Thiago Dieb Ristum Vieira

**O desempenho da tomografia
computadorizada na quantificação da
esteatose hepática**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira, Thiago Dieb Ristum

O desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose
hepática / Thiago Dieb Ristum Vieira. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Giovanni Guido Cerri.

Descritores: 1.Fígado gorduroso 2.Tomografia 3.Hepatectomia 4.Transplante de
fígado

USP/FM/SBD-071/10

Esta tese é dedicada aos meus pais Paulo e Juçara.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri que, através da sua confiança e acompanhamento, contribuiu intensamente para a minha formação.

Ao Dr. Manoel de Souza Rocha, que prestou importantes contribuições para a concepção e execução desta pesquisa.

Aos meus pais, que proporcionaram minha educação, base de todas as minhas conquistas, e incentivaram constantemente meus empreendimentos e iniciativas.

À minha irmã Paola pelo companheirismo e apoio incondicional.

À Profa. Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira, ao Dr. Azzo Widman e a Vicência Mara de Lima pela grande contribuição na seleção e encaminhamento dos pacientes para a realização dos exames de tomografia computadorizada.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, colaboradores fundamentais para que os resultados fossem obtidos.

À Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, por sua gentileza e colaboração na obtenção dos resultados e imagens das análises histopatológicas dos pacientes.

A Miriam Tsunemi, que contribuiu com a análise estatística dos dados desta pesquisa, possibilitando a apresentação dos resultados.

À Profa. Maria Nair Moreira Rebelo e a Tarcila Lucena pela revisão, editoração e formatação desta tese.

Aos meus colegas de profissão e amigos Dr. Daniel Nóbrega da Costa, Dr. Públio César Cavalcante Viana, Dr. Alexandre Marconi Ayres Pereira e Dr. Francisco Donato Junior, cujo apoio e compreensão foram essenciais para a realização deste trabalho.

A Elizângela Nivardo Dias, Lia Melo e Sandra Pacheco de Barros que, com dedicada atenção, encaminharam as questões burocráticas relacionadas a este trabalho.

Aos técnicos em radiologia e ao corpo de enfermagem do setor de tomografia computadorizada do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, em especial a Alan Maciel Gomes e Renata Narciso Claro pelo atendimento aos pacientes e realização dos exames desta pesquisa.

*“Si tout résultat nouveau utilise, en partie, certains des resultats anciens,
réciproquement, tout résultat d’aujourd’hui a des chances de servir à des travaux
futurs”*

Wladimir Kourganoff

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus* e descritores com *MeSH – Medical Subject Headings*.

A grafia segue as normas do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, na forma do Decreto nº. 6.583 de 29 de setembro de 2008, segundo o Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa (VOLP) da Academia Brasileira de Letras.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Etiologia e patogenia da esteatose hepática	10
3.2 Quadros clínico e laboratorial da esteatose hepática	15
3.3 Diagnóstico e quantificação da esteatose hepática	17
3.4 Aspecto histopatológico da esteatose hepática	31
3.5 Tratamento e evolução dos pacientes com esteatose hepática	33
3.6 Potenciais aplicações clínicas para a quantificação da esteatose hepática	36
4 MÉTODOS	40
4.1 População avaliada	41
4.2 Exames de tomografia computadorizada	43
4.3 Cirurgias, biópsias hepáticas e análise histopatológica	45
4.4 Análise estatística	46
5 RESULTADOS	49
5.1 Análise descritiva	50
5.2 Teste de correlação de Spearman	54
5.3 Teste t	55
5.4 Curva ROC	59
5.5 Teste de ANOVA e de Bonferroni	63
5.6 Modelo de regressão ordinal	64
6 DISCUSSÃO	70
7 CONCLUSÃO	75
8 ANEXOS	77
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens de US do fígado demonstrando aumento difuso da ecogenicidade do parênquima por esteatose. Notar a relação com o parênquima renal direito, que apresenta menor refringência que a do fígado esteatótico (B) 18

Figura 2 – Fígados com atenuação normal (A) e com atenuação reduzida por esteatose (B) 22

Figura 3 - Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 demonstrando a perda de sinal do parênquima hepático na sequência fora de fase (B) em relação à em fase (A), o que caracteriza esteatose hepática 26

Figura 4 – Biópsias hepáticas guiadas por US (A) e TC (B). Imagens que demonstram as agulhas no parênquima hepático 30

Figura 5 – Imagens microscópicas de parênquima hepático em lâminas preparadas com hematoxilina-eosina demonstrando fígado normal (A) e esteatose graus 1 (B), 2 (C) e 3 (D). Notar a quantidade crescente de parênquima hepático infiltrado por vacúolos de gordura 32

Figura 6 – Exemplo de como as regiões de interesse foram delimitadas sobre fígado (A, B, C e D), baço (A, B e D), artéria hepática (C) e veia porta (D) 44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices $I_{F/B}$ em relação ao grau de esteatose hepática	51
Gráfico 2 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{F-B} em relação ao grau de esteatose hepática	53
Gráfico 3 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{PH} em relação ao grau de esteatose hepática	54
Gráfico 4 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices $I_{F/B}$ nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	55
Gráfico 5 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{F-B} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	56
Gráfico 6 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{PH} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	56
Gráfico 7 – Perfis de média do índice $I_{F/B}$ nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	57
Gráfico 8 – Perfis de média do índice I_{F-B} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	58
Gráfico 9 – Perfis de média do índice I_{PH} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3	58
Gráfico 10 – Curva ROC demonstrando o desempenho dos três índices na detecção de esteatose hepática graus 2 e 3	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Causas de esteatose hepática

2

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Graus de esteatose determinados por análise histopatológica e índices de esteatose obtidos para cada paciente – HCFMUSP – 2008	50
Tabela 2 – Valores mínimos e máximos, médias e desvios padrões dos índices de esteatose hepática – HCFMUSP – 2008	51
Tabela 3 - Valores mínimos e máximos, médias e desvios padrões dos índices de esteatose hepática estratificados pelo grau de esteatose hepática – HCFMUSP – 2008	52
Tabela 4 – Coeficiente de correlação de Spearman evidenciando relação moderada significativa e negativa entre o grau de esteatose hepática e os índices calculados em cada paciente – HCFMUSP – 2009	54
Tabela 5 – Teste de igualdade de médias dos índices para os pacientes separados em dois grupos, sem esteatose e com esteatose grau 1 e com esteatose graus 2 e 3, submetidos ao teste t para amostras independentes – HCFMUSP - 2009	57
Tabela 6 – Cálculo das áreas de cada índice sob a curva ROC para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3 – HCFMUSP – 2009	59
Tabela 7 – Valores de cada índice com as respectivas sensibilidades e especificidades para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3. Os valores de especificidade são subtraídos de 1, e os valores de corte recomendados estão realçados em amarelo – HCFMUSP – 2009	60
Tabela 8 – Teste de ANOVA demonstrando diferença significativa entre os valores médios de cada índice para os diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP- 2009	63
Tabela 9 - Comparação dos índices médios de $I_{F/B}$ dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009	64
Tabela 10 - Comparação dos índices médios de I_{F-B} dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009	64
Tabela 11 - Comparação dos índices médios de I_{PH} dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009	64

Tabela 12 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com $I_{F/B}$ – HCFMUSP – 2009 65

Tabela 13 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com I_{F-B} – HCFMUSP – 2009 65

Tabela 14 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com I_{PH} – HCFMUSP – 2009 65

Tabela 15 - Classificação do grau de esteatose por $I_{F/B}$ pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009 65

Tabela 16 - Classificação do grau de esteatose por I_{F-B} pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009 65

Tabela 17 - Classificação do grau de esteatose por I_{PH} pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009 66

Tabela 18 – Desempenho do $I_{F/B}$ no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009 66

Tabela 19 – Desempenho do I_{F-B} no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009 66

Tabela 20 – Desempenho do I_{PH} no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009 67

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A	atenuação arterial média
AGL	ácidos graxos livres
ALT	alanina-aminotransferase
ANOVA	análise de variância
AST	aspartato-aminotransferase
B	atenuação esplênica média
CAPPesq	Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cm ²	centímetro(s) quadrado(s)
CT _{LP}	índice de atenuação hepática calculado pela exclusão do componente atribuído ao aporte sanguíneo
CT _{L/S}	índice de atenuação hepática calculado pela razão entre a atenuação hepática média e a atenuação esplênica média
CT _{L-S}	índice de atenuação hepática calculado pela diferença entre a atenuação hepática média e a atenuação esplênica média
DGAT	diacilglicerol aciltransferase
Dr.	doutor
Dra.	doutora
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
F	atenuação hepática média
FA	fosfatase alcalina
G	<i>gauge</i> (s)
g/dia	grama(s) por dia
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IAH	índice de atenuação hepática
I _{F/B}	índice de atenuação hepática calculado pela razão entre a atenuação hepática média e a atenuação esplênica média
I _{F-B}	índice de atenuação hepática calculado pela diferença entre a atenuação hepática média e a atenuação esplênica média
IMC	índice de massa corpórea
I _{PH}	índice de atenuação hepática calculado pela exclusão do componente atribuído ao aporte sanguíneo
kg	quilograma(s)
kg/m ²	quilograma(s) por metro quadrado
mm	milímetro(s)

P	atenuação portal média
p./pp.	página/páginas
ppm	parte(s) por milhão
Prof.	professor
Profa.	professora
ROC	curva de estatísticas operacionais
supl.	suplemento
T1	tipo de sequência de pulso de ressonância magnética
T2	tipo de sequência de pulso de ressonância magnética
TC	tomografia computadorizada
TNF- α	fator de necrose tumoral α
RM	ressonância magnética
UH	unidades Hounsfield
US	ultrassonografia
vol.	volume
VHC	vírus da hepatite C
γ GT	gama-glutamiltransferase
$\pm$	mais ou menos
-	menos
<	menor que

RESUMO

Vieira, TDR. *O desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 97p.

INTRODUÇÃO: A esteatose hepática é uma doença metabólica caracterizada por acúmulo de gordura nos hepatócitos. Dentre suas causas, destacam-se o alcoolismo crônico, a obesidade, o *diabetes mellitus* do tipo II e a síndrome metabólica. O interesse pela detecção e quantificação da esteatose hepática tem crescido nos últimos anos devido à elevação da sua prevalência e aos avanços da técnica cirúrgica hepática. A quantificação da infiltração gordurosa hepática é importante para o acompanhamento do tratamento de pacientes com esteatose alcoólica e não alcoólica e para a avaliação pré-operatória de transplantes hepáticos com doadores vivos e de hepatectomias parciais. O diagnóstico pode ser feito por diversos estudos de imagem, como a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), mas o método consagrado para a sua quantificação é a biópsia hepática. Caso a TC se provasse um método confiável para a realização dessa quantificação, poderia ser utilizada como alternativa à biópsia, minimizando custos e eliminando os riscos inerentes a esse procedimento.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é avaliar a confiabilidade da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática, comparando seus resultados com os achados histopatológicos.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo transversal prospectivo e retrospectivo com 64 pacientes submetidos à biópsia hepática e TC do abdome em intervalo de até seis meses. A esteatose hepática foi estratificada em graus 0 (ausente), 1 (de 1% a 33%), 2 (de 34% a 66%) e 3 (superior a 66%) na análise histopatológica. A partir da avaliação dos exames de TC, foram obtidos três índices de atenuação hepática para cada paciente: a razão da atenuação hepática para a esplênica, a diferença da atenuação hepática da esplênica e a atenuação hepática livre do componente relacionado ao sangue, definidos como $I_{F/B}$, I_{F-B} e I_{PH} . Esses índices foram correlacionados com o grau de esteatose hepática evidenciado na análise histopatológica, por meio do coeficiente de correlação de Spearman, do teste t-Student, da curva de estatísticas operacionais (ROC), do teste de análise de variância (ANOVA), do teste de Bonferroni e do modelo de regressão ordinal.

RESULTADOS: A análise estatística dos dados obtidos no presente estudo evidenciou uma relação moderada significativa e negativa entre os índices de esteatose calculados com os dados dos exames de TC e os graus de infiltração gordurosa hepática observados na análise histopatológica. Foi possível, ainda, determinar valores de corte dos índices que permitissem o diagnóstico de esteatose hepática graus 2 ou 3 (de 33% ou superior) com sensibilidade e especificidade adequadas. Entretanto, o desempenho dos índices não foi satisfatório para a discriminação de cada grau de infiltração gordurosa hepática.

CONCLUSÕES: A TC é um método que permite a quantificação da esteatose hepática, desde que abaixo (graus 0 ou 1) ou acima de 33% (graus 2 ou 3), mas não é adequada para a discriminação de cada grau isoladamente.

Descritores: 1.Fígado gorduroso 2.Tomografia 3.Hepatectomia 4.Transplante de fígado

SUMMARY

Vieira TDR. *The performance of computed tomography in quantifying hepatic steatosis*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 97p.

INTRODUCTION: Hepatic steatosis is a metabolic disease characterized by accumulated fat in hepatocytes. Among its causes, chronic alcoholism, obesity, type II diabetes mellitus and syndrome metabolic. The interest in detecting and quantifying hepatic steatosis has grown in the past years due to higher prevalence and advances in hepatic surgical technical. Quantifying hepatic fat infiltration is important to follow up treatment of patients with alcoholic and non-alcoholic steatosis and for preoperative assessment of living donor hepatic transplants and of partial hepatectomies. The diagnosis can be made by diverse imaging studies, such as ultrasonography (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance (MRI), but the most used method for quantifying is hepatic biopsy. If CT proved to be a reliable method for quantification, it could be used as an alternative to biopsy, minimizing costs and eliminating the risks that are inherent to this procedure. **OBJECTIVE:** The purpose of this study is to assess reliability of computed tomography in quantifying hepatic steatosis, comparing its results with histopathological findings. **METHODS:** A prospective and retrospective cross-section study was carried out with 64 patients submitted to hepatic biopsy and abdominal CT in intervals of up to six months. Hepatic steatosis was stratified as grade 0 (absent), 1 (1 to 33%), 2 (34 to 66%) and 3 (over 66%) upon pathological analysis. Based on CT evaluation, three liver attenuation indices were obtained for each patient: the liver to spleen attenuation ratio; the difference between hepatic and splenic attenuation and the blood-free hepatic parenchymal attenuation, defined as $CT_{L/S}$, CT_{L-S} and CT_{LP} . These indices were correlated to the grade of hepatic steatosis shown on pathology by the Spearman correlation coefficient, Student's t test, receiver operating characteristic (ROC) curve, analysis of variance (ANOVA), Bonferroni test and the ordinal regression model. **RESULTS:** The statistical analysis of data gathered in this study showed a significant moderate and negative relation between the steatosis indices, calculated with CT examination data and the hepatic fat infiltration grades observed upon pathological analysis. It was also possible to determine the cutoff values for the indices that enabled diagnosis of hepatic steatosis grades 2 or 3 (33% or over) with appropriate sensibility and specificity. However, the performance of the indices was not satisfactory to discriminate each grade of hepatic fat infiltration. **CONCLUSIONS:** CT is a method that allows quantifying hepatic steatosis if below (grades 0 or 1) or above 33% (grades 2 or 3), but it is not adequate to discriminate each grade separately.

Keywords: 1.Fatty liver 2.Tomography 3.Hepatectomy 4.Liver transplantation

1 INTRODUÇÃO

A esteatose é uma doença metabólica que compromete difusamente o parênquima hepático e se caracteriza pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos^{1,2}. Pode ser causada por uma grande variedade de insultos tóxicos, isquêmicos e infecciosos ao fígado, e sua etiologia pode estar relacionada à idade, à localização geográfica e às condições metabólico-culturais da população^{1,2}.

Trata-se da anormalidade mais frequentemente encontrada em biópsias hepáticas de alcoólatras, pode ser detectada em até 50% dos pacientes com *diabetes mellitus* e em 80% a 90% dos indivíduos obesos com índice de massa corpórea superior a 30 kg/m² ^{3,4,5}. Além disso, é consideravelmente prevalente na população em geral, podendo ser observada em 20% a 30% dos adultos nos países ocidentais⁶.

Browning et al.⁷, em estudo que envolve uma amostra multiétnica de 2287 indivíduos norte-americanos no qual a avaliação da esteatose foi feita pela espectroscopia por ressonância magnética (RM), verificou que um terço da população apresentava esteatose hepática. A frequência da infiltração gordurosa hepática variou com a etnia, ocorrendo em 45% dos hispânicos, 33% dos caucasianos e 24% dos afro-americanos⁷. Variou, ainda, entre os sexos, tendo sido observada em 42% dos homens caucasianos e em 24% das mulheres da mesma etnia⁷.

Embora a infiltração gordurosa isoladamente não seja lesiva, a esteatose hepática é uma alteração relevante, por se inserir num espectro de doenças que culmina com a falência hepática por cirrose, independentemente da sua etiologia^{8,9,10}.

Dentre as causas, destacam-se o alcoolismo crônico, a obesidade, o *diabetes mellitus* do tipo II e a hiperlipidemia, estas três últimas componentes da síndrome metabólica e relacionadas à esteatose não alcoólica^{1,2,10}. Existe, ainda, uma série de fatores nutricionais, metabólicos, genéticos e relacionados a drogas e infecções que podem causar esteatose hepática, dentre os quais merece menção o vírus da hepatite C (VHC)¹⁰ (quadro 1).

Quadro 1 – Causas de esteatose hepática

Nutricionais	Drogas	Metabólicas e Genéticas	Outras
Desnutrição proteínocalórica Fome Nutrição parenteral prolongada Perda de peso rápida Cirurgia gastrointestinal para obesidade	Glicocorticóides Estrogênios sintéticos AAS Bloqueadores de canais de cálcio Amiodarona Tamoxifeno Tetraciclina Metotrexate Ácido valproico Cocaína Agentes antivirais (zidovudina, didanosina, fialuridina)	Lipodistrofia Disbetalipoproteinemia Doença de Weber- Christian Doença de Wolman Armazenamento de ésteres de colesterol Esteatose hepática aguda da gestação	Infecção pelo VHC Doença inflamatória intestinal Diverticulose do intestino delgado com crescimento bacteriano Infecção pelo HIV Hepatotoxinas ambientais (fósforo, petroquímicas, cogumelos tóxicos, solventes orgânicos) Toxinas do <i>Bacillus cereus</i>

NOTA: Adaptado de Angulo⁸.

Apesar da grande variedade de fatores causais, cuja determinação é importante para tratamento e prognóstico, o aspecto da infiltração gordurosa hepática apresentado na análise histopatológica é sempre o mesmo, independentemente da etiologia^{2,10,11}.

Os sinais e sintomas estão relacionados ao grau de infiltração gordurosa, à causa subjacente e ao tempo de exposição a ela^{1,2}. Os indivíduos são, em geral, assintomáticos, e as provas de função hepática são normais ou evidenciam discretas elevações da fosfatase alcalina, das transaminases e das aminotransferases¹. Entretanto, quando a infiltração gordurosa é mais pronunciada, pode haver hepatomegalia hipersensível, dor no hipocôndrio direito e quadro de insuficiência hepática¹.

O diagnóstico pode ser realizado com acurácia elevada por diversos métodos de imagem, como a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM)^{6,12-14}. A avaliação é, entretanto, apenas qualitativa e, no caso da US, muitas vezes subjetiva, dependente do operador, do equipamento utilizado e das características físicas do paciente^{6,13,14}. Estudos recentes demonstram que a RM pode ser utilizada para a quantificação da infiltração gordurosa hepática com alto índice de concordância com os achados histopatológicos, tanto pela técnica de duplo eco como pela espectroscopia^{11,12-14}. Há, entretanto, uma série de limitações dessa modalidade, incluindo custo elevado, disponibilidade, impossibilidade de aplicação em pacientes com alguns implantes metálicos e marca-passos e, no caso da técnica de duplo eco, alteração de valores em pacientes com sobrecarga férrica hepática^{6,12-14}.

A biópsia hepática é o método de escolha para a quantificação da esteatose e para a caracterização da presença e do grau de atividade inflamatória associada, o que constitui aspecto de fundamental importância para o tipo de tratamento a ser proposto e para o prognóstico dos pacientes^{6,8,12}. Há, no entanto, uma série de riscos e condições adversas

relacionadas a esse procedimento, por se tratar de método invasivo, como desconforto e dor abdominal, formação de hematomas, hemorragias intra-abdominais mais importantes e fístulas biliares⁶. Além disso, muitos pacientes precisam repetir a avaliação regularmente, para monitoração quanto à melhora ou piora da infiltração gordurosa, o que não é possível por meio da biópsia^{14,15}. A biópsia hepática está, ainda, sujeita a erros de amostragem, uma vez que disponibiliza apenas uma fração inferior a 1/50000 do parênquima para análise histopatológica⁶.

O interesse pela caracterização e pela quantificação da esteatose hepática tem crescido nos últimos anos em virtude da elevação de sua prevalência, relacionada ao crescimento da incidência global de obesidade e de *diabetes mellitus* do tipo II, e aos avanços na técnica cirúrgica hepática, o que determina importante aumento do número de transplantes hepáticos envolvendo doadores vivos e de hepatectomias parciais mais extensas para tratamento de lesões expansivas¹⁶⁻¹⁹.

A quantificação da esteatose hepática, tanto em pacientes alcoólatras como nos que apresentam esteatose não alcoólica, é importante para o acompanhamento do tratamento, uma vez que o seu sucesso é avaliado dessa maneira¹¹. No caso dos transplantes hepáticos com doadores vivos e das hepatectomias parciais e segmentectomias hepáticas, tanto o sucesso do enxerto quanto o do remanescente hepático dependem da qualidade do tecido; enxertos e remanescentes hepáticos com esteatose superior a 30% apresentam risco significativamente mais elevado de desenvolver quadros de insuficiência hepática¹⁶⁻¹⁹. Dessa forma, os dados fornecidos pelos métodos de

imagem não são suficientes, sendo necessária a realização da biópsia para a quantificação da infiltração gordurosa^{1,6,9,12,13, 16,17}.

Apesar disso, pacientes com suspeita de hepatopatia alcoólica e de esteatose não alcoólica são submetidos rotineiramente a US e/ou TC em avaliação inicial, uma vez que esses métodos fornecem dados, como a presença de alterações morfológicas e texturais que sugiram cirrose e eventuais lesões focais^{6,12,13}, de grande importância para a orientação da conduta^{6,12,13}. Além disso, os protocolos de avaliação pré-operatória, tanto de doadores hepáticos quanto de pacientes que serão submetidos a hepatectomias parciais, envolvem, atualmente, a tomografia computadorizada, uma vez que se trata de um método de imagem que permite a avaliação adequada do parênquima hepático, do volume, morfologia e anatomia do fígado, bem como da anatomia vascular, informações indispensáveis para o planejamento cirúrgico^{6,12,13,16,17}. A RM, pelas limitações previamente relatadas, fica frequentemente reservada a casos específicos, como pacientes alérgicos ao meio de contraste iodado utilizado na TC e aqueles portadores de lesões focais hepáticas inconclusivas por US e por TC²⁰.

Dessa forma, os pacientes com suspeita de esteatose hepática são rotineiramente submetidos a exames de imagem e, quando os resultados destes são positivos, à biópsia. Caso a TC, como a RM, se provasse um método confiável para a quantificação da infiltração gordurosa hepática, por sua disponibilidade e custo relativamente mais baixo, poderia ser utilizada como método único na avaliação desses pacientes, minimizando custos e tornando-se uma alternativa robusta à biópsia, por eliminar os riscos inerentes a esse procedimento.

2 OBJETIVO

O presente estudo pretende avaliar o desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática, comparando seus resultados com os achados histopatológicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Etiologia e patogenia da esteatose hepática	10
3.1.1 Esteatose alcoólica	10
3.1.2 Esteatose não alcoólica	13
3.2 Quadros clínico e laboratorial da esteatose hepática	15
3.3 Diagnóstico e quantificação da esteatose hepática	16
3.3.1 Ultrassonografia	16
3.3.2 Tomografia computadorizada	20
3.3.3 Ressonância magnética	25
3.3.4 Biópsia hepática	29
3.4 Aspecto histopatológico da esteatose hepática	31
3.5 Tratamento e evolução dos pacientes com esteatose hepática	33
3.5.1 Esteatose hepática alcoólica	33
3.5.2 Esteatose hepática não alcoólica	34
3.6 Potenciais aplicações clínicas para a quantificação da esteatose hepática	36
3.6.1 Diagnóstico e tratamento da esteatose alcoólica e não alcoólica	36
3.6.2 Avaliação de obesidade e resistência à insulina	37
3.6.3 Avaliação de doadores hepáticos	37
3.6.4 Diagnóstico e acompanhamento de lipodistrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana	38
3.6.5 Avaliação e acompanhamento de pacientes submetidos a ressecções hepáticas	38

3.1 Etiologia e patogenia da esteatose hepática

Existe uma grande variedade de causas para a esteatose hepática, conforme já mencionado. O abuso do álcool e a síndrome metabólica são, entretanto, as mais frequentes, razão pela qual serão enfatizadas nesta seção.

3.1.1 Esteatose alcoólica

A ingestão crônica e excessiva de álcool é uma das principais causas de esteatose hepática, a qual faz parte de um espectro de doenças que inclui, ainda, a hepatite alcoólica e a cirrose¹⁰. A esteatose alcoólica está presente em mais de 90% dos alcoólatras, mas apenas 10% a 20% desses indivíduos desenvolverão hepatite alcoólica, considerada precursora da cirrose^{10,21}. Fatores de risco para a lesão hepática mais grave pelo álcool incluem polimorfismos das enzimas metabolizantes do álcool, obesidade, exposição a outras hepatotoxinas e infecção pelo VHC²¹. Foi reportada mortalidade de 40% a 50% em um mês, em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da doença hepática devido à esteato-hepatite alcoólica²¹. Além disso, metade dos sobreviventes desenvolveu cirrose hepática em até cinco anos²¹. A quantidade e a duração da ingestão do álcool são os fatores determinantes da doença hepática, e o tempo para o seu desenvolvimento está diretamente relacionado à quantidade ingerida¹⁰. A quantidade de álcool ingerido capaz de desenvolver a doença hepática é superior a 60 g/dia a 80 g/dia por 10 anos, em homens, e superior a 20 g/dia a 40 g/dia por 10 anos, em mulheres¹⁰. A ingestão de 160 g/dia ou mais está relacionada a um risco 25 vezes maior de

desenvolvimento de cirrose alcoólica¹⁰. As diferenças relacionadas ao sexo resultam de efeitos ainda pouco compreendidos do estrógeno e do metabolismo do álcool¹⁰. A infecção crônica pelo VHC é uma comorbidade que desempenha papel importante na progressão da doença hepática alcoólica para a cirrose^{10,21}. Alcoólatras infectados pelo VHC desenvolvem doença hepática descompensada mais precocemente e apresentam tempo de sobrevida global mais baixo^{10,21}. A sobrecarga férrica hepática pode ocorrer como consequência da sobreposição de abuso de álcool e infecção pelo VHC e pode ter impacto sobre o diagnóstico da esteatose¹⁰.

A patogênese da lesão hepática pelo álcool ainda não está completamente esclarecida¹⁰. Em condições normais, os lipídios do tecido adiposo absorvidos pelo trato gastrointestinal são transportados para o fígado na forma de ácidos graxos livres (AGL)²². A maior parte desses AGL que penetram o hepatócito é convertida em triglicerídeos. Alguns são transformados em colesterol e outros são oxidados nas mitocôndrias, em corpos cetônicos²². Além disso, AGL também são sintetizados pelos hepatócitos a partir do acetato²². O álcool é uma hepatotoxina direta que altera as funções mitocondriais e microssômicas, ocasionando maior síntese, maior absorção e menor oxidação de AGL, menor utilização de triglicerídeos, maior lipólise e bloqueio na secreção de lipoproteína, responsável pela secreção de triglicerídeos pelo fígado²². Essas alterações determinam, então, um acúmulo de lipídios no interior dos hepatócitos²². A ingestão alcoólica desencadeia, ainda, uma série de respostas metabólicas que influenciam a resposta hepatotóxica final¹⁰. O conceito inicial da desnutrição como mecanismo patogênico importante foi substituído pela ideia de que o metabolismo hepático

do álcool inicia um processo que envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a produção de carreadores tóxicos de proteínaldeído, endotoxinas, estresse oxidativo e atividade imunológica¹⁰. A produção de fator de necrose tumoral α (TNF- α) desempenha papel importante na lesão hepatocelular, desencadeando a produção de outras citocinas que recrutam células inflamatórias, matam hepatócitos e iniciam uma resposta de cura que inclui a fibrogênese²¹. Há, ainda, uma alteração da resposta dos hepatócitos ao TNF- α , que, em condições normais, não levaria à morte celular²¹. Dessa forma, foi proposto um modelo de lesão hepatocelular em duas etapas: na primeira, há um aumento da exposição dos hepatócitos ao TNF- α e, na segunda, há uma interferência na habilidade de essas células se protegerem da morte induzida por essa citocina²¹. Além disso, a interação de células intestinais e hepatócitos é crucial para a lesão hepática mediada pelo álcool, uma vez que este aumenta a permeabilidade intestinal, permitindo uma translocação bacteriana da luz intestinal para a circulação mesentérica e para os vasos linfáticos, o que induz a produção regional e sistêmica de TNF- α ^{10,21}.

A esteatose é a manifestação patológica mais precoce da lesão hepática pelo álcool¹⁰. O acúmulo de gordura ocorre, inicialmente, no interior dos hepatócitos perivenulares, coincidindo com a localização da desidrogenase alcoólica, principal enzima responsável pelo metabolismo do álcool¹⁰. A ingestão contínua do álcool resulta, posteriormente, no acúmulo de gordura em todo o lóbulo hepático¹⁰. Independentemente da extensão e do grau de infiltração gordurosa hepática, a interrupção da ingestão alcoólica leva à normalização da arquitetura hepática e do seu conteúdo gorduroso^{10,21}. Dessa forma, a esteatose alcoólica foi tradicionalmente considerada benigna¹⁰.

Entretanto, o surgimento de alterações inflamatórias e de achados patológicos como mitocôndrias gigantes, fibrose perivenular e gordura macrovesicular pode estar relacionado à lesão hepática progressiva¹⁰.

3.1.2 Esteatose não alcoólica

A doença hepática não alcoólica foi primeiramente descrita na década de 1950, quando se caracterizou a esteatose hepática em um grupo de pacientes obesos²³. Em 1980, Ludwig et al.²⁴ descreveram 20 pacientes obesos, diabéticos e não alcoólatras que, na biópsia hepática, apresentavam achados semelhantes aos de pacientes com doença hepática alcoólica, e o termo esteato-hepatite não alcoólica foi introduzido.

A doença não alcoólica é a alteração hepática mais comum, acometendo 30% da população adulta e 90% dos obesos mórbidos que se apresentam para cirurgia bariátrica nos Estados Unidos da América (EUA)^{7-10,12,25}. Além disso, é a causa mais frequente de doença hepática crônica na América do Norte e de elevação persistente de enzimas hepáticas, excluindo causas virais^{8,26}. Mofrad et al.²⁷ demonstram, entretanto, que o espectro histológico completo da doença hepática não alcoólica pode existir sem que haja elevação das enzimas.

Como na doença hepática alcoólica, a esteatose não alcoólica faz parte de um espectro que envolve, ainda, a esteato-hepatite não alcoólica e a cirrose^{7-10,12,25}.

A doença hepática não alcoólica está intimamente relacionada à síndrome metabólica, que é caracterizada por obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão e dislipidemia, sendo obesidade e resistência à insulina as

condições mais frequentemente associadas^{7-10,12,25}. Angulo et al.²⁸ demonstraram que, quanto mais componentes da síndrome metabólica um indivíduo apresenta, maior é a probabilidade de que desenvolva esteato-hepatite não alcoólica. Cheung et al.²⁹, em outro estudo, avaliaram a relação entre a distribuição de gordura corpórea e os achados histopatológicos hepáticos na doença hepática não alcoólica e confirmam a importância da obesidade abdominal como marcador de esteatose e do grau da doença. Além disso, cerca de 28% dos indivíduos apresentavam aumento da gordura subcutânea cervicodorsal, que se correlacionou fortemente com a severidade histológica da doença²⁹. Este fato sugere a possibilidade de haver alteração discreta no eixo hipofisário-adrenal, que pode ter papel no desenvolvimento da esteato-hepatite não alcoólica²⁹.

A resistência à insulina é o principal agente fisiopatológico da doença hepática não alcoólica e está relacionada à obesidade⁸. O tecido adiposo, além de conter adipócitos, apresenta células mesenquimais, endoteliais e macrófagos, que também aumentam em número com o ganho de massa adiposa⁸. Os adipócitos e macrófagos em número aumentado produzem citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais o TNF- α e a leptina⁸⁻¹⁰. Os fatores que levam à ativação dos adipócitos e macrófagos ainda não estão completamente esclarecidos⁸⁻¹⁰. O principal efeito metabólico das citocinas é o aumento da atividade da lipase hormônio-sensível com qualquer concentração sérica de insulina, o que resulta em aumento da lipólise e, conseqüentemente, dos níveis de AGL na circulação⁸⁻¹⁰. Os AGL comprometem a sinalização da insulina na musculatura estriada e, assim, causam um decréscimo no clearance metabólico da glicose⁸⁻¹⁰. O pâncreas responde aos níveis séricos

elevados de glicose e AGL com aumento da secreção de insulina⁸⁻¹⁰. Os AGL tóxicos são convertidos em uma forma inerte estocável de triglicerídeos pela diacilglicerol aciltransferase (DGAT), enzima sensível à leptina, e são armazenados nos hepatócitos⁸⁻¹⁰. A esteatose ocorre, então, pelo desequilíbrio entre o aporte de AGL e a capacidade de processamento e exportação pelos hepatócitos⁸⁻¹⁰. O processo inflamatório subsequente, que ocorre na esteato-hepatite não alcoólica, está provavelmente relacionado à atividade imunomodulatória dos AGL, e a lesão hepatocelular está relacionada a uma série de mecanismos, incluindo a exposição a altos níveis circulantes de AGL, estresse oxidativo, citotoxicidade mediada pelo TNF- α e lesão mitocondrial⁸⁻¹⁰. O desenvolvimento da fibrose sinusoidal é mediado pela ativação de células hepáticas estreladas por citocinas pró-inflamatórias⁸⁻¹⁰. Com sua ativação, estas células produzem uma matriz colagenosa, num processo que é estimulado pela leptina e pela insulina⁸.

3.2 Quadros clínico e laboratorial da esteatose hepática

Conforme anteriormente descrito, os sinais e sintomas da esteatose hepática estão relacionados ao grau de infiltração gordurosa, à causa subjacente e ao tempo de exposição a ela¹. Os indivíduos são, em geral, assintomáticos, mas podem apresentar hepatomegalia, fadiga, hipersensibilidade e dor no hipocôndrio direito e quadro de insuficiência hepática^{1,8,10}. Os níveis séricos de aspartato-aminotransferase (AST) e alanina-aminotransferase (ALT) estão normais ou elevados até duas a cinco vezes o seu limite superior^{8,10,11}. A relação entre AST e ALT é, usualmente,

abaixo de um na doença hepática não alcoólica e acima desse valor na doença hepática alcoólica^{8,10,11}. Essa relação tende a crescer com o aumento do grau de fibrose e, dessa forma, perde sua especificidade no diagnóstico da doença hepática não alcoólica^{8,10,11}. Os níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (γ GT) também podem estar normais ou elevados e são mais baixos na doença hepática não alcoólica^{10,30}.

3.3 Diagnóstico e quantificação da esteatose hepática

3.3.1 Ultrassonografia

A US é um estudo por imagem simples, não invasivo, amplamente disponível e de relativo baixo custo que explora a interação entre som e tecidos, ou seja, as propriedades mecânicas dos tecidos são avaliadas a partir da transmissão da onda sonora³¹. Um feixe sonoro é gerado em um transdutor a partir de impulsos elétricos, e suas ondas se propagam pelo organismo do indivíduo examinado, refletindo-se, em maior ou menor intensidade, de acordo com as propriedades individuais das estruturas nas quais incidem³¹. Essas ondas refletidas são recebidas de volta pelo mesmo transdutor, que as converte novamente em impulsos elétricos, os quais são transmitidos para um computador e convertidos por este em imagens³¹. As imagens são formadas em uma escala de cinza, de acordo com as propriedades refringentes das estruturas nas quais o feixe sonoro incidiu³¹. Estruturas mais ecogênicas, que refletem mais ondas sonoras e impedem maior penetração, aparecem mais claras, e o contrário ocorre com estruturas nas quais as ondas sonoras

penetram mais facilmente³¹. Além disso, quanto mais refringente uma estrutura, menos o feixe sonoro se propaga posteriormente a ela³¹.

A US permite a identificação da esteatose hepática com acurácia relativamente elevada^{6,12}. Palmentieri et al.³², em um estudo recente, avaliaram 235 pacientes e demonstraram especificidade de 97% e sensibilidade de 64% da US na detecção de esteatose hepática, valores elevados para 100% e 89,7% respectivamente, quando foram incluídos apenas pacientes com infiltração gordurosa de 30% ou mais. Em outro estudo, de Hamaguchi et al.³³, foi utilizada uma escala de seis pontos baseada na ecogenicidade hepática, na atenuação do feixe sonoro em planos posteriores e na perda da definição das estruturas vasculares, tendo-se obtido especificidade de 100% e sensibilidade de 91,7% da US em comparação com a biópsia hepática. Nesse estudo, entretanto, os exames foram realizados somente em pacientes magros. Outro trabalho, no qual a US foi realizada em pacientes obesos, demonstrou sensibilidade 49,1% e especificidade de 75%³⁴. Além disso, a sensibilidade da US diminui consideravelmente quando a esteatose se mostrou mais leve, notadamente abaixo de 30%, dado que é corroborado por outros estudos³⁵.

Os critérios utilizados para a caracterização da esteatose hepática por US são a ecogenicidade do parênquima hepático, o contraste entre o parênquima hepático e o parênquima renal ipsilateral, a atenuação do feixe sonoro em planos posteriores e a perda da definição das estruturas vasculares do fígado^{6,12,36,37}. O fígado esteatótico apresenta aumento da sua ecogenicidade, o que traduz o aumento do conteúdo adiposo no parênquima^{6,12,35,36}. Essa hiperecogenicidade determina atenuação do feixe sonoro em planos mais profundos, dificultando a caracterização de estruturas

mais distantes do transdutor, posteriores às porções do parênquima hepático que estão mais próximas a ele^{6,12,35,36}. Uma forma de demonstrar a hiperecogenicidade do parênquima hepático é a comparação com o parênquima renal ipsilateral, uma vez que o fígado, em condições normais, apresenta ecogenicidade muito semelhante à do rim, diferentemente do que ocorre quando há infiltração gordurosa e sua refringência aumenta^{6,12,36,37} (Figura 1).

Figura 1 – Imagens de US do fígado demonstrando aumento difuso da ecogenicidade do parênquima por esteatose. Notar a relação com o parênquima renal direito, que apresenta menor refringência do que a do fígado esteatótico (B)

Matsuoka³⁸ avaliou recentemente a contribuição da ultrassonografia para o diagnóstico das alterações histopatológicas relacionadas à hepatite C crônica com ênfase na esteatose hepática, incluindo, como parâmetros ultrassonográficos, ecogenicidade e ecotextura do parênquima, atenuação do feixe sonoro, biometria da parede abdominal, dimensões e contornos hepáticos. Concluiu que os achados ultrassonográficos do fígado de pacientes portadores de hepatite C crônica apresentaram correlação com as alterações arquiteturais e com a esteatose hepática encontradas na análise

histopatológica. Verificou, ainda, que a utilização da ultrassonografia para o diagnóstico da esteatose hepática apresentou relação estatística com a espessura da parede abdominal, dimensões e contornos hepáticos, e que a atenuação do feixe sonoro foi o melhor parâmetro ultrassonográfico para o diagnóstico da esteatose hepática³⁸.

Na US, ainda, com base em critérios visuais, a esteatose hepática pode ser graduada em leve, moderada e acentuada^{35,39-42}. Na esteatose leve, observa-se apenas aumento da ecogenicidade do parênquima hepático; na moderada, há hiperecogenicidade hepática associada à atenuação do feixe sonoro em planos posteriores e, na acentuada, caracterizam-se as alterações supracitadas mais a perda da definição das estruturas vasculares hepáticas e do diafragma^{35,39-42}. Entretanto, estudos nos quais essa graduação foi utilizada concluíram que ela é subjetiva^{35,39-42}.

Outra forma de quantificar a infiltração gordurosa hepática por US foi proposta por Graif et al.⁴³, tomando por base a correlação com a intensidade da atenuação do feixe sonoro em planos mais profundos e tendo a análise histopatológica como referência. Essa atenuação foi medida por programa específico e, por esse método, os autores obtiveram sensibilidade de 67%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 77%, valor preditivo negativo de 67% e acurácia de 71%. Quando considerados pacientes apenas com esteatose, sem outras alterações parenquimatosas hepáticas, os valores aumentaram para 100%, 80%, 89%, 100% e 92%, respectivamente⁴³.

Assim, embora a ultrassonografia seja um bom método para o diagnóstico da esteatose hepática, apresenta limitações em pacientes obesos e não permite a quantificação adequada da infiltração gordurosa.

3.3.2 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é um método de diagnóstico por imagem que utiliza uma fonte de radiação ionizante, a qual desenvolve um movimento circular ao redor do organismo do paciente examinado cuja radiação o atravessa e incide em uma fileira de detectores disposta de maneira diametralmente oposta⁴⁴. Os equipamentos mais modernos empregam não apenas uma, mas múltiplas fileiras de detectores, de modo que o tempo de exame se torna consideravelmente mais curto, e as imagens são obtidas por aquisição volumétrica⁴⁴. Os detectores medem quanto do feixe de raios X emitido pela fonte atravessou o organismo do paciente⁴⁴. Essa informação é transmitida a um computador, onde é processada e convertida em imagens⁴⁴. São adquiridas, dessa forma, imagens volumétricas baseadas na capacidade que as estruturas do organismo têm de atenuar o feixe de raios X, ou seja, na sua diferença de atenuação, traduzida em uma escala de cinza⁴⁴. Quanto mais atenuante uma estrutura, mais clara ela aparece nas imagens, e o oposto ocorre quanto menor for a sua atenuação⁴⁴. As imagens adquiridas de maneira volumétrica, ou seja, em equipamentos nos quais é utilizada mais de uma fileira de detectores para a sua produção, podem ser posteriormente processadas e reconstruídas com espessuras variáveis, o que permite uma análise minuciosa das estruturas do organismo e, em consequência, oferece diagnósticos mais precisos⁴⁴.

Os exames de tomografia computadorizada do fígado envolvem rotineiramente, na grande maioria dos centros, sequências obtidas antes e após a administração intravenosa de meio de contraste iodado, muito

importantes para a correta avaliação do parênquima hepático²⁰. Após a injeção desse meio de contraste, são realizadas séries nas fases arterial e portal e, quando necessário, obtém-se sequência adicional numa fase de equilíbrio²⁰. Dessa maneira, é possível a caracterização adequada de eventuais lesões focais hepáticas, como tumores primários e metástases, e alterações difusas do parênquima¹⁶. Entretanto, pacientes alérgicos ao iodo e com quadros de insuficiência renal não dialítica não podem receber esse meio de contraste^{6,12,13,20}. Para a identificação da esteatose hepática, contudo, são utilizadas apenas as imagens obtidas sem a administração intravenosa do meio de contraste, uma vez que a infiltração gordurosa do parênquima traduz-se por uma redução do seu coeficiente de atenuação nessa fase^{6,12,20,45}. Tal redução ocorre pelo acúmulo lipídico no interior dos hepatócitos, uma vez que a gordura apresenta coeficientes de atenuação inferiores^{6,12,20,46}. Essa avaliação, no entanto, é qualitativa e baseia-se na medida da atenuação do fígado, tendo como parâmetro a atenuação do baço^{6,12,20}. Em condições normais, o fígado apresenta atenuação de 50 a 75 unidades Hounsfield (UH), cerca de 8 a 10 UH mais alta que a do baço, provavelmente devido à sua alta concentração de glicogênio²⁰. A esteatose hepática é diagnosticada quando o valor da diferença de atenuação entre os dois órgãos é inferior ao obtido em condições normais ou quando a atenuação do parênquima hepático é inferior a 48 UH^{6,12,14,20,47} (Figura 2). O baço é utilizado como parâmetro porque dificilmente apresenta alterações difusas que ocasionem variação do seu coeficiente de atenuação e está situado no mesmo plano do fígado, sendo englobado nas mesmas imagens axiais^{14,20,47}.

Figura 2 – Imagens de TC do abdome evidenciando fígados com atenuação normal (A) e com atenuação reduzida por esteatose (B)

A sensibilidade e a especificidade da TC para o diagnóstico da esteatose hepática de 30% ou superior, quando se utilizam as relações de atenuação entre o fígado e o baço, são elevadas, variando de 82% a 95% e de 90% a 100% respectivamente^{6,12,17,20,48,49,50}. Limitações do método incluem a utilização de radiação ionizante e a eventual necessidade da utilização do meio de contraste iodado para esclarecimento de alterações além da esteatose hepática^{6,12,13}. Além disso, condições como a sobrecarga férrica hepática e o uso de amiodarona podem elevar o valor da atenuação do parênquima e mascarar quadros de esteatose associados^{6,12,13,20}. Variações de parâmetros técnicos da aquisição das imagens como, por exemplo, a corrente elétrica na fonte de radiação não afetam os valores de atenuação dos tecidos. Contudo, o uso de correntes muito baixas pode causar um aumento significativo do ruído de fundo nas imagens, comprometendo sua qualidade e aumentando a margem de erro das medidas de atenuação⁵¹.

O desenvolvimento recente de equipamentos de TC com dupla fonte de energia, ou seja, que utilizam duas fontes de radiação ionizante com potências de voltagem diferentes, motivou a publicação de alguns estudos relacionados

ao diagnóstico e quantificação da esteatose hepática e obtidos com a aplicação desses equipamentos^{14,52,53}. Os autores basearam-se no princípio de que a variação de atenuação dos tecidos em níveis de energia diferentes pode auxiliar na caracterização da sua composição^{14,52,53}. Dessa forma, verificaram que o aumento do conteúdo lipídico do fígado ocasiona redução da sua atenuação em níveis de energia menores^{14,52,53}. Assim, calculando a diferença dos valores de atenuação do parênquima hepático em imagens obtidas pelas duas fontes de radiação, observa-se que ela é maior em fígados esteatóticos do que em fígados normais^{14,52,53}. Wang et al.⁵⁴ correlacionaram a medida dessa diferença com a intensidade da infiltração gordurosa hepática em fígados de coelhos e reportaram valores de 1,7 a 5,8 UH para fígados com esteatose leve, de 5,9 a 9,9 UH para fígados com esteatose moderada e superiores a 10 UH para fígados com esteatose acentuada.

Estudos recentes procuraram avaliar a confiabilidade da TC na quantificação da esteatose hepática e obtiveram resultados conflitantes^{17,48,49}.

Limamond et al.¹⁷, em estudo retrospectivo duplo cego, reviram os resultados de tomografias computadorizadas e biópsias hepáticas de 42 candidatos a doação hepática. Com a análise das tomografias computadorizadas, foi calculado o índice de atenuação hepática (IAH), definido pela diferença entre as atenuações médias hepática e esplênica¹⁷. Foi utilizada, então, análise de regressão linear para correlacionar o grau de esteatose hepática encontrado nas biópsias com o IAH¹⁷. O IAH definiu corretamente o grau de esteatose hepática em 38 (90%) dos 42 casos e, em quatro de quatro casos, o IAH inferior a -10 UH correlacionou-se com esteatose superior a 30%, contraindicando a doação¹⁷. Os autores concluíram, então, que a TC quantifica

corretamente a esteatose hepática, mas contraindica o transplante apenas em uma pequena porcentagem dos doadores potenciais¹⁷. Para os demais candidatos, a biópsia ainda seria necessária para identificar a eventual coexistência de esteatose com depósito de hemossiderina ou outras hepatopatias difusas ocultas nos estudos de imagem¹⁷.

Park et al.⁴⁸, em um estudo prospectivo, avaliaram 154 candidatos a doação hepática com TC e biópsias hepáticas. Foram calculados três índices de atenuação hepática baseados nos dados das tomografias computadorizadas: a razão da atenuação hepática para a esplênica, a diferença da atenuação hepática da esplênica e a atenuação hepática livre do componente relacionado ao sangue, denominados $CT_{L/S}$, CT_{L-S} e CT_{LP} , respectivamente⁴⁸. Os autores utilizaram equações de regressão para quantificar a esteatose hepática verificada por TC e calcularam limites de concordância entre a estimativa da esteatose hepática da TC e os resultados das biópsias, utilizados como referência⁴⁸. Avaliaram, ainda, o desempenho de cada índice isoladamente e determinaram o valor de corte que proporcionou um balanço entre a sensibilidade e a especificidade do método⁴⁸. Concluíram que a TC não é um método clinicamente aceitável para a quantificação da esteatose hepática, mas tem excelente desempenho no diagnóstico de infiltração gordurosa superior a 30%, que contraindica a doação⁴⁸.

Lee et al.⁴⁹, em outro estudo retrospectivo recente, compararam a acurácia da graduação visual da esteatose hepática com a do índice CT_{L-S} , determinado pela diferença entre as atenuações do fígado e do baço, utilizando a análise histopatológica como referência. Foram avaliados exames de TC e biópsias de 24 candidatos à doação hepática com esteatose superior a 30% e

de um grupo controle com esteatose inferior a 30%⁴⁹. Dois radiologistas avaliaram a esteatose indicada por TC utilizando dois métodos: uma escala de cinco pontos, levando em consideração a atenuação do parênquima, em comparação com a dos vasos e o índice CT_{L-S} , nesse estudo, definido pela diferença da atenuação hepática da esplênica⁴⁹. Foi, então, avaliada a concordância entre os observadores e a acurácia da TC no diagnóstico de esteatose hepática de 30% ou superior, determinada utilizando uma análise de características operacionais⁴⁹. Os autores concluíram que tanto a graduação visual quanto o índice CT_{L-S} são confiáveis e possuem acurácia semelhante no diagnóstico da esteatose hepática de 30% ou superior⁴⁹.

3.3.3 Ressonância magnética

A RM é um método de diagnóstico por imagem que utiliza um campo magnético elevado e pulsos de radiofrequência^{55,56}. O campo magnético elevado atua sobre os prótons de hidrogênio componentes das estruturas do organismo, que oscilam randomicamente, e os orienta em uma direção predeterminada, e os pulsos de radiofrequência excitam esses prótons e os desviam uniformemente de sua posição inicial^{55,56}. As imagens obtidas baseiam-se nos diferentes sinais que cada estrutura emite quando os prótons excitados retornam à sua orientação inicial, e o tempo de leitura desses sinais é pré-determinado^{55,56}. As imagens podem ser obtidas em espessuras variadas e orientadas em diversos planos, além de apresentarem alta resolução e excelente contraste tecidual^{45,46}.

Os exames de RM do fígado envolvem, rotineiramente, sequências específicas para a avaliação da esteatose hepática, baseadas nas diferentes frequências de oscilação dos prótons da água e da gordura^{6,12,57}. São realizadas leituras dos sinais em tempos diferentes, denominados tempos de eco, quando os prótons da água e da gordura estão orientados na mesma direção ou em fase, somando-se os sinais por eles emitidos, e quando estão orientados em direções opostas ou fora de fase, situação na qual seus sinais se subtraem^{6,12,57}. Tais sequências foram primeiramente descritas por Dixon em 1984, para a caracterização de gordura em tecidos e órgãos⁵⁸. São denominadas em fase e fora de fase e podem ser obtidas em uma mesma aquisição^{6,12,20}. Em fígados normais, o sinal do parênquima é o mesmo em ambas as sequências^{6,12,58}. Quando há esteatose hepática, pela subtração do sinal da gordura, há redução do sinal do parênquima na sequência fora de fase, em relação à sequência em fase^{6,12,58} (Figura 3).

Figura 3 - Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 demonstrando a perda de sinal do parênquima hepático na sequência fora de fase (B) em relação à em fase (A), o que caracteriza esteatose hepática

A sensibilidade e a especificidade da RM também são elevadas para o diagnóstico da esteatose hepática. Pilleul et al.⁵⁹, em estudo recente, obtiveram

sensibilidade de 80% e especificidade de 71% no diagnóstico de infiltração gordurosa superior a 10%.

Outros estudos recentes demonstraram, ainda, que a RM pode quantificar a esteatose hepática com acurácia elevada, tanto pelo método de duplo eco, utilizando as sequências em fase e fora de fase, quanto pela espectroscopia^{6,12,13,18,59-62}.

Rinella et al.¹⁸ submeteram 22 potenciais doadores hepáticos a RM e a biópsias. Foi calculado um índice de esteatose baseado na redução do sinal do parênquima hepático na sequência fora de fase, em relação à sequência em fase¹⁴. Esse índice foi, então, comparado com o grau de esteatose obtido em biópsias, tendo sido demonstrada boa correlação entre ambos¹⁸.

Bahl et al.⁶⁰, em estudo prospectivo, investigaram a correlação entre a intensidade de sinal hepático nas sequências de RM ponderadas em T1 com duplo eco e ponderadas em T2 sem e com saturação do sinal da gordura, da medida de gordura visceral por RM e do IMC com o grau de esteatose hepática, em pacientes com doença hepática não alcoólica e com infecção pelo VHC e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*). Foi utilizada uma amostra de 52 pacientes submetidos a RM e a biópsias hepáticas⁶⁰. Observaram boa correlação entre a perda de sinal do parênquima hepático, tanto nas sequências ponderadas em T1 quanto nas ponderadas em T2, com o grau de esteatose evidenciado nas biópsias⁴⁹. Verificaram, ainda, boa correlação entre a medida de gordura visceral da RM com os resultados das biópsias⁶⁰. O IMC, por outro lado, não apresentou correlação adequada com o grau de infiltração gordurosa identificado na análise histopatológica⁶⁰. Os estudiosos concluíram, então, que

a perda de sinal do parênquima hepático e a medida de gordura visceral da RM podem ser utilizadas como marcadores para a presença de esteatose hepática⁶⁰.

Qayyum et al.⁶¹, em estudo preliminar retrospectivo, também procuraram determinar a acurácia das sequências de RM ponderadas em T1 com duplo eco e ponderadas em T2 sem e com saturação do sinal da gordura na quantificação da esteatose hepática, em uma amostra de 27 pacientes com e sem cirrose hepática, utilizando a análise histopatológica como referência. Concluíram que, em pacientes sem cirrose hepática, as sequências ponderadas em T2 com e sem saturação do sinal da gordura foram melhores na quantificação da esteatose hepática em relação às de duplo eco ponderadas em T1, e podem ser utilizadas com esse objetivo⁶¹.

A espectroscopia de prótons de hidrogênio por RM é um estudo específico que permite a avaliação das frequências de ressonância de todos os prótons de hidrogênio dentro de uma região de interesse^{6,62-65}. Essas frequências variam de acordo com a composição das moléculas existentes na área estudada, que podem, dessa forma, ser separadas e dispostas em um gráfico, de acordo com sua concentração^{6,62-65}. Nesse gráfico, cada pico da curva corresponde a uma molécula, e sua altura representa a concentração^{6,62-65}. Pode-se, então, por esse método, avaliar a concentração de gordura em determinada região de interesse do parênquima hepático^{6,62-65}. Nos espectros obtidos do parênquima hepático, a água é caracterizada em 4,7 partes por milhão (ppm), e a gordura, em 1 a 1,5 ppm^{6,62-65}. Um aumento no pico de gordura representa esteatose hepática^{6,62-65}.

A espectroscopia de prótons de hidrogênio por RM foi utilizada, em estudo recente de Szczepaniak et al.⁶⁶, em 2349 pacientes com resultados acurados e reprodutíveis.

Limitações da RM e, em especial, da espectroscopia incluem custo elevado, disponibilidade, impossibilidade de utilização em pacientes com implantes metálicos e marca-passos, além de alteração dos resultados em pacientes com sobrecarga férrica hepática¹².

3.3.4 Biópsia hepática

A biópsia hepática percutânea é o método de escolha para a quantificação da esteatose hepática e tem fundamental importância na diferenciação da esteatose isolada da esteato-hepatite, aspecto de extrema relevância para a orientação terapêutica e para o prognóstico^{8-10,12}. Quando a esteato-hepatite é identificada, a análise histopatológica permite também a graduação da inflamação, útil não só para o prognóstico como também no acompanhamento dos pacientes e em ensaios clínicos^{9,12}.

A biópsia hepática pode ser realizada às cegas, com uso de pontos anatômicos como referência, ou guiada por métodos de imagem, como US e TC (Figura 4). Atualmente, os métodos de imagem têm sido amplamente utilizados, principalmente a US, por sua disponibilidade, simplicidade, custo relativamente baixo e possibilidade de visualização contínua em tempo real de todo o procedimento⁶⁷. A TC, isoladamente, não permite essa visualização, fazendo-se necessária a interrupção do procedimento para obtenção das imagens e controle do posicionamento da agulha⁶⁸. Em vista disso, Katada et

al. e Kato et al. desenvolveram recentemente a técnica de fluoroscopia por TC, por meio da qual imagens contínuas são reconstruídas em tempo real por um processador de maior velocidade, de modo a permitir a visualização ininterrupta do procedimento⁶⁸.

Figura 4 – Biópsias hepáticas guiadas por US (A) e TC (B). Imagens que mostram as agulhas no parênquima hepático

Os métodos de imagem proporcionam, dessa forma, maior segurança ao paciente e ao profissional responsável pelo procedimento, minimizando riscos e aumentando sua eficácia, uma vez que a esteatose tem, eventualmente, padrão de distribuição heterogêneo, e uma biópsia realizada às cegas pode não retirar amostra de uma área acometida^{9,67}.

A avaliação do fígado por US ou TC deve preceder a biópsia, a fim de determinar a área a ser amostrada e, de acordo com esta, orientar para o local a ser puncionado e o posicionamento adequado do paciente⁶⁷. Além disso, imagens em tempo real podem ser continuamente obtidas durante a punção e a retirada do material, tanto pela US como pela técnica de fluoroscopia por TC, de modo a permitir a visualização da agulha e seu trajeto e possibilitar detecção precoce de eventuais complicações e tratamento mais rápido⁶⁷. As

agulhas utilizadas em biópsias hepáticas são as de calibre mais grosso, de 14 a 19G, com ponta cortante, para que sejam obtidos fragmentos de parênquima⁶⁷.

A biópsia hepática possui, entretanto, algumas limitações. A qualidade do material obtido é variável, problema que pode ser minimizado com a utilização de métodos de imagem para a orientação dos procedimentos, conforme anteriormente relatado⁹. Muitos pacientes precisam repetir a avaliação regularmente, para monitoração quanto à melhora ou piora da infiltração gordurosa, o que é impraticável com a biópsia^{14,15}. Além disso, estudos demonstraram alguma variação intra e interobservadores na interpretação dos espécimes^{69,70}. Problemas adicionais incluem desconforto e dor abdominal, risco de complicações como hematomas, hemorragias intra-abdominais e fístulas biliares e custo elevado^{6,12}.

3.4 Aspecto histopatológico da esteatose hepática

O aspecto histopatológico da esteatose hepática é sempre o mesmo, independentemente da sua etiologia^{2,10,71,72}. No início do quadro, os lipídios acumulam-se em uma forma microvesicular no citoplasma dos hepatócitos, notadamente dos perivenulares ou centrolobulares, alteração que se denomina esteatose microvesicular^{2,71,72}. Com a progressão da doença, esses vacúolos de gordura coalescem, e formam grandes espaços macrovesiculares que conferem à célula hepática um aspecto de adipócito cujo núcleo se mostra comprimido e deslocado periféricamente^{2,71,72}. Nesse estágio, todo o lóbulo hepático é acometido^{2,71,72}. Pode haver ruptura e coalescência de células

adjacentes, formando cistos adiposos^{2,71,72}. A esteatose hepática pode ser quantificada em porcentagens que representam a quantidade de parênquima hepático infiltrado por vacúolos de gordura, e estratificada em graus 1, 2 e 3, que correspondem a infiltração gordurosa de até 33%, de 34% a 66% e superior a 66%^{2,71,72} (Figura 5).

Figura 5 – Imagens microscópicas de parênquima hepático em lâminas preparadas com hematoxilina-eosina demonstrando fígado normal (A) e esteatose graus 1 (B), 2 (C) e 3 (D). Notar a quantidade crescente de parênquima hepático infiltrado por vacúolos de gordura

Quando há progressão para esteato-hepatite, surge um infiltrado de células inflamatórias, caracterizado principalmente por neutrófilos e linfócitos mononucleares esparsos localizados ao redor de células hepáticas em degeneração, sobretudo aquelas que apresentam corpúsculos de Mallory^{2,71,72}.

Os corpúsculos de Mallory, que também surgem na esteato-hepatite, são inclusões citoplasmáticas eosinofílicas em forma de gotas de vela ou de redes perinucleares coalescentes, compostas por filamentos de citoqueratina, encontradas em hepatócitos em degeneração ou balonizados^{2,71,72}. Observa-se, ainda, nessa fase, necrose de hepatócitos, com focos isolados de células hepáticas demarcadas por aglomerados de neutrófilos que sofrem necrose lítica ou coagulativa^{2,71,72}. Caracterizam-se, na microscopia eletrônica, alterações hepatotóxicas na forma de mitocôndrias gigantes tumefeitas e hiperplasia do retículo endoplasmático liso^{2,71,72}. Existe, ainda, fibrose perivenular e pericelular, caracterizada por esporões que se projetam para o parênquima hepático^{2,71,72}.

3.5 Tratamento e evolução dos pacientes com esteatose hepática

A esteatose hepática é considerada uma doença benigna que regride com a retirada do fator causal^{6,9,10-12,23}. Dessa forma, o tratamento baseia-se fundamentalmente nesse aspecto^{6,9,10-12,23}. Existem, entretanto, outras medidas terapêuticas que dependem da etiologia da doença e que serão discutidas separadamente para a esteatose hepática alcoólica e não alcoólica.

3.5.1 Esteatose hepática alcoólica

Conforme previamente mencionado, apesar de a esteatose estar presente em mais de 90% dos alcoólatras, apenas 10% a 20% desses indivíduos desenvolverão hepatite alcoólica, considerada precursora da

cirrose^{10,21}. Foi reportada, entretanto, mortalidade de 40% a 50% em um mês, em pacientes hospitalizados por descompensação aguda de doença hepática devida a esteato-hepatite alcoólica, e metade dos sobreviventes desenvolveu cirrose hepática em até cinco anos²¹.

A abstinência é, então, o aspecto central da terapêutica, não somente da esteatose hepática como de todo o espectro da doença hepática alcoólica¹¹. A interrupção da ingestão alcoólica determina aumento da sobrevida e leva à normalização da arquitetura hepática e do seu conteúdo gorduroso, independentemente da extensão e do grau de infiltração^{10,11,21}.

Além disso, programas de aconselhamento, suporte nutricional e psicossocial podem ser necessários¹¹. Corticosteroides também têm sido avaliados na terapêutica da doença hepática alcoólica, uma vez que dados sugerem que a liberação de citocinas está envolvida no mecanismo patogênico, e sua perpetuação se dá por processos imunológicos¹¹.

3.5.2 Esteatose hepática não alcoólica

A expectativa de vida dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica é a mesma da população geral¹⁰. Adams et al.⁷³, em estudo com 103 pacientes portadores de doença hepática não alcoólica submetidos a biópsias sequenciais, demonstraram que a fibrose progrediu em 37%, permaneceu estável em 34% e regrediu em 29%. Evidenciaram, também, associação do grau de fibrose inicial, do alto IMC e do diabetes com a progressão da fibrose⁷³. Outro estudo, de Ekstedt et al.⁷⁴, demonstrou que 15% dos pacientes com esteato-hepatite não alcoólica progrediram para cirrose em um período de 10 a

15 anos de seguimento. Além disso, esse estudo também confirmou aumento de mortalidade por condições cardiovasculares e hepáticas em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica⁷⁴.

O tratamento da doença hepática não alcoólica baseia-se na perda de peso e mudança do estilo de vida, com dietas específicas e exercícios físicos para sua manutenção a longo prazo^{6,9,10,12,23}. Podem ser utilizadas, ainda, medicações que facilitam a perda de peso, como orlistat, rimonabant e análogos da incretina¹².

Outra alternativa para a potencialização da perda de peso é a cirurgia¹². Um estudo recente com 22 pacientes obesos que apresentavam esteato-hepatite não alcoólica, submetidos a cirurgia para colocação de banda gástrica ajustável, evidenciou perda média de 34 kg, bem como melhora significativa da esteatose hepática, da inflamação e da fibrose em biópsias realizadas mais de dois anos após o procedimento⁷⁵. Barker et al.⁷⁶ obtiveram perda média de 52 kg em 19 pacientes submetidos à gastroplastia redutora e reconstrução do trânsito em Y de Roux, além de melhora significativa da esteatose, inflamação e fibrose em período de seguimento médio de 21,4 meses após a intervenção. Outro estudo, de Clark et al.⁷⁷, que avaliou 70 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, evidenciou, 15 meses após a intervenção, perda de peso média de 59%, além de melhora de 82% na esteato-hepatite e de 39% na fibrose.

Existem, ainda, drogas que levam à melhora do perfil metabólico dos pacientes, como medicações insulino-sensibilizantes, dentre as quais se destacam as tiazolidinedionas, a metformina e a terapia antioxidante¹². Outras medicações incluem, ainda, agentes citoprotetores, como o ácido ursodeoxicólico, que previne a apoptose; a terapia com 3-hidroxi-3-metilglutaril-

coenzima A redutase, que atua na melhora do perfil lipídico dos pacientes por meio da catalisação de um passo importante da biossíntese do colesterol; o ezetimibe, que age na redução dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos e bloqueadores do receptor de angiotensina, medicações que demonstraram ter efeito benéfico específico no fígado, com melhora dos níveis séricos de aminotransferases¹².

3.6 Potenciais aplicações clínicas para a quantificação da esteatose hepática

3.6.1 Diagnóstico e tratamento da esteatose alcoólica e não alcoólica

Conforme anteriormente mencionado, tanto a esteatose alcoólica quanto a não alcoólica são a manifestação inicial de um espectro de doenças que inclui, ainda, a esteato-hepatite, a cirrose hepática e o hepatocarcinoma^{10,14}. Quando ocorre a progressão para a esteato-hepatite, os hepatócitos passam a sofrer danos irreversíveis e o diagnóstico precoce torna-se fundamental para a instituição do tratamento^{10,14}. Além disso, a avaliação da resposta terapêutica é muito importante e pode ser feita pela quantificação da infiltração gordurosa^{10,14}.

3.6.2 Avaliação de obesidade e resistência à insulina

A quantificação de infiltração gordurosa hepática fornece informações sobre o metabolismo lipídico que podem ser úteis na avaliação de pacientes obesos e com resistência à insulina^{14,78}. A infiltração gordurosa hepática, conforme previamente descrito, reflete o grau de atividade metabólica no tecido adiposo e está associada à hipertrigliceridemia e à resistência a insulina^{14,78}. Seu diagnóstico e quantificação impõem-se, então, como muito úteis na avaliação inicial e no acompanhamento desses pacientes^{14,78}.

3.6.3 Avaliação de doadores hepáticos

A esteatose hepática influencia diretamente o sucesso de transplantes hepáticos, tanto no caso do enxerto quanto do remanescente^{14,16}. Remanescentes hepáticos com infiltração gordurosa de 5% ou menos apresentam regeneração significativamente melhor do que aqueles com esteatose de 5% a 30%^{14,16}. Além disso, quanto maior o grau de esteatose em fígados transplantados, mais forte a possibilidade de desenvolvimento de quadros de insuficiência hepática e renal^{14,16}. Taxas de mortalidade precoce e de lesões por isquemia-reperfusão também são maiores em receptores de fígados com esteatose acentuada^{14,16}.

3.6.4 Diagnóstico e acompanhamento de lipodistrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana

Pacientes submetidos à terapia antirretroviral para tratamento de infecção ativa pelo HIV podem desenvolver uma síndrome caracterizada por hiperlipidemia, resistência à insulina e redistribuição de tecido adiposo, denominada lipodistrofia associada ao HIV^{14,79,80}. Indivíduos com essa síndrome podem apresentar desde quadros de esteatose hepática leve até cirrose. Medicamentos redutores dos níveis lipídicos e antidiabéticos são efetivos para o tratamento da lipodistrofia associada ao HIV^{14,79,80}. Dessa forma, o diagnóstico precoce da infiltração gordurosa hepática facilita a prevenção de quadros mais graves, e sua quantificação é útil no acompanhamento dos pacientes em tratamento^{14,79,80}.

3.6.5 Avaliação e acompanhamento de pacientes submetidos a ressecções hepáticas

A esteatose hepática é um fator importante relacionado a complicações pós-operatórias de ressecções hepáticas mais extensas, sobretudo por neoplasias primárias ou secundárias^{14,81-83}. Como no caso de transplantes hepáticos que envolvem doadores vivos, a presença de infiltração gordurosa no parênquima remanescente pode determinar quadros de insuficiência^{14,81-83}. Pacientes com neoplasias hepáticas primárias ou secundárias são frequentemente submetidos a quimioterapia pré e/ou pós-operatória, e muitas das drogas quimioterápicas favorecem o desenvolvimento de infiltração

gordurosa hepática e de esteato-hepatite^{14,81-83}. Assim, o diagnóstico e a quantificação de esteatose hepática nesses indivíduos são fundamentais para prevenir quadros mais graves^{14,81-83}.

4 MÉTODOS

4.1 População avaliada	41
4.2 Exames de tomografia computadorizada	43
4.3 Cirurgias, biópsias hepáticas e análise histopatológica	45
4.4 Análise estatística	46
4.4.1 Teste de correlação de Spearman	46
4.4.2 Teste t-Student	46
4.4.3 Curva de estatísticas operacionais (ROC)	47
4.4.4 Teste de análise de variância (ANOVA) e teste de Bonferroni	47
4.4.5 Modelo de regressão ordinal	48

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.1 População avaliada

Foi desenvolvido um estudo transversal prospectivo e retrospectivo envolvendo 64 pacientes provenientes do Ambulatório de Esteato-Hepatite Não-Alcoólica do Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP, do Hospital-Dia do HCFMUSP e do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP. Tais pacientes foram submetidos a exames de TC que incluíram imagens sem a administração intravenosa de meio de contraste e a procedimentos que permitiram a avaliação histopatológica da esteatose hepática em intervalo inferior a seis meses, de junho de 2007 a julho de 2009. Não foram selecionados indivíduos de grupo etário, sexo ou etnia específicos e não foram excluídos sujeitos por qualquer doença concomitante.

A população avaliada incluiu 24 pacientes do sexo masculino e 40 do sexo feminino, com idades variando de 27 a 77 anos, média de 53,7 anos, dos quais 59 foram submetidos a biópsias hepáticas e 5, a cirurgias.

Existem cerca de 350 pacientes inscritos no ambulatório de Esteato-Hepatite Não-Alcoólica do Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP e praticamente todos eles foram submetidos a biópsias hepáticas. Foram incluídos no estudo e avaliados retrospectivamente aqueles que, além das biópsias, realizaram TC num intervalo inferior a seis meses. Além disso, foram solicitadas tomografias computadorizadas para pacientes que compareciam às

consultas e cujas biópsias haviam sido procedidas no período acima mencionado, totalizando, assim, 34 indivíduos.

São realizadas de duas a quatro biópsias hepáticas três dias por semana no Hospital-Dia do HCFMUSP. Os pacientes são encaminhados de diversos serviços ambulatoriais, com diferentes indicações clínicas, sendo mais frequente a hipótese de hepatite. Foram incluídos neste estudo 25 pacientes desse serviço, que realizaram TC no mesmo dia das biópsias, ao fim do período de observação.

Além disso, foram incluídos pacientes do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP. Os profissionais desse serviço realizam de duas a três cirurgias por semana, e alguns dos pacientes submetem-se a exames de imagem, como TC. Cinco pacientes desse serviço preencheram os critérios de inclusão, tendo sido submetidos a procedimentos que permitiram a avaliação histopatológica de esteatose hepática e a TC com imagens obtidas sem a administração endovenosa de meio de contraste, em intervalos inferiores a seis meses.

O estudo foi esclarecido para todos os pacientes avaliados prospectivamente com a TC, que assinaram termo de consentimento informado.

4.2 Exames de tomografia computadorizada

Os exames de TC foram realizados em equipamentos Brilliance de 10, 16 e 40 canais (Philips, Best, Holanda) e Light Speed (GE, Waukesha, Wisconsin, EUA). As imagens obtidas foram analisadas em estações de trabalho específicas, tendo sido utilizado sistema de armazenamento, visualização e processamento de imagens iSite (Philips, Best, Holanda).

Todos os exames deste estudo incluíram uma fase sem a administração intravenosa de meio de contraste iodado com reconstrução de imagens axiais com 5 mm de espessura, para que pudessem ser feitas as medidas de atenuação do fígado, do baço, da veia porta e da artéria hepática. Tais medidas foram obtidas por delimitação de regiões de interesse de 5 cm²; 5 cm²; 0,4 cm² e 0,07 cm², respectivamente (Figura 6). Cinco regiões foram delimitadas no fígado, três no baço, três na veia porta e três na artéria hepática, e foram calculadas atenuações médias dessas estruturas. As regiões de interesse do fígado foram delimitadas em sítios que coincidissem com as áreas avaliadas histopatologicamente e excluíram estruturas vasculares macroscópicas, que podem elevar a atenuação da região englobada. As regiões esplênicas de interesse foram dispostas nos terços superior, médio e inferior. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo examinador, médico assistente do Instituto de Radiologia do HCFMUSP com título de especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem e dez anos de experiência, não conhecedor dos resultados dos estudos histopatológicos.

Figura 6 – Exemplo de como as regiões de interesse foram delimitadas sobre o fígado (A, B, C e D), baço (A, B e D), artéria hepática (C) e veia porta (D)

Calcularam-se três índices de atenuação hepática para cada paciente. O primeiro foi a razão da atenuação hepática média para a atenuação esplênica média ($I_{F/B}$), calculado como F/B , em que F é a atenuação hepática média e B , a atenuação esplênica média. O segundo índice foi dado pela diferença entre a atenuação hepática média e a atenuação esplênica média (I_{F-B}), calculado como $F-B$. O terceiro índice foi a atenuação do parênquima hepático, excluindo o componente relacionado ao suprimento sanguíneo (I_{PH}), calculado como $[F-0,3.(0,75P + 0,25A)]/0,7$, em que P é a atenuação portal média e A , a atenuação arterial média.

O terceiro índice foi originalmente calculado por Park et al.⁴⁸ com base no fato de que a atenuação hepática total representa a combinação da atenuação do parênquima com a do sangue no interior dos sinusoides. O fígado contém cerca de 12% do volume sanguíneo total do organismo, e 25% a 30% do seu volume corresponde a sangue, dos quais 75% são provenientes do sistema porta, e 25%, da artéria hepática⁴⁸. Assim, assumiu-se que $F = 0,7 \cdot I_{PH} + 0,3 \cdot \text{atenuação hepática sanguínea}$, e a atenuação hepática sanguínea corresponderia a $0,75P + 0,25A$ ⁴⁸.

4.3 Cirurgias, biópsias hepáticas e análise histopatológica

Os procedimentos cirúrgicos consistiram em uma ressecção de segmento lateral esquerdo acompanhada de ressecção de três nódulos nos segmentos IV, V e VII, lesões diagnosticadas como adenocarcinoma metastático de cólon; uma ressecção de nódulo no segmento V, diagnosticado como carcinoma hepatocelular; uma ressecção de lobo esquerdo por lesão traumática e duas ressecções de lobo direito por carcinoma hepatocelular. Todos os produtos das ressecções apresentavam margens com parênquima não comprometido suficiente para a quantificação adequada de eventual infiltração gordurosa.

As biópsias foram todas realizadas por cirurgião hepático com mais de dez anos de experiência e guiadas por US, tendo-se utilizado equipamento Sonix (Ultrasonix, Richmond, Canadá) e agulhas com pontas cortantes 14G x 160 mm (Medax, Carpi, Itália). Foram obtidos fragmentos do lobo hepático direito de todos os pacientes submetidos a biópsia.

As lâminas para análise histopatológica foram preparadas com hematoxilina-eosina e avaliadas por patologistas experientes, todos eles médicos assistentes do Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP. A esteatose hepática foi estratificada em graus 0, 1, 2 ou 3, que caracterizam ausência de infiltração gordurosa, infiltração gordurosa de até 33%, de 34% a 66% e superior a 66%, respectivamente. Tais porcentagens representam a quantidade de parênquima hepático infiltrado por vacúolos de gordura.

4.4 Análise estatística

4.4.1 Teste de correlação de Spearman

Para verificar uma associação entre o grau de esteatose hepática identificado por análise histopatológica e cada índice calculado, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Este coeficiente é recomendado quando se deseja avaliar a relação entre duas medidas e quando as observações são ordinais, no caso, o grau de esteatose. O valor da estatística r indica a força da relação entre o grau de esteatose e o respectivo índice e o sinal, o seu sentido. O p-valor, por sua vez, indica a sua significância.

4.4.2 Teste t-Student

As médias dos valores dos índices foram comparadas agrupando os pacientes sem esteatose e com esteatose grau 1, e os pacientes com esteatose graus 2 e 3. Os indivíduos foram agrupados dessa maneira, de forma

a separar aqueles com esteatose superior a 33%, que contraindica a doação e ressecções hepáticas mais extensas^{16-19,48,49}. Essa comparação foi feita pela aplicação do teste t-Student, adequado para amostras independentes, uma vez que não há relação entre os pacientes pertencentes a cada grupo.

4.4.3 Curva de estatísticas operacionais

A curva de estatísticas operacionais (ou curva ROC, do inglês *receiving operating characteristic*) foi empregada para a determinação e comparação do desempenho de cada índice no diagnóstico de esteatose hepática graus 2 e 3. Quanto maior a área calculada sob a curva do gráfico, melhor o desempenho do índice. Foram determinados, ainda, por esse método, valores de corte para cada índice que proporcionassem um balanço entre a sensibilidade e a especificidade do método no diagnóstico de infiltração gordurosa grau 2 ou 3.

4.4.4 Teste de análise de variância (ANOVA) e teste de Bonferroni

Os valores médios de cada índice para cada grau de esteatose hepática foram comparados de acordo com o teste de ANOVA, com o objetivo de investigar se havia diferença significativa entre eles. Não é possível, contudo, determinar, por esse método, se a diferença é significativa para todos os graus de esteatose ou se ela ocorre somente em determinados graus. Realizou-se, então, o teste de Bonferroni, por meio do qual os valores médios dos índices foram comparados pareando os graus de esteatose hepática. Foi possível

determinar, assim, em quais graus de infiltração gordurosa a diferença dos valores médios dos índices é significativa.

4.4.5 Modelo de regressão ordinal

O modelo de regressão ordinal foi utilizado para investigar a possibilidade de classificação do grau de esteatose com base nos índices. A partir desse modelo, determinaram-se intervalos que discriminassem os respectivos graus de esteatose por índice. A eficiência deste teste foi avaliada pelos acertos das predições para a amostra coletada.

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva	50
5.2 Teste de correlação de Spearman	54
5.3 Teste t-Student	55
5.4 Curva de estatísticas operacionais (ROC)	59
5.5 Teste de ANOVA e de Bonferroni	63
5.6 Modelo de regressão ordinal	64

5.1 Análise descritiva

Dos 64 indivíduos avaliados, 18 não apresentavam esteatose hepática, 16 apresentavam esteatose hepática grau 1, 19 apresentavam esteatose hepática grau 2 e 11 apresentavam esteatose hepática grau 3 na análise histopatológica (tabela 1).

Tabela 1 – Graus de esteatose determinados nas análises histopatológicas e índices de esteatose obtidos para cada paciente – HCFMUSP – 2008

Paciente	Biópsia	I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
AP	Grau 0	1,1	6	58
AMM	Grau 0	1	2,3	57,2
CLG	Grau 0	1	4,1	49
ELM	Grau 0	1,2	8,9	60,2
EMR	Grau 0	1,2	9,2	58,1
LG	Grau 0	1,2	9,8	64,2
LMS	Grau 0	1,1	5,2	59,7
LCCB	Grau 0	1,3	17,1	74,7
MRS	Grau 0	1	2,3	60,2
MAC	Grau 0	1,2	9,3	64,6
MOP	Grau 0	1,3	16,3	66
MRS	Grau 0	1	3	58
MSB	Grau 0	0,9	-1	52,7
RRJ	Grau 0	1	3,8	52,6
SHY	Grau 0	1,3	13	60,6
SSS	Grau 0	1,1	9,3	63,7
VPR	Grau 0	1,1	8,2	59,2
YPAL	Grau 0	1,1	7,6	55,2
BFS	Grau 1	1,1	5,5	53,5
DFS	Grau 1	0,9	-1,2	38,7
ECS	Grau 1	1	4	57,5
GB	Grau 1	1	4,1	52,4
GSS	Grau 1	0,7	-10,4	22,1
MO	Grau 1	1,2	14	74,5
MABA	Grau 1	1,2	10,1	56,5
MJO	Grau 1	1	3,6	52,7
MR	Grau 1	1	3,2	51,2
MM	Grau 1	1	3,8	55,8
NNG	Grau 1	1	2,8	53,7
OR	Grau 1	1,3	13,2	66,1
PROB	Grau 1	1	1,6	58,2
RA	Grau 1	1,1	5	57,4
RFS	Grau 1	1,2	9,2	60,8
SH	Grau 1	0,9	-1	60,8
ASCA	Grau 2	0,6	-17,3	25,8
AAJC	Grau 2	0,9	-1,7	34 (cont.)

Tabela 1 – Graus de esteatose determinados nas análises histopatológicas e índices de esteatose obtidos para cada paciente – HCFMUSP – 2008 (continuação)

Paciente	Biópsia	I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
BOD	Grau 2	0,5	-20,6	23,2
CF	Grau 2	0,9	-0,1	57,9
EFO	Grau 2	1,1	7	58,1
IMGAF	Grau 2	1	2,5	51,4
JBR	Grau 2	0,8	-5,6	31,2
JBS	Grau 2	0,8	-5,4	41
LBS	Grau 2	1,6	25,2	76
LS	Grau 2	1	-0,2	52,1
LEG	Grau 2	0,7	-12	36,7
MJAO	Grau 2	0,4	-22,8	10,5
MLOL	Grau 2	1,2	12,2	67
MOC	Grau 2	0,5	-22,7	23,9
RMFS	Grau 2	0,8	-6,7	35
RNR	Grau 2	0,9	-4,1	40,2
SSC	Grau 2	0,9	-4,6	49,1
TMB	Grau 2	0,6	-13,8	22,4
TJVPL	Grau 2	0,9	-1,4	41,5
AJS	Grau 3	0,6	-19	26,2
ALS	Grau 3	0,5	-21,8	15,4
CRW	Grau 3	0,7	-10,5	34,6
ECP	Grau 3	0,7	-9	20,1
EAO	Grau 3	0,8	-5,9	23,7
GC	Grau 3	0,1	-41,8	-9,5
IMG	Grau 3	0,1	-32,6	-6,4
IMC	Grau 3	0,8	-7	36,2
JMA	Grau 3	0,9	-3,4	46,4
MGS	Grau 3	0,9	-2,7	40,1
MAM	Grau 3	-0,1	-40	-21,5

Os índices I_{F/B} variaram de -0,10 a 1,60, com média de $0,92 \pm 0,30$; os índices I_{F-B} variaram de -41,80 a 25,20, com média de $-1,31 \pm 13,04$ e os índices I_{PH} variaram de -21,50 a 76,00, com média de $45,75 \pm 20,23$ (tabela 2).

Tabela 2 – Valores mínimos e máximos, médias e desvios padrões dos índices de esteatose hepática – HCFMUSP - 2008

	I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
Média	0,92	-1,31	45,75
Desvio Padrão	0,30	13,04	20,23
Mínimo	-0,10	-41,80	-21,50
Máximo	1,60	25,20	76,00
N	64	64	64

A tabela 3 apresenta os índices estratificados pelo grau de esteatose hepática identificado na análise histopatológica. Constatou-se uma correlação negativa dos índices em relação ao grau de esteatose, ou seja, há uma tendência decrescente dos primeiros com o aumento do segundo. Além disso, parece haver uma similaridade entre os índices calculados para os pacientes sem esteatose e com esteatose grau 1 e entre os índices calculados para os pacientes com esteatose graus 2 e 3. Esses aspectos estão também ilustrados nos gráficos 1, 2 e 3.

Tabela 3 - Valores mínimos e máximos, médias e desvios padrões dos índices de esteatose hepática estratificados pelo grau de esteatose hepática – HCFMUSP – 2008

		I_{F/B}	I_{F-B}	I_{PH}
Grau 0	Média	1,12	7,47	59,66
	Desvio Padrão	0,12	4,83	5,82
	Mínimo	0,90	-1,00	49,00
	Máximo	1,30	17,10	74,70
	N	18	18	18
Grau 1	Média	1,04	4,22	54,49
	Desvio Padrão	0,15	5,88	11,46
	Mínimo	0,70	-10,40	22,10
	Máximo	1,30	14,00	74,50
	N	16	16	16
Grau 2	Média	0,85	-4,85	40,89
	Desvio Padrão	0,28	12,10	16,82
	Mínimo	0,40	-22,80	10,50
	Máximo	1,60	25,20	76,00
	N	19	19	19
Grau 3	Média	0,55	-17,61	18,66
	Desvio Padrão	0,35	14,59	22,18
	Mínimo	-0,10	-41,80	-21,50
	Máximo	0,90	-2,70	46,40
	N	11	11	11

Gráfico 1 – Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices IF/B em relação ao grau de esteatose hepática

Gráfico 2 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices IF-B em relação ao grau de esteatose hepática

Gráfico 3 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{PH} em relação ao grau de esteatose hepática

5.2 Teste de correlação de Spearman

O teste com o coeficiente de correlação de Spearman evidenciou uma relação moderada significativa e negativa entre os três índices e o grau de esteatose, ou seja, o grau de esteatose relaciona-se inversamente com os índices, corroborando a tendência constatada na análise descritiva apresentada na tabela 3 (tabela 4). Os gráficos 1, 2 e 3 também auxiliam na interpretação desses resultados, demonstrando que os valores dos índices apresentam uma tendência de decaimento quando o grau de esteatose aumenta.

Tabela 4 – Coeficiente de correlação de Spearman evidenciando relação moderada significativa e negativa entre o grau de esteatose hepática e os índices calculados em cada paciente – HCFMUSP – 2009

	I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
r	-0,705	-0,716	-0,697
p-valor	<0,001	<0,001	<0,001
N	64	64	64

5.3 Teste t-Student

Uma análise preliminar quando os pacientes são separados em dois grupos - o primeiro incluindo aqueles com esteatose graus 0 e 1 e o segundo incluindo aqueles com esteatose hepática graus 2 e 3 - evidencia índices com valores menores neste último (gráficos 4, 5 e 6).

Gráfico 4 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices $I_{F/B}$ nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

Gráfico 5 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{F-B} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

Gráfico 6 - Gráfico de dispersão evidenciando a distribuição dos índices I_{PH} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

Esse aspecto foi confirmado com o teste t-Student, que evidenciou diferença significativa entre as médias dos índices dos dois grupos (p-valor inferior a 0,001), sendo aquelas do grupo de indivíduos com esteatose graus 2 e 3 inferiores às do grupo com esteatose graus 0 e 1 (tabela 5). Os perfis de médias representam os resultados desta análise nos gráficos 7, 8 e 9.

Tabela 5 – Teste de igualdade de médias dos índices para os pacientes separados em dois grupos, sem esteatose e com esteatose grau 1 e com esteatose graus 2 e 3 submetidos ao teste t para amostras independentes – HCFMUSP - 2009

Graus de Esteatose		I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
0 ou 1	Média	1,08	5,94	57,23
	Desvio	0,14	5,52	9,16
	Padrão			
	Mínimo	0,70	-10,40	22,10
	Máximo	1,30	17,10	74,70
	N	34	34	34
2 ou 3	Média	0,74	-9,53	32,74
	Desvio	0,34	14,26	21,54
	Padrão			
	Mínimo	-0,10	-41,80	-21,50
	Máximo	1,60	25,20	76,00
	N	30	30	30
p-valor - Teste t		<0,001	<0,001	<0,001

Gráfico 7 – Perfis de média do índice I_{F/B} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

Gráfico 8 – Perfis de média do índice I_{F-B} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

Gráfico 9 – Perfis de média do índice I_{PH} nos grupos de pacientes com esteatose graus 0 e 1 e com esteatose graus 2 e 3

5.4 Curva ROC

A área calculada sob a curva ROC para o diagnóstico de esteatose hepática grau 2 ou 3 foi de 0,878 para o $I_{F/B}$, de 0,892 para o I_{F-B} e de 0,869 para o I_{PH} (gráfico 10 e tabela 6). Este cálculo demonstra desempenho semelhante dos três índices, sendo o I_{F-B} pouco, mas não significativamente melhor.

Gráfico 10 – Curva ROC demonstrando o desempenho dos três índices na detecção de esteatose hepática graus 2 e 3

Tabela 6 – Cálculo das áreas de cada índice sob a curva ROC para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3 – HCFMUSP - 2009

Área sob a curva	
$I_{F/B}$	0,878
I_{F-B}	0,892
I_{PH}	0,869

Os valores de corte recomendados para cada índice que permitem o diagnóstico de esteatose hepática grau 2 ou 3 com um balanço entre a sensibilidade e a especificidade são de 1,0 para o $I_{F/B}$, com sensibilidade de 83% e especificidade de 88%; -1,3 para o I_{F-B} , com sensibilidade de 80% e especificidade de 97% e 50,2 para o I_{PH} , com sensibilidade de 80% e especificidade de 91%. Esses valores, bem como os demais e suas respectivas sensibilidades e especificidades, estão demonstrados na tabela 7.

Tabela 7 – Valores de cada índice com as respectivas sensibilidades e especificidades para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3. Os valores de especificidade são subtraídos de 1, e os valores de corte recomendados estão realçados em amarelo – HCFMUSP – 2009

	Valor de Corte	Especificidade	Sensibilidade
$I_{F/B}$	-1,1	0,00	0,00
	0,0	0,00	0,03
	0,3	0,00	0,10
	0,5	0,00	0,13
	0,6	0,00	0,23
	0,7	0,00	0,33
	0,8	0,03	0,43
	0,9	0,03	0,60
	1,0	0,12	0,83
	1,1	0,47	0,90
	1,2	0,68	0,93
	1,3	0,88	0,97
	1,5	1,00	0,97
	2,6	1,00	1,00
I_{F-B}	-42,8	0,00	0,00
	-40,9	0,00	0,03
	-36,3	0,00	0,07
	-27,7	0,00	0,10
	-22,8	0,00	0,13
	-22,3	0,00	0,17
	-21,2	0,00	0,20
	-19,8	0,00	0,23
	-18,2	0,00	0,27
	-15,6	0,00	0,30
	-12,9	0,00	0,33
	-11,3	0,00	0,37
	-10,5	0,00	0,40
	-9,7	0,03	0,40
	-8,0	0,03	0,43
	-6,9	0,03	0,47
	-6,3	0,03	0,50 (cont.)

Tabela 7 – Valores de cada índice com as respectivas sensibilidades e especificidades para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3. Os valores de especificidade são subtraídos de 1, e os valores de corte recomendados estão realçados em amarelo – HCFMUSP – 2009 (continuação)

	Valor de Corte	Especificidade	Sensibilidade
	-5,8	0,03	0,53
	-5,5	0,03	0,57
	-5,0	0,03	0,60
	-4,4	0,03	0,63
	-3,8	0,03	0,67
	-3,1	0,03	0,70
	-2,2	0,03	0,73
	-1,6	0,03	0,77
	-1,3	0,03	0,80
	-1,1	0,06	0,80
	-0,6	0,12	0,80
	-0,2	0,12	0,83
	0,8	0,12	0,87
	2,0	0,15	0,87
	2,4	0,21	0,87
	2,7	0,21	0,90
	2,9	0,24	0,90
	3,1	0,26	0,90
	3,4	0,29	0,90
	3,7	0,32	0,90
	3,9	0,38	0,90
	4,1	0,41	0,90
	4,6	0,47	0,90
	5,1	0,50	0,90
	5,4	0,53	0,90
	5,8	0,56	0,90
	6,5	0,59	0,90
	7,3	0,59	0,93
	7,9	0,62	0,93
	8,6	0,65	0,93
	9,1	0,68	0,93
	9,3	0,74	0,93
	9,6	0,79	0,93
	10,0	0,82	0,93
	11,2	0,85	0,93
	12,6	0,85	0,97
	13,1	0,88	0,97
	13,6	0,91	0,97
	15,2	0,94	0,97
	16,7	0,97	0,97
	21,2	1,00	0,97
	26,2	1,00	1,00
I _{PH}	-22,5	0,00	0,00
	-15,5	0,00	0,03
	-8,0	0,00	0,07
	2,1	0,00	0,10
	13,0	0,00	0,13 (cont.)

Tabela 7 – Valores de cada índice com as respectivas sensibilidades e especificidades para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3. Os valores de especificidade são subtraídos de 1, e os valores de corte recomendados estão realçados em amarelo – HCFMUSP – 2009 (continuação)

Valor de Corte	Especificidade	Sensibilidade
17,8	0,00	0,17
21,1	0,00	0,20
22,3	0,03	0,20
22,8	0,03	0,23
23,5	0,03	0,27
23,8	0,03	0,30
24,9	0,03	0,33
26,0	0,03	0,37
28,7	0,03	0,40
32,6	0,03	0,43
34,3	0,03	0,47
34,8	0,03	0,50
35,6	0,03	0,53
36,5	0,03	0,57
37,7	0,03	0,60
39,4	0,06	0,60
40,2	0,06	0,63
40,6	0,06	0,67
41,3	0,06	0,70
44,0	0,06	0,73
47,7	0,06	0,77
49,1	0,09	0,77
50,2	0,09	0,80
51,3	0,12	0,80
51,8	0,12	0,83
52,3	0,12	0,87
52,5	0,15	0,87
52,7	0,18	0,87
53,1	0,24	0,87
53,6	0,26	0,87
54,5	0,29	0,87
55,5	0,32	0,87
56,2	0,35	0,87
56,9	0,38	0,87
57,3	0,41	0,87
57,5	0,44	0,87
57,7	0,47	0,87
58,0	0,47	0,90
58,1	0,53	0,90
58,2	0,56	0,93
58,7	0,59	0,93
59,5	0,62	0,93
60,0	0,65	0,93
60,4	0,71	0,93
60,7	0,74	0,93
62,3	0,79	0,93
64,0	0,82	0,93
64,4	0,85	0,93 (cont.)

Tabela 7 – Valores de cada índice com as respectivas sensibilidades e especificidades para a detecção de esteatose hepática graus 2 e 3. Os valores de especificidade são subtraídos de 1, e os valores de corte recomendados estão realçados em amarelo – HCFMUSP – 2009 (continuação)

Valor de Corte	Especificidade	Sensibilidade
65,3	0,88	0,93
66,1	0,91	0,93
66,6	0,94	0,93
70,8	0,94	0,97
74,6	0,97	0,97
75,4	1,00	0,97
77,0	1,00	1,00

5.5 Teste de ANOVA e de Bonferroni

O teste de ANOVA demonstrou diferença significativa entre os valores médios de cada índice para diferentes graus de esteatose, com p-valores inferiores a 0,001 (tabela 8).

Tabela 8 – Teste de ANOVA demonstrando diferença significativa entre os valores médios de cada índice para os diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP- 2009

Índice	I _{F/B}	I _{F-B}	I _{PH}
p-valor	<0,001	<0,001	<0,001

O teste de Bonferroni, por sua vez, não evidenciou diferença significativa entre os valores médios dos três índices para os pacientes sem esteatose hepática e com esteatose hepática grau 1 e para os pacientes com esteatose hepática graus 1 e 2. Os demais valores médios dos índices apresentaram diferença significativa de acordo com este teste, com p-valores inferiores a 0,01 (tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9 - Comparação dos índices médios de $I_{F/B}$ dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009

Grau 1	Grau 2	Diferença Média	p-valor
0	1	0,079	1,000
	2	0,269	0,005
	3	0,571	<0,001
1	2	0,190	0,111
	3	0,492	<0,001
2	3	0,302	0,006

Tabela 10 - Comparação dos índices médios de I_{F-B} dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009

Grau 1	Grau 2	Diferença Média	p-valor
0	1	3,248	1,000
	2	12,314	0,002
	3	25,076	<0,001
1	2	9,066	0,048
	3	21,828	<0,001
2	3	12,762	0,006

Tabela 11 - Comparação dos índices médios de I_{PH} dos grupos de diferentes graus de esteatose pelo teste de Bonferroni – HCFMUSP – 2009

Grau 1	Grau2	Diferença Média	p-valor
0	1	5,167	1,000
	2	18,766	0,001
	3	40,997	<0,001
1	2	13,599	0,045
	3	35,830	<0,001
2	3	22,231	0,001

5.6 Modelo de regressão ordinal

O modelo de regressão ordinal para cada índice está exposto nas tabelas 12, 13 e 14. Este modelo permitiu a determinação dos intervalos de valores de cada índice que discriminassem cada grau de esteatose, conforme demonstrado nas tabelas 15, 16 e 17.

Tabela 12 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com $I_{F/B}$ – HCFMUSP – 2009

	Coeficiente	Desvio Padrão	p-valor
$I_{F/B}$	-6,08	1,25	<0,001
Grau 0	-7,06	1,32	<0,001
Grau 1	-5,55	1,23	<0,001
Grau 2	-3,25	1,07	0,002

Tabela 13 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com I_{F-B} – HCFMUSP – 2009

	Coeficiente	Desvio Padrão	p-valor
I_{F-B}	-0,15	0,03	<0,001
Grau 0	-1,33	0,33	<0,001
Grau 1	0,21	0,30	0,490
Grau 2	2,61	0,50	<0,001

Tabela 14 - Modelo de regressão ordinal para os graus de esteatose com I_{PH} – HCFMUSP – 2009

	Coeficiente	Desvio Padrão	p-valor
I_{PH}	-0,10	0,02	<0,001
Grau 0	-6,32	1,13	<0,001
Grau 1	-4,74	1,03	<0,001
Grau 2	-2,19	0,82	0,007

Tabela 15 - Classificação do grau de esteatose por $I_{F/B}$ pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009

	Intervalo	
Grau 0	1,07	1,60
Grau 1	0,98	1,07
Grau 2	0,58	0,98
Grau 3	-0,10	0,58

Tabela 16 - Classificação do grau de esteatose por I_{F-B} pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009

	Intervalo	
Grau 0	5,30	25,20
Grau 1	1,10	5,30
Grau 2	-16,60	1,10
Grau 3	-41,80	-16,60

Tabela 17 - Classificação do grau de esteatose por I_{PH} pelo modelo de regressão ordinal – HCFMUSP – 2009

	Intervalo	
Grau 0	58,5	76,0
Grau 1	-4,5	58,5
Grau 2	-16,5	-4,5
Grau 3	-21,5	-16,5

A eficiência dos índices foi avaliada pelos acertos das predições da amostra coletada, conforme exposto nas tabelas 18, 19 e 20. As proporções de acerto não foram elevadas para nenhum índice, variando de 36% a 67% para o $I_{F/B}$, de 45% a 61% para o I_{F-B} e de 44% a 78% para o I_{PH} . As maiores foram aquelas relacionadas às predições da ausência de esteatose hepática, seguidas das predições de esteatose hepática grau 2.

Tabela 18 – Desempenho do $I_{F/B}$ no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009

$I_{F/B}$	Predito					
Grau de esteatose	0	1	2	3	Total	Proporção de acerto
0	12	5	1	0	18	0,67
1	6	7	3	0	16	0,44
2	3	2	11	3	19	0,58
3	0	0	7	4	11	0,36
Total	21	14	22	7	64	0,53

Tabela 19 – Desempenho do I_{F-B} no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009

I_{F-B}	Predito					
Grau de esteatose	0	1	2	3	Total	Proporção de acerto
0	11	6	1	0	18	0,61
1	5	8	3	0	16	0,50
2	3	1	11	4	19	0,58
3	0	0	6	5	11	0,45
Total	19	15	21	9	64	0,55

Tabela 20 – Desempenho do I_{PH} no diagnóstico dos diferentes graus de esteatose hepática – HCFMUSP – 2009

I _{PH}		Predito				Proporção de acerto
Grau de esteatose	0	1	2	3	Total	
0	14	3	1	0	18	0,78
1	7	7	1	1	16	0,44
2	4	2	11	2	19	0,58
3	0	0	6	5	11	0,45
Total	25	12	19	8	64	0,58

6 DISCUSSÃO

Desde o final da década de 1970, está bem estabelecido que a TC possibilita o diagnóstico da esteatose hepática com excelente acurácia^{6,12,17,20,52,84}. Entretanto, até recentemente, não houve esforços na tentativa de avaliar o potencial do método na quantificação da infiltração gordurosa, o que seria útil, sobretudo, para o acompanhamento de pacientes com esteatose alcoólica e não alcoólica e para a avaliação pré-operatória de doadores hepáticos e de pacientes indicados para realização de hepatectomias parciais^{11,16-19,48,49}. Os principais estudos que procuraram avaliar o desempenho da TC na quantificação da esteatose hepática foram os de Limamond et al.¹⁷, de Park et al.⁴⁸ e de Lee et al.⁴⁹, já descritos anteriormente.

A amostra do presente estudo, que incluiu 64 pacientes, foi maior do que as de Limamond et al.¹⁷ e de Lee et al.⁴⁹, que avaliaram 48 e 42 indivíduos, respectivamente. Embora o estudo de Park et al.⁴⁸ tenha envolvido 154 indivíduos, sua amostra foi mais heterogênea, tendo sido observado um número consideravelmente maior de sujeitos sem esteatose hepática do que com esteatose acentuada. No presente trabalho, foram avaliados 18 pacientes sem esteatose hepática, 16 com esteatose hepática grau 1, 19 com esteatose hepática grau 2 e 11 com esteatose hepática grau 3. Esta amostra mais equilibrada permite análises comparativas mais precisas entre os grupos.

A quantificação da esteatose hepática pela análise histopatológica dos estudos de Limamond et al.¹⁷, de Park et al.⁴⁸ e de Lee et al.⁴⁹ foi feita em porcentagens. No presente trabalho, esta quantificação foi dada em graus, como é feito rotineiramente no Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP. A diferença aqui observada, entretanto, não comprometeu a comparação dos resultados, uma vez que os três estudos previamente mencionados procuraram

avaliar o desempenho da TC na quantificação de esteatose hepática de 30% ou superior e, como neste trabalho, intervalos de valores dos índices por eles calculados refletiram intervalos de porcentagem de infiltração gordurosa.

O teste com o coeficiente de correlação de Spearman evidenciou, no presente estudo, uma relação significativa moderada e negativa entre os três índices e o grau de esteatose, com valores de r de -0,705 para o $I_{F/B}$, de -0,716 para o I_{F-B} e de -0,697 para o I_{PH} . Esse resultado foi muito semelhante ao obtido pelos três grupos acima mencionados, embora a correlação tenha sido pouco mais fraca que nos estudos de Park et al.⁴⁸ e de Limamond et al.¹⁷. Park et al.⁴⁸, que também avaliaram os três índices, obtiveram valores de r de 0,777 para o índice $CT_{L/S}$, calculado da mesma forma que o $I_{F/B}$; de 0,811 para o CT_{L-S} , calculado como o I_{F-B} , e de 0,812 para o CT_{LP} , calculado como o I_{PH} . Limamond et al.¹⁷, que avaliaram apenas o IAH, calculado como o I_{F-B} , obtiveram valor de r de 0,92. Lee et al.⁴⁹, que também avaliaram somente o índice CT_{L-S} , verificaram correlação mais fraca, com valor de r de 0,564.

O teste t-Student evidenciou diferença significativa entre as médias dos índices dos pacientes separados em dois grupos: o primeiro, compreendendo aqueles sem esteatose hepática e com esteatose hepática grau 1, e o segundo, compreendendo aqueles com esteatose hepática graus 2 e 3. Conforme previamente mencionado, os indivíduos foram agrupados assim, de forma a separar aqueles com esteatose de 33% ou superior, que contraindica a doação e ressecções hepáticas mais extensas^{16-19,48,49}. As médias dos índices do segundo grupo foram mais baixas que as do primeiro. Dessa forma, foram calculadas as áreas sob a curva ROC para a avaliação do desempenho de cada índice no diagnóstico de esteatose hepática graus 2 e 3. Essas áreas

foram de 0,878 para o $I_{F/B}$, de 0,892 para o I_{F-B} e de 0,869 para o I_{PH} , o que demonstra desempenho bom e semelhante dos três índices, sendo o I_{F-B} pouco, mas não significativamente melhor. Os resultados da mesma análise do estudo de Park et al.⁴⁸ foram semelhantes, com valores de 0,991 (95%, com intervalo de confiança de 0,960 a 0,999) para o $CT_{L/S}$ e para o CT_{L-S} e de 0,995 (95%, com intervalo de confiança de 0,966 a 0,999) para o CT_{LP} . Lee et al.⁴⁹ obtiveram área de 0,962 (95%, com intervalo de confiança de 0,893 a 0,983).

Os valores de corte recomendados para cada índice que permitem o diagnóstico de esteatose hepática grau 2 ou 3 com um balanço entre a sensibilidade e a especificidade, também obtidos pela análise da curva ROC, são de 1,0 para o $I_{F/B}$, com sensibilidade de 83% e especificidade de 88%; -1,3 para o I_{F-B} , com sensibilidade de 80% e especificidade de 97% e 50,2 para o I_{PH} , com sensibilidade de 80% e especificidade de 91%. Os valores obtidos por Park et al.⁴⁷ foram de 0,9 para o $CT_{L/S}$, -7 para o CT_{L-S} e 58 para o CT_{LP} , com sensibilidades e especificidades semelhantes, pouco mais elevadas, de 91% e 97%, 91% e 99% e de 100% e 95%, respectivamente.

Entretanto, os estudos de Limamond et al.¹⁷, de Park et al.⁴⁸ e de Lee et al.⁴⁹ avaliaram o desempenho da TC apenas para a quantificação de esteatose hepática de 30% ou superior, uma vez que a população avaliada era de doadores hepáticos, e indivíduos com esse grau de infiltração gordurosa não podem ser submetidos ao procedimento^{16-19,48,49}. O presente estudo, por sua vez, buscou avaliar o desempenho da TC para quantificar qualquer grau de esteatose hepática, contemplando não só doadores hepáticos, mas também indivíduos com outras doenças cujo sucesso ou insucesso do tratamento é determinado dessa forma.

Com esse objetivo, foram utilizados os testes de ANOVA e Bonferroni, por meio dos quais se procurou avaliar a significância da diferença entre os valores médios de cada índice para os diferentes graus de esteatose. A aplicação desses testes não evidenciou diferença significativa entre os valores médios dos três índices para os pacientes sem esteatose hepática e com esteatose hepática grau 1 e para os pacientes com esteatose hepática graus 1 e 2. Os demais valores médios dos índices apresentaram diferença significativa.

Além disso, embora tenha sido possível a determinação de intervalos de valores de cada índice que discriminassem os diferentes graus de esteatose pelo modelo de regressão ordinal, sua porcentagem de acertos foi relativamente baixa. Diante de tais resultados, a TC não foi considerada um método adequado para a discriminação do grau de esteatose.

Apesar disso, além de possibilitar o diagnóstico, a TC foi considerada um método capaz de determinar com sensibilidade e especificidade adequadas se a esteatose hepática é superior ou inferior a 33%. Para essa quantificação, recomenda-se a utilização do índice I_{F-B} , cujo cálculo é mais simples e cuja sensibilidade e especificidade, embora não de modo significativo, são pouco melhores que as dos índices $I_{F/B}$ e I_{PH} . O valor de corte recomendado é de -1,3, que proporciona sensibilidade de 80% e especificidade de 97%. Conforme previamente mencionado, esse aspecto é especialmente útil para a avaliação de candidatos à doação hepática e de pacientes indicados à realização de hepatectomias mais extensas. Assim, a TC poderia ser empregada para contraindicar os procedimentos em pacientes com infiltração gordurosa hepática graus 2 ou 3, evitando que fossem submetidos à biópsia. Para tanto, é

conveniente que o valor de corte do índice seja ajustado de forma a obter uma especificidade mais elevada, a fim de que haja um número menor de resultados falsos positivos e, conseqüentemente, para que o menor número possível de pacientes seja descartado. A biópsia seria, no entanto, recomendada nos demais casos, uma vez que esses indivíduos ainda poderiam apresentar outras alterações hepáticas não detectáveis em exames clínicos, laboratoriais e de imagem, que inviabilizariam as cirurgias^{17,48,49,85,86}. Dentre essas alterações, merece destaque a hemocromatose, que pode mascarar quadros de esteatose hepática grau 2 ou 3 à TC^{17,48,49,85,86}.

Por outro lado, de acordo com os resultados deste estudo, a TC não pode ser considerada método adequado para o acompanhamento de pacientes com esteatose hepática, submetidos a tratamento ou não, uma vez que seu desempenho na discriminação do grau de infiltração gordurosa não é bom. Para esses indivíduos, a espectroscopia por RM, quando disponível, ou a biópsia hepática seriam métodos mais apropriados. Deve-se salientar, contudo, que a amostra pode ter sido uma limitação deste trabalho; um número maior de pacientes poderia elevar a porcentagem de acertos dos índices no modelo de regressão ordinal.

Outra limitação do presente estudo foi ter desconsiderado, na seleção da amostra, alterações que acometem difusamente o parênquima hepático e que podem elevar o valor da sua atenuação. Tais alterações, como a hemocromatose e o uso de amiodarona, embora raras, podem mascarar ou atenuar quadros de esteatose hepática, quando avaliados por TC^{6,12,13,20}. Duas pacientes apresentavam quadro de hemocromatose na análise histopatológica; em uma delas, foi observada esteatose hepática grau 1 e, na outra, esteatose

hepática grau 2. A paciente com esteatose hepática grau 1 não seria corretamente diagnosticada por nenhum índice, e a paciente com esteatose hepática grau 2 seria corretamente diagnosticada pelos índices $I_{F/B}$ e I_{F-B} . Entretanto, esses dois casos não foram, isoladamente, o fator determinante para o comprometimento do desempenho dos índices na determinação do grau de esteatose hepática. Além disso, este estudo pretendeu investigar a aplicabilidade clínica dos índices para a quantificação da esteatose hepática, e pacientes com sobrecarga férrica seriam, eventualmente, avaliados na prática diária.

Uma terceira limitação deste estudo foi a utilização da biópsia hepática como referência para a quantificação da esteatose. A distribuição da infiltração gordurosa pode ser heterogênea, e este procedimento fornece apenas uma pequena fração de parênquima hepático para análise histopatológica, o que o torna suscetível a erros de amostragem⁸⁷. Entretanto, a biópsia hepática é atualmente considerada o método mais adequado para a quantificação da infiltração gordurosa do parênquima e, para que a comparação entre esta e os exames de TC fosse mais precisa, procurou-se fazer coincidir os locais onde foram delimitadas as regiões de interesse com os sítios de onde foram retiradas as amostras^{8-10,12,17,48,49,88}. Além disso, os procedimentos foram todos guiados por US, o que também minimizou esses erros de amostragem.

7 CONCLUSÃO

Ao final do presente estudo, concluímos que:

- A) A TC é um método confiável para a quantificação de esteatose hepática de até 33% ou acima desse valor.
- B) A TC não permite a discriminação de cada grau de esteatose hepática individualmente.

8 ANEXOS

Anexo A – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.11.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **928/05**, intitulado: "O valor da ressonância magnética na quantificação de esteatose hepática em doadores hepáticos que serão vivos e em pacientes que serão submetidos a hepatectomia parcial" apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Thiago Dieb Ristum Vieira**

CAPPesq, 09 de Novembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
mis

Ao

Departamento de Radiologia Radioterapia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/12/2009, tomou conhecimento da alteração de título do Protocolo de Pesquisa nº **0928/05** "**O valor da ressonância magnética na quantificação de esteatose hepática em doadores que serão vivos e em pacientes que serão submetidos a hepatectomia parcial.**" para "**O desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática**", bem como tomou ciência do relatório de andamento.

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

Pesquisador Executante : Thiago Dieb Ristum Vieira

CAPPesq, 23 de dezembro de 2009.

Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel
Coordenador da Área de Radiologia
FMUSP

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar - CEP 05430-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
tms

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado no presente estudo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO:.....

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: O desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática.

PESQUISADOR : Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

CARGO/FUNÇÃO: Professor titular e diretor do Instituto de Radiologia do HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 28697

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia (InRad)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: Pesquisa sem risco

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 25 (vinte e cinco) meses

**REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU
REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNADO:**

- 1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa.....”; ou “o objetivo deste estudo é.....”;
- 2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;
- 3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;
- 4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;
- 5 – Benefícios para o participante (Por exemplo: Não há benefício direto para o participante... Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que..... Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício...;
- 6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

A presença de gordura no fígado é chamada esteatose hepática e pode estar associada a outras doenças como a cirrose e o câncer. A quantificação da esteatose hepática é importante para que um tratamento adequado seja instituído e para o acompanhamento do sucesso ou não desse tratamento. Além disso, a quantificação é importante para pacientes que vão ser submetidos a cirurgias para retirada de parte do fígado para doação ou por qualquer doença, uma vez que o risco do fígado transplantado e/ou do fígado remanescente não funcionar adequadamente em casos de esteatose acima de 30% é grande. A quantificação da esteatose hepática só é feita, atualmente, através da biópsia, procedimento no qual é colocada uma agulha no fígado e retirados pequenos fragmentos para análise.

Neste estudo, tentamos verificar se é possível realizar a quantificação da esteatose hepática pela tomografia computadorizada, um exame de alta tecnologia que utiliza raios X para a formação de imagens. Muitos pacientes que são submetidos à biópsia do fígado para quantificar a esteatose realizam, rotineiramente, esse exame. Os resultados dos exames de tomografia computadorizada serão comparados com os das biópsias e das análises dos produtos de ressecção cirúrgica. Se esses resultados forem concordantes, a biópsia do fígado não será necessária futuramente, tornando mais rápida, mais confortável e menos arriscada a avaliação dos pacientes com esteatose hepática.

Para que esse estudo seja realizado, é necessária a autorização do paciente ou do seu responsável legal para que os médicos pesquisadores possam realizar os exames de tomografia computadorizada e utilizar as imagens para processamento em um computador específico. Não será necessário nenhum outro procedimento, como punção venosa ou injeção de contraste.

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS

Os exames de tomografia computadorizada do fígado não têm riscos, uma vez que a dose de radiação utilizada é muito baixa. Mesmo assim, todas as dúvidas das pessoas serão esclarecidas a qualquer hora. Para esclarecer qualquer dúvida, as pessoas podem entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pelo projeto.

Todos os benefícios desta pesquisa serão informados ao paciente antes de cada exame. É importante ressaltar que a tomografia computadorizada do fígado seria solicitada a muitos dos pacientes envolvidos, independentemente de participarem do projeto.

Os resultados dos exames serão entregues apenas às pessoas envolvidas na pesquisa ou a seus responsáveis legais. Todo o processo terá sigilo absoluto.

A pessoa que participa da pesquisa pode suspender sua participação quando quiser, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento. Se ela desejar sair do estudo, não haverá nenhum prejuízo à assistência prestada.

Se alguma pessoa apresentar qualquer problema durante a realização do exame, receberá prontamente assistência da equipe do Hospital das Clínicas da FMUSP.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Thiago Dieb Ristum Vieira, que pode ser encontrado à Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. Telefone(s): 3069-7065 ou 9655-2465. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "O desempenho da tomografia computadorizada na quantificação da esteatose hepática".

Eu discuti com o Dr. Thiago Dieb Ristum Vieira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isselbacher KJ, Podolski DK. Doenças infiltrativas e metabólicas do fígado. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci AS, Kasper DL, editores. *Harrison Medicina Interna*. 13ª ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana; 1995: v.2, p.1570-1.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Fígado e vias biliares. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1991: 776-8.
3. Baron RL, Gore RM. Diffuse liver disease. In: Gore RM, Levine MS. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 2ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000: v.2 p. 1590-638.
4. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
5. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 201;63(11):2185-96.
6. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3476-83.
7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
8. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:320-7.

9. Duvnjak M, Lerotić I, Baršić N, Tomašić V, Jukić LV, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(34):4539-50.
10. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.
11. Mailliard ME, Sorrell MF. Alcoholic liver disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Localzo J (editores). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17^a ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008: v.2 p. 1969-71.
12. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:1682-98.
13. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):212-20.
14. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone AR, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1253-80.
15. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine needle biopsy:review. *Radiology*. 1991;178(1):253-8.
16. Cho JY, Suh KS, Kwon CH, Yi NJ, Cho SY, Jang JJ, Kim SH, Lee KU. The hepatic regeneration power of mild steatotic graft is not impaired in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:210-7.
17. Limamond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttil RW, Saab S, Lu DSK. Macrovesicular hepatic steatosis in living related

- liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*. 2004;230:276-80.
18. Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K, Finn JP, Rao SM, Koffron AJ, Abecassis M, Blei AT. Dual-echo, chemical shift gradient-echo magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: implications for living liver donation. *Liver Transpl*. 2003;9(8):851-6.
19. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*. 2005;42:5-13.
20. Remer EM, Gore RM. Liver: Normal anatomy and examination Techniques. In: Gore RM, Levine MS. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 2ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000: v.2 p. 1416-41.
21. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-76.
22. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Lesão e adaptação celulares. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1991: 776-8.
23. Bacon BR. Genetic, metabolic, and infiltrative diseases affecting the liver. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Localzo J (editores). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008: v.2 p. 1980-3.
24. Ludwig J, Viggiano TR, McGil DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1980;55(7):434-8.

25. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(5):141-50
26. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: Co-Factor In Other Liver Diseases. *Hepatology*. 2005;42(1):5-13.
27. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histopathological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
28. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
29. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, Contos MJ, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Sanyal AJ. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology*. 2007;46 (4):1091-100.
30. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Nonalcoholic Steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*. 1996;41(1):172-9.
31. Kodaira SK. Física. In: Cerri GG, Oliveira IRS. *Ultra-Sonografia Abdominal*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002:1-30.
32. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, Torella R, Persico M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound

- B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38(7):45-9.
33. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasound findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2708-15.
34. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004;14(5):635-7.
35. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(5):1011-5.
36. Joseph AE, Dewbury KC, McGuire PG. Ultrasound in the detection of chronic liver disease ("the bright liver"). *Br J Radiol.* 1979;52(615):184-8.
37. Quinn SF, Gosink BB. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;45(4):753-5.
38. Matsuoka M. Contribuição da ultra-sonografia para o diagnóstico das alterações histopatológicas presentes na hepatite C crônica, com ênfase na esteatose hepática [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
39. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991;43(1):26-31.

40. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6512):13-5.
41. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, Stevens WR. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(7):619-25.
42. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantitation: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):542-7.
43. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, Gilat T, Weiss J, Walach E, Amazeen P, Irving C. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol*. 2000;35(5):319-24.
44. Hoff FL. Computed tomography of the abdomen and pelvis. In: Gore RM, Levine MS. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 2ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000: v.2 p. 1168-79.
45. Yousefzadeh DK, Lupetin AR, Jackson JH. The radiographic signs of fatty liver. *Radiology*. 1979;131:351-5.
46. Kawata R, Sakata K, Kunieda T, Saji S, Doi H, Nozawa Y. Quantitative evaluation of fatty liver by computed tomography in rabbits. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142(4):741-6.
47. Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr*. 1981;5(1):33-5.

48. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12.
49. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, Lee KH, Yu ES, Hwang S, Lee SG. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007;244(2):479-485.
50. Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative Assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(5):699-705.
51. Birnbaum BA, Hidman N, Lee J, Babb JS. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra- and interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom. *Radiology* 2007;242(1):109-19.
52. Raptopoulos V, Karellas A, Bernstein J, Reale FR, Constantinou C, Zawacki JK. Value of dual energy CT in differentiating focal fatty infiltration of the liver from low density masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(4):721-5.
53. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D, Pillegand B. Dual energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol*. 1998;28(5):785-94.

54. Wang B, Gao Z, Zou Q, Li L. Quantitative diagnosis of fatty liver with dual energy CT: an experimental study in rabbits. *Acta Radiol.* 2003;44(1):92-7.
55. Mitchell DG, Cohen MS. What is magnetic resonance imaging? In: Mitchell DG, Cohen MS. *MRI Principles*. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004: p. 1-7.
56. Mitchell DG, Cohen MS. From protons to images. In: Mitchell DG, Cohen MS. *MRI Principles*. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004: p. 9-20.
57. Mitchell DG, Cohen MS. T1-weighted pulse sequences. In: Mitchell DG, Cohen MS. *MRI Principles*. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004: p. 237-47.
58. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984;153(1):189-94.
59. Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(11):1143-7.
60. Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC, Noworolski SM, Chu PW, Ferrell L, Tien PC, Bass NM, Merriman RB. Liver steatosis: investigation of opposed phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers. *Radiology*. 2008;249(1):160-6.
61. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin echo techniques - initial experience. *Radiology*. 2005;237(2):507-11.

62. Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *RadioGraphics* 2009;29(1):231-60.
63. Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, Crocè LS, Grigolato P, Paoletti S, de Bernard B. Próton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5(3):281-5.
64. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE, Galloway GJ. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(4):937-45.
65. Cho SG, Kim MY, Kim HJ, Kim YS, Choi W, Shin SH, Hong KC, Kim YB, Lee JH, Suh CH. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopatologic findings. *Radiology*. 2001;221(3):740-6.
66. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(2):E462-8.
67. Charboneau JW, Reading CC, Welch TJ. CT and sonographically guided needle biopsy: current techniques and new innovations. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(1):1-10.

68. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, Nawfel RD, Zou KH, Judy PF. CT fluoroscopy-guided abdominal interventions: techniques, results, and radiation exposure. *Radiology*. 1999;212(3):673-81.
69. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, Rybicki L, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol*. 1998;11(6):560-5.
70. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.
71. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol*. 20007;20(suppl 1):S40-8.
72. Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholica fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49(5):450-65.
73. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42(1):132-8.
74. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4):865-73.
75. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg*. 2006;16(10):1278-86.

76. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):368-73.
77. Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005;13(7):1180-6.
78. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54(1):122-7.
79. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12(7):F51-8.
80. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):787-96.
81. Vetelainen R, van Vliet A, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg*. 2007;245(1):20-30.
82. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg*. 2007;245(6):923-30.
83. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in

- patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(11):2008-11.
84. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980; 137(3):727-9.
85. Chen YS, Cheng YF, De Villa VH, Wang CC, Lin CC, Huang TL, Jawan B, Chen CL. Evaluation of living liver donors. *Transplantation*. 2003;75(suppl 3):S16-9.
86. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(12):1114-22.
87. Wai CT, Tan LH, Kaur M, Da Costa M, Quak SH, Tan KC. Pitfalls in interpreting liver biopsy results: the story of the blind men and the elephant. *Liver Transpl*. 2002;8(12):1200-1.
88. Imber CJ, St Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current Practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl*. 2002;8(6):545-9.