

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ELOÁ DE CASTRO NOGUEROL

Quantificação da esteatose hepática: avaliação de diferentes estratégias de medidas pela ressonância magnética nos casos de esteatose com distribuição homogênea e heterogênea.

RIBEIRÃO PRETO-SP

2014

ELOÁ DE CASTRO NOGUEROL

Quantificação da esteatose hepática: avaliação de diferentes estratégias de medidas pela ressonância magnética nos casos de esteatose com distribuição homogênea e heterogênea.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para obtenção do título no Mestrado Profissionalizante.

Área: Diagnóstico por Imagem.
Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior.

Ribeirão Preto – SP

2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA À FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Noguerol, Eloá de Castro

Quantificação da esteatose hepática: avaliação de diferentes estratégias de medidas pela ressonância magnética nos casos de esteatose com distribuição homogênea e heterogênea.

36 páginas, 10 ilustrações, 5 tabelas.

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica – Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem) –Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1)Esteatose; 2) Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; 3)Ressonância Magnética.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Eloá de Castro Nogueira.

Quantificação da esteatose hepática: avaliação de diferentes estratégias de medidas pela ressonância magnética nos casos de esteatose com distribuição homogênea e heterogênea.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, para obtenção do título no mestrado profissionalizante.
Área: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ___/___/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado à minha família, com amor, admiração e gratidão pelo apoio, compreensão e carinho ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Este ano em que fiz minha pesquisa foi uma jornada de desafio, construção e amadurecimento, por isso gostaria de agradecer primeiramente a Deus pela oportunidade a mim concedida e pela força para trilhar essa jornada antes tão sonhada.

Gostaria de agradecer também meus queridos professores Dr. Jorge Elias Júnior e Dr. Valdair Francisco Muglia pelo aprendizado e crescimento pessoal ao longo do ano.

RESUMO

NOGUEROL, E. C. Quantificação da esteatose hepática: avaliação de diferentes estratégias de medidas pela ressonância magnética nos casos de esteatose com distribuição homogênea e heterogênea. 2014. 36 pag. Dissertação (Mestrado Profissionalizante) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

A esteatose hepática é caracterizada histologicamente pelo acúmulo de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos. A biópsia ainda é considerada o padrão ouro para diagnóstico e avaliação da gravidade, no entanto, é um método invasivo e sujeita a erro de amostragem. Com os avanços dos métodos diagnósticos por imagem, a RM se tornou um método bem estabelecido para detecção e quantificação da esteatose. A maneira mais simples é a obtenção do cálculo da fração de gordura pela técnica GRE desvio químico. Todavia, não há estudos demonstrando a melhor forma de medir a intensidade de sinal para esse cálculo. Em nosso estudo, através da revisão de exames de RM, avaliamos três diferentes estratégias de medidas para quantificação com amostra de conveniência com 74 exames apresentando esteatose pareados em dois grupos, esteatose homogênea (n=37) e heterogênea (n=37). No grupo de esteatose heterogênea, o uso de ROI de 1cm² para medir a intensidade de sinal na área mais alterada apresentou variações significativas na quantificação, enquanto a média de quatro ROIs de 1cm² ou a segmentação de área representativa em corte axial não apresentaram variações significativas. Na esteatose hepática homogênea, qualquer estratégia utilizada não demonstrou diferença significativa. O coeficiente de correlação intraclasses variou entre 0,96 e 0,99, com IC 95% de 0,93-0,99. Assim, a quantificação da gordura hepática por RM utilizando apenas um ROI é menos representativa, principalmente na esteatose heterogênea. Não houve diferença significativa entre a obtenção da média de 4 ROIs e a segmentação de área representativa do parênquima.

Palavras-chave: esteatose hepática, doença hepática gordurosa não alcoólica, ressonância magnética.

ABSTRACT

NOGUEROL, E. C. Quantification of hepatic steatosis: evaluation of different strategies measured by MRI in cases of steatosis with homogeneous and heterogeneous distribution. 2014. 36 pag. Dissertação (Mestrado Profissionalizante) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Hepatic steatosis is characterized histologically by the triglyceride accumulation in the cytoplasm of hepatocytes. A biopsy is still considered the gold standard for diagnosis and assessment of severity, however, is an invasive and subject to sampling error method. With the improvement of diagnostic imaging methods, MRI has become a well-established method for the detection and quantification of liver fat. The easiest way is to obtain the calculation of the fat fraction by GRE technique with chemical shift technique. However, there are no studies demonstrating the best way to measure the signal intensity for this calculation. In our study by MRI review, we evaluate three different strategies for measuring the signal intensity with a convenience sample of 74 exams showing steatosis paired into two groups, diffuse steatosis (n = 37) and heterogeneous (n = 37). In heterogeneous steatosis group, the strategy with a ROI of 1 cm² to measure the signal intensity in the most altered area showed significant variations in the quantification, while the average of four ROIs of 1cm² or representative target area in axial section did not vary significant. In diffuse hepatic steatosis, any strategy used showed no significant difference. The intraclass correlation coefficient ranged between 0.96 and 0.99, with 95% of 0.93-0.99. Thus, the quantification of fat liver by MRI using only ROI is less representative, especially in heterogeneous steatosis. There was no significant difference between the average of 4 ROIs strategy and the strategy of representative segmentation area of parenchyma.

Keywords: Fatty Liver, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Magnetic Resonance Imaging.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1 Seleção dos exames de Ressonância Magnética	17
3.2 Técnica dos exames de Ressonância Magnética	17
3.3 Interpretação dos exames de RM	18
3.3.1 Estratégia 1	18
3.3.2 Estratégia 2	19
3.3.3 Estratégia 3	20
3.4 Análise estatística	21
4. Resultados	23
5. Discussão.....	27
6. Conclusão	31

1. INTRODUÇÃO

O termo “fígado gorduroso” ou esteatose hepática é aplicado a um amplo espectro de condições caracterizadas histologicamente pelo acúmulo de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos (1). As duas condições mais comuns associadas à esteatose hepática são a doença hepática alcoólica, causada pelo consumo excessivo de álcool, e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), relacionada à resistência à insulina e as síndromes metabólicas. Outras condições relativamente associadas incluem as hepatites virais, o uso excessivo de certos medicamentos, e mais raramente, as doenças genéticas (2,3,4,5).

A morfologia e a gravidade da infiltração gordurosa dependem do processo da doença, bem como do grau da infiltração da esteatose hepática, podendo evoluir para esteato-hepatite, com inflamação, lesão dos hepatócitos e fibrose; e até cirrose e hepatocarcinoma. A DHGNA afeta 10–24% da população em geral. Entretanto, essa prevalência aumenta significativamente para 57,5–74% nos indivíduos obesos (2,6,4,5).

A infiltração gordurosa da esteatose pode ter distribuição homogênea ou heterogênea. A apresentação homogênea, ou difusa, é a forma mais encontrada e consiste em uma distribuição uniforme da deposição de gordura pelo parênquima hepático (7,8). Por outro lado, na apresentação heterogênea, a infiltração gordurosa ocorre de diferentes formas, e alguns dos padrões incluem a focal geográfica, a focal nodular, a multifocal, a perilesional, a subcapsular, a intralesional, a perivascular e a área de preservação focal. Na maioria dos casos, a esteatose heterogênea ocorre caracteristicamente em áreas específicas, como por exemplo, ao lado do ligamento falciforme, junto à veia porta ou à fossa vesicular. Esse padrão de distribuição ainda não está totalmente compreendido, mas tem sido atribuído a variações na circulação venosa hepática. Essas formas ligeiramente menos comuns de apresentações podem se tornar um desafio diagnóstico por se assemelharem a tumores, sendo necessária biópsia para o diagnóstico final (3, 7, 8, 9).

A biópsia hepática e a análise histológica são consideradas padrão ouro para diagnóstico e avaliação da gravidade da doença, permitindo uma avaliação semi-quantitativa da esteatose (7, 2). Elas permitem distinguir esteato-hepatite de “esteatose simples” através da avaliação da extensão da atividade necroinflamatória, fibrose e alterações arquiteturais do fígado. Todavia, a elevada prevalência da esteatose torna impraticável a realização de biópsia em todos os pacientes, pois é um método invasivo, com riscos de complicações pós-intervencionistas; embora as

taxas de complicações pareçam muito baixas, com uma mortalidade compreendida entre 0,1% e 0,01% (5, 10).

A biópsia ainda apresenta uma série de limitações, e a principal é sua baixa representatividade. Em primeiro lugar, uma amostra de biópsia percutânea representa cerca de 1/50.000 da massa total do fígado. Em segundo lugar, vários estudos têm demonstrado uma variação considerável quando mais de uma amostra é analisada de um mesmo paciente (12, 13, 14). Esta variabilidade pode ter influência significativa no diagnóstico, bem como no estadiamento da doença hepática, principalmente em doenças que podem apresentar distribuição heterogênea, tais como esteatose (2, 13, 14, 1, 14).

As técnicas não-invasivas, através dos métodos de imagem, ganharam amplo espaço na avaliação da esteatose hepática, especialmente através da ressonância magnética (RM) (1,14). A ultrassonografia (US) representa o método mais prático e simples. No entanto, para formas de esteatose menos intensas ou na associação com fibrose do parênquima, a ressonância magnética tem se mostrado mais sensíveis (1, 3, 15,16). A tomografia computadorizada (TC), em relação a US, fornece uma melhor visualização de todo parênquima hepático, mas apresenta como desvantagens os riscos relativos à exposição à radiação e a dificuldade em avaliar esteatose em pacientes com sobrecarga de ferro (3, 17).

A RM é bem estabelecida para detecção e quantificação da gordura hepática (18,19). As técnicas atualmente utilizadas são desvio químico, saturação de gordura e espectroscopia. Quando realizada corretamente, a espectroscopia é o método mais sensível para quantificação da gordura hepática e aceita por muitos como o método não-invasivo mais preciso. No entanto, os parâmetros de aquisição, o método de análise e a localização do volume podem afetar a precisão da sua avaliação; o que impõe importantes limitações para sua implementação clínica e em pesquisas (6, 17, 20).

A técnica gradiente-eco de desvio químico, descrita pela primeira vez por Dixon, é a técnica mais utilizada. A perda de intensidade de sinal do parênquima na imagem fora de fase, em comparação com a imagem em fase, indica uma mistura de água-gordura no tecido, e com isso o diagnóstico de esteatose é feito. A sensibilidade e a especificidade documentada para essa técnica é de cerca de 81 % e 100 %; mas apesar da alta especificidade, a sensibilidade é limitada para baixos

níveis de gordura, e também em pacientes com deposição de ferro em excesso no fígado, em quem os efeitos T2 * serão significativos (1,17,18,19).

A quantificação da gordura hepática é importante não somente para o diagnóstico, mas também para determinar a gravidade da esteatose, monitorar ativamente os pacientes e avaliar a resposta terapêutica. A avaliação pré-operatória de esteatose hepática é crítica para a seleção dos doadores no transplante hepático. Presença de esteatose grave no fígado doador tem sido associada a um risco maior do que 60% de primário não funcionando após o transplante, sendo geralmente rejeitados por causa destes riscos (8).

A quantidade de gordura hepática presente pode ser determinada pela fração de gordura, calculada através do grau de perda de intensidade de sinal na RM, pela técnica gradiente-eco de desvio químico, com a equação:

$$\text{Fração de gordura} = \frac{\text{IS em fase} - \text{IS fora de fase}}{2 \times \text{IS em fase}} \times 100$$

Sendo IS a intensidade de sinal das imagens em fase e fora de fase obtidas em um ponto determinado do parênquima ou a média da intensidade de sinal em diferentes pontos.

Diversos estudos já demonstraram uma boa correlação entre a biópsia e a técnica de desvio químico na detecção e quantificação da gordura hepática. No entanto, não há estudos que demonstrem e caracterizem a melhor forma de obter e medir a intensidade de sinal para o cálculo da fração de gordura, principalmente quando estamos diante de um padrão de apresentação heterogêneo da infiltração gordurosa.

Sendo assim, nosso estudo busca, através da revisão de exames de RM, avaliar diferentes estratégias de medidas para quantificação da gordura hepática, tanto na forma de distribuição homogênea quanto na heterogênea.

2. OBJETIVOS

Avaliar 3 (três) diferentes estratégias de medidas para quantificação da gordura hepática e verificar se existe diferença entre as estratégias na avaliação da esteatose homogênea versus a heterogênea.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HC-RP) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como adendo do trabalho de número 211/2012.

3.1 Seleção dos exames de Ressonância Magnética

Foram selecionados os exames de RM de abdome, realizados entre Janeiro de 2012 e Janeiro de 2014, arquivados e disponíveis no banco de dados do Centro de Imagens do HC-RP, que apresentavam esteatose hepática. A presença da esteatose hepática foi verificada pela técnica chemical-shift, comparando a intensidade de sinal em fase e fora de fase, como descrito por Fishbein et al. O diagnóstico de esteatose hepática foi baseado na presença de uma fração de gordura hepática maior ou igual a 9%.

Foram excluídos do estudo os exames de RM com artefatos de movimentação ou de susceptibilidade magnética que prejudicavam a avaliação adequada e os exames com presença de múltiplas lesões hepáticas de outra natureza que não puderam ser excluídos da área de medida da intensidade de sinal.

Dos exames incluídos no estudo, foram criados dois grupos, de acordo com o padrão da infiltração gordurosa. Para compor o grupo 1, ou grupo homogêneo, foram selecionados, de forma pareada, os exames com esteatose do tipo difusa. Já o grupo 2, ou grupo heterogêneo, foram incluídos todas as outras formas de apresentação da infiltração gordurosa, exceto o padrão difuso.

3.2 Técnica dos exames de Ressonância Magnética

Todos os exames foram realizados em aparelho de RM de alto campo, com magnitude de 1,5 Tesla (Philips Medical System, modelo ACHIEVA).

O protocolo de aquisição de imagens de RM de abdome foi realizado com os seguintes parâmetros: sequência pesada em T2, plano coronal, turbo-spin-eco (TR= 737 msec, TE=80 msec, flip angle=90°, eco-train-length = 121, espessura de corte= 6mm, gap= 8%, 30 cortes em 22-segundos de supressão da respiração) utilizado

como localizador; sequência pesada em T1 no plano axial, duplo-eco, em-fase (TE= 4,6 mseg) e fora-de- fase (TE= 2,3 mseg), spoiled gradient echo (TR= 111 mseg, flip angle=80°, espessura de corte=6mm, gap= 7%, 30 cortes para cada eco, em 29-segundos de supressão da respiração).

3.3 Interpretação dos exames de RM

Todos os exames foram revisados inicialmente por um radiologista, fellowship em RM de abdome, para seleção dos exames de RM com esteatose hepática e divisão dos grupos de acordo com o padrão da infiltração gordurosa.

Foram propostas três estratégias diferentes de medida para obtenção da fração de gordura nos dois grupos. Nas três estratégias, foram utilizadas as sequências em fase e fora de fase para o cálculo da fração de gordura hepática, a partir da média da intensidade de sinal para cada par de imagens utilizando a fórmula: fração de gordura= (IS em fase – IS fora de fase)/ 2 x IS em fase.

As estratégias 1 e 2 foram realizadas por dois radiologistas, fellowships em RM de abdome, em momentos diferentes e de forma independente, para comparação e avaliação sobre sua reprodutibilidade. A terceira estratégia foi realizada de forma semi-automatizada através do software Display, por um terceiro examinador, técnico em radiologia com ensino superior, que analisou as imagens de ambos os grupos.

3.3.1 Estratégia 1

Uma região de interesse (ROI) de 1cm² foi selecionada em uma ponto determinado do parênquima hepático. Para o grupo 1, considerando que o aspecto da infiltração de gordura era homogêneo, o ROI foi selecionado aleatoriamente no parênquima (Figura 1). No grupo 2, a região de interesse foi obtida, no ponto do parênquima hepático onde o observador considerou como o com maior perda de intensidade sinal na sequência fora de fase em relação a em fase, ou seja, ponto do parênquima mais alterado devido a maior infiltração gordurosa (Figuras 2).

Todos os ROIs foram colocados evitando as áreas com grandes vasos sanguíneos intra-hepáticos e as lesões hepáticas de outro natureza, para amenizar qualquer interferência.

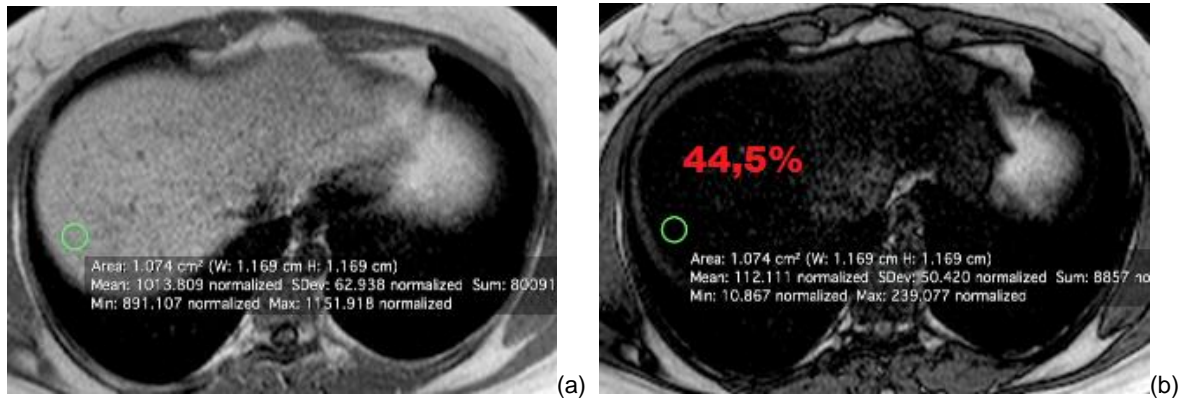


Figura 1. *Estratégia 1 do grupo 1* - Imagens axiais em fase (a) e fora de fase (b) do fígado. Cada círculo verde representa o ROI selecionado de 1cm² com os valores fornecidos pela RM abaixo. Em vermelho, o valor da fração de gordura calculado.

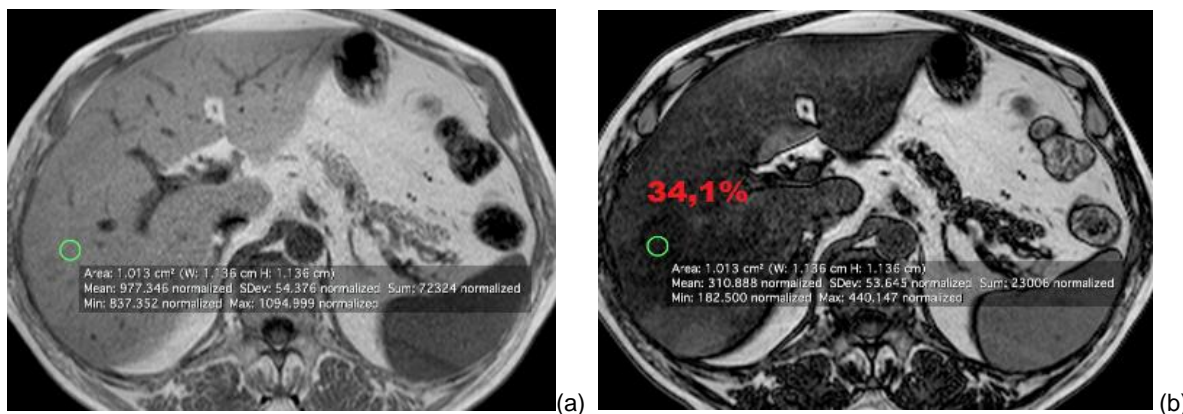


Figura 2. *Estratégia 1 do grupo 2*. Imagens axiais em fase (a) e fora de fase (b) do fígado. Cada círculo verde representa o ROI selecionado de 1cm² com os valores fornecidos pela RM abaixo. Em vermelho, o valor da fração de gordura calculado.

3.3.2 Estratégia 2

Uma área de interesse foi selecionada manualmente, nas imagens em cortes axiais do fígado, em um nível determinada do parênquima hepático.

No grupo 1, a área de interesse foi selecionada no corte em que o observador considerou o mais central do fígado, pegando a maior quantidade possível de parênquima dentro da área de interesse, afim de obter uma intensidade de sinal média de toda a região (Figura 3). No grupo 2, a área de interesse foi selecionada manualmente englobando todo o parênquima hepático em um corte onde o

observador considerou o ponto com maior aspecto heterogêneo da infiltração gordurosa, afim de obter uma intensidade de sinal média de toda a região de interesse (Figura 4).

As áreas selecionadas em ambos os grupos foram obtidas evitando áreas com grandes vasos sanguíneos intra-hepáticos e lesões hepáticas de outra natureza.

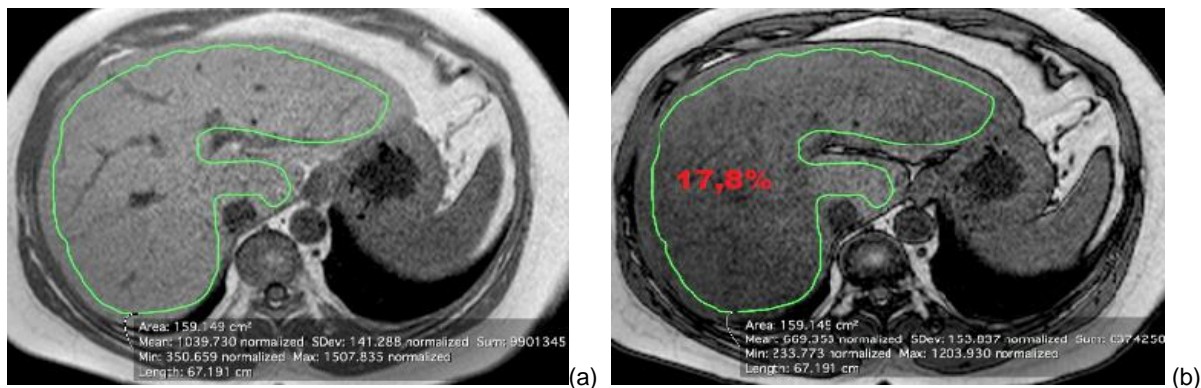


Figura 3. Estratêgia 2 do grupo 1. Imagens axiais em fase (a) e fora de fase (b) do fígado. A área em verde representa a área de interesse selecionada manualmente com os valores fornecidos pela RM abaixo. Em vermelho, o valor da fração de gordura calculado.

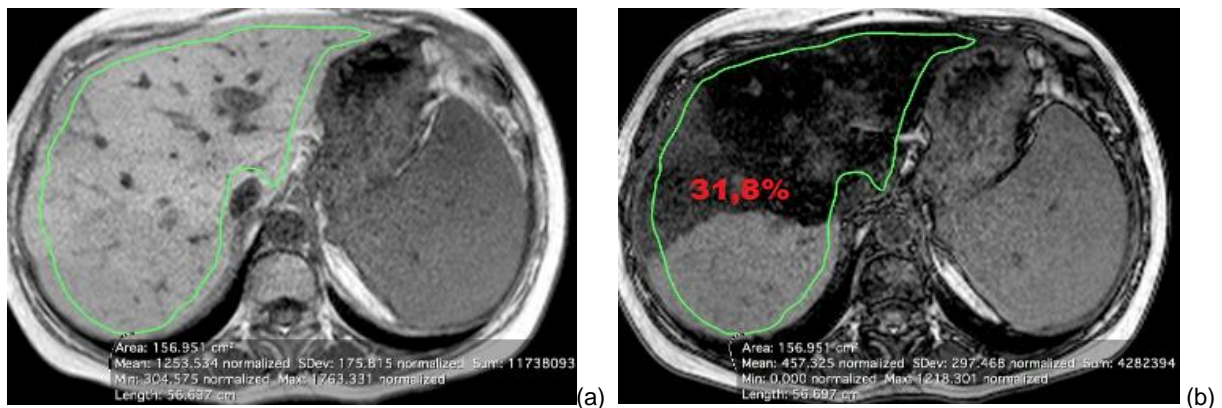


Figura 4. Estratêgia 2 do grupo 2. Imagens axiais em fase (a) e fora de fase (b) do fígado. A área em verde representa a área de interesse selecionada manualmente com os valores fornecidos pela RM abaixo. Em vermelho, o valor da fração de gordura calculado.

3.3.3 Estratêgia 3

Um par de imagens dentro e fora de fase da região central com melhor posicionamento do fígado foi obtido. Para cada par de imagens, quatro ROIs, no tamanho de 1cm² cada, foram determinados nos segmentos VI/VII, V/VIII, IV e II/III,

igualmente para os dois grupos. Os quatro ROIs foram posicionados evitando grandes vasos intra-hepáticos e lesões hepáticas de outra natureza.

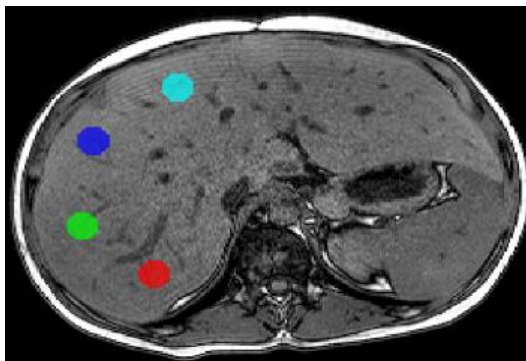


Figura 5. *Estratégia 3.* Corte axial do fígado com as quatro áreas de interesse (ROIs) selecionadas automaticamente pelo Software Display representadas pelos círculos coloridos.

A partir da medida da intensidade de sinal das quatro regiões de interesse, foi calculada a intensidade de sinal média, que foi a base do cálculo da fração de gordura hepática nessa terceira estratégia (Figura 3).

3.4 Análise estatística

O teste t Student pareado foi utilizado para avaliar as idades entre os grupos.

As amostras dos dois grupos foram amostras não paramétricas testadas através do teste Shapiro-Wilk.

Foi utilizado teste ANOVA de mensuração repetida com pós teste de Bonferroni's para comparação das estratégias em cada grupo separadamente, homogêneo e heterogêneo.

Por fim, o teste de correlação intra-classe foi utilizados para a avaliação inter-observador.

Todos os testes utilizaram um valor de p menor que 0,05 para consideram estatisticamente significativo.

4. Resultados

Inicialmente foram selecionados 218 exames de RM de abdome com esteatose hepática. Destes, 16 foram excluídos do estudo devido à presença de artefatos de movimentação ou de susceptibilidade magnética (n=9) e presença de múltiplas lesões hepáticas de outra natureza que não puderam ser excluídos da área de medição (n=7).

Dos 202 exames incluídos no estudo, em 166 (82%) o padrão da infiltração gordurosa encontrado foi homogêneo, e nos outros 37 (18%), heterogêneo. Os grupos homogêneo e heterogêneo foram compostos por 37 exames de RM cada, de forma pareada ao grupo heterogêneo.

A idade média dos pacientes do grupo 1 foi de 53,1 anos \pm 15,5 (desvio padrão, intervalo de 22 a 77 anos), sendo 19 mulheres com idade média de 52,1 anos \pm 13,4 (desvio padrão, intervalo de 22 a 68 anos), e 18 homens com idade média de 54,2 anos \pm 5,6 (desvio padrão, intervalo de 24 a 78 anos). E do grupo 2, a idade média dos pacientes foi de 50,3 anos \pm 7,01 (desvio padrão, intervalo de 19 a 75 anos), sendo 19 mulheres com idade média de 52,2 anos \pm 12,4 (desvio padrão, intervalo de 25 a 75 anos), e 18 homens com idade média de 48,3 anos \pm 3,5 (desvio padrão, intervalo de 19 a 72 anos). Não houve diferença significativa entre os grupos com relação as idade, com p de 0,31. Essas características estão dispostas abaixo na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados gerais

Idade (anos)	Geral	Homens	Mulheres
Grupo 1	53,1 \pm 15,5 (22-77)	54,2 \pm 5,6 (24-78)	52,1 \pm 13,4 (22-68)
Grupo 2	50,3 \pm 7,0 (19-75)	48,3 \pm 3,5 (19-72)	52,2 \pm 12,4 (25-75)

A distribuição e a variação dos valores de fração de gordura hepática nos dois grupos, para cada estratégia, estão representadas na figura 6, e as médias dos valores encontrados estão representadas na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as três estratégias no grupo 1, com valor de p de 0,69. Entretanto, foi observado uma forte diferença estatisticamente significativa entre as estratégia, com valor de $p < 0,0001$, no grupo 2.

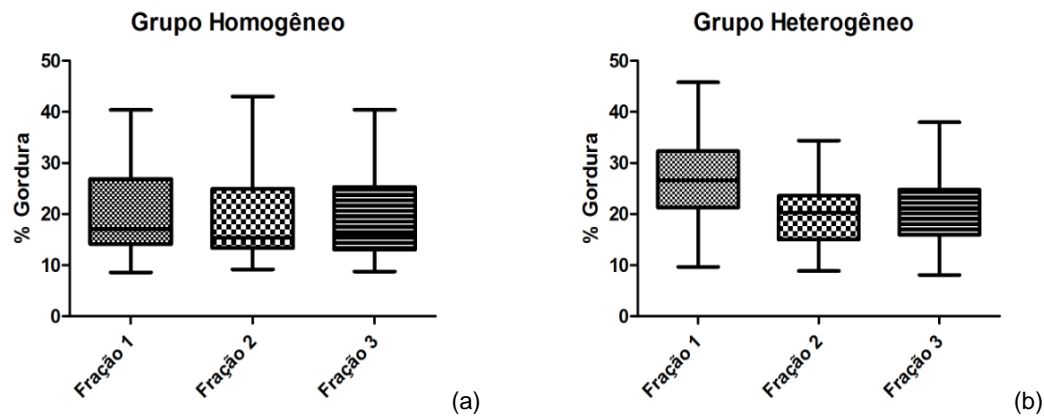


Figura 6. Variação da fração de gordura. Gráficos com as variações da fração de gordura no grupo 1 (a) com as três estratégias, e no grupo 2 (b).

Tabela 2. Fração de gordura hepática calculada por RM

	Estratégia 1	Estratégia 2	Estratégia 3	<i>p</i>	<i>f</i>
Grupo 1	20,8% ± 8,6 (8,6%- 40,4%)	19,2% ± 8,4 (9,2%- 43%)	19,6% ± 8,2 (8,2%- 40,4%)	0,69	0,36
Grupo 2	27,5% ± 9,7 (9,7%- 45,8%)	19,7% ± 6,7 (8,9%- 34,4%)	20,6% ± 6,5 (8,0% - 37,9%)	<0,0001	54,1

média, desvio padrão, intervalo.

Quando as estratégias foram comparadas entre elas, observamos uma maior variação da estratégia 1 no grupo 2 em relação as outras estratégias, com a média das diferenças entre a estratégia 1 *versus* a 2 de 7,7; e da estratégia 1 *versus* a 3 de 6,9; com valores de $p < 0,0001$ em ambos. Por outro lado, não houve diferença significativa quando a estratégia 2 no grupo 2 foi comparada com a estratégia 3, com p de 0,37 (tabelas 3). No grupo 1, não houve diferença significativa entre as estratégias quando comparadas separadamente (tabela 4).

Tabela 3. Comparação entre as estratégias no grupo 2

	Média da diferença	<i>P</i>
Estratégia 1 x Estratégia 2	7,7	0,0001
Estratégia 2 x Estratégia 3	0,8	0,37
Estratégia 3 x Estratégia 1	6,9	0,0001

Tabela 4. Comparação entre as estratégias no grupo 1

	Média da diferença	P
Estratégia 1 x Estratégia 2	1,6	0,69
Estratégia 2 x Estratégia 3	0,4	0,97
Estratégia 3 x Estratégia 1	1,2	0,82

Os coeficientes de concordância (k) entre os dois observadores na leitura dos exames e obtenção da fração de gordura hepática nas estratégias 1 e 2 estão demonstrados na Tabela 4. Houve uma forte correlação entre os valores encontrados em ambas as estratégias. Não houve conflito entre os examinadores, não sendo necessária a revisão das medidas obtidas.

Tabela 5. Correlação intra-observadores

	Grupo 1		Grupo 2	
	CCI ^a	IC 95%*	CCI ^a	IC 95%*
Estratégia 1	0.98	0.96-0.99	0.97	0.95-0.98
Estratégia 2	0.99	0.99-0.99	0.96	0.93-0.98

^a Coeficiente inter-classe (CCI), * Intervalo de confiança (IC).

5. Discussão

A esteatose hepática afeta cerca de 20% da população em geral e é facilmente detectada com a RM convencional (1,3,14). A deposição de gordura pode ser homogênea ou heterogênea. Em nosso estudo, encontramos uma prevalência das diferentes formas da esteatose heterogênea de 18%, contra 82% da apresentação homogênea. Um estudo retrospectivo com TC de abdome, El-Hassan e colaboradores, encontraram uma prevalência de 9,7% de infiltração gordurosa, sendo 68% difusa, 9% focal e 22% multinodular (22). Embora não seja tão comum como a esteatose homogênea, estes dados sugerem que padrões heterogêneos de esteatose hepática não são raros, porém há poucos estudos relatando essa prevalência.

Ao avaliarmos a quantificação da esteatose por RM de forma separada em grupos com esteatose homogênea e heterogênea, observamos que no grupo de esteatose heterogênea, o uso de ROI de 1cm² para obter a fração de gordura na área mais alterada apresentou variação significativa, demonstrando que a avaliação da esteatose heterogênea quando realizada com ROI de pequeno diâmetro pode não ser representativa, assim como a biópsia. Por outro lado, o uso da média de quatro ROIs de 1cm² ou a segmentação de área representativa, para medir a intensidade de sinal, não apresentaram variações significativas. Dessa forma, acreditamos que as estratégias de medidas que utilizam mais de uma região de interesse ou a segmentação de área representativa para obtenção da fração de gordura na esteatose heterogênea podem fornecer dados mais próximos da realidade; por vezes até mais acurado do que a biópsia.

Na esteatose homogênea, que é a forma mais encontrada e consiste de uma distribuição uniforme da deposição de gordura no fígado (7, 8), observamos em nosso estudo que qualquer estratégia utilizada não demonstrou diferença significativa no valor final da fração de gordura. O que já era esperado, demonstrando que não deve haver preocupação na hora de obter a fração de gordura desses pacientes.

Observamos também uma elevada reprodutibilidade nas estratégias que foram realizadas manualmente.

A quantificação da gordura hepática é importante porque a esteatose é uma condição potencialmente reversível. Existe uma necessidade urgente, tanto no meio clínico como nos campos de pesquisa para detectar e avaliar a gravidade da esteatose. O limiar de classificação dependendo do contexto pode variar muito,

desde de um limiar de 9%, padrão usado frequentemente para definir esteatose, como um limiar de 30% para a exclusão de transplante de fígado. Além disso, a quantificação precisa é necessária para o acompanhamento longitudinal dos pacientes (23).

A RM é um método bem estabelecido para quantificação da gordura hepática. O cálculo da fração de gordura por RM com a técnica de desvio químico é um método simples, rápido e disponível em todos os sistemas de RM. Levenson et al compararam a quantificação da esteatose com o uso do método de Dixon para obter a fração de gordura hepática, em relação a avaliação histológica semiquantitativa por biópsias hepáticas, e relataram uma boa correlação entre eles, com r de 0,86 e $p < 0,01$ (3, 18). No entanto, não há estudos demonstrando qual seria a melhor forma de medir a intensidade de sinal para esse cálculo, uma vez que a esteatose pode apresentar padrão heterogêneo de infiltração.

Apesar de sua simplicidade e facilidade de aplicação, o método de desvio químico tem limitações importantes. Com o processamento da imagem, na sequência fora de fase, a intensidade de sinal da imagem reconstruída representa a mistura da água e da gordura, não sendo possível determinar qual elemento é dominante, se tornando menos confiável para calcular a fração de gordura em paciente com esteatose severa. Além disso, a avaliação por RM é limitada em parte pelo elevado custo.

A biópsia acarreta riscos significativos de complicações que levam à hospitalização e morte, com necessidade de várias horas de recuperação pós-procedimento, se tornando pouco viável para diagnosticar ou monitorar os pacientes, em vista da elevada prevalência da esteatose hepática (23, 26). Além disso, uma das principais limitações é a falta de representação do fígado como um todo, uma vez que em alguns pacientes essas características (esteatose, fibrose, sobrecarga de ferro, etc) são heterogêneas, e, por conseguinte, a biópsia sofre ampla variação sendo muito contestada. Um estudo recente de Ratzui et al, em 51 pacientes submetidos a duas biópsias em localizações próximas demonstrou um κ -confiabilidade de 0,64 para a classificação da esteatose, o que indica pobre acordo, inadequada para um estadiamento confiável. Outros estudos têm mostrado significativa variabilidade nas amostragens quando mais de uma amostra é analisada (14, 24, 25, 27). Todavia, apesar de ser um método invasivo, com riscos significativos, a biópsia continua sendo a referência para o diagnóstico e

quantificação da esteatose hepática, pois permite uma avaliação mais abrangente não só da quantidade de gordura no fígado, mas também de outras características histológicas importantes como o tamanho das gotículas de gordura (macrovesicular versus microvesicular), sobrecarga de ferro, inflamação, lesão celular e fibrose. A avaliação da atividade da doença e o estadiamento da fibrose são determinantes para o manejo da doença específica (23,26).

As limitações do nosso estudo incluem a natureza retrospectiva e o pequeno tamanho da amostra de exames com esteatose heterogênea. A ausência de uma comparação dos resultados com a avaliação histológica por biópsia também foi uma limitação do estudo, todavia as estratégias foram comparadas entre si para um mesmo paciente.

6. Conclusão

A quantificação da gordura hepática por RM utilizando apenas uma ROI é menos representativa, principalmente na esteatose heterogênea. Não houve diferença significativa entre a obtenção da média de 4 ROIs e a segmentação de área representativa do parênquima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FISHBEIN, M., CASTRO, F., CHERUKU, S. et al. **Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound.** *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2005; 39(7):619–625.
2. JORGE Jr, E., ALTUN, E., ZACKS, S. et al. **MRI findings in nonalcoholic steatohepatitis: correlation with histopathology and clinical staging.** *Magnetic Resonance Imaging* 2009; 27; 976–987.
3. KARCAALTINCABA, M., AKHAN, O. **Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing.** *European Journal of Radiology* 2007; 61; 33–43.
4. CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J.E. et al. **The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.** *Hepatology*. 2012; 55 (6):2005–2023.
5. ANGULO, P., LINDOR, K. **Non-alcoholic fatty liver disease.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17: 186–190.
6. DELFAUT, E. M., BELTRAN, J., JOHNSON, G. **Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls.** *RadioGraphics* 1999; 19:373–382
7. HAMER, O.W., AGUIRRE, D.A., CASOLA, G., LAVINE, J.E., WOENCKHAUS, M., SIRLIN, C.B. **Fatty liver: imaging patterns and pitfalls.** *Radiographics* 2006; 26: 1637–1653.
8. PATTON, H.M., LAVINE, J.E. **Review focal fatty liver: more than just a radiographic curiosity?** *Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 3:199-200.
9. ITAI, Y., SAIDA, Y. **Pitfalls in liver imaging.** *European Radiology* 2002; 12: 1162–1174.
10. BRUNT, E.M., JANNEY, C.G., DI BISCEGLIE, A.M., et al. **Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions.** *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 2467– 2474.
11. ILKAY, S., IDILMAN, I.S., ANIKTAR, H., IDILMAN, R. et al. **Hepatic Steatosis: Quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy.** *Radiology*. 2013; 267: 767–775.
12. ARGO, C.K., CALDWELL, S.H. **Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis.** *Clinical Liver Disease*. 2009; 13 (4):511–531.

13. FELDSTEIN, A.E., CHARATCHAROENWITTHAYA, P., TREEPRASERTSUK, S., BENSON, J.T., ENDERS, F.B., ANGULO, P. **The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years.** Gut. 2009; 58(11):1538–1544.
14. RATZIU, V., CHARLOTTE, F., HEURTIER, A. et al. **Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease.** Gastroenterology 2005; 128(7):1898–1906.
15. VALLS, C., IANNACCONNE, R., ALBA, E. et al. **Fat in the liver: diagnosis and characterization.** European Journal of Radiology 2006;16: 2292–2308.
16. JOY, D., THAVA, V.R., SCOTT, B.B. **Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary?** European Journal of Gastroenterology Hepatology 2003;15: 539–43.
17. SCHWENZER, N.F., SPRINGER, F., SCHRAML, C. et al. **Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance.** Journal of Hepatology. 2009; 51 433–445.
18. LEVENSON, H., GREENSITE, F., HOEFS, J., et al. **Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy.** American Journal of Roentgenology. 1991;156:307–312.
19. FISHBEIN, M.H., GARDNER, K.G., POTTER, C.J. et al. **Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis.** Journal of Magnetic Resonance Imaging. 1997;15:287–293.
20. VAN WERVEN, J.R., HOOGDUIN, J.M., NEDERVEEN, A.J. et al. **Reproducibility of 3.0 Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy for Measuring Hepatic Fat Content.** Magnetic Resonance Imaging. 2009; 30:444–448.
21. FISHBEIN, M.H., MOGREN, C., GLEASON, T., STEVENS, W.R. **Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2006; 42:83–88.
22. EL-HASSAN, A.Y., IBRAHIM E.M., AL-MULHIM F.A. et al. **Fatty infiltration of the liver: analisis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management.** The British Journal of Radiology. 1992; 65:774-778.

23. REEDER, S.B., SIRLIN, C. **Quantification of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging.** Magnetic Resonance Imaging Clinical North American. 2010, 18: 337–357.
24. REGEV, A., BERHO, M., JEFFERS, L.J. et al. **Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection.** The American Journal of Gastroenterology. 2002;97:2614–2618.
25. SUMIDA, Y., NAKAJIMA, A., ITOH, Y. **Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis.** World Journal of Gastroenterology. 2014; 20: 475-485.
26. BRAVO, A., SHETH, S., CHOPRA, S. **Liver Biopsy.** New England Journal of Medicine. 2001. 344:495-500.
27. JANIEC, D.J., JACOBSON, E.R., FREETH, A., SPAULDING, L., BLASZYK, H. **Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies.** Obesity Surgery. 2005; 15: 497-501