XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Using Magnetic Resonance Imaging—Proton Density Fat Fraction as the Standard. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. The American Gastroenterological Association. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.060>
- Cazzo, E., Pareja, J. C., & Chaim, E. A. (2017). Doença hepática gordurosa não alcoólica e cirurgia bariátrica: Uma revisão abrangente. *Sao Paulo Medical Journal*, 135(3), 277–295. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0306311216>
- Chaudry, O., Grimm, A., Friedberger, A., Kemmler, W., Uder, M., Jakob, F., Quick, H. H., von Stengel, S., & Engelke, K. (2020). Magnetic Resonance Imaging and Bioelectrical Impedance Analysis to Assess Visceral and Abdominal Adipose Tissue. *Obesity*, 28(2), 277–283. <https://doi.org/10.1002/oby.22712>

- Clarke, C. N., Choi, H., Hou, P., Davis, C. H., Ma, J., Rashid, A., Vauthey, J. N., & Aloia, T. A. (2017). Using MRI to non-invasively and accurately quantify preoperative hepatic steatosis. *Hpb*, *19*(8), 706–712. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.009>
- Cunha, G. M., Thai, T. T., Hamilton, G., Covarrubias, Y., Schlein, A., Middleton, M. S., Wiens, C. N., McMillan, A., Agni, R., Funk, L. M., Campos, G. M., Horgan, S., Jacobson, G., Wolfson, T., Gamst, A., Schwimmer, J. B., Reeder, S. B., & Sirlin, C. B. (2020). Accuracy of common proton density fat fraction thresholds for magnitude- and complex-based chemical shift-encoded MRI for assessing hepatic steatosis in patients with obesity. *Abdominal Radiology*, *45*(3), 661–671. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02350-3>
- Frank S Lieberman, MD1, Meihua Wang, PhD2, H Ian Robins, MD3, Christina I Tsien, MD4, Walter J Curran Jr, MD5, Maria Werner-Wasik, MD6, Ryan P Smith, MD7, Christopher Schultz, MD8, Alan C Hartford, MD9, Peixin Zhang, PhD10, Minesh P Mehta, M. (2019). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. In *Nature Medicine* (Vol. 24, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- Gangadhar, K., Chintapalli, K. N., Cortez, G., & Nair, S. V. (2014). MRI evaluation of fatty liver in day to day practice: Quantitative and qualitative methods. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, *45*(3), 619–626. <https://doi.org/10.1016/j.ejrm.2014.05.015>
- Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *5*(3), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
- Gwaltney-Brant, S. M. (2016). Nutraceuticals in hepatic diseases. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*, 87–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00007-3>
- Hage, M. C. F. N. S., & Iwasaki, M. (2009). Imagem por ressonância magnética: Princípios básicos. *Ciencia Rural*, *39*(4), 1287–1295. <https://doi.org/10.1590/s0103-84782009005000041>
- Hejlova, I., Honsova, E., Sticova, E., Lanska, V., Hucl, T., Spicak, J., Jirsa, M., & Trunecka, P. (2016). Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transplantation*, *22*(5), 644–655. <https://doi.org/10.1002/lt.24393>
- Jensen, D. M. (2018). 肌肉作为内分泌和旁分泌器官 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 1570–1573. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0061-4>
- Karanja, R. N., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Fye, H. K. S., Njie, R., Goldin, R. D., & Taylor-Robinson, S. D. (2016). Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive

- assessment. *World Journal of Gastroenterology*, 22(45), 9880–9897. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i45.9880>
- Karcaaltincaba, M., & Akhan, O. (2007). Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *European Journal of Radiology*, 61(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.005>
- Kim, D., Li, A. A., Gadiparthi, C., Khan, M. A., Cholankeril, G., Glenn, J. S., & Ahmed, A. (2018). Chronic Liver Disease , From 2007 Through 2016. *Gastroenterology*, 155(4), 1154-1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.008>
- Kinner, S., Reeder, S. B., & Yokoo, T. (2016). Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(5), 1337–1347. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4037-1>
- Koch, L. K., & Yeh, M. M. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging. *Annals of Diagnostic Pathology*, 37, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.009>
- Lau, L. H. S., & Wong, S. H. (2018). Microbiota, obesity and NAFLD. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1061, 111–125. [https://doi.org/10.1007/978981-10-8684-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978981-10-8684-7_9)
- Lins, C. F., Salmon, C. E. G., & Nogueira-barbosa, M. H. (2020). Aplicações da técnica Dixon na prática radiológica do sistema musculoesquelético. *Radiologia Brasileira*, 1, 1–10.
- Lohöfer, F. K., Kaissis, G. A., Müller-Leisse, C., Franz, D., Katemann, C., Hock, A., Peeters, J. M., Rummeny, E. J., Karampinos, D., & Braren, R. F. (2019). Acceleration of chemical shift encoding-based water fat MRI for liver proton density fat fraction and T2 mapping using compressed sensing. *PLoS ONE*, 14(11), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224988>
- Lopes, P., Carneiro, A., Sapeira, I., & Preto, A. S. (2014). *INFILTRAÇÃO ESTEATÓSICA HEPÁTICA : PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS FATTY LIVER: DISTRIBUTION PATTERNS AND DIFFERENTIALS. XXVI*, 19–27.
- Manne, V., Handa, P., & Kowdley, K. V. (2018). Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 22(1), 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- Maurovich-Horvat, P., Massaro, J., Fox, C. S., Moselewski, F., O'Donnell, C. J., & Hoffmann, U. (2007). Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *International Journal of Obesity*, 31(3), 500–506. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803454>
- Nassir, F., Rector, R. S., Hammoud, G. M., & Ibdah, J. A. (2015). Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. *Gastroenterology and Hepatology*, 11(3), 167– 175.
- Papatheodoridi, M., & Cholongitas, E. (2019). Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 24(38),

4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>

- Pierantonelli, I., & Svegliati-Baroni, G. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression from NAFLD to NASH. In *Transplantation* (Vol. 103, Issue 1). <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002480>
- Pimentel, G. D., Moreto, F., Takahashi, M. M., Portero-McLellan, K. C., & Burini, R. C. (2011). Sagittal abdominal diameter, but not waist circumference is strongly associated with glycemia, triacylglycerols and HDL-C levels in overweight adults. *Nutricion Hospitalaria*, 26(5), 1125–119. <https://doi.org/10.1590/S021216112011000500031>
- Pooley, R. A. (2005). AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 25(4), 1087–1099. <https://doi.org/10.1148/rg.254055027>
- Procter, A. J., Sun, J. Y., Malcolm, P. N., & Toms, A. P. (2019). Measuring liver fat fraction with complex-based chemical shift MRI: The effect of simplified sampling protocols on accuracy. *BMC Medical Imaging*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0311-y>
- Rinella, M. E., & Sanyal, A. J. (2016). Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 196–205. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.3>
- Sharma, M., Mitnala, S., Vishnubhotla, R. K., Mukherjee, R., Reddy, D. N., & Rao, P. N. (2015). The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(2), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.02.002>
- Sibulesky, L. (2013). Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*, 2(SUPPL. 1), 2012–2014. <https://doi.org/10.1002/cld.124>
- Sweet, P. H., Khoo, T., & Nguyen, S. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 44(4), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.003>
- Uccioli, L., Monticone, G., Russo, F., Mormile, F., Durola, L., Mennuni, G., Bergamo, F., & Menzinger, G. (1994). Autonomic neuropathy and transcutaneous oxymetry in diabetic lower extremities. *Diabetologia*, 37(10), 1051–1055. <https://doi.org/10.1007/BF00400469>
- Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34(3), 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2003). How does MRI work? In *How does MRI work?* <https://doi.org/10.1007/978-3-662-07805-1>

- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Lee, J. Y., Kim, K. M., Lee, S. G., Yu, E., Lim, Y. S., Lee, H. C., Chung, Y. H., Lee, Y. S., & Suh, D. J. (2007). Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *Journal of hepatology*, 47(2), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.007>