



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**

**CAMPUS I – CAMPINA GRANDE**

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**MAISA CARNEIRO WANDERLEY**

**ESTUDO DE PRECISÃO DIAGNÓSTICA DA GRADUAÇÃO  
ULTRASSONOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA ATRAVÉS DA ANÁLISE  
DE CONCORDÂNCIA COM A DENSIDADE TOMOGRÁFICA DO FÍGADO**

**CAMPINA GRANDE - PB  
2022**

**MAISA CARNEIRO WANDERLEY**

**ESTUDO DE PRECISÃO DIAGNÓSTICA DA GRADUAÇÃO  
ULTRASSONOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA ATRAVÉS DA ANÁLISE  
DE CONCORDÂNCIA COM A DENSIDADE TOMOGRÁFICA DO FÍGADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

**Área de concentração:** Desenvolvimento de dispositivos customizados aplicados à saúde impressos tridimensionalmente.

**Orientadora:** Profa. Dra. Nadja Maria da Silva Oliveira Brito

**CAMPINA GRANDE - PB  
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

W245e Wanderley, Maisa Carneiro.

Estudo de precisão diagnóstica da graduação ultrassonográfica da esteatose hepática através da análise de concordância com a densidade tomográfica do fígado [manuscrito] / Maisa Carneiro Wanderley. - 2022.

64 p.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2023.

"Orientação : Profa. Dra. Nadja Maria da Silva Oliveira Brito, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa."

1. Ultrassonografia. 2. Tomografia computadorizada. 3. Imagem tridimensional. 4. Diagnóstico por imagem. 5. Saúde hepática. I. Título

21. ed. CDD 616.362 4

**MAISA CARNEIRO WANDERLEY**

**ESTUDO DE PRECISÃO DIAGNÓSTICA DA GRADUAÇÃO  
ULTRASSONOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA ATRAVÉS DA ANÁLISE  
DE CONCORDÂNCIA COM A DENSIDADE TOMOGRÁFICA DO FÍGADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde.

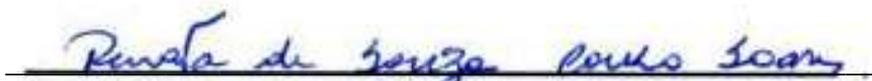
**Área de concentração:** Desenvolvimento de dispositivos customizados aplicados à saúde impressos tridimensionalmente.

Aprovada em: 14/12/2022

**BANCA EXAMINADORA**



Profa. Dra. Nadja Maria da Silva Oliveira Brito (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Renata de Souza Coelho Soares  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)  
Examinadora interna



Profa. Dra. Carmem Dolores de Sá Catão  
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)  
Examinadora externa

Aos meus pais, Juliana Wanderley e Ademir Wanderley, por me ensinarem a priorizar a educação. À minha irmã, Mariah Wanderley, por sempre compartilhar meus caminhos, ainda que com anos ou quilômetros de diferença.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por ser fonte de forças para perseverar, por guiar meus pensamentos e caminhos.

Aos meus pais e irmã, que são minha inspiração na busca de crescimento acadêmico, meus melhores exemplos de professores e me motivam a estar em constante evolução profissional.

À Prof. Dra. Jacinta Arruda e à Prof. Dra. Nadja Oliveira, por viabilizarem a minha inserção no NUTES, pela presteza e disponibilidade.

À Prof. Dra. Karoline Brito e seu dedicado time de engenheiros, por me mostrarem que vale a pena fazer ciência.

Às minhas colegas da graduação, France Anne e Fabiana, que dividiram mais essa etapa de formação comigo. Ao meu cunhado Mateus, às minhas amigas Maria Julia, Luana e Ivanna, por terem sido exemplos de que seria possível.

"Tudo parece impossível até que seja feito"

Nelson Mandela.

## RESUMO

A esteatose hepática (EH) corresponde à fase inicial das alterações da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, quando há depósito de triglicérides nos hepatócitos, podendo ser diagnosticada através dos exames de imagem. A ultrassonografia (US) é o método mais utilizado para rastreio da EH, além de detectar a doença, também costuma categorizá-la em três graus (leve, moderado e acentuado), sendo que esta classificação de gravidade utiliza parâmetros qualitativos, baseados no aumento da ecogenicidade hepática. A aparente fragilidade desses critérios subjetivos de análise é perceptível aos ultrassonografistas na prática diária, bem como está descrita na literatura, que relata ampla variabilidade na avaliação intra e inter-observador. O objetivo do presente estudo foi analisar a precisão da US em graduar a EH. Para tanto, comparou-se a graduação ultrassonográfica da doença com imagens tomográficas do fígado, através de parâmetros quantitativos de mensuração da densidade, em pacientes submetidos a ambos os exames dentro do intervalo de 3 meses. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de densidade tomográfica, de acordo com a classificação baseada na US, entretanto a mediana de densidade não variou de modo significativo ao comparar os casos de EH moderada e acentuada ( $p = 0,718$ ), havendo ampla sobreposição na distribuição dos valores de densidade entre esses dois graus. Apesar dessa classificação por US ainda ser amplamente utilizada, provavelmente entrará na fase de obsolescência e abandono, em breve, seguindo o ciclo de vida habitual das tecnologias em saúde. Já que outros métodos de imagem, notadamente Ressonância Magnética, elastografia e US quantitativa, sobrepõem-se à classificação ultrassonográfica da doença e configuram potenciais tecnologias substitutivas de maior precisão. Ao analisar essa classificação por US como um “produto” em saúde, pode-se dizer que a mesma apresenta baixa efetividade e eficiência. E seu uso pode ocasionar erros de utilização do tipo engano, uma vez que utiliza um parâmetro impreciso para graduação da doença, uma regra ruim. Esse estudo sugere que enquanto a classificação permanecer em uso, os médicos sejam encorajados a enquadrar a EH não apenas nos graus isolados, mas também utilizem termos que expressem os casos duvidosos, com aparência limítrofe, que seriam leve/moderada ou moderada/acentuada.

**Palavras-Chave:** fígado gorduroso; ultrassonografia; tomografia computadorizada; imagem tridimensional.

## ABSTRACT

Hepatic steatosis (HE) corresponds to the initial phase of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, characterized by deposition of triglycerides in hepatocytes, that is diagnosed by imaging tests. Ultrasonography (US) represents the mainly diagnostic method, it detects the disease and categorizes into three grades (mild, moderate and severe), by the use of qualitative parameters related to increased hepatic echogenicity, a subjective visual assessment of fatty liver. The reliability of this evaluation is frequently questioned among radiologists, as well as described in the literature, which reports intra-observer and inter-observer variability. The objective of the present study was to analyze the precision of US in grading HE, through the exams from patients who had undergone abdominal sonography and computed tomography within a three-month interval between them, which allows the comparison between US grading and liver tomographic density. The level of statistically significant difference was  $p < 0,01$  for density tomographic values in each ultrasound grade, but the median value did not vary significantly when comparing cases of moderate and severe HE ( $p = 0.718$ ), with a wide overlap in the distribution of density values between these two degrees. Although the US classification is still widely used, it can probably enter the phase of obsolescence and abandonment in the next years, following the technologies life cycle. Magnetic Resonance, elastography and quantitative ultrasound are the most potential technologies to replace conventional US. By considering the fatty liver US classification as a medical device, it shows low levels of effectiveness and efficiency. And it can be related to misleading errors by using a fragile parameter, a bad rule. This study suggests that while this classification remains in daily medical practice, physicians should be encouraged to classify HE not only into the three isolated grades, but also using terms that express doubtful cases, those with borderline appearance, which would be mild/moderate or moderate/severe.

**Keywords:** fatty liver; ultrasonography; computed tomography; three-dimensional imaging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Equivalência dos termos relacionados a DHGNA em português e inglês.....	12
<b>Figura 2</b> – Desenho esquemático da patogênese da EH.....	18
<b>Figura 3</b> – Achados histológicos da DHGNA.....	20
<b>Figura 4</b> – Desenho esquemático do funcionamento da US .....	22
<b>Figura 5</b> – Gráfico representativo da velocidade de propagação do som nos tecidos.....	23
<b>Figura 6</b> Exemplos ultrassonográficos do fígado normal e gorduroso .....	24
<b>Figura 7</b> – Desenho esquemático do funcionamento da TC .....	26
<b>Figura 8</b> Exemplos tomográficos do fígado normal e gorduroso .....	27
<b>Figura 9</b> – Ciclo de vida das tecnologias em saúde.....	35
<b>Figura 10</b> – Categorias de ações dos usuários de produtos da saúde.....	37
<b>Figura 11</b> – Fluxograma das etapas metodológicas .....	40
<b>Figura 12</b> – Comparação da ecogenicidade do fígado com baço e parênquima renal .....	42
<b>Figura 13</b> – Níveis axiais de representação tomográfica do fígado .....	43
<b>Figura 14</b> – Reconstrução multiplanar tridimensional do nível 01 de avaliação hepática .....	44
<b>Figura 15</b> – Reconstrução multiplanar tridimensional do nível 02 de avaliação hepática .....	45
<b>Figura 16</b> – Reconstrução multiplanar tridimensional do nível 03 de avaliação hepática .....	45
<b>Figura 17</b> – Exemplo de marcação dos ROIs hepáticos e esplênicos .....	47
<b>Figura 18</b> – Gráfico boxplot da distribuição dos valores de densidade da TC do fígado de acordo com a classificação dos casos a partir da US.....	52

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação ultrassonográfica da EH.....	25
<b>Tabela 2</b> – Critérios para ATS.....	35
<b>Tabela 3</b> – Coeficientes de atenuação hepática dos doze ROIs e médias.....	49
<b>Tabela 4</b> – Média dos coeficientes de atenuação hepática e correlação com graduação do US.....	50
<b>Tabela 5</b> – Análise comparativa entre os resultados de US e TC para o fígado....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
CHC	carcinoma hepatocelular
DHGM	doença hepática gordurosa metabólica
DHGNA	doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	diabetes mellitus tipo 2
EH	esteatose hepática
EMR	evidência do mundo real
FGF	fatores de crescimento de fibroblastos
HE	hepatic esteatosis
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
<i>MAFLD</i>	<i>metabolic associated fatty liver disease</i>
<i>NAFL</i>	<i>non-alcoholic fatty liver</i>
<i>NAFLD</i>	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
<i>NASH</i>	<i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
PAC	parâmetro de atenuação controlada
<i>PDFF</i>	<i>proton density fat fraction</i>
RM	Ressonância Magnética
RMmp	Ressonância Magnética multiparamétrica
<i>ROI</i>	<i>region of interest</i>
SARS-CoV-2	síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2
SBH	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
TC	Tomografia Computadorizada
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
UH	Unidades Housfield
US	Ultrassonografia ou <i>Ultrasonography</i>
<i>VLDL</i>	<i>very low density lipoprotein</i>

## SUMÁRIO

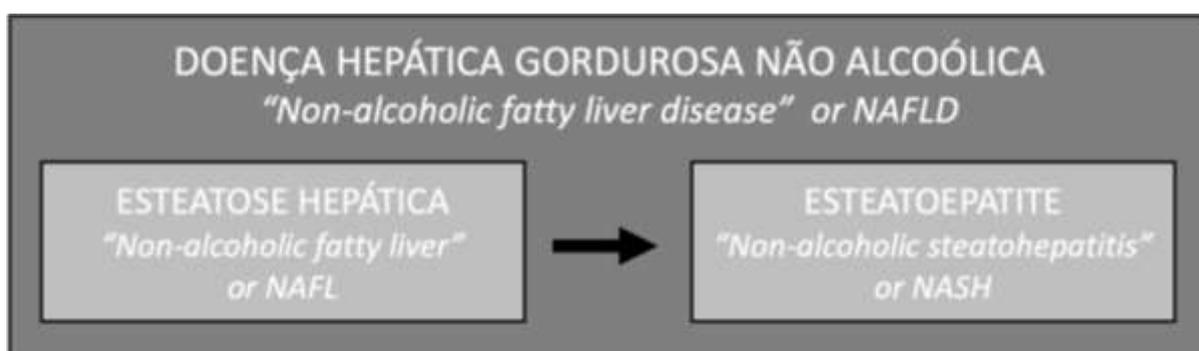
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	17
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	17
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	17
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
<b>3.1</b>	<b>Esteatose hepática</b> .....	18
<b>3.1.1</b>	<b><i>Epidemiologia</i></b> .....	18
<b>3.1.2</b>	<b><i>Patogênese</i></b> .....	18
<b>3.1.3</b>	<b><i>Diagnóstico histológico</i></b> .....	20
<b>3.1.4</b>	<b><i>Diagnóstico por imagem</i></b> .....	22
<b>3.1.4.1</b>	<b><i>Diagnóstico por Ultrassonografia</i></b> .....	22
3.1.4.1.1	Princípios físicos de aquisição de imagem.....	22
3.1.4.1.2	Critérios diagnósticos .....	25
3.1.4.1.3	Vantagens e desvantagens do método .....	26
<b>3.1.4.2</b>	<b><i>Diagnóstico por Tomografia Computadorizada</i></b> .....	26
3.1.4.2.1	Princípios físicos de aquisição de imagem.....	26
3.1.4.2.2	Processamento de imagens e reformatação tridimensional .....	27
3.1.4.2.3	Critérios diagnósticos .....	28
3.1.4.2.4	Vantagens e desvantagens do método .....	29
<b>3.1.4.3</b>	<b><i>Diagnóstico por outros métodos</i></b> .....	29
3.1.4.3.1	Ressonância Magnética .....	29
3.1.4.3.2	Elastografia .....	30
3.1.4.3.3	Ultrassonografia quantitativa .....	30
<b>3.1.5</b>	<b><i>Associação com outras patologias</i></b> .....	31
<b>3.1.6</b>	<b><i>Tratamento</i></b> .....	32
<b>3.2</b>	<b>Tecnologias em saúde</b> .....	33
<b>3.2.1</b>	<b><i>Avaliação de tecnologias em saúde</i></b> .....	34
3.2.1.1	<i>Ciclo de vida das tecnologias</i> .....	35
3.2.1.2	<i>Avaliação de exames diagnósticos</i> .....	36
<b>3.2.2</b>	<b><i>Usabilidade e controle de erros</i></b> .....	37
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E METODOS</b> .....	39

4.1	Local e tipo da pesquisa .....	39
4.2	Aspectos éticos .....	39
4.3	Coleta de dados .....	40
4.3.1	<i>Amostra de pacientes</i> .....	40
4.3.2	<i>Parâmetros técnicos para obtenção das imagens</i> .....	42
4.3.3	<i>Metodologia de avaliação das imagens</i> .....	42
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	48
5.1	Banco de dados .....	48
5.2	Análise dos dados e discussão .....	51
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	58
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ÉTICA</b> .....	64

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é a patologia hepática crônica mais comum no mundo, esse termo engloba a esteatose hepática (EH) e a esteatoepatite, que são diferenciadas através do estudo histológico do fígado. A EH corresponde à fase inicial do espectro de alterações da doença, quando há somente depósito de triglicérides no citoplasma dos hepatócitos. Enquanto que, na fase de esteatoepatite, observa-se inflamação e injúria celular, com ou sem fibrose. Por sua vez, a esteatoepatite pode progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), havendo associação dessa progressão à presença e ao grau de fibrose (MAKRI; GOULAS; POLYZOS, 2021). Diante da ampla quantidade de referências bibliográficas sobre o tema publicadas em inglês, convém correlacionar os termos acima citados com seus correspondentes e siglas já consagrados na língua inglesa, conforme sintetizado na Figura 1 abaixo.

**Figura 1** – Equivalência dos termos relacionados a DHGNA em português e inglês.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

A doença ocorre em pacientes com fígado gorduroso, porém sem história de ingestão significativa de álcool (< 210 g/semana para homens e < 140 g/semana para mulheres) e sem outros fatores ou doenças hepáticas que possam induzir esse achado, como por exemplo medicamentos hepatotóxicos ou hepatites virais (SUMIDA; NAKAJIMA; ITOH, 2014; KONTRICK et al, 2021). Na maioria dos casos, a DHGNA está relacionada à síndrome metabólica, sendo detectada em aproximadamente 70% dos portadores de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enquanto que afeta cerca de 30% dos adultos da população em geral (MANTOVAN; VALENTI, 2021). A DHGNA se relaciona a maior mortalidade dos pacientes, principalmente por causas

relacionadas ao fígado e doenças cardiovasculares, chegando a aumentar a taxa de mortalidade em cerca de 57% (BYRNE; TARGHER, 2015).

A suspeita clínica de DHGNA geralmente ocorre pela identificação de características da síndrome metabólica (aumento da circunferência abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo, hipertensão arterial sistêmica e elevação glicêmica), seguida de avaliação laboratorial (enzimas e função hepática) e visualização de deposição de gordura no fígado, esta última através de exames de imagem (JENNISON et al, 2019).

Os métodos convencionais de diagnóstico por imagem, que consistem em Ultrassonografia (US), Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM), possuem critérios já bem estabelecidos e utilizados amplamente na prática clínica para o diagnóstico de EH.

Geralmente, a US é o método mais utilizado para rastreamento e detecção de gordura hepática nos casos suspeitos de DHGNA, principalmente por não ser um método invasivo, estar amplamente disponível e ter um custo baixo em comparação aos demais. Os critérios ultrassonográficos para esse diagnóstico incluem aumento da ecogenicidade do parênquima hepático (maior que do córtex renal e do parênquima esplênico), hepatomegalia e borramento na visualização dos vasos intra-hepáticos. Enquanto que a TC consiste num método de maior especificidade em relação ao US, por utilizar a medida do coeficiente de atenuação hepático, expresso em Unidades Housfield (UH). A presença de triglicérides no interior dos hepatócitos reduz a densidade do fígado, que pode ser avaliada em valores absolutos ou em comparação à densidade do baço. Por fim, a RM é considerada a melhor ferramenta de imagem para diagnóstico da EH, com sensibilidade e especificidade em torno de 90% em relação à detecção histológica. As diferenças na precessão dos prótons da gordura e da água permitem a caracterização do fígado gorduroso através de técnicas específicas utilizadas por esse método, sendo a mais comum delas a saturação de gordura, que suprime o sinal desse componente através de pulsos de radiofrequência selecionados (LI et al, 2018).

Apesar da crescente importância dos exames de imagem, a detecção histológica ainda configura o padrão-ouro para o diagnóstico de EH. Além disso, a biópsia hepática também permite diferenciar a esteatoepatite da EH, através dos seguintes achados histológicos: acúmulo macrovesicular de gordura nos hepatócitos;

infiltração inflamatória celular; e degeneração por baloneamento dos hepatócitos (SUMIDA; NAKAJIMA; ITOH, 2014).

Retornando ao ponto de interesse desse estudo, destaca-se que a ultrassonografia detecta a EH e, rotineiramente, também classifica a doença em três graus (leve, moderado e acentuado). Essa graduação de gravidade utiliza parâmetros qualitativos, o que implica numa grande limitação do método, gerando ampla variabilidade de avaliação, com estudos retrospectivos mostrando concordâncias intra e inter-observador de apenas 54,7%-67,9% e 47,0%-63,7%, respectivamente (LEE; PARK, 2014). Essas limitações da classificação ultrassonográfica geram questionamento quanto à validade de utilização dessa tecnologia em saúde.

Sobre o termo tecnologia em saúde, introduzido no parágrafo acima, destaca-se que ele engloba um conjunto bastante amplo de itens, sendo que a Portaria GM/MS Nº 2.510 de 19 de dezembro de 2005 considera como tecnologias em saúde os medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, os sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte e os programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. O Ministério da Saúde ainda define o conceito de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização (BRASIL, 2010).

Uma forma de sintetizar a ATS é dizer que ela visa responder a seguinte pergunta: “A tecnologia funciona, é útil, e vale a pena do ponto de vista sanitário, social, ético e econômico?” (TOMA et al, 2017). Diante do exposto, pode-se enquadrar a classificação ultrassonográfica da EH como uma tecnologia em saúde e, conseqüentemente, analisá-la perante os critérios de ATS. Nesse contexto, também é possível incluí-la na avaliação do ciclo de vida de tecnologias. Esse ciclo engloba as fases de evolução de uma tecnologia e vai do seu processo de desenvolvimento, inovação, difusão, incorporação e uso, até a sua obsolescência (BRASIL, 2010).

Destaca-se que o uso crescente de produtos para a saúde tem gerado uma preocupação também crescente em relação aos erros de utilização, causados por inadequada usabilidade desses produtos. Entende-se usabilidade como a característica da interface de usuário, que estabelece efetividade, eficiência, facilidade

ao aprendizado e satisfação ao usuário (ABNT, 2016). Esses conceitos de usabilidade e controle de erros também podem ser extrapolados e utilizados para análise crítica do problema abordado no presente estudo, sendo alguns dos seus parâmetros de avaliação já incluídos anteriormente na definição de ATS, como efetividade e eficiência, porém somados aqui à avaliação de fatores relacionados à interação do usuário com o produto, como sua adaptação ao mesmo e contentamento com o uso.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a precisão da US em graduar a EH, mediante a comparação da classificação ultrassonográfica de gravidade da doença (baseada em critérios qualitativos de análise visual) com a avaliação tomográfica do fígado (baseada em critérios quantitativos de mensuração da densidade).

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a correlação dos diferentes graus ultrassonográficos da EH (leve, moderado e acentuado) com os respectivos intervalos numéricos da densidade hepática na TC.
- Analisar criticamente a classificação ultrassonográfica da EH, utilizando os critérios de avaliação das tecnologias em saúde e usabilidade.

## **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 Esteatose hepática**

#### **3.1.1 Epidemiologia**

A prevalência de DHGNA está aumentando significativamente nos últimos 20 anos, com perspectiva de que cresça ainda mais no futuro próximo, enquanto que a prevalência de outras doenças hepáticas crônicas mantem estabilidade ou redução. Alguns estudos de metanálise sobre o tema apontam prevalência global de DHGNA diagnosticada por imagem de 25,2% da população, sendo maior no Oriente Médio e América do Sul, estimadas em cerca de 31,8% e 30,5%, respectivamente. Em relação a presença de esteatoepatite nos pacientes com DGHNA há ampla variação, sendo descritas prevalências de 7-30% em assintomáticos até 59% em sintomáticos. Dentre os pacientes com esteatoepatite, aproximadamente 41% desenvolvem fibrose hepática (MAKRI; GOULAS; POLYZOS, 2021).

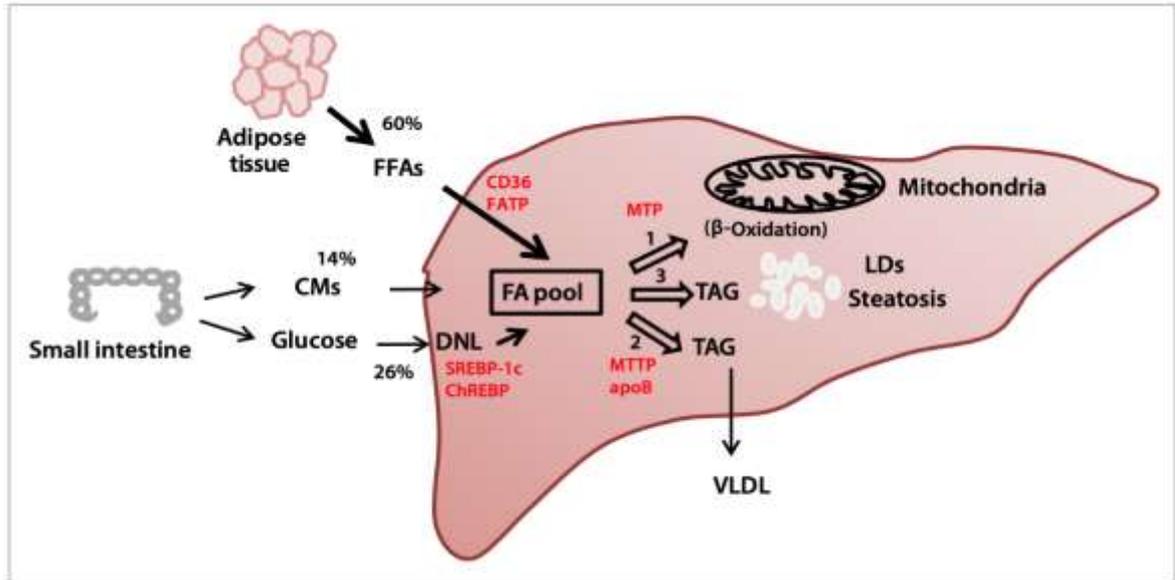
As primeiras descrições da DHGNA em adultos estão presentes na literatura desde o século XIX, porém o primeiro relato de caso pediátrico foi há cerca de quarenta anos. Atualmente, a doença afeta entre 10% e 20% da população pediátrica geral. Estima-se que ela se torne a causa mais prevalente de patologia hepática, insuficiência hepática e indicação de transplante de fígado nas crianças e adolescentes do mundo ocidental, ainda durante esta década (TEMPLE et al, 2016).

#### **3.1.2 Patogênese**

Em condições normais, o fígado não armazena triglicerídeos, entretanto em situações como obesidade ou dieta rica em gorduras/carboidratos, o metabolismo anormal dos lipídios leva a um acúmulo hepático de gordura, que por sua vez se associa com lipotoxicidade, devido ao estresse do retículo endoplasmático, estresse mitocondrial e impedimento à mitofagia. A Figura 2 ilustra a patogênese da esteatose hepática. Em condições fisiológicas, os ácidos graxos hepáticos são provenientes dos ácidos graxos livres, estes oriundos da dieta (14%), lipólise do tecido adiposo (60%) e lipogênese (26%). Enquanto que a eliminação dos ácidos graxos hepáticos ocorre pela beta-oxidação ou esterificação com posterior excreção na forma de lipoproteína

de densidade muito baixa (no inglês, *very low density lipoprotein – VLDL*). O aumento da entrada e/ou a redução da eliminação dos ácidos graxos promovem o acúmulo de gotículas de gordura nos hepatócitos, levando ao surgimento da EH ou fígado gorduroso, que são termos sinônimos (NASSIR et al, 2015).

**Figura 2** – Desenho esquemático da patogênese da EH.



**Fonte:** NASSIR et al (2015, p. 168). Legendas das siglas com seus termos correspondentes em inglês e tradução para português entre parênteses: FA = *fatty acid* (ácido graxo); DNL = *de novo lipogenesis* (lipogênese); VLDL = *very-low-density lipoprotein* (lipoproteína de densidade muito baixa); LD = *lipid droplets* (gotículas de gordura); ApoB = *apolipoprotein B* (apolipoproteína B); CD36 = *fatty acid translocase* (translocase de ácido graxo); ChREBP = *carbohydrate-responsive element-binding protein* (proteína de ligação do elemento de resposta aos carboidratos); CMs = *chylomicrons* (quilomicros); FATP = *fatty acid transport protein* (proteína transportadora de ácido graxo); FFAs = *free fatty acids* (ácidos graxos livres); MTP = *mitochondrial trifunctional protein* (proteína trifuncional mitocondrial); MTTP = *microsomal triglyceride transfer protein* (proteína microsossomal de transferência de triglicerídeos); SREBP-1c = *sterol regulatory element-binding protein 1c* (proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1); TAG = *triacylglycerol* (triacilglicerol).

Além dos fatores ambientais, alguns defeitos genéticos podem estar associados com EH. Tratam-se de genes relacionados a proteínas das vias metabólicas de entrada e oxidação de ácidos graxos, bem com da secreção de triglicerídeos, que estão destacadas em vermelho na figura acima e listadas a seguir:

- 1) proteína transportadora de ácido graxo e translocase de ácido graxo: responsáveis pela passagem dos ácidos graxos pela membrana dos hepatócitos;
- 2) proteína de ligação do elemento de resposta aos carboidratos e proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1: responsáveis pela regulação do efeito da glicose e insulina na lipogênese;
- 3) apolipoproteína B e proteína microsossomal de transferência de

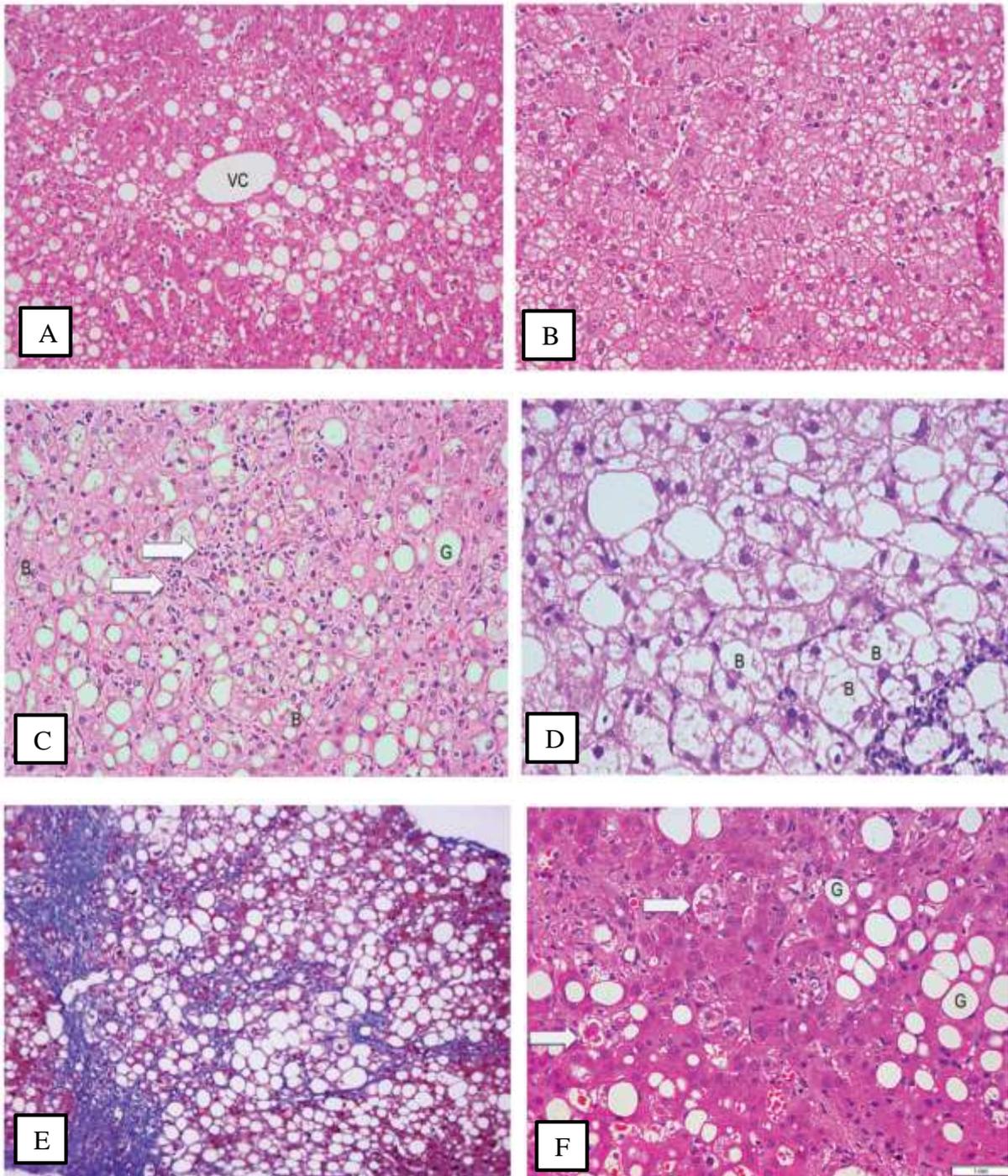
triglicerídeos: responsáveis pela produção e excreção de lipoproteínas de densidade muito baixa, mais conhecidas pela sigla em inglês como VLDL; 4) proteína trifuncional mitocondrial: responsável pela etapa final da oxidação mitocondrial dos ácidos graxos (NASSIR et al, 2015).

### **3.1.3 Diagnóstico histológico**

A avaliação histológica dos fragmentos hepáticos oriundos da biópsia continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico da DHGNA (LI et al, 2018). Essa análise permite a detecção da EH e sua classificação em quatro graus de severidade, a depender do número de células preenchidas por vacúolos de gordura, que são: grau 1 (leve) de 5% a 33% de células comprometidas; grau 2 (moderada) entre 34% e 66% de células comprometidas; e grau 3 (severa) mais de 66% de células comprometidas (NASSIR et al, 2015).

A biópsia ainda permite a diferenciação entre esteatoepatite e EH por meio de diferentes sistemas de classificação patológica. Os fragmentos hepáticos são analisados quanto a presença dos seguintes critérios histológicos: deposição de gordura nos hepatócitos; células inflamatórias (neutrófilos e linfócitos) nos lóbulos hepáticos; degeneração por balonização dos hepatócitos; corpúsculos de Mallory-Denk; fibrose pericelular; fibrose sinusoidal; mitocôndrias gigantes; necrose eosinofílica e deposição de ferro (SUMIDA; NAKAJIMA; ITOH, 2014). Abaixo, na Figura 3, seguem imagens da avaliação microscópica, que ilustram alguns dos achados histológicos listados anteriormente.

**Figura 3 – Achados histológicos da DHGNA**



**Fonte:** PANQUEVA (2014, p. 74-76). A) esteatose macrovesicular, na zona III perivenular. B) esteatose microvesicular. C) Neutrófilos polimorfonucleares (setas) circundando os hepatócitos. D) Balonização dos hepatócitos. E) Fibrose pericelular, formando uma malha ao redor dos hepatócitos. F) Corpúsculos de Mallory-Denk (setas), circundados por vacúolos de gordura. | Legendas das siglas com seus termos correspondentes em inglês e tradução para português entre parênteses: VC = *central vein* (veia central); B = *balloon cells* (balonização celular); G = *fat vacuoles* (vacúolos de gordura); VC = *central vein* (veia central).

De acordo com os parâmetros da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), tem-se a classificação da DHGNA em: 1)

Esteatose isolada; 2) Esteatoepatite: esteatose macrovacuolar, associada a balonização e fibrose perissinusoidal acentuada em zona III dos hepatócitos. Enquanto que o estadiamento segue os seguintes graus: Grau 0: esteatose pura; Grau 1: fibrose limitada às áreas perivenulares e/ou perissinusoidais zonas III; Grau 2: fibrose perivenular com septos; Grau 3: septos fibrosos unindo estruturas vasculares em esboço de nódulos.; e Grau 4: cirrose (SANTOS; DELEVEDOVE, 2019).

Apesar de ser considerada o padrão-ouro para detecção de fibrose e inflamação na doença hepática crônica, a biópsia hepática é um procedimento invasivo, associado a custos e complicações inerentes ao método, bem como está sujeita a erros de amostragem e divergências de avaliação dentre os patologistas, que utilizam diferentes sistemas de avaliação histológica (SEEN et al, 2021).

Cerca de 20% dos pacientes refere dor e 84% refere desconforto após a realização da biópsia. Porém as complicações de maior gravidade e mortalidade relacionadas ao procedimento são pouco frequentes, estimadas em 0,3%-0,57% e 0,01%, respectivamente. E essas podem ser minimizadas quando há treinamento por profissionais experientes, procedimento guiado por ultrassonografia e utilização de agulhas específicas para biópsia por aspiração. Já para prevenir os erros de amostragem, recomenda-se utilização de agulhas grossas e coleta de dois ou mais fragmentos, cada um com tamanho mínimo de 15-16 mm (SUMIDA; NAKAJIMA; ITOH, 2014).

### **3.1.4 Diagnóstico por imagem**

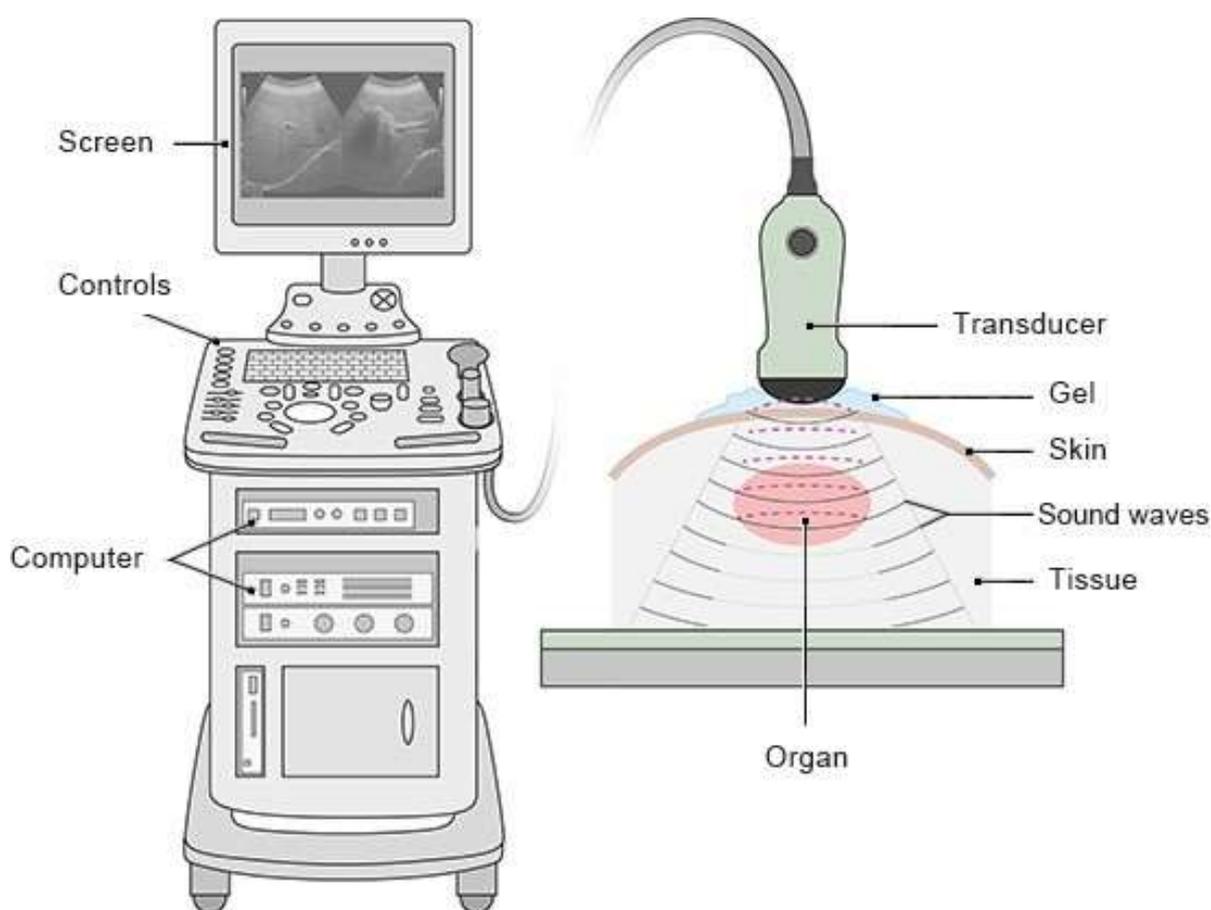
#### **3.1.4.1 Diagnóstico por Ultrassonografia**

##### **3.1.4.1.1 Princípios físicos de aquisição de imagem**

A US é um método diagnóstico que utiliza ondas sonoras de alta frequência, acima do espectro de som audível, maior que 20.000 ciclos por segundos (ou Hertz, símbolo Hz). Os aparelhos ultrassonográficos (Figura 4) possuem transdutores com cristais piezoelétricos, que são capazes de converter energia elétrica em energia mecânica, através da vibração ou mudança de formato nesses cristais. Essas ondas sonoras interagem com os tecidos orgânicos, algumas são refletidas e retornam ao transdutor, ocorrendo o fenômeno inverso, o cristal novamente se deforma, formando

energia elétrica, que é processada através de um sistema computadorizado para formação da imagem. A frequência do transdutor utilizado varia de acordo com a região a ser analisada. Quanto mais profundo estiver o órgão de interesse, menor será a frequência do transdutor. Para o estudo de órgãos intra-abdominais, como o fígado, é utilizado transdutor de 3,5 MHz (MARCHIORI; SANTOS, 2015).

**Figura 4** – Desenho esquemático do funcionamento da US.

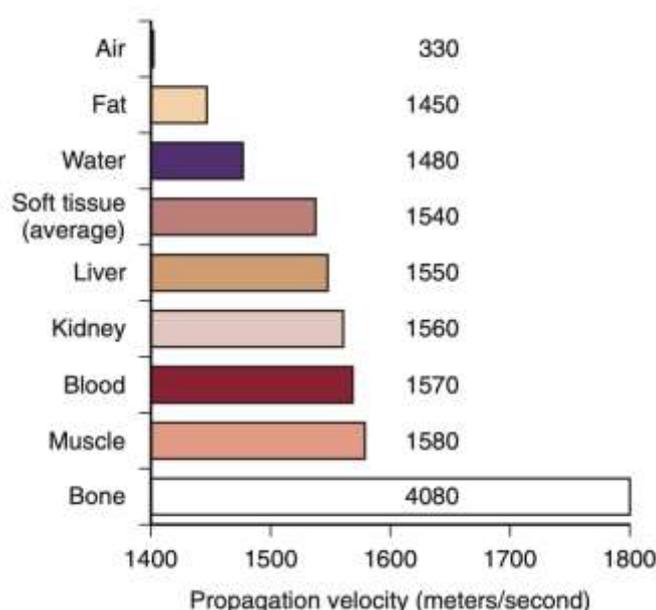


**Fonte:** HOW DO ULTRASOUND EXAMINATIONS WORK? Legendas da imagem com seus termos em inglês e tradução para português entre parênteses: *screen* (tela); *controls* (controles); *computer* (computador); *transducer* (transdutor); *gel* (gel); *skin* (pele); *sounds waves* (ondas sonoras); *tissue* (tecido); *organ* (órgão).

Nos tecidos e fluidos, as ondas sonoras se propagam na mesma direção de movimento das partículas que estão sendo deslocadas (ondas longitudinais). A velocidade com que essas ondas se movem através dos tecidos varia de acordo com a resistência do mesmo à compressão. E essa resistência, por sua vez, é influenciada pela densidade do meio e sua rigidez. A velocidade de propagação é maior em tecidos

de alta rigidez e baixa densidade. No corpo, a velocidade de propagação das ondas longitudinais pode ser considerada constante para um determinado tecido, conforme detalhado no gráfico da Figura 5 (RUMACK; LEVINE, 2018).

**Figura 5** – Gráfico representativo da velocidade de propagação do som nos tecidos.



**Fonte:** RUMACK; LEVINE (2018, p. 3). Velocidade de propagação do som nos diferentes tecidos do corpo. Os dispositivos médicos ultrassonográficos baseiam suas medições em uma velocidade média de 1.540 m/s para todos os tecidos moles. Legendas da imagem com seus termos em inglês e tradução para português entre parênteses: *air* (ar); *fat* (gordura); *water* (água); *soft tissue - average* (tecidos moles - média); *liver* (fígado); *kidney* (rim); *blood* (sangue); *muscle* (músculo); *bone* (osso); *propagation velocity* (velocidade de propagação); *meters/second* (metros/segundo).

A impedância acústica é determinada pelo produto da velocidade de propagação com a densidade de determinado tecido ou meio. A interface entre dois materiais com impedâncias diferentes é o que gera reflexão da onda sonora (RUMACK; LEVINE, 2018). Cada vez que o feixe sonoro encontra interfaces acústicas, uma fração da energia sonora é refletida ou espalhada. Essa onda retroespalhada é processada eletronicamente pelo sistema, sendo representada em uma escala de tons de cinza, de acordo com a amplitude do sinal demodulado e amplificado. Em resumo, uma imagem ultrassonográfica corresponde a um mapa da refletividade acústica dos tecidos (PAPALEO; SOUZA, 2019). Sendo assim, a imagem final é composta por diferentes tonalidades de cinza, ou diferentes ecogenicidades, que é o termo-padrão utilizado para descrição diagnóstica dos achados ultrassonográficos.

### 3.1.4.1.2 Critérios diagnósticos

A deposição de gordura no fígado provoca aumento da ecogenicidade no parênquima hepático, sendo que o mesmo passa a ser visualizado em um tom de cinza mais claro que o normal. A forma difusa da EH é classificada em três graus, leve, moderado e acentuado, conforme detalhado na Tabela 1 (RUMACK; LEVINE, 2018).

**Tabela 1** – Classificação ultrassonográfica da EH.

CLASSIFICAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA	
Leve	Aumento mínimo na ecogenicidade do parênquima hepático, mantendo a visualização normal do diafragma e os contornos dos vasos intra-hepáticos.
Moderada	Aumento moderado na ecogenicidade do parênquima hepático, dificultando a visualização do diafragma e os contornos dos vasos intra-hepáticos.
Acentuada	Aumento acentuado na ecogenicidade do parênquima hepático, com baixa penetração do eco no segmento posterior do lobo direito, dificultando bastante ou impedindo a visualização do diafragma e os contornos dos vasos intra-hepáticos.

**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

Além desses critérios de avaliação citados na tabela acima, habitualmente se avalia a ecogenicidade do córtex renal e do parênquima esplênico, como parâmetros de comparação, uma vez que o fígado gorduroso se apresenta mais ecogênico que tais estruturas (LI et al, 2018). E para ilustrar a apresentação ultrassonográfica dos três graus da gravidade da EH, seguem exemplos na Figura 6.

**Figura 6** – Exemplos ultrassonográficos do fígado normal e gorduroso.



**Fonte:** ZHANG et al (2018, p. 2). Legenda: imagens em sequência, da esquerda para direita: fígado normal; EH grau leve; EH grau moderado; EH grau acentuado.

### 3.1.4.1.3 Vantagens e desvantagens do método

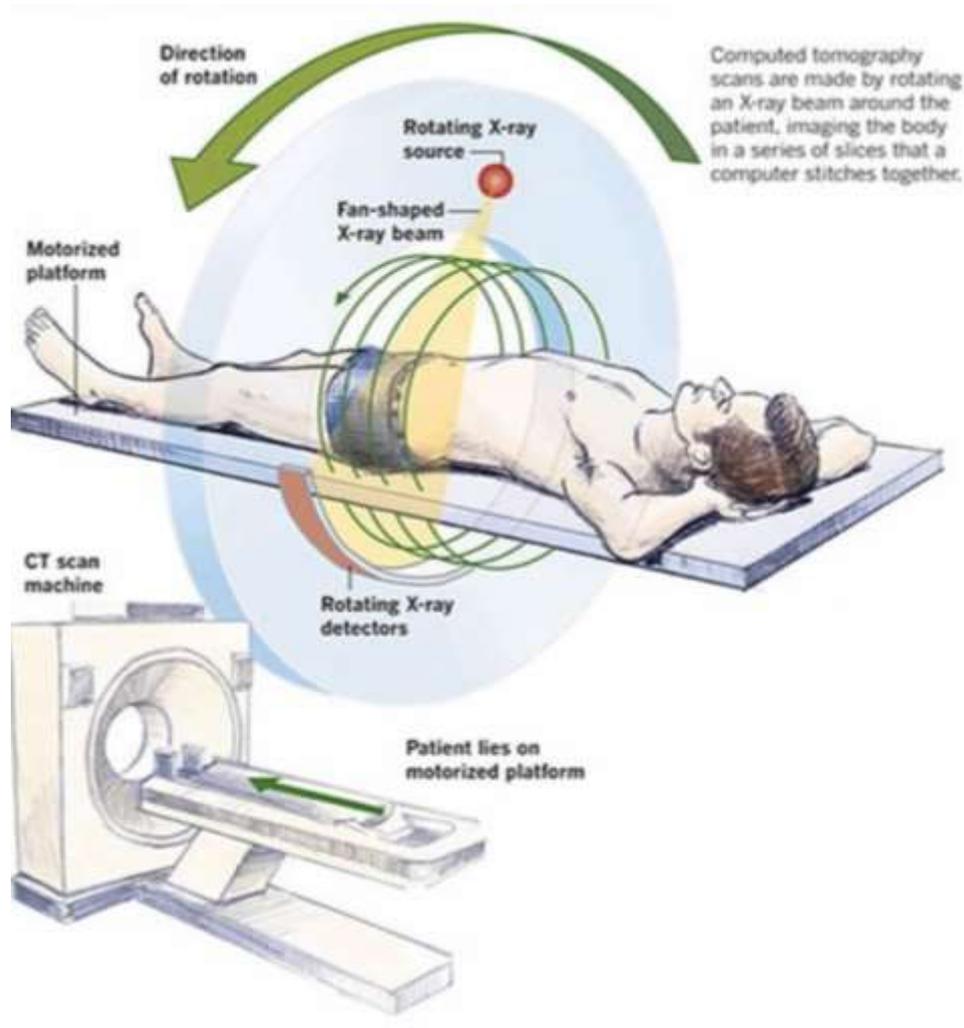
A US é aceita de forma pragmática e ampla como primeira linha de investigação da EH, por ser um método não-invasivo, livre de radiação, facilmente disponível e de baixo custo. Além de apresentar uma boa sensibilidade para casos moderados e acentuados (JENNISON et al, 2019). Entretanto, a US tem baixa sensibilidade de detecção em casos onde há menos de 30% dos hepatócitos afetados pela EH, bem como em indivíduos obesos, que constituem a maioria dos pacientes com DHGNA, em função da espessura aumentada do tecido celular subcutâneo, que dificulta a adequada penetração do eco. Destaca-se, ainda, que a US convencional não permite uma avaliação quantitativa da EH (MAKRI; GOULAS; POLYZOS, 2021). Esse método identifica o fígado gorduroso apenas através de parâmetros qualitativos e de certa forma subjetivos, e também não permite a distinção entre EH e esteatoepatite (LI et al, 2018). Ademais das desvantagens já citadas, uma das maiores limitações da US é a variabilidade substancial intra e inter-observador, notadamente quanto à classificação de severidade, alguns estudos retrospectivos mostram concordância de apenas 54,7-67,9% e 47,0-63,7%, respectivamente, em relação à aplicação dos critérios de classificação pelos observadores. Esses resultados comprovam a fragilidade do método, que é altamente dependente do operador (LEE; PARK, 2014).

### 3.1.4.2 Diagnóstico por Tomografia Computadorizada

#### 3.1.4.2.1 Princípios físicos de aquisição de imagem

As imagens de TC são geradas a partir de fótons de radiação x que atravessam tecidos e chegam aos detectores de radiação posicionados no lado oposto do tomógrafo, que converte a energia incidente dos fótons em corrente elétrica. Essas informações são enviadas ao computador, que constrói uma imagem onde quanto mais denso for o tecido exposto à radiação, mais brilhante será seu pixel. Os aparelhos de TC são calibrados para mensurar o valor de pixel dos tecidos em relação à água, que por definição mede 0 UH. Na TC sem contraste, o parênquima hepático normal apresenta densidade em torno de 60 UH (ZHANG et al, 2018; MARCHIORI; SANTOS, 2015).

**Figura 7** – Desenho esquemático do funcionamento da TC.



**Fonte:** WHAT ARE CT SCANS AND HOW DO THEY WORK? Legendas da imagem com seus termos em inglês e tradução para português entre parênteses: *Computed tomography scans are made by rotating an X-ray beam around the patient, imaging the body in a series of slices that a computer stitches together* (as varreduras por tomografia computadorizada são feitas girando um feixe de raios-x ao redor do paciente, retratando o corpo em uma série de fatias que serão reunidas pelo computador); *direction of rotation* (direção de rotação); *rotating x-ray source* (fonte rotatória de radiação x); *fan-shaped x-ray beam* (feixe de raios-x em forma de leque); *motorized platform* (plataforma motorizada); *rotating x-ray detectors* (detectores rotatórios de radiação x); *CT scan machine* (máquina de varredura tomográfica); *patient lies on motorized platform* (paciente deitado na plataforma motorizada).

#### 3.1.4.2.2 Processamento de imagens e reformatação tridimensional

Apesar de ser um método de imagem baseado em radiação x, a TC se diferencia da radiografia convencional por permitir a formação de imagens através de múltiplos cortes, o que elimina a superposição de estruturas que ocorre na radiografia. Outra grande vantagem da TC é a possibilidade do armazenamento de dados e pós-processamento das imagens (MARCHIORI; SANTOS, 2015).

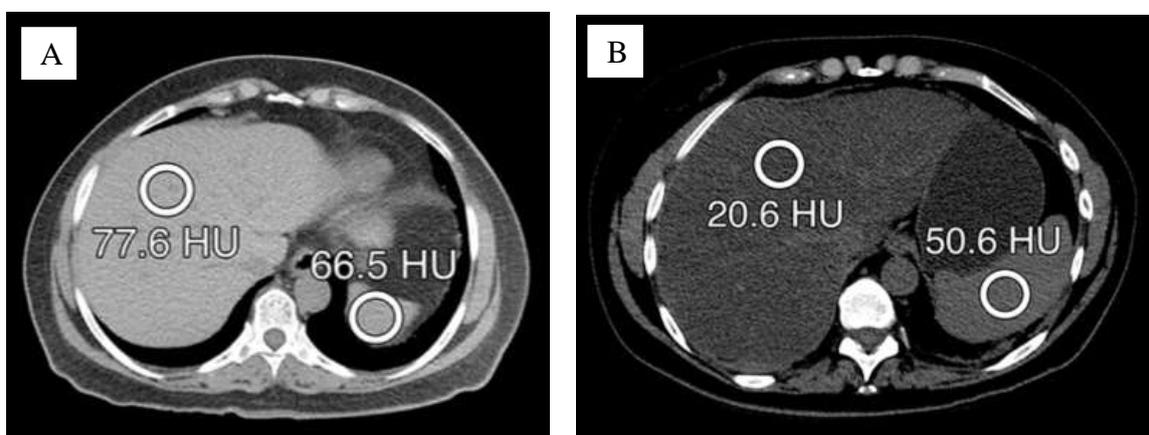
O processamento dos dados tomográficos permite a visualização de diferentes planos bidimensionais (axial, sagital e coronal) e subsequente reformatação tridimensional (3D) das imagens, que configuram ferramentas importantes ao auxílio diagnóstico, principalmente para definição das relações espaciais entre estruturas vizinhas e mensuração de volume.

Especificamente sobre a avaliação hepática, a reconstrução 3D já tem sido utilizada para planejamento cirúrgico, sendo considerada uma ferramenta de auxílio cognitivo na interpretação dos exames de imagem e compreensão anatômica do fígado, mostrando importância ainda maior para os cirurgiões hepatobiliares em treinamento, durante os anos de especialização médica (YEO et al, 2018).

#### 3.1.4.2.3 Critérios diagnósticos

Como a absorção dos raios-x pelos triglicérides é menor do que a absorção no fígado normal, a EH diminui a atenuação do parênquima hepático (STAREKOVA et al, 2021). Os parâmetros que têm sido utilizados para diagnóstico são um valor absoluto de densidade hepática inferior a 40 UH ou diferença fígado-menos-baço de pelo menos 10 HU, com sensibilidade e especificidade variando de 46 a 72% e 88 a 95%, respectivamente. O fígado gorduroso se torna hipodenso (mais escuro) em relação ao parênquima esplênico livre de gordura (ZHANG et al, 2018).

**Figura 8** – Exemplos tomográficos do fígado normal e gorduroso.



**Fonte:** ZHANG et al (2018, p. 2). A) Fígado normal, com densidade de 77,6 UH, e parâmetro de referência comparativa com a densidade do baço de 66,5 UH. B) Fígado gorduroso, com densidade de 20,6 UH, e parâmetro de referência comparativa com a densidade do baço de 50,6 UH.

#### 3.1.4.2.4 Vantagens e desvantagens do método

As principais vantagens da TC para avaliação da EH são aquisição relativamente rápida, facilidade de execução, análise direta e resultados quantitativos. Infelizmente, assim como a US, a TC não apresenta boa acurácia para detecção de casos leves (ZHANG et al, 2018). Condições como sobrecarga de ferro, uso de amiodarona, contraste de iodo, sobrecarga de glicogênio e hepatite, podem provocar aumento da atenuação do fígado e mascarar a coexistência da EH. A atenuação do fígado também é afetada pelo endurecimento do feixe de radiação x em pacientes de grande porte corporal (STAREKOVA et al, 2021).

#### 3.1.4.3 Diagnóstico por outros métodos

##### 3.1.4.3.1 Ressonância Magnética

A RM é considerada o método por imagem mais sensível e específico para o diagnóstico de EH. Essa técnica explora a diferença nas frequências de ressonância de prótons da água e dos triglicerídeos, adquirindo imagens em tempos de eco (tempos entre a aplicação do pulso de radiofrequência e o pico de sinal que será lido na bobina) que eles estão nominalmente dentro e fora de fase (ZHANG et al, 2018). O fenômeno do deslocamento químico (*chemical shift*, em inglês) é o que permite o diagnóstico tanto das imagens convencionais de RM, quanto na espectroscopia, incluindo parâmetros de mensuração quantitativa da gordura hepática (LEE; PARK, 2014).

A Ressonância Magnética multiparamétrica (RMmp) do fígado se apresenta como método promissor na avaliação das alterações metabólicas e celulares no parênquima hepático, chegando a ser considerada como uma potencial biópsia hepática virtual, uma vez que vai permitir detecção e monitoramento de fibrose, atividade necroinflamatória, acúmulo de ferro e gordura. Essa avaliação multiparamétrica se torna viável através da combinação de espectroscopia de prótons de hidrogênio, fração de gordura por densidade de prótons (*proton density fat fraction – PDFF*, em inglês), mapeamento de T1, T2 e T2\*, elastografia, difusão, imagem ponderada em suscetibilidade e séries dinâmicas pós-contraste paramagnético. Entretanto, para que a RMmp se estabeleça na rotina radiológica, ainda há

necessidade de definição de parâmetros e valores de referência, bem como consolidação dos protocolos de aquisição e softwares de pós-processamento (TORRES; D'IPPOLITO, 2021).

#### 3.1.4.3.2 Elastografia

Existem várias técnicas de elastografia associadas a princípios de US e RM, que diferem de acordo com a forma de geração e detecção de ondas de cisalhamento, através das quais se pode avaliar a rigidez do fígado e conseqüentemente determinar a presença de fibrose, fator fundamental para o estabelecimento do grau de progressão da DHGNA. Os quatro tipos de elastografia são: transiente; impulso de força de radiação acústica; ondas de cisalhamento supersônicas; e tecidual em tempo real (LEE; PARK, 2014).

O parâmetro de atenuação controlada (PAC) é o método de elastografia utilizado pelo Fibro-Scan®, que mede a atenuação do fígado para avaliar o grau de EH. Entretanto há estudos relatando baixos valores preditivos positivos na detecção de casos leves ou moderados, a depender dos pontos de corte utilizados, bem como limitações de avaliação em pacientes com obesidade e ascite. O PAC apresenta menor acurácia em relação ao PDFF, outro método já abordado na sessão anterior, que também se utiliza de avaliação pelos princípios de elastografia, porém vinculados à RM (GRAT; GRAT; ROWINSKI, 2020).

#### 3.1.4.3.3 Ultrassonografia quantitativa

A US quantitativa promete reduzir a subjetividade, a dependência do operador e da máquina, tornando mais preciso o diagnóstico e a classificação da EH através da US, com concordância intra e inter-observador superior à avaliação convencional. Simuladores de tecidos biológicos, mais conhecidos no meio médico como *phantoms* (termo em inglês, de tradução literal para fantasma em português) são usados para calibração, com objetivo de reduzir a variabilidade da máquina e do operador. São avaliados dois coeficientes, o de atenuação e o de retroespalhamento (ZHANG et al, 2018).

O coeficiente de atenuação mede a perda de energia do ultrassom no tecido e fornece um parâmetro quantitativo, análogo à perda de visão de estruturas mais

profundas observada na avaliação qualitativa convencional. O coeficiente de retroespalhamento mede a energia de ultrassom retornada do tecido e fornece um parâmetro quantitativo, análogo à ecogenicidade. Alguns estudos já mostram excelente desempenho diagnóstico para quantificação da EH em comparação com PDFF. Os desafios para implementação do método na prática clínica estão na variabilidade entre diferentes fabricantes e operadores de equipamentos, pra que haja precisão e reprodutibilidade (LI et al, 2018).

### **3.1.5 Associação com outras patologias**

Na última década, tornou-se evidente o caráter multissistêmico dessa doença, havendo associação com demais comorbidades metabólicas como obesidade, dislipidemia, DM2, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, doença renal crônica e neoplasias. Inclusive, desde 2020, especialistas da área já sugerem uma atualização do termo NAFLD por MAFLD (metabolic associated fatty liver disease), que em português corresponderia a Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM) em substituição ao DHGNA. Destaca-se, ainda, que a causa mais comum de morte entre os pacientes com DHGNA são os eventos cardiovasculares, havendo estudos que mostram relação direta do aumento da taxa de mortalidade de acordo com o grau de progressão da DHGNA em EH simples, esteatoepatite, fibrose não cirrótica e cirrose (MANTOVANI; VALENTI, 2021).

Mais recentemente, durante a pandemia da síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), amplamente conhecida por COVID-19, a presença de EH foi associada a maior severidade da doença respiratória e maior risco de injúria hepática (aumento das transaminases). Alguns estudos mostraram que pacientes com DHGNA avançada (fibrose/cirrose) apresentaram piores resultados do que aqueles apenas com EH, sem fibrose (CHEN et al, 2021). Outros dados estimam que entre 2%-11% dos pacientes afetados pelo COVID-19 têm comorbidades hepáticas e 16%-53% dos casos relataram testes hepáticos anormais. Essas alterações têm sido relacionadas à expressão da enzima conversora de angiotensina 2, que funciona como um receptor do SARS-CoV-2 em células endoteliais do fígado e do epitélio biliar, mas também podem estar relacionadas a lesão hepática induzida por drogas, tempestade de citocinas e/ou hipóxia associada à pneumonia. Quanto à relação entre EH e maior severidade da doença respiratória, uma das linhas de explicação se deve

ao fato do fígado hospedar uma massa significativa de células imunes inatas, e a liberação hepática de citocinas pró-inflamatórias pode contribuir para a gravidade do COVID-19 (DIAZ et al, 2020).

### **3.1.6 Tratamento**

A DHGNA normalmente leva três ou mais décadas para progredir, no entanto sua prevalência está aumentando em um ritmo alarmante em crianças e adolescentes com obesidade, alguns já iniciando por volta dos 10 anos de idade, o que alerta para necessidade de abordagem precoce. Ainda não há terapias farmacológicas ou procedimentos cirúrgicos específicos para doença, as intervenções no estilo de vida, incluindo perda de peso e exercícios, continuam sendo os pilares do tratamento. Estudos de farmacoterapia investigaram vários medicamentos e os que têm demonstrado maior eficácia são as tiazolidinedionas e a vitamina E, entretanto, essas terapias não são atualmente recomendadas para tratar DHGNA em pacientes com DM2 (MOORE et al, 2020).

Destaca-se que há uma parcela de portadores da DHGNA constituída por indivíduos magros, composta predominantemente de homens jovens, com menor nível de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e pressão arterial do que os demais, além de alterações histológicas hepáticas menos graves. Ainda assim, esse grupo permanece com um risco significativo para desenvolvimento de DM2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares em comparação com a população saudável. A fisiopatologia da DHGNA em pacientes magros permanece pouco caracterizada, mas aparentemente esses indivíduos são considerados pacientes magros “metabolicamente obesos”, havendo relação com genes como o domínio fosfolipase do tipo-patatina contendo proteína 3 e níveis alterados de adiponectina, semelhante aos pacientes obesos com DHGNA. Em virtude dessas apresentações metabólicas semelhantes, entre indivíduos obesos e magros com DHGNA, pode-se considerar as mesmas opções de tratamento para ambos (VAROL et al, 2020).

A perda de peso e as modificações no estilo de vida possuem difícil adesão à longo prazo e podem não ser eficazes em pacientes com fibrose avançada ou cirrose. Portanto, medicamentos eficazes são urgentemente necessários, havendo vários sob investigação, alguns com estudos de fase 2 já finalizados. No geral, são direcionados para redução do acúmulo de gordura hepática nas vias metabólicas, incluindo: 1)

ácido obeticólico, que atua no receptor farnesóide X, envolvido no metabolismo dos ácidos biliares; 2) agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, tais como pioglitazona, elafibranor e saroglitazar; 3) análogos dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), como FGF-21 e FGF-19; 4) inibidores da síntese de gordura de novo, como aramcol e acetil coenzima A carboxilase; 5) miméticos da incretina, como a liraglutida (ALBHAI SI; SANYAL, 2021).

### **3.2 Tecnologias em saúde**

As tecnologias em saúde são compostas por produtos e insumos (medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos para saúde), mas também pelos procedimentos realizados na assistência (preventivos ou curativos) e de forma mais ampla, incluem os modelos de organização de serviços, além dos sistemas de apoio para a atenção à saúde ou melhoria da vida humana. Dessa forma, as tecnologias estão presentes em todas as etapas da oferta de atenção à saúde: 1) instalações e equipamentos (infraestrutura e tecnologias para diagnóstico, tratamento e reabilitação); 2) gerenciamento e conforto das instalações; 3) organização (protocolos clínicos e diretrizes assistenciais); 4) insumos utilizados (produtos e medicamentos). E são empregadas nos serviços de saúde com intuito de promoção da saúde, prevenção de doenças/agravos, redução de danos, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos (TOMA et al, 2017).

Essas tecnologias não podem ser definidas apenas como algo concreto ou produtos palpáveis, mas também incluem ações que apresentam como finalidade o cuidado em saúde. Existe, inclusive, uma forma de classificação em três tipos que são: 1) tecnologias em saúde leves: são as tecnologias relacionais, como aquelas da produção do vínculo, acolhimento, autonomização; 2) tecnologias em saúde leves-duras: são as tecnologias-saberes, que são os saberes utilizados no processo de trabalho na área da saúde; 3) tecnologias em saúde duras: são as máquinas/ferramentas, como equipamentos, aparelhos, normas e estruturas organizacionais (SANTOS; FROTA; MARTINS, 2016).

### **3.2.1 Avaliação de tecnologias em saúde**

As políticas voltadas para promoção de saúde têm importância indiscutível e a detecção dos problemas inerentes aos serviços de saúde, possibilitando a proposição de ações de melhoria, se beneficia de forma direta com o estudo das diferentes tecnologias, suas consequências e seus custos. Inclusive, desde 2003 foi instituído o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde, que possui as seguintes atribuições: implantar as políticas relacionadas ao tema; definir diretrizes e promover a avaliação de tecnologias, visando à incorporação de novos produtos e processos (BRASIL, 2010). Nesse contexto, a ATS exerce papel de grande importância para auxiliar as decisões dos gestores públicos e privados, racionalizando a disponibilização das tecnologias, o planejamento e a alocação de recursos.

O conceito de ATS surgiu com o objetivo de garantir segurança, eficácia e efetividade para os pacientes. As decisões sobre a incorporação e utilização de tecnologias se utiliza de bases científicas e técnicas, porém em equilíbrio com interesses éticos, políticos e culturais. Dessa forma, ocorreu um processo de institucionalização da ATS, por meio da criação de agências nacionais e internacionais, que regulamentam e normatizam essas tecnologias. A atuação dessas agências possibilita a ampliação e equidade de acesso aos serviços de saúde, otimiza a alocação de recursos, melhora a efetividade e qualidade dos serviços, além de garantir a sustentabilidade financeira do sistema de saúde. As evidências científicas utilizadas na ATS incluem o perfil epidemiológico da população, a frequência/gravidade da doença e as tecnologias já disponíveis, como referência de comparação à tecnologia a ser avaliada. E os critérios avaliados incluem o benefício clínico (segurança e eficácia), a inovação e o potencial impacto socioeconômico. Adicionalmente, considera-se a eficiência (custo e relação de custo-efetividade), os aspectos éticos e de equidade (NOVAES; SOAREZ, 2020).

A avaliação mais minuciosa das tecnologias em saúde pode ser dividida em cinco grandes critérios: 1) clínicos; 2) econômicos; 3) éticos e sociais; 4) organizativos; 5) estratégicos. Cada um deles, conforme detalhado na Tabela 2, abaixo, será analisado nos mais diversos aspectos, incluindo eficácia/acurácia, segurança, efetividade, eficiência, impacto orçamentário, equidade, ética, bases legais, efeitos ambientais, arranjos logísticos e impactos macroeconômicos positivos e negativos (TOMA et al, 2017).

**Tabela 2 – Critérios para ATS.**

CRITERIOS PARA AVALIACAO DE TECNOLOGIAS EM SAUDE	
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funciona? Avaliar a eficácia (medicamentos) ou acurácia (testes diagnósticos) em condições ideais de utilização (estudos controlados e ensaios clínicos randomizados).</li> <li>• É segura? Comparar se os benefícios superam os riscos de danos (eventos adversos) ou morte.</li> <li>• É efetiva? Avaliar o efeito da tecnologia em condições reais de utilização, após implantada em serviços de saúde.</li> </ul>
Econômicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É eficiente? Mensurar se os custos compensam os resultados/efeitos obtidos. A eficiência é uma relação custo-efetividade.</li> <li>• Há recursos? Analisar o impacto orçamentário, avaliando os custos de disponibilização da tecnologia para toda população indicada.</li> </ul>
Éticos e Sociais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há equidade? Avaliar se o beneficiamento da população será balanceado por critérios socioculturais, biológicos e de gênero.</li> <li>• É ético? Considerar a beneficência (obrigação moral de agir em benefício do outro), não maleficência (não causar mal ou dano), autonomia (respeito à decisão do usuário) e justiça (distribuição justa e equitativa para todos).</li> <li>• Há bases legais? Verificar aspectos regulatórios e marcos normativos.</li> <li>• É ambientalmente aceitável? Analisar efeitos deletérios ao meio ambiente e se há recursos para mitigação desse danos ambientais.</li> </ul>
Organizativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há arranjo logístico? Analisar recursos disponíveis para introdução e substituição/retirada, incluindo pessoal qualificado, infraestrutura, capacitação, reorganização de fluxos de serviço, transporte e armazenamento.</li> </ul>
Estratégicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há impactos macroeconômicos? Avaliar a capacidade de compra, pontuando: alocação de recursos; propriedade intelectual e de regulação; investimento em inovação, promoção e competitividade; transferência de tecnologias; aumento ou diminuição de empregos.</li> </ul>

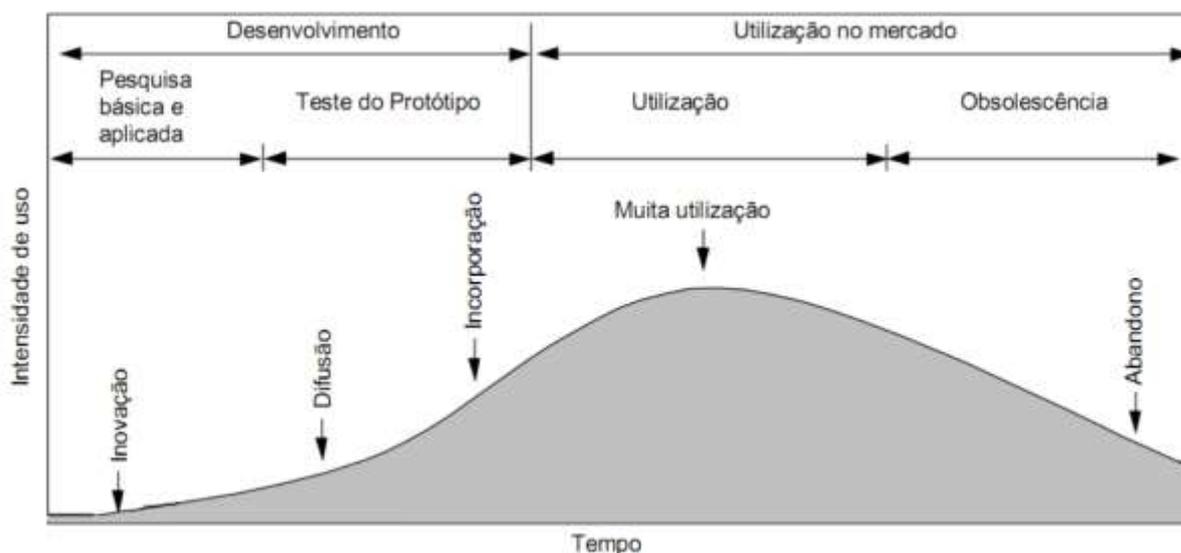
**Fonte:** Adaptação do quadro 01 de TOMA et al (2017, p. 19-20), elaborada pela autora, 2022.

### 3.2.1.1 Ciclo de vida das tecnologias

As tecnologias passam por diferentes fases do ciclo de vida, que vão desde o período inicial da inovação até seu abandono. Pode-se dividir em duas grandes principais etapas, que seriam o desenvolvimento e a utilização no mercado. O desenvolvimento começa pela invenção da tecnologia, seguida de elaboração do projeto e prototipagem, essas etapas incluem pesquisas básicas e aplicadas. Após o primeiro uso, se inicia a fase de difusão, onde a tecnologia está sendo lançada, nessa fase são identificados possíveis erros a serem corrigidos, antes que se inicie sua incorporação pelos serviços de saúde. A segunda grande etapa do ciclo de vida é a utilização no mercado, que compreende um período variável de tempo sendo muito utilizada, até

que por motivos de desgaste ou obsolescência tem seu uso progressivamente reduzido, chegando ao estágio final de abandono (BRASIL, 2013).

**Figura 9** – Ciclo de vida das tecnologias em saúde.



**Fonte:** BRASIL, 2013.

O estágio final de obsolescência justifica a necessidade de realização da Reavaliação de Tecnologia de Saúde, que submete as tecnologias utilizadas na prática clínica a um crivo apropriado. Geralmente, uma tecnologia se torna obsoleta por duas razões principais, quando é superada em qualidade por tecnologias mais recentes, ou quando o custo de manutenção é maior que o de aquisição de um novo produto. Os recursos financeiros provenientes do que se chama de desinvestimento podem, inclusive, ser direcionados para financiar um novo produto, de melhor custo-efetividade, processo denominado de reinvestimento (TOMA et al, 2017).

### 3.2.1.2 Avaliação de exames diagnósticos

Na abordagem da ATS relacionada a exames diagnósticos, se faz necessário entender a existência de algumas situações peculiares a esse subtipo de tecnologia, que são: 1) a medicina habitualmente utiliza mais de um exame diagnóstico (exames de sangue, imagens diagnósticas, amostras teciduais etc) para confirmar a suspeita clínica de uma doença; 2) além do diagnóstico inicial, os exames também podem ser utilizados para estratificação da gravidade, prognóstico, planejamento do tratamento

e avaliação de resposta terapêutica; 3) exames podem ser utilizados para rastreamento de doenças em populações assintomáticas; 4) a incorporação de novos exames diagnósticos geralmente é agregativa e não substitutiva, o que resultou em acúmulo/sobreposição de exames para o mesmo fim diagnóstico (TOMA et al, 2017).

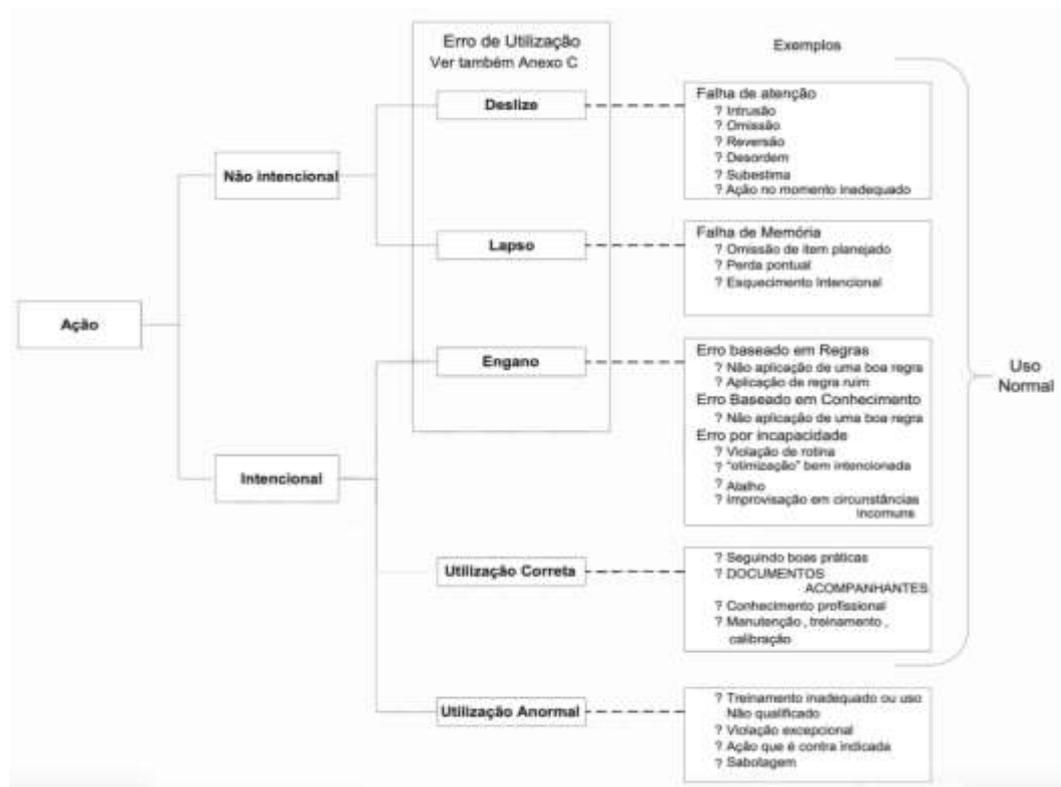
### **3.2.2 Usabilidade e controle de erros**

Usabilidade é definida pela NBR 9241-11 como a medida pela qual um produto pode ser usado por usuários específicos para alcançar objetivos específicos com eficácia, eficiência e satisfação em um contexto de uso específico, sendo que dentro dessa definição entende-se que a eficácia está relacionada a acurácia em atingir os objetivos, a eficiência se refere aos recursos gastos para atingir esses objetivos e a satisfação está atrelada a sensação de conforto e atitudes positivas em relação ao uso do produto (ABNT, 2002).

Atualmente, existe preocupação crescente em relação a atingir uma usabilidade adequada (segura) dos produtos para a saúde, que por sua vez minimize o erro de utilização e riscos associados ao uso desses produtos. O que se entende por processo de engenharia de usabilidade está relacionado diretamente ao gerenciamento desses riscos, estabelecendo normatização para os fabricantes, com intuito final de que haja efetividade, eficiência, facilidade ao aprendizado e satisfação do usuário. Na extremidade final desse processo, está a análise das informações de pós-mercado, que consiste na identificação de problemas de usabilidade na interface do usuário, através de relatos de eventos adversos, reclamações de clientes e análise da severidade do dano em potencial, podendo culminar com ações de recolhimento dos produtos (ABNT, 2016). Sobre esses erros de utilização, eles são oriundos de ações dos usuários, intencionais ou não-intencionais. O erro de utilização é definido como ato ou omissão de ato que resulte em uma resposta do produto para a saúde diferente daquela pretendida pelo fabricante ou esperada pelo usuário. Na Figura 10, estão expostas as diversas categorias de ações dos usuários com seus desfechos, destacando-se os tipos de erro de utilização, que são: 1) deslizes – resultam de falhas na execução/armazenamento, considerando ou não o plano-guia que seria adequado para atingir o objetivo. São potencialmente observáveis como ações-não-conforme-planejado (deslizes de linguagem, deslizes de escrita, deslizes de ações); 2) lapsos – também resultam de falhas na execução/armazenamento, são formas de erros mais

veladas, que envolvem falhas de memória, que não se manifestam necessariamente como um comportamento real e podem estar aparentes somente para a pessoa que o estiver vivenciando; 3) enganos – definidos como deficiências/falhas nos julgamentos/inferências dos processos envolvidos na seleção de um objetivo, podem ser oriundas de ações não-intencionais ou intencionais (ABNT, 2016).

**Figura 10** – Categorias de ações dos usuários de produtos da saúde.



Fonte: ABNT, 2016.

Dentre os exemplos expostos na figura anterior, destacam-se aqueles atribuídos aos erros de utilização do tipo engano, que se relacionam mais comumente a regras, seja por não utilizar uma regra ou por utilizar uma regra ruim. Outros exemplos de enganos são baseados em conhecimento, quando o usuário ignora a existência de regras boas, ou decorrentes de incapacidade, quando o usuário não está apto, por ausência de treinamento adequado ou por falta de habilidade para executar a ação (ABNT, 2016).

## **4 MATERIAIS E METODOS**

### **4.1 Local e tipo da pesquisa**

Estudo desenvolvido no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), que se localiza na cidade de Campina Grande – Paraíba, do tipo pragmático, ou de vida real, realizado através de análise documental, observacional e retrospectiva, no banco de dados (laudos e imagens) do setor de diagnóstico por imagem.

O termo evidência do mundo real (EMR) tem sido muito utilizado por desenvolvedores de produtos médicos e prestadores de cuidados em saúde. No geral, se relaciona a dados adquiridos fora das fontes típicas de pesquisa clínica. Os estudos baseados em EMR tem potencial para complementar o conhecimento oriundo dos ensaios clínicos tradicionais. E para evitar que gerem informações incorretas ou conclusões não confiáveis, deve-se estar vigilante para dois pontos, o primeiro é o cenário em que a evidência é gerada, que se relaciona a uma boa definição da população estudada, fonte de dados, métodos específicos usados para coletar e selecionar os dados, e o segundo é a utilização de uma abordagem metodológica apropriada para a pesquisa (SHERMAN et al, 2016). Sobre os estudos observacionais, entende-se que são os mais adequados, dentre outros fins, para avaliar a efetividade, ou seja, os efeitos na vida real (FERREIRA; PATINO, 2016).

### **4.2 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC da UFCG e aprovado pelo parecer consubstanciado número 5.187.854 de 27 de dezembro de 2021, que consta no Anexo A.

Foi solicitada isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de um estudo não-intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa, destacando-se os seguintes fatores: 1) foi realizado levantamento retrospectivo em banco de dados, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente, nem adiciona riscos físicos e/ou biológicos para o mesmo; 2) a população de estudo em sua maioria não tem vínculo permanente com a instituição; 3) a confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes foi garantida pelo

pesquisador e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados, uma vez que os pacientes foram identificados através de iniciais e números de registro, que servem apenas para validar a individualidade da informação, sendo que esses dados não foram objetos de análise da pesquisa; 4) os exames de imagem avaliados, não incluíram regiões que permitam identificação pessoal, como a face, sendo restritos apenas ao setor abdominal.

Por se tratar de estudo com dados secundários, há riscos mínimos aos seres humanos, podendo-se elencar os seguintes: estigmatização por possível divulgação de dados de identificação; invasão de privacidade; divulgação de dados confidenciais; risco à segurança dos prontuários.

As estratégias para minimizar os riscos acima, assegurando a confidencialidade, privacidade, proteção da imagem e não-estigmatização, estão detalhadas abaixo:

- A pesquisadora é habilitada ao método de coleta dos dados, que consiste na leitura/interpretação de laudos ultrassonográficos e na análise de imagens de TC, ambas atividades rotineiramente realizadas por médicos radiologistas, titulação que está de acordo com a formação de graduação e pós-graduação da pesquisadora.

- O acesso aos dados dos prontuários, que no caso específico consistiram em laudos e imagens de exames realizados previamente, ocorreu apenas durante os meses destinados a coleta de dados da pesquisa. Tendo sido garantida a não violação e a integridade dos documentos, sejam eles físicos ou em meio digital, não tendo sido registrado nenhum evento que implicasse em danos, cópias ou rasuras.

- Foi estabelecido o comprometimento de que as informações coletadas não foram e nem serão utilizadas em prejuízo de pessoas, além de que o estudo não realizou coleta de dados pessoais que permitam identificação dos pacientes, e nem dados que interfiram em valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos.

### **4.3 Coleta de dados**

#### **4.3.1 Amostra de pacientes**

Dentre todo universo de pacientes atendidos pelo setor de diagnóstico por imagem do HUAC, foi realizada uma busca retrospectiva, apenas pela pesquisadora do estudo, utilizando como instrumento de pesquisa a análise do arquivo digital de

resultados dos exames. Os critérios de elegibilidade para inclusão na amostra inicial foram os seguintes:

- paciente realizou ultrassonografia abdominal entre os meses de janeiro de 2018 e março de 2020;
- paciente recebeu o diagnóstico ultrassonográfico de EH.

Após essa etapa inicial, havia um total de 1.189 pacientes, para esses foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- paciente cujo laudo ultrassonográfico não especificava a graduação da EH em leve, moderada ou acentuada;
- paciente que não realizou TC no intervalo de três meses (antes ou após) da data de realização da US;
- paciente portador de doença hepática crônica (cirrose ou hipertensão portal), neoplasias hepática ou esplênica, fígado transplantado e anemia falciforme, por se tratarem de condições relacionadas a potencial interferência na mensuração das densidades do fígado e baço.

**Figura 11** – Fluxograma das etapas metodológicas.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

A Figura 11, acima, resumiu as etapas metodológicas através de fluxograma, incluindo os critérios de inclusão e exclusão definidos anteriormente, além de especificar o número de pacientes em cada uma das etapas, até a obtenção da amostra final do estudo, composta por 30 pacientes. Sendo essa amostra representada por onze homens e dezenove mulheres, com idades variando de 18 a 75 anos. Convém registrar que a pandemia por COVID-19 teve interferência direta no tamanho da amostra do estudo, uma vez que só foram incluídos exames realizados até março de 2020. Após esse mês, o atendimento da unidade hospitalar da pesquisa entrou numa fase de demandas específicas à avaliação pulmonar dos infectados pelo vírus ou casos de internação hospitalar, ficando suspensos os exames de pacientes ambulatoriais e avaliações de caráter eletivo. A fim de evitar viés de amostragem, optou-se por restringir a busca ao arquivo do período pré-pandemia.

#### ***4.3.2 Parâmetros técnicos para obtenção das imagens***

Os exames de US analisados incluíram imagens hepáticas, nos planos transversal e longitudinal, adquiridas na janela subcostal e/ou intercostal, com paciente em decúbito dorsal e/ou lateral esquerdo, sob adequado ajuste de ganho e profundidade, utilizando-se transdutor convexo C5-1 (frequência 1-5 MHz) do aparelho modelo Affiniti 70G ( Philips Medical Systems, Brasil) ou transdutor convexo 6C1 (frequência 1.9-6 MHz) do aparelho modelo Xario 100 (Toshiba Medical Systems, Japão).

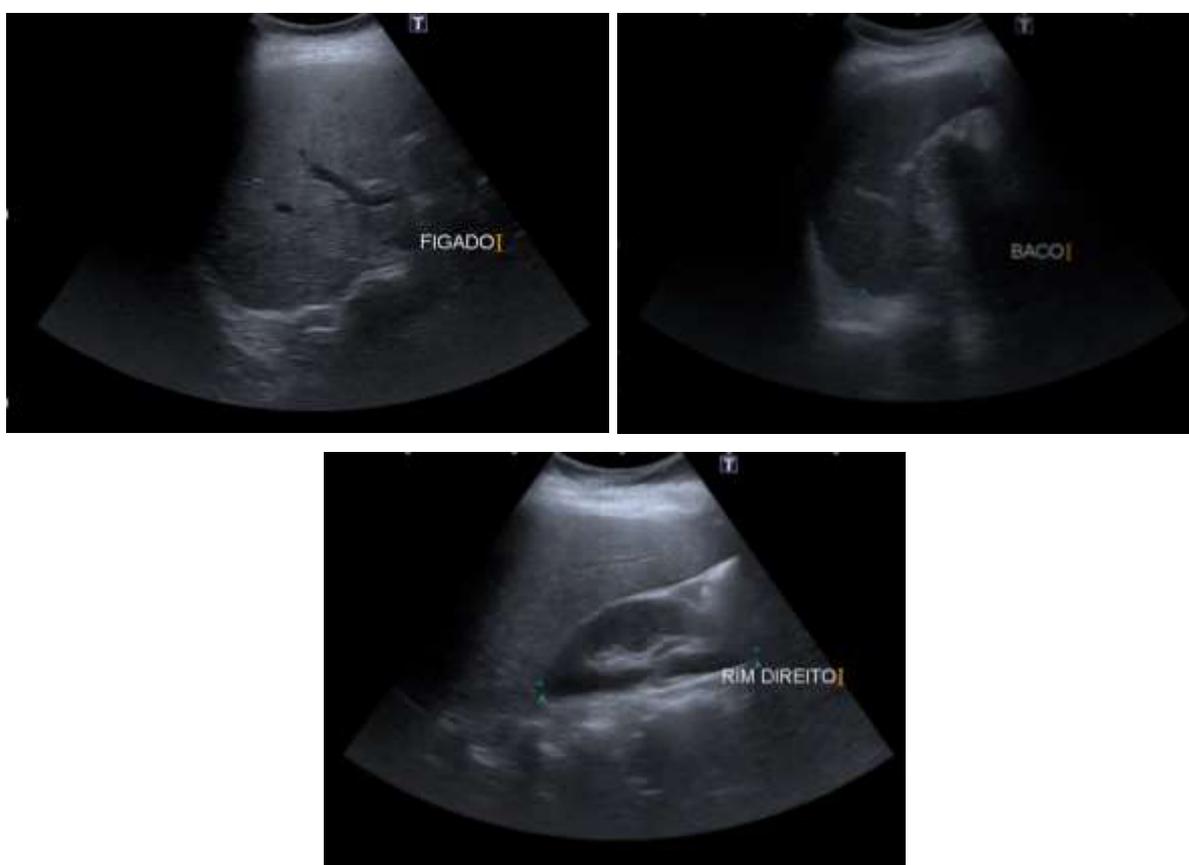
Os exames de TC analisados incluíram imagens do abdômen superior, adquiridas por tomógrafo helicoidal multidetectores modelo Brilliance 190P (Philips medical systems, Cleveland - USA), sem injeção endovenosa de contraste iodado, adquiridos com técnica de 120 Kv, amperagem modulada automaticamente (variando entre 150-300 mA), tempo de rotação do tubo de 0,75 s, colimação de 0,625 mm, reconstrução de 1 mm de espessura, pitch de 1.2, matriz de 512 x 512, usando filtro padrão.

#### ***4.3.3 Metodologia de avaliação das imagens***

As imagens ultrassonográficas foram adquiridas e analisadas, independentemente e em tempo real, durante visualização do fígado, por um dos seis

médicos ultrassonografistas da equipe do HUAC, todos eles com registro de qualificação de especialidade (RQE) atestado pelo Conselho Regional de Medicina da Paraíba (CRM-PB) e, pelo menos, cinco anos de experiência na área. O parâmetro diagnóstico de EH é consensual entre todos da equipe, consistindo no aumento da ecogenicidade do fígado em comparação com o parênquima renal e o baço, ver Figura 12. Enquanto que os graus da EH são atribuídos em: leve - aumenta levemente a ecogenicidade do fígado, preservando a delimitação das paredes das veias hepáticas e portal; moderado - aumenta moderadamente a ecogenicidade do fígado, obscurecendo a delimitação das paredes das veias hepáticas e portal; e acentuado - aumenta a ecogenicidade do fígado, provocando uma sombra posterior significativa, que impede a avaliação do parênquima hepático mais profundo e do diafragma.

**Figura 12** – Comparação da ecogenicidade do fígado com o baço e parênquima renal.

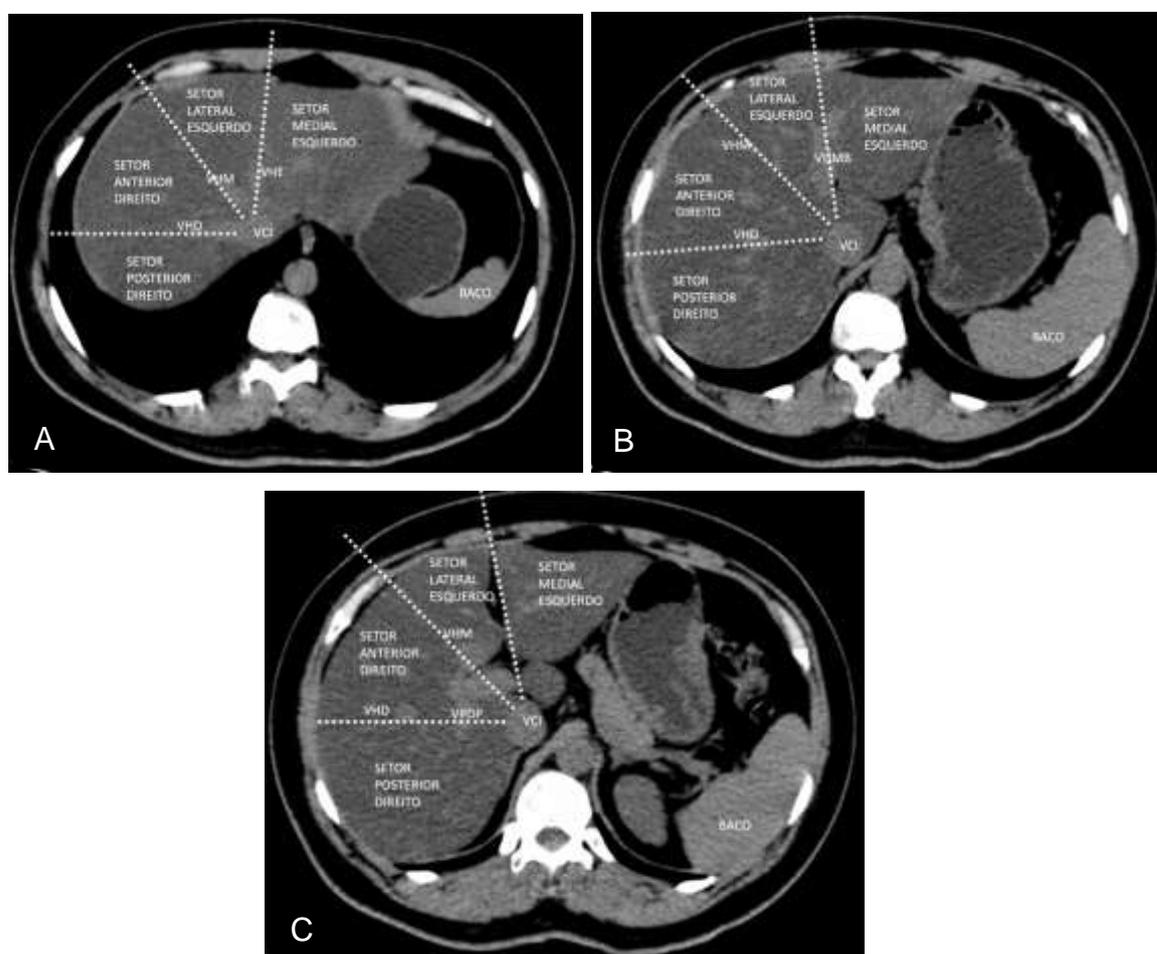


**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Imagens provenientes do banco de dados da pesquisa.

As imagens tomográficas foram analisadas pela pesquisadora desse estudo, médica radiologista do HUAC, com RQE atestado pelo CRM-PB e dez anos de experiência na área, sendo utilizada estação de trabalho Extended Brilliance

Workspace (Philips medical systems, Cleveland - USA), cortes de 2 mm, com reconstrução de 3 a 5 mm de espessura. Foram selecionados três níveis para representação do fígado (ver Figura 13), o primeiro deles contém a confluência da veia hepática direita, o segundo contém o segmento umbilical da veia portal esquerda, e o terceiro contém o ramo posterior da veia porta direita. Em cada um desses níveis, o fígado foi dividido em quatro setores (posterior direito, anterior direito, medial esquerdo e lateral esquerdo), que representam uma modificação do clássico sistema de segmentação hepática de Couinaud, também utilizada por Kodama et al (2007) em estudo de determinação de conteúdo hepático gorduroso nas imagens de TC. O intuito de utilizar essa segmentação de Couinaud modificada foi garantir maior reprodutibilidade, para que os locais mensurados nos 30 exames avaliados fossem o mais semelhante possível em todos.

**Figura 13** – Níveis axiais de representação tomográfica do fígado.

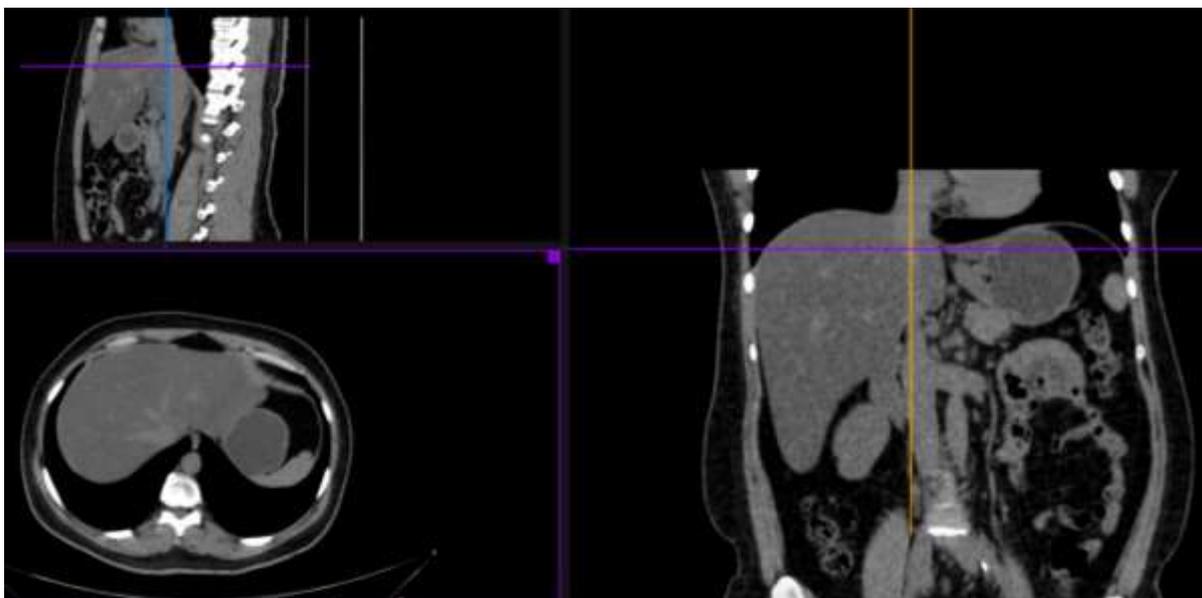


**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. A) Nível 01. B) Nível 02. C) Nível 03. Legendas: VCI = veia cava inferior; VHD = veia hepática direita; VHM = veia hepática média; VHE = veia hepática esquerda; VUMB = veia umbilical; VPDP = ramo posterior da veia porta direita.

A avaliação em três níveis axiais distintos, incluindo setores diversos do fígado, permite uma mensuração multifocal, com objetivo de obter uma densidade hepática mais fidedigna ao órgão inteiro e não apenas de um local isolado. Essa forma de avaliação da densidade hepática, através da obtenção de uma média de várias medidas, tem sido utilizada em outros estudos com metodologia semelhante, a exemplo de Santana et al (2021) e Kodama et al (2007), que também optaram por mensurações múltiplas em suas definições metodológicas, o primeiro utilizou três pontos e o último utilizou doze pontos.

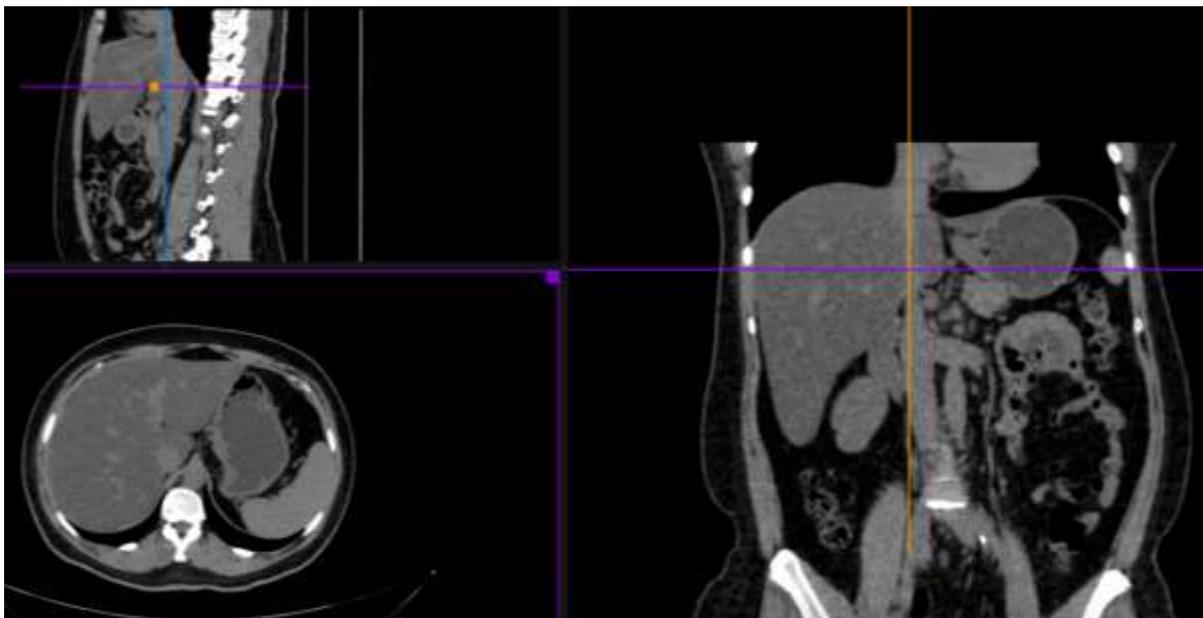
As Figuras 14, 15 e 16, que seguem abaixo em sequência, ilustram a reconstrução multiplanar tridimensional, com reformatação das imagens tomográficas nos três planos, fazendo a correlação dos cortes axiais da Figura 13 com seus locais de correspondência nos planos sagital e coronal.

**Figura 14** – Reconstrução multiplanar tridimensional no nível 01 de avaliação hepática.



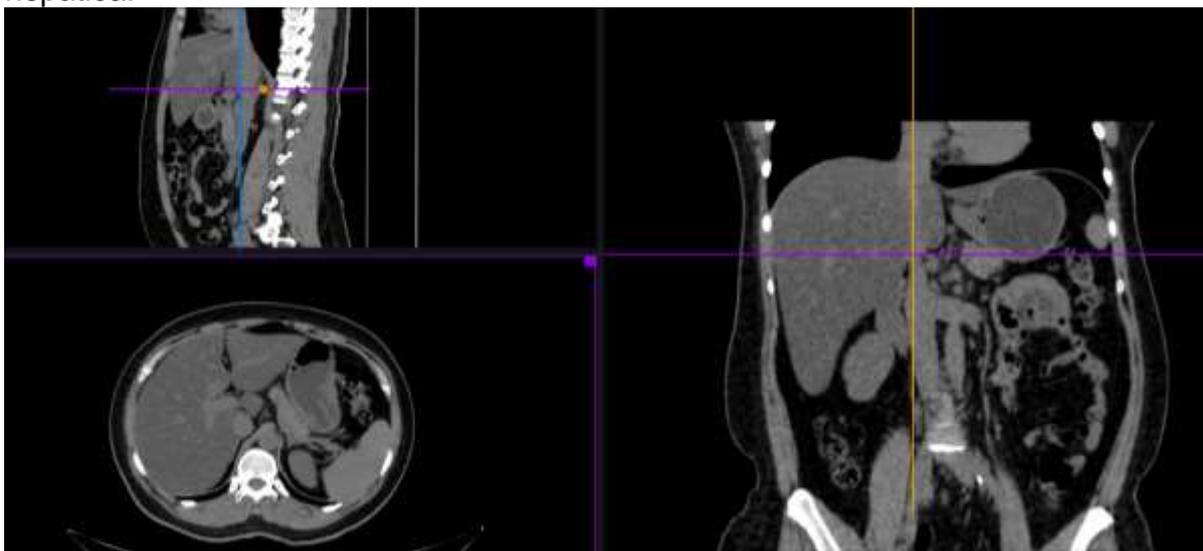
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Imagens provenientes do banco de dados da pesquisa, que ilustram o plano sagital no canto superior esquerdo, o plano axial no canto inferior esquerdo e o plano coronal no lado direito.

**Figura 15** – Reconstrução multiplanar tridimensional no nível 02 de avaliação hepática.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Imagens provenientes do banco de dados da pesquisa, que ilustram o plano sagital no canto superior esquerdo, o plano axial no canto inferior esquerdo e o plano coronal no lado direito.

**Figura 16** – Reconstrução multiplanar tridimensional no nível 03 de avaliação hepática.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Imagens provenientes do banco de dados da pesquisa, que ilustram o plano sagital no canto superior esquerdo, o plano axial no canto inferior esquerdo e o plano coronal no lado direito.

Foram demarcados 12 ROIs (*regions of interest*), ou áreas de interesse em português, para obtenção dos coeficientes de atenuação em todos os setores hepáticos, cada um deles com área de  $100 \text{ mm}^2$  ( $\pm 10 \text{ mm}^2$ ), bem como 3 ROIs no

parênquima esplênico, um em cada nível. As medições resultaram em valores expressos na unidade de medida UH. Essa forma de avaliação hepática definida pela metodologia do estudo teve o intuito de representar a avaliação dinâmica costumeiramente realizada pelos radiologistas, quando delimitam um ROI hepático e movem o mesmo ao longo do fígado, mantendo sua atenção voltada aos diferentes valores de densidade, visualizados no trajeto por onde a ferramenta percorre.

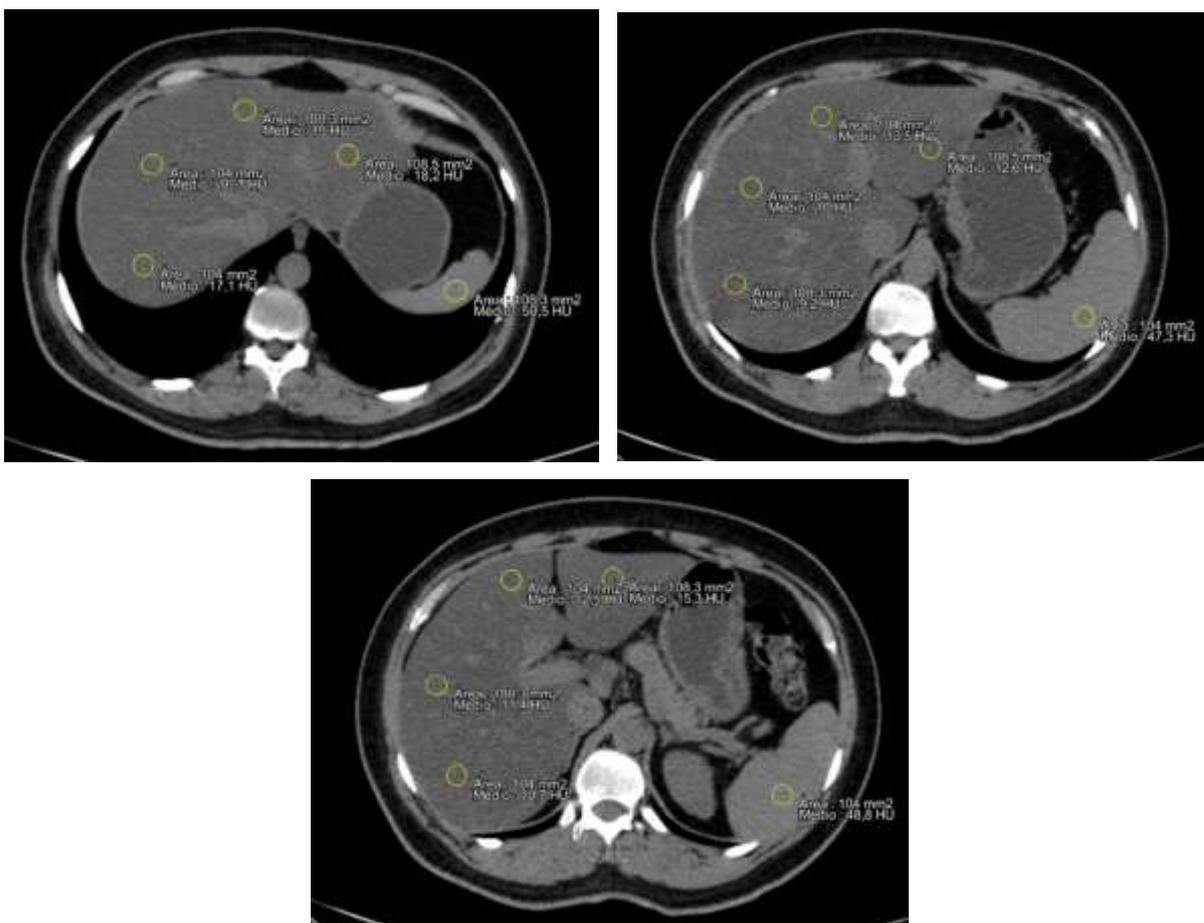
Diante do exposto, pode-se inferir que as variáveis de interesse do estudo incluem uma do tipo qualitativa, representada pela classificação ultrassonográfica da EH, e outra do tipo quantitativa contínua, representada pela medida numérica da densidade hepática na TC.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Banco de dados

As imagens tomográficas dos 30 pacientes da amostra foram analisadas conforme metodologia de avaliação definida no item anterior, sendo obtidos os coeficientes de atenuação dos 12 ROIs hepáticos e 3 ROIs esplênicos, conforme ilustrado na Figura 17, abaixo, proveniente de um dos pacientes do banco de dados.

**Figura 17** – Exemplo de marcação dos ROIs hepáticos e esplênicos.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Imagens provenientes do banco de dados da pesquisa.

A Tabela 3, abaixo, contém os coeficientes de atenuação hepática oriundos da análise dos 30 exames do banco de imagens, com suas respectivas médias, todos representados na unidade de medida UH. Enquanto que a Tabela 04, em sequência, contém as 30 médias dos ROIs tomográficos em ordem decrescente, em correlação com a graduação da EH nos exames ultrassonográficos dos mesmos pacientes.

Tabela 3 – Coeficientes de atenuação hepática dos doze ROIs e médias.

PACIENTE	ROI 01	ROI 02	ROI 03	ROI 04	ROI 05	ROI 06	ROI 07	ROI 08	ROI 09	ROI 10	ROI 11	ROI 12	MEDIA ROI
01	37,8	26,5	16,9	18,2	37,3	30,9	14,7	8,5	27,9	27,6	9,8	9,4	22,13
02	21,9	16,5	14,4	7	20,4	21,7	15,4	9,4	26	19,7	8,9	10	15,94
03	20,3	28,5	24,4	24,4	22	16,2	18,3	9,8	23,3	17,8	22,8	7,8	19,63
04	26,7	32,9	17,1	16,4	30,1	31,1	16,4	17,8	33,2	37,9	22,6	29,6	25,98
05	34,4	40,8	37	33,8	39,2	37,9	33,2	32,3	41,5	38,6	36,7	33,8	36,60
06	24	26,1	19,8	13,6	31	29,7	30,1	23,1	37,2	22,8	21,5	20,1	24,92
07	37,5	34	27,9	29,4	37,7	37,1	23,4	29,7	36,2	37,6	32,9	28,6	32,67
08	9,5	13,2	6,4	10,4	6,6	14,3	8,2	7,1	6,3	10,2	11,1	13,8	9,76
09	14,7	11,5	7,9	9,4	13,2	12,7	13,2	18,4	20,3	13,6	8,1	10,3	12,78
10	30	25,8	19	18,3	28,2	23,5	28,1	26,5	28,2	23,5	28,1	26,5	25,48
11	23,4	21,3	12	16,6	25,5	27,5	20,1	27,3	28,8	18,7	23	29,3	22,79
12	32,2	30,2	31,2	25,5	28	28,1	21,5	21,1	23,6	26,6	20,1	28,5	26,38
13	-3,4	-3	-5,8	-7,4	-0,8	4,3	3,2	-1,8	2,3	14,2	-4,1	-3,5	-0,48
14	-7,8	-6,4	-9,3	-15,9	-7,6	-7,9	-6,2	-16,7	-7,3	-8,7	-9,2	-13	-9,67
15	27,1	29,6	24,9	16,5	19,3	27,2	24,6	18,9	18,8	23,7	25,7	16,5	22,73
16	32,1	25,6	27,3	24,1	29,8	26,8	28,8	26,8	22,7	22,3	28,3	27	26,80
17	27,9	32,9	32	28,1	29,5	31,1	26,3	23,5	37	30,9	27,9	26,4	29,46
18	17,3	-0,1	14,7	13,9	10,9	8,8	8,1	16,4	14,3	17,2	2,1	5,6	10,77
19	18,2	19	16,7	17,1	12,6	13,5	10	9,2	15,3	12,5	11,4	10,7	13,85
20	-10,3	-18,4	-14,8	-13,9	-8,1	-14,1	-14,7	-21,3	-9,1	-21,6	-19,9	-15,1	-15,11
21	-38,7	-31,8	-33,1	-33,4	-37,2	-39,3	-38	-36,5	-31,8	-34,9	-31,9	-34,7	-35,11
22	48,5	49,4	37,8	31,1	43,4	45,6	37,6	43,2	44,3	46,1	39,1	39,5	42,13
23	33,5	32,6	38	32,9	31,7	32,2	33,5	34,7	34,7	30,8	33	37,9	33,79
24	22,8	22,3	19,1	16	18,3	19	14,2	12,1	26	21,4	16	13,1	18,36
25	1,2	10	5,5	7,6	10,6	5,2	8,1	3,9	1,9	4,3	5,4	-1,2	5,21
26	48,1	47,3	46,1	38,9	45,9	46,9	42,9	34,3	42,9	47,5	43,5	34,3	43,22
27	-16,4	-16,1	-20,9	-21,9	-18,8	-11,6	-20,4	-22,3	-17,4	-13,3	-16	-18,6	-17,81
28	-4,8	-8,1	-1,2	1,5	-13,9	-8,2	1,4	2,3	-8,1	0,5	-4,6	-9,4	-4,38
29	33,4	31,4	38,1	31	21	31,4	40,2	35	26,5	33,1	31,9	31,7	32,06
30	46,1	48,4	35,3	39,1	45,5	46,8	38	34,4	45,4	45,2	37,7	41	41,91

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

**Tabela 4** – Média dos coeficientes de atenuação hepática e correlação com graduação do US.

MEDIA DENSIDADE DA TC (EM UH)	GRADUAÇÃO DA US
43,22	leve
42,13	leve
41,91	leve
36,60	leve
33,79	leve
32,67	leve
32,06	moderado
29,46	leve
26,80	moderado
26,38	leve
25,98	acentuado
25,48	moderado
24,92	moderado
22,79	moderado
22,73	leve
22,13	moderado
19,63	moderado
18,36	moderado
15,94	moderado
13,85	acentuado
12,78	moderado
10,77	moderado
9,76	moderado
5,21	moderado
- 0,48	acentuado
- 4,38	moderado
- 9,67	moderado
- 15,11	acentuada
- 17,81	moderado
- 35,11	moderado

**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

## 5.2 Análise dos dados e discussão

Diante do banco de dados demonstrado no item anterior, inicialmente realizou-se sua análise estatística descritiva. Medidas de tendência central (média, mediana) e de variabilidade (desvio-padrão, intervalo interquartil) foram estimadas para todas as variáveis quantitativas. Após avaliar o pressuposto de distribuição dos dados, através do teste de Shapiro-Wilk, foram selecionados testes que melhor se aplicaram à distribuição (paramétricos e não paramétricos) de comparação de médias/medianas (LARSON; FARBER, 2016). Os resultados encontrados nas diferentes áreas foram comparados, assim como os obtidos a partir da US e da TC nas regiões do fígado e do baço, confrontando os resultados das duas abordagens de diagnóstico. O nível de significância foi fixado em  $p < 0,05$ . Todas as análises foram conduzidas com o auxílio do software IBM SPSS Statistics versão 25.

Conforme apresentado na Tabela 5, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de densidade dos exames de TC de acordo com a classificação baseada na US, para as doze regiões ( $p$ -valores  $< 0,05$ ). No entanto, identificou-se elevada variabilidade na distribuição dos dados, como pode ser constatada a partir das medidas de variabilidade apresentadas na tabela.

A Figura 18 ilustra a distribuição dos valores de densidade do fígado. Para os pacientes diagnosticados com EH leve na US, a densidade mediana do fígado foi 33,80 (IIQ = 27,95; 42,00); para os que tinham grau moderado, foi 15,90 (IIQ = 0,40; 23,85); e para os que apresentavam grau acentuado, correspondeu a 6,65 (IIQ = -11,45; 22,95).

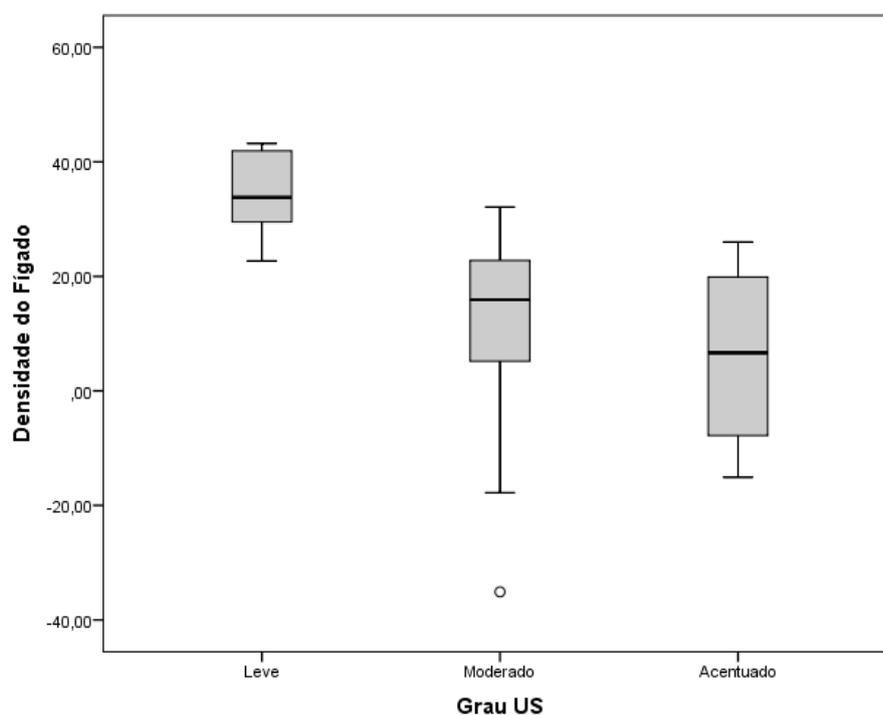
O teste de comparação múltipla de medianas indicou que a mediana de densidade do fígado dos pacientes com EH leve diferiu de modo significativo da mediana de densidade dos pacientes com EH moderada ( $p = 0,001$ ) ou acentuada ( $p = 0,005$ ); no entanto, a mediana de densidade não variou de modo significativo ao comparar os casos de EH moderada com os casos de EH acentuada ( $p = 0,718$ ). Ainda no gráfico da Figura 18, é possível perceber maior sobreposição na distribuição dos valores de densidade ao comparar os casos com gravidade moderada e acentuada.

Tabela 5 – Análise comparativa entre os resultados de US e TC para o fígado.

VARIÁVEIS	GRAU DE ESTEATOSE HEPÁTICA NA ULTRASSONOGRAFIA			P-VALOR
	LEVE	MODERADO	ACENTUADO	
<b>TC do fígado</b>				
<i>Região 01</i>				
M (DP)	37,26 (8,37)	12,98 (20,31)	7,80 (17,50)	0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	34,40 (30,05; 47,10)	20,30 (-1,80; 27,00)	7,40 (-8,58; 24,58)	
<i>Região 02</i>				
M (DP)	38,36 (8,17)	11,54 (18,11)	7,63 (22,79)	< 0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	34,00 (31,40; 47,85)	16,50 (-3,25; 25,95)	8,00 (-14,55; 29,42)	
<i>Região 03</i>				
M (DP)	34,47 (6,30)	9,47 (17,66)	3,30 (16,13)	< 0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	35,30 (29,55; 37,90)	14,40 (2,15; 19,45)	5,45 (-12,55; 17,00)	
<i>Região 04</i>				
M (DP)	30,59 (6,98)	8,28 (17,14)	3,05 (16,04)	0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	31,10 (26,80; 36,35)	13,60 (4,25; 18,25)	4,50 (-12,28; 16,93)	
<i>Região 05</i>				
M (DP)	35,58 (9,07)	11,61 (20,17)	8,45 (16,79)	0,003 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	37,70 (28,75; 44,45)	18,30 (-0,50; 26,85)	5,90 (-6,27; 25,73)	
<i>Região 06</i>				
M (DP)	36,99 (7,92)	11,81 (19,13)	8,70 (18,83)	0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	37,10 (29,60; 46,20)	16,20 (-1,35; 27,15)	8,90 (-9,50; 26,70)	
<i>Região 07</i>				
M (DP)	31,22 (7,55)	10,84 (19,06)	3,72 (13,41)	0,002 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	33,20 (24,00; 37,80)	14,20 (4,75; 24,10)	6,60 (-10,23; 14,80)	
<i>Região 08</i>				
M (DP)	30,23 (7,78)	8,89 (18,99)	0,97 (16,88)	0,002 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	32,30 (22,30; 34,55)	9,80 (3,10; 24,80)	3,70 (-16,43; 15,65)	
<i>Região 09</i>				
M (DP)	36,04 (9,27)	13,22 (19,40)	10,43 (18,16)	0,004 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	37,00 (29,15; 43,60)	22,70 (-2,70; 27,20)	8,80 (-6,25; 28,73)	
<i>Região 10</i>				
M (DP)	36,33 (8,80)	11,52 (17,25)	10,75 (24,49)	0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	37,60 (28,70; 45,65)	17,80 (2,40; 22,55)	13,35 (-13,08; 31,97)	
<i>Região 11</i>				
M (DP)	32,96 (7,32)	9,14 (17,20)	2,50 (18,52)	0,001 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	33,00 (26,80; 38,40)	9,80 (-1,25; 22,90)	3,65 (-15,95; 19,80)	
<i>Região 12</i>				
M (DP)	31,83 (7,71)	7,51 (18,20)	5,43 (19,26)	0,002 <sup>(3)*</sup>
Me (IIQ)	33,80 (27,45; 38,70)	10,00 (-5,30; 23,30)	3,60 (-12,20; 24,88)	

Fonte: Elaborada pela autora, 2022. Legenda: M = média; DP = desvio-padrão; Me = mediana; IIQ = intervalo interquartil (percentil 25; percentil 75); (3) Teste de Kruskal-Wallis; \* p < 0,05.

**Figura 18** – Gráfico boxplot da distribuição dos valores de densidade da TC do fígado de acordo com a classificação dos casos a partir da US.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022. Legenda: Teste de Kruskal-Wallis; \*  $p < 0,05$ . Teste de Kruskal-Wallis ( $p = 0,001$ ), com comparação múltipla de medianas: leve vs moderado ( $p = 0,001$ ); leve vs acentuado ( $p = 0,005$ ); moderado vs acentuado ( $p = 0,718$ ).

Os resultados descritos acima demonstram que a graduação ultrassonográfica da EH é imprecisa, destacando-se notadamente a ampla sobreposição das densidades hepáticas ao comparar os casos classificados ultrassonograficamente como moderados e acentuados. O gráfico boxplot apresenta de forma bastante nítida a grande variabilidade das medidas absolutas de densidade e o extenso intervalo interquartil, notadamente nos casos classificados ao US como moderados e acentuados, respectivamente.

Um estudo conduzido por Strauss et al (2007), que analisou a variabilidade inter-observador e intra-observador no diagnóstico de EH pela US, mostrou que a porcentagem de concordância para classificação de severidade da doença entre pares de observadores foi de apenas 47-59% na primeira leitura e 59-64% na segunda leitura. Estes são dados que demonstram baixa acurácia diagnóstica, visto que deveria haver maior reprodutibilidade dos resultados, ou seja, obtenção de resultados iguais ou semelhantes quando repetidos. Por outro lado, houve maior concordância em relação à presença ou ausência de fígado gorduroso, a porcentagem média de

concordância entre pares de observadores subiu para 70% na primeira leitura e 73% na segunda leitura.

Um artigo de revisão conduzido por Zhang et al (2018) destacou limitações da US ao apresentar classificações qualitativas relativamente imprecisas de EH leve, moderada e grave, uma vez que a correlação intra e inter-observadores variou de 50-60% e 40-50%, respectivamente. Este mesmo estudo ainda salientou que a US se baseia em critérios indiretos de avaliação da gordura hepática, que podem variar de acordo com calibração e parâmetros de aquisição de imagem, gerando variações entre fabricantes, máquinas e operadores, que confundem a interpretação dos resultados.

Esses achados são consistentes com os resultados de um estudo prospectivo realizado por Lee et al (2010), que avaliou 161 candidatos a doadores para transplante hepático, demonstrando divergência de 21,7% na avaliação ultrassonográfica do fígado por dois radiologistas independentes.

Os dados apresentados acima mensuram as limitações da classificação ultrassonográfica de severidade da EH, especificamente em relação a ampla variabilidade nas medidas, conforme demonstrado na figura 18 e discutido acima. Ao remeter essas informações ao universo da ATS, pode-se considerar essa classificação diagnóstica como um “produto” sujeito a erros de utilização do tipo engano, uma vez que utiliza uma regra ruim. As justificativas para enquadrá-la como regra ruim se baseiam nas inúmeras limitações técnicas, algumas já citadas nos capítulos acima e sumarizadas a seguir: 1) relacionadas ao equipamento: ampla variabilidade entre diferentes fabricantes, modelos, calibração e qualidade de imagens nos diferentes aparelhos de US; 2) relacionadas ao operador: método de diagnóstico por imagem que depende da interpretação do médico, fica sujeito a vieses de tempo de treinamento, habilidade e nível de conhecimento teórico; 3) relacionadas ao paciente: a avaliação ideal por US demanda preparo prévio adequado, sendo influenciada por fatores como presença/excesso de gases ou conteúdo fecal intestinais, além de particularidades anatômicas de disposição das estruturas intra-abdominais, bem como de composição corporal, sendo dificultada em pacientes obesos, por exemplo. E, por fim, ainda depende da colaboração do paciente com manobras de decúbito e respiração, durante realização do exame. 4) relacionadas à classificação de severidade da EH: graduação de doença baseada em critérios qualitativos, subjetivos e não-mensuráveis.

Dentre os cinco grandes critérios de ATS, que são clínicos, econômicos, éticos/sociais, organizativos e estratégicos, a metodologia do presente estudo possibilitou a análise de dois deles. O primeiro foi o critério clínico de efetividade, que consiste em avaliar o efeito da tecnologia em condições reais de utilização, após implementadas nos serviços de saúde. Por se tratar de um estudo baseado em EMR, foi possível avaliar o uso da classificação nas condições do dia-a-dia, sem que houvesse excesso de atenção/zelo, que pode estar presente em estudo prospectivos, quando o avaliador está ciente da sua participação em uma pesquisa. O segundo foi o critério econômico de eficiência, que avalia a relação custo-efetividade. Considerando-se que o tempo de realização do exame é um dos parâmetros para o cálculo de custo de uma US, então pode-se incluir o tempo gasto pelo médico para graduar a EH como parte dos custos do exame. Uma vez que esse tempo (representa o custo) está sendo transformado em resultados questionáveis (graduação de severidade da baixa qualidade), logo pode-se inferir que há baixa eficiência dessa classificação diagnóstica (representa o produto avaliado).

Ao analisar algumas peculiaridades dos exames diagnósticos, Toma et al (2017) destacaram que esse subtipo de tecnologia em saúde tende a incorporar novos exames de forma agregativa e não substitutiva, o que resulta em acúmulo/sobreposição de exames para o mesmo fim diagnóstico. Considerando-se que no ciclo de vida das tecnologias, a etapa de utilização no mercado, compreende os períodos de intensa utilização, obsolescência e abandono, essa característica acumulativa dos exames pode representar um obstáculo ao abandono de tecnologias mais antigas. Tratando-se especificamente do diagnóstico da EH, já existe uma ampla possibilidade de alternativas à US, que incluem avaliações por outros métodos de imagem, destacando-se a RM por sua excelente acurácia em relação aos demais.

Em relação a alternativas para classificação ultrassonográfica, Lee e Park (2014) definiram que a avaliação convencional por RM e a espectroscopia são muito reprodutíveis e precisas na quantificação da gordura hepática, podendo até substituir a biópsia como padrão de referência em estudos de pesquisa. A espectroscopia por RM é tida como o método de imagem mais preciso para diagnosticar EH, mas esse estudo destaca que a avaliação convencional por RM, quando bem realizada e analisada corretamente, tem acurácia comparável à espectroscopia, ainda havendo vantagens de ser mais prática e abranger todo o fígado.

Tratando-se do manejo do paciente portador de DHGNA, o principal fator prognóstico não se relaciona ao grau da EH, Makri, Goulas e Polyzos (2021) enfatizaram que a presença de fibrose é o principal fator determinante de progressão da DGHNA. E sabe-se que os pacientes com DHGNA têm mortalidade geral aumentada em comparação com populações sem DHGNA, principalmente devido a doenças cardiovasculares, câncer ou complicações hepáticas, dados que enfatizam a importância de detecção da fibrose. Em artigo editorial de Torres e D'Ippolito (2021), há conclusão do papel crescente da RMmp não só para o diagnóstico por imagem de EH, mas também como alternativa à biópsia hepática na identificação da fibrose. Jenisson et al (2019), em artigo de revisão sobre diagnóstico e manejo da DGHNA, concluíram que a medida que técnicas de imagem mais precisas se tornam amplamente disponíveis, haverá redução na necessidade de biópsias hepáticas invasivas e de alto custo.

Ainda em relação à detecção por imagem da fibrose hepática há concordância entre vários estudos sobre a elastografia por US ou RM, que configura método bastante promissor. Lee e Park (2014) concluíram que ela pode desempenhar um papel potencial na triagem de esteatoepatite e/ou fibrose avançada em pacientes com DHGNA, inclusive referindo dados bastante precisos, que demonstram sensibilidade de 88,9% a 100% e especificidade de 75% a 100% na diferenciação entre fibrose hepática avançada e leve. Zhang et al (2018) consideram que a avaliação por PDFFF já deixou de ser um método experimental, sendo considerada um padrão clínico validado para avaliação da EH, uma vez que a disponibilidade e adoção da técnica tornou-se generalizada nos últimos anos e continuará a aumentar em resposta à epidemia mundial da doença. O estudo de Li et al (2018) cita os diferentes métodos elastografia, inclusive referenciando dados de uma pesquisa com 183 pacientes, que avaliou a elastografia através da técnica CAP, utilizada pelo Fibroscan®, comprovando boa capacidade em discriminar esteatoepatite de EH.

Sobre o monitoramento da EH após iniciado tratamento, Lee e Park (2014) definiram o sistema de classificação ultrassonográfica como muito simplista, para conseguir levar em conta pequenas alterações na gravidade da EH, sendo inadequado para o seguimento de reavaliação após intervenção terapêutica. Esse mesmo estudo sugere que para superar as limitações do método atual, sejam utilizadas técnicas quantitativas de US assistida por computador. Através de software de pós-processamento que analisam amplitude do eco, atenuação e/ou textura, bem

como a razão das intensidades de eco do fígado e do córtex renal (índice hepatorenal computadorizado). Estudos relacionados à essa nova modalidade de avaliação já mostram resultados muito promissores, com índice de sensibilidades de 92,7%-100% e especificidades de 91%-92,5% para o diagnóstico de esteatose hepática  $\geq 5\%$  do parênquima hepático.

E para finalizar as discussões sobre EH, convém lembrar que durante a recente pandemia por COVID-19, os radiologistas de todo mundo foram encorajados a analisar o fígado dos pacientes submetidos a TC de tórax. Esses exames se destinavam primordialmente à avaliação pulmonar dos danos provocados pelo vírus, porém como incluíam alguns cortes abdominais superiores, tornava-se possível relatar a presença da gordura no fígado. Esse adendo nos relatórios ganhou importância pelo fato da prevalência de doença respiratória grave ser maior nos pacientes com EH do que em grupos não-esteatóticos, Parlak et al (2021) encontraram odds ratio (OR) de 3,815, com intervalo de confiança (IC) de 95% 1,97–7,37 e  $P < 0,001$ , na comparação desses dois grupos. Esse estudo incluiu 343 pacientes com testes de swab positivos e após ajuste para idade e comorbidades, seguidos de análise de regressão logística multivariada, concluiu que a DHGNA se constitui fator de risco independente para gravidade COVID-19 (OR 3,935, IC 95% 1,77-8,70,  $P = 0,001$ ). Esse aprendizado deixado pela pandemia, pode ser considerado um estímulo para que os laudos tomográficos de exames torácicos incluíam a avaliação da presença de EH, ajudando no rastreamento da DGHNA.

## 6 CONCLUSÃO

Como a EH é uma condição extremamente prevalente na população e configura o primeiro estágio da DHGNA, considera-se mandatória a sua pesquisa em pacientes com características da síndrome metabólica ou bioquímica hepática anormal. Esses pacientes devem ser submetidos a exames de imagem e a US constitui método adequado para primeira linha, no rastreio diagnóstico e exclusão de outras patologias, principalmente por sua ampla disponibilidade e baixo custo em relação aos outros métodos diagnósticos, além de não envolver exposição a radiação. A importância da US para estabelecer presença ou ausência de gordura no fígado é inquestionável, por outro lado a graduação ultrassonográfica da EH em leve, moderada e acentuada já vem sendo criticada pela literatura nas últimas décadas. O presente estudo encontrou baixa precisão diagnóstica dessa classificação, uma vez que houve elevada variabilidade nos coeficientes de atenuação tomográficos do fígado dentre os casos classificados num mesmo nível de gravidade pelo US, havendo importante sobreposição na distribuição dos valores de densidade ao comparar os casos definidos como moderados e acentuados. O que pode ser explicado pelo fato da graduação ultrassonográfica da EH utilizar critérios frágeis de avaliação, que se relacionam a maior probabilidade de erros de utilização e obtenção de resultados imprecisos, que implicam em reduzida efetividade e eficiência.

Apesar da classificação ultrassonográfica da EH ainda ser amplamente utilizada na prática clínica, já existe embasamento científico para sugerir que sua entrada na fase de obsolescência e abandono esteja próxima. Esse estudo sugere que enquanto a classificação permanecer em uso, os ultrassonografistas sejam encorajados a enquadrar a EH não apenas em leve, moderada e acentuada, mas também utilizem os termos leve/moderada ou moderada/acentuada, que muitas vezes configuram um relato mais fidedigno do que está sendo visto na imagem, além de ainda transmitir ao médico assistente a dúvida inerente ao método, nesses casos limítrofes entre dois níveis.

Outros métodos diagnósticos, notadamente RM, elastografia e US quantitativa, já se mostram como prováveis tecnologias substitutivas para quantificação da gordura hepática na EH. E ainda possibilitam a detecção de fibrose, que consiste no principal fator determinante para progressão da DGHNA, sendo necessário apenas que haja melhor definição dos seus protocolos e maior disponibilidade no mercado.

Por fim, destaca-se que o tratamento da EH se baseia em mudança de estilo de vida para perda ponderal, independente da sua graduação. O tratamento farmacológico, com glitazonas e vitamina E, é recomendado para alguns pacientes com esteatoepatite atualmente. Enquanto que drogas específicas à patogênese da DHGNA ainda seguem em fase de pesquisa clínica.

Como sugestão para pesquisas futuras dentro do mesmo tema, a classificação ultrassonográfica de EH poderia ser comparada ao padrão-ouro de estratificação da doença, que é a biópsia hepática, ou mesmo ao exame de imagem de maior acurácia, que é a RM, ambos indisponíveis no centro de pesquisa onde o presente estudo foi conduzido, mas que podem ser desenvolvidos em hospitais universitários de grande porte.

## REFERÊNCIAS

ALBHAISI, S. A. M; SANYAL, A. J. New drugs for NASH. **Liver international**. 2021; 41 (1): 112-118.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 9241-11:2002. **Requisitos ergonômicos para trabalho de escritório com computadores: parte 11 - orientação sobre usabilidade**. Rio de Janeiro, ABNT, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR IEC 62366: 2016. **Produtos para a saúde – Aplicação da engenharia de usabilidade a produtos para a saúde**. Rio de Janeiro, ABNT, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais**. Brasília, Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**. Brasília, Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde**. Brasília, Ministério da Saúde, 2010.

BYRNE, C. D.; TARGHER, G. NAFLD: a multisystem disease. **Journal of Hepatology**. 2015; 62: S47-S64.

CHEN, V. L. et al. Hepatic steatosis is associated with increased disease severity and liver injury in Coronavirus Disease-19. **Digestive Diseases and Sciences**. 2021; 66 (9): 3192-3198.

DIAZ, L. A. et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19- A systematic review and meta-analysis of autopsy data. **World Journal of Gastroenterology**. 2020; 26 (48): 7693-7706.

FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Escolhendo sabiamente entre ensaios clínicos randomizados e desenhos observacionais em estudos sobre intervenções. **Journal Brasileiro de Pneumologia**. 2016; 42(3): 165-165.

GRAT, K.; GRAT, M.; ROWINSKI, O. Usefulness of different imaging modalities in evaluation of patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Biomedicines**. 2020; 8: 298.

HOW DO ULTRASOUND EXAMINATIONS WORK? **Institute for Quality and Efficiency in Health Care**, 24 de set. 2020. Disponível em: <https://www.informedhealth.org/how-do-ultrasound-examinations-work.html>. Acesso em: 28 jul. 2022.

JENNISON, E. et al. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. **Postgraduate Medical Journal**. 2018; 95: 314-322.

KODAMA Y. et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. **American Journal of Roentgenology**. 2007; 188: 1307-1312.

KONTRICK, A. V. et al. Hepatic steatosis: an incidental finding that deserves attention. **Academic Emergency Medicine**. 2021; 28(5): 578-581.

LARSON, R.; FARBER, B. **Estatística Aplicada**. 6. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2016.

LEE, S. S. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. **Journal of Hepatology**. 2010; 52 (4): 579-585.

LEE, S.S.; PARK, S.H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**. 2014; 20 (23): 7392-7402.

LI, Q. et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Hepatology**. 2018; 10(8): 530-542.

MAKRI, E.; GOULAS, A.; POLYZOS, A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Archives of Medical Research**. 2021; 52: 25-37.

MANTOVANI, A.; VALENTI, L. A call to action for fatty liver disease. **Liver International**. 2021; 41: 1182-1185.

MARCHIORI, E.; SANTOS, M. C. **Introdução à Radiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MOORE, M. P. et al. A fad too far? Dietary strategies for the prevention and treatment of NAFLD. **Obesity**. 2020; 28 (10): 1843-1852.

NASSIR, F. et al. Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. **Gastroenterology & Hepatology**. 2015; 11(3): 167-175.

NOVAES, H. M. D.; SOAREZ, P. C. A Avaliação das Tecnologias em Saúde: origem, desenvolvimento e desafios atuais. Panorama internacional e Brasil. Cadernos de saúde pública. 2020; 36 (9).

PAPALEO, R. M.; SOUZA, D. S. Ultrassonografia: princípios físicos e controle de qualidade. **Revista Brasileira de Física Médica**. 2019; 13 (1): 14-23.

PANQUEVA, R. P. L. **Pathological aspects of fatty liver disease**. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2014; 29 (1): 72-78.

PARLAK, S. et al. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: chest computed tomography findings. **The Saudi Journal of Gastroenterology**. 2021; 27 (2): 105-110.

RUMACK, C. M.; LEVINE, D. **Diagnostic ultrasound**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

SANTANA V. G. et al. Avaliação da associação entre esteatose hepática e espessura da gordura abdominal visceral medidas por tomografia computadorizada e a presença de urolitíase. **Revista Brasília Médica**. 2021; 58: 1-10.

SANTOS, Z. M. S. A.; FROTA, M. A.; MARTINS, A. B. T. **Tecnologias em saúde: da abordagem teórica a construção e aplicação no cenário do cuidado**. Fortaleza, CE: EdUECE, 2016.

SANTOS, M.; DELEVEDOVE, A [organizadores]. **Atualizações sobre a Doença Hepática Gordurosa Não Alcólica**. Goiania, GO: SBSCSaúde, 2019.

SEEN, T. K. et al. Clinical indicators for progression of nonalcoholic steatohepatitis to cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**. 2021; 27 (23): 3238-3248.

SHERMAN, R. E. et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? **The New England Journal of Medicine**. 2016; 375 (23): 2293-2297.

STAREKOVA, J. et al. Quantification of liver fat content with CT and MRI: state of the art. **Radiology**. 2021; 301: 250-262.

STRAUSS, S. et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. **American Journal of Roentgenology**. 2007; 189: 320-323.

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 (2): 475-485.

TEMPLE, J. L. et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. **International Journal of Molecular Sciences**. 2016; 17 (6): 947.

TOMA, T. S et al [organizadores]. **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidência**. 1. ed. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. p. 399-410.

TORRES, U.; D'IPPOLITO, G. Ressonância magnética multiparamétrica do fígado: estreitando a lacuna entre teoria e prática – uma ponte muito distante? **Radiologia Brasileira**. 2021; 54 (5): V-VI.

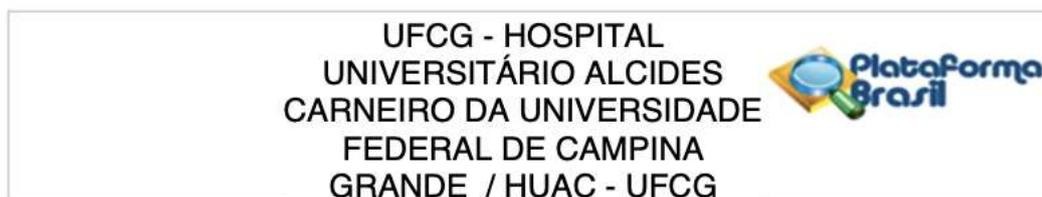
VAROL, P. H. et al. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. **European Journal of Hepatology**. 2020; 32 (10): 1352-1357.

WHAT ARE CT SCANS AND HOW DO THEY WORK? Omega PDS MRI & CT scan, 31 de mai. 2019. Disponível em: <https://www.omegapds.com/what-are-ct-scans-and-how-do-they-work/>. Acesso em: 05 set. 2022.

YEO, C. T. et al. Utility of 3D Reconstruction of 2D Liver Computed Tomography/Magnetic Resonance Images as a Surgical Planning Tool for Residents in Liver Resection Surgery. **Journal of Surgical Education**. 2018; 75 (3): 792-797.

ZHANG, Y.N. et al. Liver fat imaging – a clinical overview of ultrasound, CT, and MR Imaging. **British Journal of Radiology**. 2018; 91: 20170959.

## ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ÉTICA



Continuação do Parecer: 5.187.854

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1781770.pdf	02/12/2021 16:16:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	05/11/2021 07:38:25	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDosPesquisadores.pdf	05/11/2021 07:38:13	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	05/11/2021 07:37:55	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHUAC.pdf	05/11/2021 07:37:27	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	05/11/2021 07:36:56	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/11/2021 07:35:17	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	05/11/2021 07:34:05	MAISA CARNEIRO WANDERLEY	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINA GRANDE, 27 de Dezembro de 2021

---

**Assinado por:  
Andréia Oliveira Barros Sousa  
(Coordenador(a))**

<b>Endereço:</b> Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n		<b>CEP:</b> 58.107-670
<b>Bairro:</b> São José		
<b>UF:</b> PB	<b>Município:</b> CAMPINA GRANDE	
<b>Telefone:</b> (83)2101-5545	<b>Fax:</b> (83)2101-5523	<b>E-mail:</b> cep@huac.ufcg.edu.br