



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Departamento de Física

Estudo de avaliação e quantificação de parâmetros associados à rigidez em patologias do tecido hepático com recurso à aplicação Virtual Touch™

Patrícia Lares da Costa e Silva

Siemens S.A.

**LISBOA
2009 / 2010**



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Departamento de Física

Estudo de avaliação e quantificação de parâmetros associados à rigidez em patologias do tecido hepático com recurso à aplicação Virtual Touch™

22800 Patrícia Laires da Costa e Silva

Siemens S.A.

Dissertação apresentada na Faculdade de
Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de
Lisboa para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador na FCT-UNL: Prof. Pedro Vieira

Supervisor na Siemens S.A.: Eng. Filipe Janela

LISBOA

2009 / 2010

A presente dissertação contém informação estritamente confidencial, pelo que, não pode ser copiada, transmitida ou divulgada, na sua parte ou na totalidade, sem o expresse consentimento por escrito do autor e da Siemens Sector Healthcare.

Aos meus pais e irmã

Agradecimentos

Esta é a última etapa de uma longa fase da minha vida, que culmina na escrita da presente tese. É ela que encerra esta etapa e não quero deixar de agradecer a quem tornou tudo possível.

Ao Eng^o Filipe Janela, pela oportunidade que me proporcionou. A parceria entre a FCT-UNL e a *Siemens* permitiu-me usufruir desta experiência extremamente enriquecedora. A execução desta tese nunca teria sido a mesma sem esta oportunidade. Inesquecível.

Ao Professor Pedro Vieira, meu orientador na FCT-UNL, que me apoiou e aconselhou durante este projecto.

À Celina Lourenço, pela paciência, compreensão, acompanhamento e ajuda durante todo o estágio.

A toda a equipa de Ultra-sons, colegas sempre dispostos a ajudar e a integrar-me no mundo *Siemens*.

Às Doutororas Graça Porto e Maria José Noruegas, pelo interesse demonstrado, todas as dúvidas esclarecidas e pelo apoio constante.

Aos professores José Fonseca (FCT), Isabel Natário (FCT), Rui Manuel Cardoso (FCT) e Ana Cristina Braga (Universidade do Minho), por todo o apoio prestado, todas as dúvidas tiradas, pela ajuda na resolução de problemas e sugestões.

À colega e grande amiga Catarina Barros, por ter sido a minha grande companheira nesta longa jornada, por todo o apoio, partilha, desabafos. Um muito obrigada.

Ao colega e amigo João Miranda, pela companhia e partilha, em todos os sentidos, durante todo o estágio. Sem ele não teria sido a mesma coisa. Ainda vou ter saudades.

Às minhas amigas de sempre, que me ajudam a “desligar” quando é preciso: Inês Maia, Mariana Vital, Cristiana Duarte, Suzanne Moreira. Sem elas tudo teria sido muito mais difícil.

Ao meu namorado, Luís Santos, sempre pronto a ajudar ou simplesmente a ouvir. Foi e é um pilar na minha vida que me apoia em todas as situações.

À minha irmã, Beatriz Silva, outro dos pilares da minha vida, a minha outra metade. Um muito obrigada por todos os desabafos, todos os conselhos, toda a paciência. Sem ela não teria conseguido ultrapassar todos os obstáculos encontrados.

Aos meus pais, António José Silva e Elisabete Silva, pelo apoio constante, amor e compreensão. Sem eles nunca teria sido possível e nem faria o mesmo sentido. Palavras

são poucas para descrever todos os agradecimentos que lhes tenho a prestar. Um muito obrigada.

Resumo

As doenças hepáticas são frequentes, muitas vezes resultado de fenómenos de hereditariedade, bem como de estilo de vida dos indivíduos no que respeita a maus hábitos alimentares, consumo excessivo de álcool e medicamentos, entre outros.

Actualmente o *gold-standard* para avaliar a condição hepática é a biopsia. Como procedimento invasivo, sugere questões a nível da segurança e comodidade do doente. A ecografia, à semelhança de outros métodos complementares de diagnóstico, é uma alternativa ao diagnóstico invasivo permitindo, em determinadas situações, prevenir e diagnosticar sem recorrer a intervenções deste tipo. A crescente preocupação com o bem-estar dos doentes, bem como com níveis de precisão do diagnóstico cada vez maiores, fomenta a constante criação de novas aplicações clínicas. É neste contexto que surge a criação da aplicação *Virtual Touch™* (VT). Esta aplicação de ecografia tem duas vertentes, permitindo uma avaliação qualitativa e quantitativa da rigidez dos tecidos, que poderá indicar alterações patológicas do mesmo.

O objectivo principal da presente tese foi realizar um estudo que permita verificar e validar a aplicabilidade clínica da aplicação VT™ *Tissue Quantification* para diagnóstico e monitorização de patologias do tecido hepático, bem como a definição da melhor metodologia.

Para atingir os objectivos propostos foi realizado um estudo em ambiente clínico, que permitiu tecer considerações quanto à aplicabilidade e validade da tecnologia na rotina clínica. Foram obtidos dados de dois Prestadores de Cuidados de Saúde (PCS) distintos, e analisados estatisticamente. As conclusões foram retiradas à luz dos resultados da análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*) / TG-ROC (*Two Graph - Receiver Operating Characteristic*) efectuada, e que permitiu a obtenção de parâmetros como a área sob a curva ROC (AUC) (que permite avaliar a *performance* do teste) e o melhor ponto de corte do teste, com a respectiva especificidade (E_s) e sensibilidade (S_e).

Atendendo aos resultados obtidos perspectiva-se que, num futuro próximo, a técnica possa ser realizada como parte de um exame ecográfico usual e integrado num procedimento de rotina na clínica de hepatologia, permitindo um diagnóstico precoce de alterações patológicas do fígado. Deste modo será possível potenciar a diminuição do número de biopsias desnecessárias e aumentar, consequentemente, a qualidade de vida dos doentes hepáticos.

Palavras-chave (Tema): Doença hepática, rigidez hepática, grau de fibrose.

Palavras-chave (Tecnologias): Ecografia, Virtual Touch™.

Abstract

Liver diseases are becoming increasingly common, often as result of the phenomena of heredity, bad eating habits, excessive consumption of alcohol and drugs, among others.

Nowadays biopsy is the gold-standard to assess the liver condition. As an invasive procedure, issues of safety and comfort for patient are raised. Ultrasonography, like other methods of diagnosis, is an alternative to invasive diagnosis, allowing, in certain situations, prevention and diagnose without using this kind of interventions. The growing concern with the well being of the patients, as well as with higher levels of accuracy in diagnose, fosters the development of new clinical applications. It is within this context that Virtual Touch™ (VT) appears. This new ultrasonography application has two different sides, allowing a qualitative and quantitative evaluation of tissue stiffness, which could indicate pathological alterations of the same.

The main goal of the present thesis was to perform a study to verify and validate the clinical applicability of the application VT™ Tissue Quantification in liver tissue disease diagnosis and monitoring, as well as defining the best methodology.

To reach the proposed objectives, a study in clinical environment was performed, that allowed drawing some conclusions about the applicability and validity of the application in clinical routine. Data from two different health care providers were acquired and statistically analyzed. The conclusions were drawn taking into account the results of the ROC (*Receiver Operating Characteristic*) / TG-ROC (*Two Graph - Receiver Operating Characteristic*) analysis, that enable the achievement of important parameters as the area under the ROC curve (that evaluate the performance of the test) and the best cut point of the test, with their sensibility and specificity.

Taking into account the results obtained is possible that, in a near future, the application can be performed as part of an regular ultrasound exam and integrated in a routine procedure in clinical hepatology, allowing early diagnosis of pathological changes in liver. Thus, it will be possible to potentiate the reduction of the number of unneeded biopsies and increase, consequently, the quality of life of the liver patients.

Keywords (Theme): Liver disease, liver stiffness, fibrosis degree.

Keywords (Technology): Ultrasonography, Virtual Touch™.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Enquadramento e State-of-the-art.....	1
1.2	Apresentação do projecto.....	3
1.3	Contribuições do trabalho.....	3
1.4	Apresentação da Empresa	4
1.5	Organização da Tese	6
2	Anatomia do Fígado.....	9
2.1	Anatomia.....	9
2.2	Funções.....	10
2.3	Patologias.....	10
3	Ultra-sonografia	15
3.1	Princípios Físicos da Ultra-sonografia	16
3.1.1	Ultra-som	16
3.1.2	Efeito Piezoeléctrico.....	18
3.1.3	Técnica de Ultra-sonografia.....	19
3.2	Formação da Imagem Ecográfica.....	22
3.2.1	Modo A	22
3.2.2	Modo B.....	23
3.2.3	Modo M.....	24
3.2.4	Doppler	24
3.3	Resolução da Imagem.....	27
3.4	Artefactos.....	27
3.5	Vantagens e Limitações da Ultra-sonografia	28
4	Strain-Imaging – Elastografia	31
4.1	Enquadramento e Actualidade	32
4.2	Técnica Virtual Touch™	36
5	Ferramentas Estatísticas	39

5.1	Diagramas de Caixa (<i>Boxplots</i>)	39
5.2	Histogramas	40
5.3	Análise ROC/TG-ROC	40
5.3.1	Conceitos Básicos	40
5.3.2	A Curva ROC	41
5.3.3	A Área sob a Curva ROC	43
5.3.4	A Curva TG-ROC	44
6	Estudo Clínico	45
6.1	Universo I – Parceiro I	45
6.1.1	Amostra em Análise	45
6.1.2	Técnica de Imagem	47
6.1.3	Análise Estatística Efectuada	48
6.2	Universo II – Parceiro II	50
6.2.1	Amostra em Análise	50
6.2.2	Técnica de Imagem	51
6.2.3	Análise Estatística Efectuada	51
7	Resultados	53
7.1	Universo I – Parceiro I	53
7.1.1	Características da Amostra	53
7.1.2	Análise ROC e TG-ROC	57
7.2	Universo II – Parceiro II	65
7.2.1	Características da Amostra	65
7.2.2	Análise ROC e TG-ROC	69
8	Conclusões	75
8.1	Objectivos Realizados	76
8.1.1	Universo I – Parceiro I	76
8.1.2	Universo II – Parceiro II	78
8.2	Outros Trabalhos Realizados	81
8.3	Limitações & Trabalho Futuro	82
8.4	Apreciação Final	83

Bibliografia.....	85
Anexo A – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 2	89
Casos Fibrose.....	89
Casos Cirrose	91
Anexo B – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 3	93
Casos Fibrose.....	93
Casos Cirrose	95
Anexo C – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 4	97
Casos Fibrose.....	97
Casos Cirrose	99
Anexo D – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro II.....	101
Casos F1.....	101
Casos F2.....	103
Casos F4.....	104

Índice de Figuras

Figura 3.1 – Espectro de frequências (adaptado de [37]).....	16
Figura 3.2 - Esquema ilustrativo da reflexão e transmissão que o feixe de US enviado pela sonda sofre ao encontrar diferentes interfaces acústicas (adaptado de [5], [34-38]).	19
Figura 3.3 - Princípio Pulso – Eco (adaptado de [36]).....	20
Figura 3.4 - Relação das impedâncias acústicas dos meios com a reflexão e transmissão do feixe de US. a) Meios com uma diferença de impedâncias superior. b) Meios com uma diferença de impedâncias inferior. (Adaptado de [37]).....	21
Figura 3.5 – Representação ilustrativa do resultado obtido com o Modo-A [39].....	23
Figura 3.6 – Exemplo de imagem em Modo-B [40].	23
Figura 3.7 – Exemplo de imagem em Modo-M [33].	24
Figura 3.8 – Representação das variáveis utilizadas na Equação 3.4 [35].	25
Figura 3.9 – Doppler espectral [43].....	26
Figura 4.1 – Esquema ilustrativo do resultado da elastografia (adaptado de [47]). ...	32
Figura 4.2 – a) Técnica de aquisição de imagens ARFI, VT^M . b) Elastograma obtido após aplicação da aplicação VI Tissue Imaging [47].	36
Figura 4.3 – a) Técnica VT^M Tissue Quantification. b) Resultado da medição efectuada [47].	37
Figura 5.1 – Exemplos de Curvas ROC, com diferentes poderes de discriminação [55].	42
Figura 5.2 - Representação gráfica da área sob a curva ROC cujo teste é a) completamente aleatório, b) perfeito.....	44
Figura 6.1 – Resultado da aplicação VT^M , assinalado encontra-se o valor da velocidade da Shear Wave e a respectiva profundidade.	48
Figura 6.2 – Esquema ilustrativo do objectivo a atingir.....	49
Figura 6.3 – Esquema ilustrativo do objectivo a atingir.....	52
Figura 7.1 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por grupo (SPSS).....	55

Figura 7.2 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por género e grupo (SPSS).	56
Figura 7.3 – Histogramas dos dois grupos em estudo (SPSS).	57
Figura 7.4 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 1).	58
Figura 7.5 - Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 1).	59
Figura 7.6 - Curva ROC para casos de cirrose (Caso 1).	60
Figura 7.7 - Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 1).	60
Figura 7.8 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por grupo (SPSS).	67
Figura 7.9 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por género e grupo. (SPSS).	68
Figura 7.10 – Histogramas dos dois grupos em estudo (SPSS).	69
Figura A.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 2).	89
Figura A.2 - Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 2).	90
Figura A.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 2).	91
Figura A.4 - Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 2).	91
Figura B.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 3).	93
Figura B.2 - Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 3).	94
Figura B.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 3).	95
Figura B.4 - Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 3).	95
Figura C.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 4).	97
Figura C.2 - Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 4).	98
Figura C.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 4).	99
Figura C.4 - Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 4).	99
Figura D.1 – Curva ROC para casos F1.	101
Figura D.2 - Curva TG-ROC para casos F1.	102
Figura D.3 – Curva ROC para casos F2.	103
Figura D.4 - Curva TG-ROC para casos F2.	103
Figura D.5 – Curva ROC para casos F4.	104
Figura D.6 - Curva TG-ROC para casos F4.	105

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Características físicas que descrevem um feixe sonoro [34], [36].....	17
Tabela 3.2 – Interações que promovem a atenuação do feixe sonoro [33], [36], [37], [39].....	18
Tabela 3.3 – Diferentes terminologias para a identificação das imagens ecográficas [36], [38].....	22
Tabela 4.1 – Tabela resumo dos valores de velocidade de corte óptimos obtidos em alguns estudos.	35
Tabela 5.1 – Tabela de contingência (Adaptado de [55]).....	41
Tabela 5.2 – Descrição de pontos especiais da curva ROC [55].....	43
Tabela 6.1 – Distribuição dos indivíduos por grupo e género e respectiva descrição. .	46
Tabela 6.2 – Descrição das análises realizadas.	50
Tabela 6.3 – Distribuição dos indivíduos por grupo e género e respectiva descrição. .	51
Tabela 7.1 – Estatísticas gerais das amostras (SPSS).....	54
Tabela 7.2 – Parâmetros da Curva ROC.....	58
Tabela 7.3 – Parâmetros da Curva ROC.....	60
Tabela 7.4 – Tabela resumo dos melhores valores de velocidade.....	61
Tabela 7.5 – Tabela resumo da análise de todos os “casos” em estudo.	61
Tabela 7.6 – Tabela que ilustra as análises que permitem melhores resultados.....	62
Tabela 7.7 – Tabela resumo dos melhores valores de corte obtidos, correspondentes ao “caso 1” (Tabela 6.2).....	62
Tabela 7.8 – Dados dos indivíduos envolvidos no estudo, Parceiro I.....	63
Tabela 7.9 – Dados dos indivíduos classificados como “Casos Problema”.	65
Tabela 7.10 – Estatísticas gerais das amostras (SPSS).....	66
Tabela 7.11 – Tabela resumo da análise ROC realizada.	70
Tabela 7.12 – Dados dos indivíduos envolvidos no estudo, Parceiro II.....	71
Tabela 7.13 – Dados dos indivíduos influídos no grupo “controlo”.	73

Tabela A.1 – Parâmetros da Curva ROC.....	90
Tabela A.2 – Parâmetros da Curva ROC.....	91
Tabela B.1 – Parâmetros da Curva ROC.....	94
Tabela B.2 – Parâmetros da Curva ROC.....	95
Tabela C.1 – Parâmetros da Curva ROC.....	98
Tabela C.2 – Parâmetros da Curva ROC.....	99
Tabela D.1 – Parâmetros da Curva ROC.....	102
Tabela D.2 – Parâmetros da Curva ROC.....	103
Tabela D.3 – Parâmetros da Curva ROC.....	104

Acrónimos

ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AUC	Área sob a Curva ROC
E_s	Especificidade
FCT-UNL	Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Nova de Lisboa
HH	Hemocromatose Hereditária
Hz	<i>Hertz</i>
PCS	Prestadores de Cuidados de Saúde
Q1	1º Quartil
Q2	2º Quartil
Q3	3º Quartil
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
S_e	Sensibilidade
SPH	Sociedade Portuguesa de Hepatologia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	Período
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TG-ROC	<i>Two Graph - Receiver Operating Characteristic</i>
US	Ultra-sons
VT TM	<i>Virtual TouchTM</i>

1 Introdução

O presente trabalho foi o resultado de um estágio com duração de 7 meses, realizado na *Siemens S.A.*, fruto da parceria entre a referida empresa e a Faculdade de Ciências e Tecnologia, da Universidade Nova de Lisboa (FCT-UNL).

O objectivo principal deste projecto foi um estudo e validação da aplicabilidade de uma aplicação para ecografia, VTTM, para diagnóstico e monitorização de patologias do tecido hepático, bem como a definição da melhor metodologia a utilizar. O estudo foi efectuado em dois PCS em parceria com a *Siemens S.A.*

1.1 Enquadramento e State-of-the-art

“O número de casos de cancro do fígado poderá aumentar 70% até final de 2015”, esta é a previsão da Sociedade Portuguesa de Hepatologia (SPH), que defende por isso uma maior sensibilização nacional para as doenças hepáticas [1].

As doenças hepáticas são frequentes resultando em alterações do fígado devido à deposição de gordura no mesmo. Obesidade, diabetes, elevação do colesterol, consumo excessivo de drogas, álcool ou medicamentos, entre outros, são algumas das razões e comportamentos de risco que levam a este tipo de patologia, sendo, muitas vezes, consequência do estilo de vida dos indivíduos ou simplesmente como resultado de

fenómenos de hereditariedade. As alterações podem evoluir para cirrose, insuficiência hepática ou mesmo para cancro do fígado [2], [3].

Actualmente o procedimento mais específico para avaliar a natureza da gravidade das doenças hepáticas implica a realização de uma biopsia, sendo esta o *gold-standard* na avaliação da condição hepática. Esta técnica caracteriza-se pela extracção de um fragmento do órgão em estudo de um indivíduo vivo, para que se proceda a uma avaliação histológica do mesmo. Como procedimento invasivo levanta questões ao nível da segurança e comodidade do doente [4].

Sendo o diagnóstico por imagem uma alternativa cada vez mais viável face às abordagens invasivas, destaca-se no presente trabalho a ultra-sonografia. Esta técnica é um método complementar de diagnóstico, não-invasivo e seguro, tanto para o doente como para o médico que o realiza, que permite a obtenção de informações anatómicas, hemodinâmicas e estruturais [5].

Existe uma crescente preocupação com o estabelecimento de níveis de eficiência superiores, de modo a responder às exigências cada vez maiores dos doentes. Cada vez se dá maior importância à criação de novas soluções que melhorem a qualidade de vida dos doentes. É neste contexto, e no crescente desenvolvimento na área da ultra-sonografia, que surge a criação da aplicação VTTM *Tissue Quantification*. Esta aplicação permite uma avaliação quantitativa da rigidez dos tecidos, nomeadamente do fígado, que se pode relacionar com o grau de patologia do mesmo.

A aplicação VTTM e a tecnologia ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) são muito recentes e a sua utilidade tem sido objecto de estudo por diversas entidades. Entre os estudos mais recentes podem enumerar-se:

- Trabalhos de comparação das *performances* de vários tipos de tecnologias/métodos na avaliação hepática (*Fibroscan*^{®1}, Elastografia convencional, marcadores serológicos...) [7-9];
- Trabalhos de apreciação da técnica ARFI na avaliação da fibrose hepática [10-12].

Embora existam alguns estudos internacionais, este estudo reflecte um trabalho pioneiro, que analisa grupos ainda não estudados.

¹ Elastografia Transitória. É uma técnica desenhada para medir a rigidez hepática. A aplicação é semelhante ao Virtual TouchTM, permitindo a medição da velocidade da onda que se propaga através do tecido após a aplicação de uma onda de choque [6].

1.2 Apresentação do projecto

Tendo em conta o contexto explanado anteriormente, o presente projecto do Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, realizado em meio empresarial, na *Siemens S.A.*, teve como objectivo maior o estudo e demonstração da utilidade da aplicação *Virtual Touch™ Tissue Quantification* na quantificação do grau de fibrose do tecido hepático.

A aplicação *VT™ Tissue Quantification* é uma ferramenta que permite a avaliação e quantificação da rigidez dos tecidos, nomeadamente do fígado. Pretendeu-se analisar os resultados das medições efectuadas com recurso a esta aplicação de modo a conseguir um valor de corte óptimo, que permita diferenciar alterações patológicas no tecido hepático. Analisando os resultados a nível de E_s e S_E , pôde concluir-se se a técnica reúne as condições necessárias para ser aplicada a nível da prática corrente e tecer algumas considerações. Pretendeu-se ainda delinear a melhor metodologia de exame.

A motivação principal na base da realização deste estudo foi a possibilidade de inserir a técnica *VT™* na prática clínica corrente, permitindo a redução de biopsias desnecessárias, substituindo-as por um simples exame ecográfico, e um consequente aumento da segurança e conforto dos doentes. Em suma, pretendeu-se dar um contributo relevante no sentido de melhorar os procedimentos na base da avaliação hepática.

O trabalho foi realizado em parceria com dois PCS distintos. O Parceiro I é um PCS situado no norte do país, onde foram adquiridos dados relativos a indivíduos adultos. O Parceiro II é um PCS situado no centro do país cuja população alvo são crianças, tendo, consequentemente, sido adquiridos dados relativos às mesmas.

Para a realização de todo o trabalho foi necessário uma compreensão mais aprofundada de vários temas, tendo-se realizado toda a pesquisa bibliográfica necessária à mesma. Para o tratamento de resultados foram utilizados dois *softwares*: *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 for Windows* e *Microsoft Excel 2007*.

1.3 Contribuições do trabalho

Atingidos os objectivos propostos pelo presente trabalho é dada a possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos doentes hepáticos, poupando-os, em alguns casos, à realização de uma biopsia. A biopsia pode, em alguns casos, ser substituída por um simples exame ecográfico, poupando o doente a todo o incómodo associado a um procedimento invasivo.

De notar que a tecnologia *ARFI*, e a aplicação *VT™*, não virão, necessariamente, substituir a biopsia ou outros métodos invasivos. Servirá como instrumento

diferenciador que permitirá estabelecer rapidamente as prioridades clínicas quando um doente com fibrose severa for encontrado.

1.4 Apresentação da Empresa

Com 500 centros de produção em 50 países e presença em 190 países a *Siemens* está representada em todo o mundo. Em Portugal, a *Siemens S.A.* dispõe de duas unidades fabris, centro de investigação & desenvolvimento de *software* (Lisboa e Porto) e presença em todo o país, através dos seus parceiros e das suas instalações. A empresa está desde 2008 organizada em três grandes sectores de actividade: Industry, Energy e Healthcare [13].

O Sector Industry dispõe de soluções para a indústria nas vertentes de produção, transporte e edifícios, segmentando-se em cinco áreas: *Industry Automation and Drive Technologies, Building Technologies, Industry Solutions, Mobility* e *OSRAM* [13].

O Sector Energy disponibiliza produtos e soluções para a geração, transmissão e distribuição de energia eléctrica, segmentando-se em seis áreas: *Fossil Power Generation, Renewable Energy, Oil & gas, Energy Service, Power Transmission* e *Power Distribution* [13].

O Sector *Healthcare* oferece um conjunto de produtos inovadores e soluções integradas bem como serviços e consultadoria na área da saúde, segmentando-se em três áreas: *Imaging & IT, Workflow & Solutions* e *Diagnostics* [13].

A área *Imaging & IT* disponibiliza sistemas de imagem para diagnóstico precoce e intervenção, bem como para prevenção efectiva, nomeadamente Sistemas de ressonância magnética (MR), Sistemas de tomografia axial computadorizada (CT), Sistemas de radiografia, Sistemas angiográficos digitais, Sistemas de tomografia por emissão de positrões (PET/CT) e tomografia por emissão de fotão único (SPECT e SPECT/CT), Unidades de ecografia, entre outros. Todos os sistemas estão interligados por tecnologias de informação de elevada performance possibilitando uma optimização dos processos a nível dos PCS (sistemas de gestão hospitalar como o Soarian®, sistemas de processamento de imagem como o Syngo® e tecnologias knowledge-based como auxiliares de diagnóstico) [13].

A área *Workflow & Solutions* disponibiliza soluções globais para especialidades como a cardiologia, a oncologia e a neurologia. Esta área fornece ainda soluções, por exemplo, para a saúde da mulher (mamografia), a urologia, a cirurgia e a audiolgia, englobando igualmente a vertente de consultadoria e soluções globais (soluções globais para PCS).

Simultaneamente, a área de *Workflow & Solutions* engloba a prestação de serviços pós-venda e gestão de clientes [13].

A área *Diagnostics* encerra a vertente de diagnóstico in-vitro, incluindo imunodiagnóstico e análise molecular. As soluções da área vão desde os aplicativos point-of-care até à automatização de grandes laboratórios [13].

Desta forma, o Sector Healthcare é hoje a primeira empresa a nível mundial a disponibilizar um portefólio integrado de tecnologia que permite responder a todas as fases do ciclo de cuidados de saúde [13].

A *Siemens IT Solutions and Services*, um dos líderes em oferta de serviços na área das Tecnologias de Informação (TI), funciona como unidade de negócio transversal [13].

Em Portugal, o Sector *Healthcare* da *Siemens S.A.* é um dos líderes de mercado no ramo dos cuidados de saúde, reconhecido pelas suas competências e força de inovação em diagnóstico e tecnologias terapêuticas, assim como engenharia de conhecimento, incluindo tecnologias de informação e integração de sistemas [13].

Nos últimos anos, o Sector *Healthcare* da *Siemens SA* tem promovido uma estratégia de contacto e parceria com a Comunidade Académica e Científica em Portugal, no sentido da criação de uma rede de conhecimento e parcerias estratégicas que potenciem a inovação, a investigação e o desenvolvimento (IDI) na área da Saúde. Actualmente, o Sector *Healthcare* conta com um Grupo de IDI com mais de 15 elementos, desenvolvendo investigação em áreas estratégicas como Sistemas de informação para a Saúde, Imagem Computacional, Análise automática de Imagem Médica, Modelação e ferramentas de suporte à decisão e Avaliação Tecnológica Estratégica, que resultou já no registo de uma patente e submissão de duas outras, bem como na publicação de mais de dez artigos científicos [13].

Marcos Recentes em Portugal

Destaques:

- Parceiro de eleição na grande maioria dos projectos nacionais no segmento da saúde privada: Casa de Saúde de Guimarães, DIATON, Hospital Particular de Faro, Grupo Espírito Santo Saúde, Clínica Quadrantes e Clínica Dr. João Carlos Costa;
- Primeira instalação em Portugal do SOMATOM Definition Flash, na Clínica Dr. João Carlos Costa;
- Primeiro Mamógrafo Inspiration com Tomossíntese no Hospital da Luz;
- Fornecimento global das mais modernas soluções para o Serviço de Imagiologia do novo Hospital Pediátrico de Coimbra [13].

Algumas publicações do Grupo de IDI:

- F. Soares, et al., *Towards the Detection of Microcalcifications on Mammograms Through Multifractal Detrended Fluctuation Analysis*, 2009 IEEE Pacific Rim Conference on Communications, Computers and Signal Processing, Victoria, B.C., Canada (2009);
- L. Caldeira et al., *New Evidences on Tumor Segmentation in Magnetic Resonance Brain Images*, Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009;
- I. Duarte et al., *Mammograms simulation on GATE*, Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009;
- I. Sousa et al., *Sampling strategies for perfusion quantification using PASL*, ESMRMB Congress 2009
- C.Granja, et al., *Optimisation based in simulation. An Imaging Department Case-Study*, eKNOW 2010
- Registo de patente DE 10 2007 053 393, *System zur automatisierten Erstellung medizinischer Reports* [13].

1.5 Organização da Tese

A presente tese é constituída por 8 capítulos.

O primeiro capítulo – **Introdução** – consiste no enquadramento e apresentação do projecto desenvolvido. Definem-se claramente os objectivos e motivações da realização do estágio.

No segundo capítulo – **Anatomia do Fígado** – é apresentada a anatomia geral do fígado, bem como as suas funções e alterações patológicas, enquadrando o órgão na problemática em análise.

No terceiro capítulo – **Ultra-sonografia** – é realizada uma revisão de conceitos e princípios físicos inerentes a este método complementar de diagnóstico, sendo explicada a técnica de forma sucinta e clara.

No quarto capítulo – **Strain Imaging – Elastografia** – expõe-se a técnica de elastografia, bem como as novas tecnologias envolvidas no desenvolvimento desta técnica, como o VTTM. Pretende-se ainda fazer um enquadramento geral da referida tecnologia.

No quinto capítulo – **Ferramentas Estatísticas** – explicam-se todas as ferramentas e análises estatísticas utilizadas para a realização do presente trabalho.

No sexto capítulo – **Estudo Clínico** – apresenta-se a metodologia utilizada, e descreve-se todo o processo de estudo da aplicação VTTM *Tissue Quantification* para a quantificação do grau de fibrose hepática. Sendo o estudo clínico efectuado em dois

parceiros, o capítulo encontra-se bipartido, descrevendo-se, separadamente, as metodologias utilizadas para cada grupo de dados.

No sétimo capítulo – **Resultados** – caracterizam-se as amostras em estudo, com referência a todos os resultados obtidos e respectivas análises. Tendo em conta a divisão efectuada no capítulo sexto, o presente sofre uma divisão homóloga à anterior.

No oitavo capítulo – **Conclusões** – são efectuadas as considerações finais do trabalho. É feita uma avaliação de todo o trabalho realizado, focando os objectivos atingidos, dificuldades e limitações encontradas, e a utilidade que as conclusões do estudo tiveram para os parceiros e para a própria instituição. São ainda feitas sugestões de possíveis trabalhos futuros.

2 Anatomia do Fígado

O presente trabalho incidiu no estudo da aplicabilidade da aplicação VTTM na avaliação da rigidez hepática, como tal é importante perceber algumas características gerais do fígado, a sua anatomia e funções, passando pela sua importância no corpo humano.

Neste capítulo pretendeu-se fazer uma descrição sucinta sobre o fígado, referindo características da sua anatomia e funções, e por fim exemplificar e explicar o tipo de patologias que lhe podem estar associadas, bem como as suas causas.

2.1 Anatomia

O fígado é uma glândula anexa ao sistema digestivo e o segundo maior órgão do corpo humano. Encontra-se situado na cavidade abdominal abaixo do diafragma e à direita do estômago, pesa entre 1400g-1600g num adulto do sexo masculino e 1200g-1400g num adulto do sexo feminino, representando cerca de 1/40 do peso total do corpo humano [14], [15].

O fígado normal possui uma consistência mole e coloração acastanhada, com um aspecto granuloso e forma de uma pirâmide triangular, cujo topo é formado pelo lobo esquerdo e a base pela superfície lateral direita [2], [14], [16], [17].

2.2 Funções

O fígado apresenta uma dupla função no organismo, actuando como glândula pertencente ao sistema digestivo, e como agente desintoxicador [2].

Como glândula anexa ao sistema digestivo é responsável pela produção de bÍlis, que é armazenada na vesícula biliar e depois libertada no duodeno, onde actua emulsionando os lípidos, facilitando assim a sua digestão por acção das lipases pancreáticas e intestinais [2], [16], [17].

Apresenta uma acção desintoxicante, uma vez que transforma e elimina múltiplas substâncias tóxicas ao organismo, como álcool, medicamentos, drogas e venenos, que, de outro modo, poderiam continuar na circulação sanguínea, podendo, em último caso, levar à falência das funções básicas do organismo e consequente morte [2], [16], [17].

Além das funções acima referidas podem ser referidas ainda:

- Integração entre os vários mecanismos energéticos do organismo, armazenando energia importante para os músculos;
- Armazenamento e metabolismo de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e hidrossolúveis (B12), de ferro e cobre assimilados durante a digestão;
- Síntese de proteínas e substâncias relevantes na coagulação do sangue;
- Filtragem mecânica de bactérias, sendo importante na defesa do organismo contra as infecções;
- Regulação das taxas de glicose no sangue, removendo moléculas de glicose, transformando-as em glicogénio e mantendo, portanto, a concentração de açúcar dentro de valores normais;
- Auxílio no mecanismo de filtragem do sangue, destruindo hemácias envelhecidas ou anormais;
- Actuação como reserva de sangue, uma vez que contém cerca de um quarto do total que circula no corpo [15-17].

2.3 Patologias

Na actualidade, são muito frequentes as alterações do fígado resultantes da deposição de gordura no mesmo (chamada esteatose) devido a diversos factores, como a obesidade, diabetes, elevação do colesterol, consumo excessivo de álcool, drogas ou medicamentos, ou simplesmente como resultado de fenómenos de hereditariedade. As

alterações podem evoluir para cirrose, insuficiência hepática ou mesmo cancro hepatocelular [18].

A fibrose hepática ocorre como consequência de processos inflamatórios crónicos do fígado, das mais variadas etiologias. Este tipo de comportamentos pode levar à morte dos hepatócitos, os quais são substituídos por tecido fibroso, podendo levar, a doenças graves como cirrose. Além destes comportamentos de risco, a actividade do fígado pode ainda ser alterada em consequência de patologias infecciosas, como são exemplo as hepatites [2], [19].

Histologicamente, a fibrose hepática foi considerada um processo irreversível, envolvendo a substituição progressiva do tecido normal do parênquima hepático por fibras de colagénio. No fígado afectado por cirrose hepática, fases repetidas e sobrepostas de inflamação e cicatrização condicionam o processo normal de regeneração dos hepatócitos. Estes fenómenos promovem a deposição de uma malha de fibras de colagénio, fibras essas que distorcem completamente a arquitectura normal do fígado e todo o seu metabolismo habitual [16], [19].

Existe uma escala de classificação que permite avaliar a fibrose hepática e a actividade necroinflamatória, conhecida como escala *Metavir*. Segundo esta escala a fibrose é dividida em 5 estados: F0 – sem fibrose, F1 – fibrose portal sem septos, F2 – fibrose portal com alguns septos, F3 – numerosos septos sem cirrose e F4 – cirrose. Segundo esta escala, o grau de severidade da fibrose aumenta com o índice associado a F [7], [10].

No presente trabalho, os doentes avaliados no Parceiro I são portadores de uma doença genética, Hemocromatose Hereditária (HH). HH é uma doença hereditária caracterizada por um distúrbio no metabolismo do ferro, resultando numa absorção anormal de ferro com a consequente acumulação excessiva do mesmo no organismo, provocando lesão tecidual e disfunção de vários órgãos. A HH é uma doença genética autossómica recessiva, causada por uma mutação (C282Y e H63D) no gene HFE, localizado no braço curto do cromossoma 6. Sabe-se actualmente que a mutação C282Y é a mutação responsável pela maioria dos casos de HH, em homozigotia, e em menor percentagem em heterozigotia composta C282Y/H63D [20-23].

Entre os sintomas comuns deste tipo de patologia podem ser referidos: cirrose, diabetes, artropatia², pigmentação cutânea, arritmia ou impotência sexual. Estas manifestações variam de doente para doente, podendo aparecer mais que um sintoma, ou apenas um deles [21].

² (do Gr. *árthon*, articulação + *páthos*, moléstia), s.f. doença nas articulações [24].

Os homens não só são mais frequentemente sintomáticos do que as mulheres, como neles as manifestações aparecem mais cedo, em geral na 4ª década. Menstruação, gravidez e lactação são estados que contribuem para a demora do aparecimento dos sintomas nas mulheres [20], [21].

Na clínica corrente, existem parâmetros bioquímicos que permitem suspeitar de doença hepática. Exemplos desses mesmos parâmetros são a ferritina, TGP (Transaminase Glutâmico Pirúvica) e número de plaquetas.

Ferritina é uma proteína complexa cuja molécula é estruturada sob a forma de uma carapaça envolvendo uma parte central. A ferritina constitui a principal forma de armazenamento de ferro, estando dois terços de todo o ferro de depósito sob esta forma. Uma molécula desta proteína pode armazenar cerca de 4500 átomos de ferro. Existem diversas ferritinas em diferentes órgãos e também no plasma, sendo a sua síntese (que ocorre nos hepatócitos) induzida quando há aumento dos depósitos de ferro [21], [25].

Os valores das concentrações de ferritina em pessoas clinicamente saudáveis variam fortemente com o sexo e a idade. A concentração de ferritina varia de 15 a 300 ng/ml, sendo os valores superiores nos homens em relação às mulheres no período fértil (15 a 200 ng/ml). Esta diferença deixa de existir após a menopausa. Normalmente valores superiores a 1000 ng/ml sugerem grave lesão hepática com fibrose. Actualmente é consensual que valores superiores a este são indicados para biopsia hepática. Concentrações baixas de ferritina, por sua vez, podem evidenciar reservas de ferro diminuídas [23], [25-28].

A TGP é uma enzima que se encontra predominantemente no fígado, sendo responsável pela metabolização de proteínas. Nas células hepáticas encontra-se no citoplasma (90%) e na mitocôndria (10%). Qualquer tipo de lesão tecidual ou doença que afecte o parênquima hepático promoverá uma libertação desta enzima na corrente sanguínea, elevando, conseqüentemente, os níveis da mesma. Em geral, as causas mais comuns de elevação dos valores desta enzima no sangue ocorrem por disfunção hepática, sendo este aumento um indicador bastante específico neste tipo de patologias. Os valores desta enzima são considerados anormais quando 2 vezes superior ao valor de referência local. No presente trabalho este valor foi definido pelo laboratório de Química Clínica do Parceiro I, e foi fixado em 70U/L [29].

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são células sanguíneas anucleadas e constituem fragmentos de citoplasma de megacariócitos (medula óssea). Circulam no sangue como um disco achatado e contribuem na formação de coágulos sanguíneos, integrando o processo de coagulação sanguínea e revestindo lesões

existentes nas paredes vasculares. Normalmente o seu número varia entre 150 mil e 400 mil por mm^3 de sangue. A diminuição do seu número é resultado de quase todos os tipos de infecções, bacterianas ou virais [30-32].

3 Ultra-sonografia

A ultra-sonografia é um método complementar de diagnóstico, não-invasivo e seguro que permite a obtenção de informações anatómicas, hemodinâmicas e estruturais. É um método seguro essencialmente porque não utiliza radiação ionizante, não apresentando efeitos nocivos significativos para a saúde tanto do doente como do médico que realiza o exame [5].

A utilização dos Ultra-sons (US) na medicina data dos anos 30, quando esta tecnologia começou a ser utilizada para fins terapêuticos do tipo oncológico e dos anos 40, quando começou a ser utilizada para diagnóstico. Actualmente são utilizados em várias áreas: diagnóstico, oncologia, cirurgia geral, medicina estética entre outras [33].

Esta técnica imagiológica é extremamente versátil, permitindo a observação de diversas estruturas anatómicas: coração, órgãos abdominais (baço, fígado, rins...), órgãos superficiais (mama...), veias e artérias (fluxo sanguíneo) entre outros [33-35].

Neste capítulo pretende-se fazer uma revisão dos principais princípios físicos envolvidos na ecografia.

3.1 Princípios Físicos da Ultra-sonografia

3.1.1 Ultra-som

O som é a propagação de energia mecânica a uma velocidade característica fixa. Esta energia viaja sob a forma de ondas mecânicas de compressão e descompressão, constituindo ondas longitudinais e provocando oscilações nas partículas do meio onde se propagam. O som não é mais que uma variação brusca da pressão num meio. Os sons possuem uma frequência de oscilação característica, que é medida em Hertz (Hz). Sons cuja gama de frequências varie entre 20-20000 Hz são audíveis pelo ser humano, constituindo a gama audível. Abaixo de 20 Hz os sons tomam o nome de infra-sons e acima de 20000 Hz, US, **Figura 3.1**. [33], [34], [36-38].

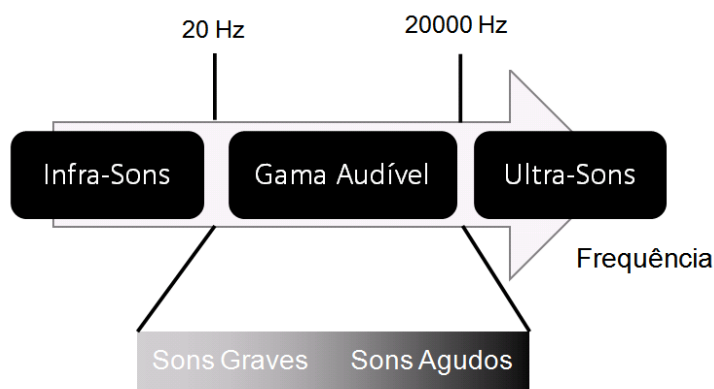


Figura 3.1 – Espectro de frequências (adaptado de [37]).

As características de um feixe sonoro estão relacionadas com a fonte e o meio de propagação. Variáveis como a pressão, densidade do meio, temperatura e mobilidade das partículas definem o comportamento que a onda terá ao propagar-se ao longo do seu percurso. A onda de som pode pois ser caracterizada por certas características físicas como o comprimento de onda, a frequência, o período e a sua amplitude [33], [34], [36].

Na **Tabela 3.1** encontram-se descritas algumas das propriedades físicas que permitem a caracterização do feixe sonoro.

Tabela 3.1 – Características físicas que descrevem um feixe sonoro [34], [36].

Característica Física	Descrição
Comprimento de Onda	Distância entre dois fenómenos de compressão e rarefacção sucessivos, medido em metros (m). Esta característica depende da velocidade do som no meio e da frequência utilizada. Esta variável está relacionada directamente com a resolução espacial que se pode obter na imagem.
Frequência (f)	Número de ciclos completos de oscilação produzidos num segundo, medida em Hz. A equação que relaciona a frequência, comprimento de onda e velocidade é: $v=f \cdot \lambda$. Assim, o comprimento de onda diminui com o aumento da frequência. Devido a esta relação entre a frequência e comprimento de onda, a frequência também está ligada à resolução da imagem. Quanto maior a frequência maior a resolução e menor a penetração do feixe e vice-versa.
Período (T)	Tempo característico em que o mesmo fenómeno se repete. É o inverso da frequência.
Amplitude (A)	Intensidade da onda sonora. Esta característica determina a energia que atravessa o tecido.

Os US propagam-se através de líquidos, tecidos e sólidos, não se propagando no vácuo. A velocidade a que viajam depende da densidade e da impedância acústica do meio onde se propagam, sendo uma propriedade característica do mesmo [33], [37-39].

Impedância acústica é a resistência oferecida pelo tecido à propagação da onda de US, **Equação 3.1** [33-35], [37].

$$Z = \rho \times c \quad \text{Equação 3.1 [33-35], [37]}$$

Em que Z é a impedância acústica, ρ a densidade do meio e c a velocidade do som no meio [33-35], [37].

Ao atravessarem os tecidos, os US sofrem atenuação, isto é, a sua intensidade e amplitude vão diminuindo durante o percurso percorrido. Quanto maior a distância percorrida pelo feixe de US ou quanto maior a frequência do feixe, menor a capacidade de penetração dos US. A atenuação depende da densidade do meio e é proporcional à frequência, podendo ser descrita pela **Equação 3.2** [34-37], [39].

$$p(z) = p_0 e^{-\alpha f z} \quad \text{Equação 3.2 [37]}$$

Com p a pressão acústica, z o percurso no meio, α o coeficiente de absorção e f a frequência [37].

A atenuação ocorre devido essencialmente às seguintes interacções: absorção, reflexão, refacção e dispersão, descritas detalhadamente na **Tabela 3.2** [33], [36], [37], [39].

Tabela 3.2 – Interacções que promovem a atenuação do feixe sonoro [33], [36], [37], [39].

Interacção	Descrição
Absorção	Ocorre a nível molecular, quando a energia vibracional é transformada em energia molecular ou em movimentos aleatórios. Proteínas são as que mais absorvem, ao contrário da pele e gordura. Este fenómeno depende de vários factores: impedância acústica do meio; densidade do tecido e suas interfaces; frequência do US; quantidade de proteína do tecido; quantidade de água e gordura; ângulo de incidência; viscosidade do meio. A absorção resulta em aquecimento do tecido, sendo a energia absorvida limitada a determinado valor, que garante que o tecido não atinja temperaturas perigosas.
Reflexão	Ocorre quando os dois meios apresentam impedâncias acústicas diferentes. Quanto maior for a diferença entre as impedâncias acústicas das interfaces maior será a reflexão, diminuindo a possibilidade de propagação dos US aos tecidos situados inferiormente à interface. Depende do ângulo de incidência, sendo mais eficaz quando este for perpendicular à superfície, para que o eco reflectido regresse ao transdutor.
Refacção	Ocorre quando os dois meios apresentam impedâncias acústicas diferentes. É caracterizada pela mudança de velocidade e de direcção que a onda sonora sofre ao atravessar dois meios.
Dispersão	Ocorre quando as ondas de propagação encontram uma interface acústica irregular ou de espessura menor que o seu comprimento de onda. Nestes casos os ecos são reflectidos aleatoriamente em várias direcções. Aumenta com o aumento da frequência dos US.

3.1.2 Efeito Piezoeléctrico

Um fenómeno que constitui o alicerce principal da ecografia é o Efeito Piezoeléctrico. A piezoelectricidade é uma propriedade que permite que a aplicação de uma tensão eléctrica na superfície de determinados materiais cause uma deformação mecânica numa certa direcção e vice-versa. São, portanto, os cristais piezoeléctricos que garantem as funções dos transdutores, uma vez que estes elementos possuem a capacidade de emitir pulsos de US após a excitação com impulsos eléctricos e recebê-los, transformando a energia mecânica recebida em sinais eléctricos recolhidos e processados pelos equipamentos. A nível microscópico o que acontece é que existe

agitação instantânea das moléculas dos cristais, devido à aplicação de uma corrente eléctrica alterna e de alta frequência, sendo esta corrente eléctrica transformada em vibrações mecânicas, ondas de compressão e descompressão, que serão enviadas ao longo dos meios. É o elemento piezoeléctrico que determina a frequência de operação do transdutor [33], [36-39].

Um transdutor, ou sonda, elemento fundamental para a ecografia, é constituído por materiais piezoeléctricos, electrónica (eléctrodos para a excitação dos cristais e captação dos ecos), lente acústica (para focar o feixe), material que permite acoplar a lente aos cristais e material de amortecimento posterior (que absorve as frequências indesejáveis que poderão ser produzidas) [33], [37-39].

A frequência que o transdutor emite é definida como o número de ondas de US que são repetidas por segundo – ciclos. Além da frequência é necessário ter em consideração a conformação e o modo de funcionamento dos vários tipos de transdutores que melhor se adaptam aos exames [5], [36].

3.1.3 Técnica de Ultra-sonografia

As ondas de US movem-se no tecido humano e líquidos como ondas longitudinais (a velocidade e aceleração estão na direcção de propagação da onda), com uma velocidade aproximadamente constante. Na técnica de ultra-sonografia são transmitidas e recebidas ondas de US, que viajam através do corpo do doente. Durante a sua propagação, as ondas sonoras são absorvidas, transmitidas e reflectidas em vários graus pelas diferentes superfícies que atravessam (órgãos, por exemplo). Medindo a força e o intervalo de tempo entre a emissão e a recepção do feixe que é recebido é possível a recolha de informações sobre a interface com a qual o feixe interagiu. São as ondas captadas pelo transdutor que permitem obter a imagem ecográfica, **Figura 3.2** [5], [34-38].

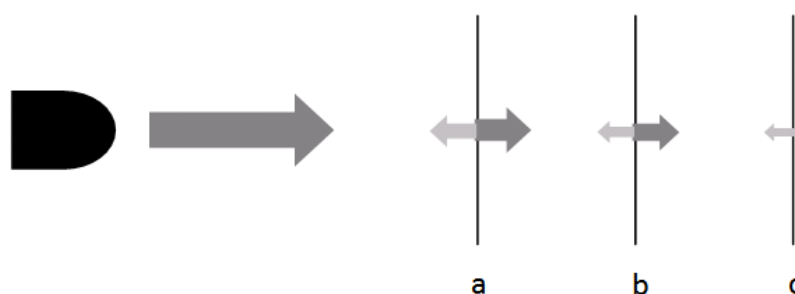


Figura 3.2 - Esquema ilustrativo da reflexão e transmissão que o feixe de US enviado pela sonda sofre ao encontrar diferentes interfaces acústicas (adaptado de [5], [34-38]).

Na **Figura 3.2**, ao atingir a interface **a**, parte do feixe é reflectida, retornando à sonda, e a outra parte é transmitida para as interfaces posteriores, primeiro até à **b** e seguidamente à **c**. A imagem do US é baseada no princípio do pulso e eco, uma vez que o som é produzido pelo transdutor em forma de pulsos contínuos, e a imagem formada pelos ecos recolhidos pelo transdutor, que regressam dos tecidos atravessados. Um eco é formado numa interface, quando existe uma diferença entre as impedâncias acústicas dos meios [5], [34-38].

Conhecendo o tempo decorrido entre a emissão e a recepção dos US e a velocidade a que são propagados, pode ser determinada a distância entre a fonte emissora e a superfície reflectora, **Figura 3.3** [34-37].

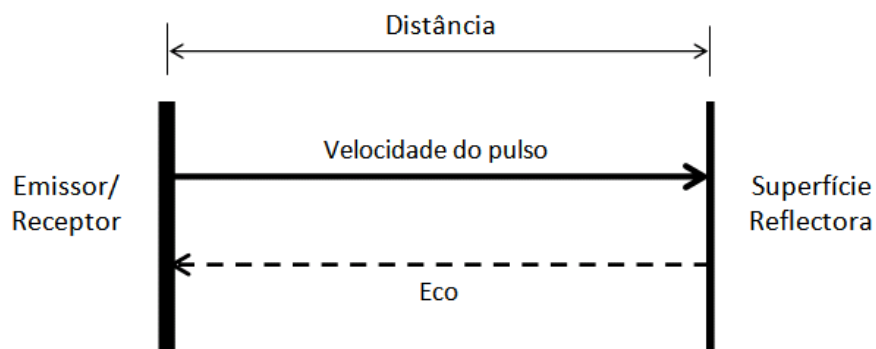


Figura 3.3 - Princípio Pulso – Eco (adaptado de [36]).

$$\text{distância} = \frac{\text{velocidade} \times \text{tempo decorrido entre emissão e recepção}}{2}$$

Equação 3.3 [34-37]

Quanto maior for a diferença entre as impedâncias dos meios, maior será a percentagem de feixe reflectido, e menor a percentagem de feixe transmitido, isto é, que continuará o seu percurso ao longo dos tecidos, **Figura 3.4** [33], [37], [38].

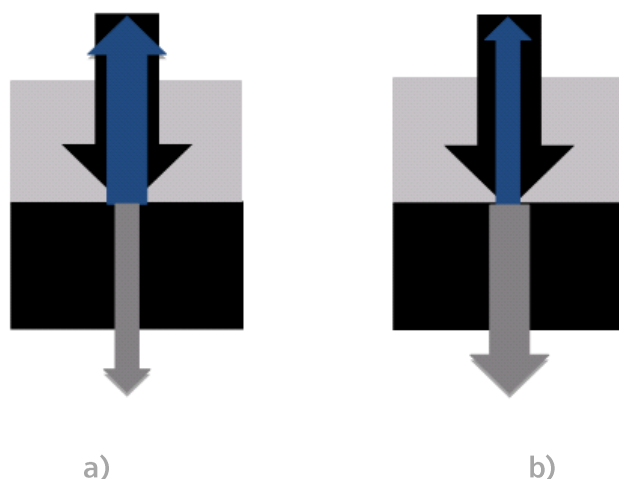


Figura 3.4 - Relação das impedâncias acústicas dos meios com a reflexão e transmissão do feixe de US. **a)** Meios com uma diferença de impedâncias superior. **b)** Meios com uma diferença de impedâncias inferior. (Adaptado de [37]).

É pela razão explicada anteriormente que esta técnica não permite que se estudem os elementos situados atrás das estruturas altamente reflectoras, como os ossos. Nestes casos existe uma grande reflexão do feixe para a sonda (eco de elevada intensidade, que resulta em imagens brilhantes) e uma baixa transmissão do mesmo para as estruturas posteriores. É ainda por esta razão que se utiliza o gel de acoplamento acústico na realização de ecografias, sendo utilizado para aumentar o contacto entre a pele e o transdutor, garantindo que o feixe não é totalmente reflectido pelo ar antes de chegar à pele. Movimentos respiratórios podem ajudar a obter uma melhor imagem de órgãos que se encontrem atrás das costelas. A movimentação do doente também é um procedimento que poderá, correctamente executada, facilitar a aquisição de determinadas imagens [5], [33], [36], [37].

Respeitante à terminologia e interpretação das imagens ecográficas, é importante definir o conceito de ecogenicidade. A ecogenicidade é a capacidade de reflexão, em maior ou menor grau, dos US. A designação da ecogenicidade dos tecidos é relativa às diferenças de intensidade dos meios adjacentes, existindo nomenclaturas diferentes, consoante a intensidade dos ecos na imagem, **Tabela 3.3** [36].

Tabela 3.3 – Diferentes terminologias para a identificação das imagens ecográficas [36], [38].

Tipo de Nomenclatura	Descrição
Imagens Ecogénicas, Hiperecogénicas ou Ecorrefringentes	Nestas imagens a intensidade dos ecos é maior que a dos tecidos adjacentes, aparecendo na imagem num tom cinza-claro ou mesmo brancas. Como exemplo de estruturas que se apresentam hiperecogénicas podem ser referidos os tecidos ósseos, que se revelam mais brilhantes.
Imagens Hipoeecogénicas	A intensidade dos ecos é menor que a dos tecidos adjacentes, aparecendo, portanto, a cinzento-escuro.
Imagens Isoecogénicas	A intensidade dos ecos é igual à dos tecidos adjacentes.

3.2 Formação da Imagem Ecográfica

A imagem que se obtém da técnica de ultra-sonografia é o produto da representação das diferentes distâncias às quais ocorrem os ecos. Após a emissão de pulsos de US, há uma interacção com os tecidos e os ecos reflectidos ou dispersos são transformados em energia eléctrica, pelo transdutor, e processados electronicamente pelo equipamento, formando uma imagem digital [5], [35], [36], [38].

A amplitude dos ecos depende essencialmente de três factores: diferença de impedâncias acústicas entre as várias interfaces, a atenuação dos US nos tecidos e a amplitude do sinal transmitido. Entre os factores anteriores, o factor a que se pretende ser sensível é à diferença de impedâncias, funcionando a atenuação como um factor indesejável [33], [36].

A profundidade com que a onda de US penetra nos tecidos moles está directamente relacionada com a frequência utilizada. Ondas de US de maior frequência são mais atenuadas que as de menor frequência, apesar de permitirem obter imagens com maior resolução. Este facto implica que melhorando a resolução, através do aumento da frequência, ocorrerá uma menor penetração da onda. As altas frequências são, pois, utilizadas apenas para o estudo de estruturas superficiais [5], [36], [37].

Existem diferentes formas de representação dos ecos obtidos, cuja importância varia consoante a necessidade do utilizador. De um modo geral podem ser considerados quatro modos: Modo-A (Modo de Amplitude), Modo-B (Modo de Brilho ou Bidimensional), Modo-M (Modo de Movimento) e Doppler.

3.2.1 Modo A

O Modo A é o modo mais simples e mais rudimentar, tendo sido o primeiro em utilização. Actualmente ainda é utilizado para avaliação oftalmológica. Baseia-se na

emissão e recepção de um único feixe de US, sendo a profundidade na qual os pulsos são reflectidos (formando os ecos que regressam ao transdutor) representada num gráfico unidimensional sob a forma de picos. No eixo xx encontra-se a distância e no eixo yy a amplitude dos ecos. Quanto maior a amplitude do eco, maior será o pico representado. A distância entre os picos representa a distância entre as diferentes interfaces, **Figura 3.5** [5], [33], [36], [37], [39].

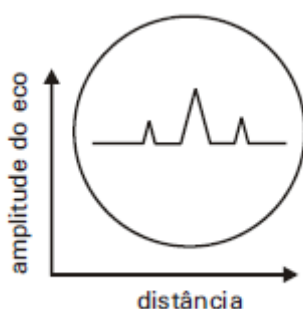


Figura 3.5 – Representação ilustrativa do resultado obtido com o Modo-A [39].

3.2.2 Modo B

Neste modo são utilizadas múltiplas ondas de US cujos ecos serão representados como pontos de diferentes tonalidades de cinzentos. A intensidade está representada numa escala de cinzentos, que, para cada ponto, corresponde à amplitude ou à força do eco que regressa ao transdutor. Os ecos de pouca intensidade são representados como imagens de cor negra, os de alta intensidade a branco e os intermédios a cinza [5], [33], [34], [36].

A posição dos pontos corresponderá à profundidade à qual o eco é originado. Assim, no eixo vertical estará representada a distância entre o transdutor e as interfaces, e o eixo horizontal representa o conjunto de feixes de US emitidos, resultando imagens 2D, **Figura 3.6** [5], [33], [34], [36].

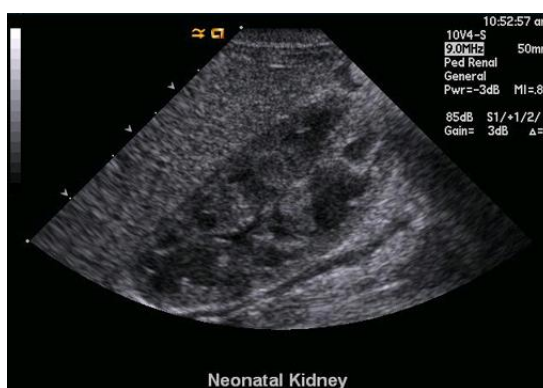


Figura 3.6 – Exemplo de imagem em Modo-B [40].

Sistemas mais complexos permitem o uso de vários transdutores, multifrequências, recursos de pré-processamento e de pós-processamento. Estas imagens podem ser estáticas ou dinâmicas. Nas segundas, o movimento pode ser representado em tempo real, sendo útil para seguir o funcionamento de órgãos como o coração [33], [36], [39].

3.2.3 Modo M

Uma associação dos modos anteriores é possível no Modo M. Utiliza a emissão de um único feixe de US pelo que se obtém uma imagem unidimensional, sendo o eco representado como pontos de brilho e não como picos de amplitude do sinal. Os ecos são representados num eixo vertical, em relação à profundidade, e num eixo horizontal, em relação ao tempo. O resultado será uma representação do movimento de uma estrutura ao longo do tempo, estruturas estáticas são representadas por linhas rectas ao contrário de estruturas móveis, que serão representadas com linhas onduladas, **Figura 3.7**. Este modo é usualmente utilizado, em conjunto com o Modo B, em Cardiologia, para a avaliação dos movimentos rápidos do coração [5], [33], [35-37].

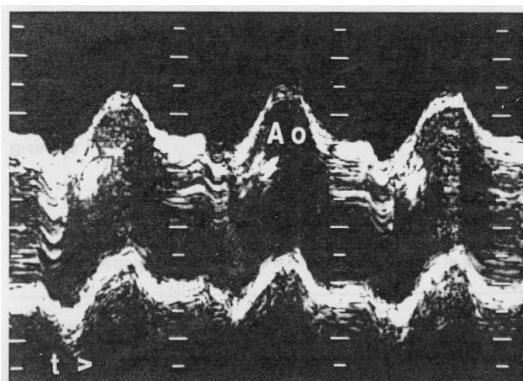


Figura 3.7 – Exemplo de imagem em Modo-M [33].

Recorrendo-se a este tipo de imagem é possível a quantificação da dimensão das câmaras cardíacas, grandes vasos, espessura das paredes, movimento valvular, medição da fracção de ejeção e de índices funcionais do ventrículo esquerdo [35], [41].

3.2.4 Doppler

Na ecografia Doppler são obtidas imagens dinâmicas de fluxo sanguíneo. É um método que permite avaliar se as estruturas se estão a aproximar ou a afastar da sonda e determinar a velocidade relativa do fluxo em análise. Esta técnica baseia-se no Efeito Doppler, descoberto por Christian Andreas Doppler (1803-1853), que afirma que quando um objecto está em movimento, relativamente a um receptor, a frequência das ondas, e consequentemente o comprimento de onda, é alterada [33], [35], [42].

Caso o fluxo se aproxime do receptor, a frequência da onda recebida será maior que a frequência da onda emitida. Por outro lado, caso o fluxo se afaste do receptor, a

frequência da onda recebida diminuirá em relação à onda emitida. É através da aplicação deste conceito aos elementos presentes no sangue (hemácias, eritrócitos...), que circulam dentro dos vasos sanguíneos e das cavidades cardíacas, que se podem obter valores da velocidade e direcção do fluxo [33].

A variação da frequência dos US emitidos em relação aos recebidos toma o nome de frequência Doppler e depende da frequência de emissão, da velocidade do fluxo em movimento, do ângulo entre o feixe e a direcção do fluxo e ainda da velocidade média de propagação da onda no meio, **Equação 3.4** [33], [41].

$$\Delta f = 2 \frac{f}{c} v \cos(\theta)$$

Equação 3.4 [33], [41]

Em que Δf é a diferença entre a frequência do US emitido e o US recebido (frequência Doppler), f a frequência de emissão, c a velocidade do som no meio, v a velocidade do fluxo e θ o ângulo de intersecção entre o feixe de US incidente e a direcção do fluxo. Estas variáveis estão ilustradas na **Figura 3.8** [33], [41].

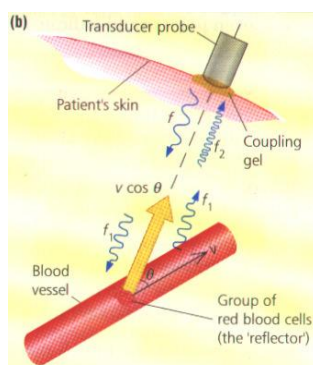


Figura 3.8 – Representação das variáveis utilizadas na **Equação 3.4** [35].

É através da **Equação 3.4** que se pode determinar a velocidade do fluxo sanguíneo, resolvendo a equação em ordem à velocidade, sendo o ângulo definido pelo utilizador. O equipamento calcula, automaticamente, a frequência Doppler, sendo a velocidade representada num gráfico em função do tempo – espectro – no qual o fluxo que se aproxima da sonda se representa acima da linha de base ao contrário do fluxo que se afasta, que se apresenta sob a referida linha. Este modo de apresentação é denominado, vulgarmente, por Doppler Espectral, **Figura 3.9** [41].

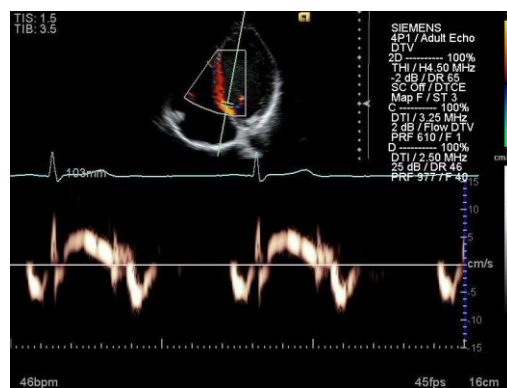


Figura 3.9 – Doppler espectral [43].

De um modo geral são obtidas dois tipos de curva, consoante o tipo de fluxo. Quando o fluxo é laminar, movendo-se as hemácias de uma forma homogênea, a curva que se obtém é bem delimitada, de faixa estreita, indicando que as velocidades das hemácias são próximas do valor médio, movendo-se aproximadamente à mesma velocidade. Quando o fluxo é turbulento, a curva que resulta é mal delimitada, constituindo uma faixa larga, associada à grande variabilidade de velocidades das hemácias em relação ao valor médio [44].

A imagem Doppler é, pois, uma técnica de imagem que permite a obtenção de informação hemodinâmica, tendo especial utilidade em: Cardiologia Fetal, permitindo a monitorização de batimentos cardíacos fetais, da circulação fetal, cordão umbilical e placenta; Cardiologia, permitindo monitorizar as válvulas do coração e padrões de fluxo; Circulação Sanguínea, permitindo a detecção de embolias, monitorização de pressão sanguínea e sua caracterização, localização de oclusões em vasos sanguíneos [33], [35].

De referir que as imagens Doppler podem ser obtidas de duas formas: Doppler Contínuo e Doppler Pulsado. Existe ainda o Doppler a Cores, que permite mapear o fluxo sanguíneo por cores.

No Doppler contínuo existe um cristal que emite continuamente um feixe de US e outro cristal que recebe os feixes reflectidos, permitindo que se realize a medição da velocidade em regiões de elevada velocidade, como as observadas em estenoses valvulares, por exemplo [44].

Ao contrário do Doppler contínuo, no Doppler pulsado existe um único cristal que fica responsável pela emissão e recepção dos pulsos e ecos, respectivamente. Assim, um único pulso percorre os tecidos de cada vez, sendo o seu sinal recebido antes da emissão do próximo pulso [44].

Por último existe o *color-doppler*, que consiste no Doppler bidimensional, em tempo real com codificação de cores. É utilizada uma escala de cores para representar as

diferentes velocidades do fluxo dentro dos vasos. Por convenção, quando o fluxo se aproxima da sonda, a cor resultante é vermelha e quando o fluxo se afasta a cor é azul. Esta técnica permite avaliar, simultaneamente e em tempo real, o sentido de deslocação e a velocidade do fluxo [41].

3.3 Resolução da Imagem

A resolução espacial é a capacidade de diferenciar duas interfaces próximas. Quanto menor a distância a que duas interfaces se conseguem diferenciar, maior será o poder de resolução do equipamento em questão. Resolução equivale ao detalhe e definição de imagem [36-38], [41].

Podem distinguir-se dois tipos de resolução espacial:

- Resolução espacial axial – capacidade de diferenciação de duas interfaces no mesmo eixo de propagação dos US. É determinada pelo comprimento do pulso (quanto menor o comprimento do pulso melhor a resolução axial);
- Resolução espacial lateral – capacidade de diferenciação de duas interfaces dispostas de forma perpendicular ao eixo de propagação. É determinada pela largura das ondas de US, dependendo pois da frequência, dimensões geométricas da sonda e do número de elementos (cristais) activos [36], [37], [41].

O comprimento de onda das ondas é o limite físico da resolução espacial obtida com a técnica de ultra-sonografia, não se conseguindo distinguir estruturas mais próximas que metade do comprimento de onda do pulso. Quanto menor o comprimento de onda maior a resolução da imagem. Assim, e tendo em conta a relação existente entre o comprimento de onda e a frequência, a resolução das imagens aumenta com o aumento da frequência [36], [37].

3.4 Artefactos

A imagem de US, obtida em tempo real, é influenciada por numerosos componentes, como a atenuação, dispersão e refacção do feixe, que poderá levar à formação de artefactos. Os artefactos são definidos como erros na representação da imagem, alterando-a, o que leva à representação de elementos que não correspondem à realidade. De uma maneira geral os artefactos são produto da interacção física dos US com os tecidos [33], [36], [38].

A refacção é uma das principais causas de artefactos nas imagens de US, uma vez que pode ser responsável pela chegada de ecos ao transdutor que não provenham

directamente das interfaces. Outros exemplos de fontes de artefactos são: interferências electromagnéticas; problemas do equipamento; técnica/utilizador (mau contacto do transdutor com a superfície, uso de baixas frequências, compensação incorrecta de ganhos) [33], [36], [38].

Os artefactos podem ser de vários tipos, consoante os erros a que levam.

3.5 Vantagens e Limitações da Ultra-sonografia

Entre as vantagens da ultra-sonografia podem ser referidas:

- Permitir uma avaliação fácil e em tempo real;
- Ser uma técnica segura (uma vez que não utiliza radiação ionizante), facilmente reprodutível e repetível;
- Ser uma modalidade de imagem portátil, cujo equipamento é de fácil manuseio podendo ser utilizada à cabeceira de doentes críticos que tenham mobilidade reduzida;
- Ser uma técnica de baixo custo de *hardware* e mão-de-obra;
- Ser um processo rápido e permite a obtenção de muita informação;
- Ser complementar a outras modalidades (endoscopia, por exemplo);
- Permitir o estudo não-invasivo da hemodinâmica corporal (Efeito Doppler), uma vez que a aquisição se efectua em tempo real [35], [45], [46].

Apesar das vantagens deste método de diagnóstico existem algumas limitações inerentes ao mesmo:

- Existe dependência do examinador, sendo necessários conhecimentos de anatomia e algum treino;
- Existem défices de documentação de rotinas;
- Existe variabilidade entre indivíduos, havendo diferentes reflexibilidades dos mesmos órgãos para diferentes indivíduos;
- Produz uma visão limitada em regiões cobertas de gás ou osso e informações limitadas sobre patologias no intestino e cabeça [35], [46].

De um modo geral a técnica de ultra-sonografia não apresenta efeitos adversos significativos. No entanto a utilização de ondas de US de alta intensidade podem provocar alterações nos tecidos essencialmente devido ao calor que podem gerar. O aumento da temperatura dos tecidos leva ao aumento da circulação periférica,

aumentando o metabolismo e acelerando a remoção de resíduos. A cavitação pode ser outra consequência directa da utilização de ondas de US. Esta é caracterizada pela dilatação dos gases intercelulares, havendo formação de bolhas. A magnitude dos efeitos depende essencialmente da intensidade do feixe [35], [38], [39].

4 Strain-Imaging – Elastografia

A rigidez dos tecidos é uma informação complementar e independente da informação da impedância acústica providenciada pelo Modo-B, bem como da informação do fluxo vascular, providenciada pela imagem Doppler. Esta propriedade dos tecidos pode ser relacionada com possíveis patologias dos mesmos, sendo a sua quantificação um dado poderoso para o diagnóstico. Um exemplo da importância desta quantificação é a detecção de tumores, uma vez que, os tumores podem ter uma rigidez maior que tecido normal, permitindo, após análise dos resultados obtidos, o seu reconhecimento [47].

A elastografia é uma técnica que permite a aquisição de informações sobre as propriedades mecânicas do meio, permitindo a obtenção de informação complementar às imagens Modo-B, e, em particular, a avaliação e quantificação da rigidez dos tecidos e detecção de alterações nos tecidos [47].

Strain Imaging representa o desenvolvimento mais importante na tecnologia de US, desde o advento da imagem Doppler. A *Siemens* providencia um conjunto de aplicações de *Tissue Strain*, permitindo uma nova dimensão de informação de diagnóstico, através de medidas qualitativas e quantitativas da rigidez mecânica do tecido [4], [47].

Neste capítulo expõe-se a técnica de elastografia, bem como as novas tecnologias envolvidas no seu desenvolvimento.

4.1 Enquadramento e Actualidade

Elastografia providencia um método de avaliar a rigidez dos tecidos não invasivamente. A informação resultante é apresentada sobre as imagens em tons de cinzento, segundo um mapa de cores dependente da rigidez relativa dos tecidos, **Figura 4.1** [47].

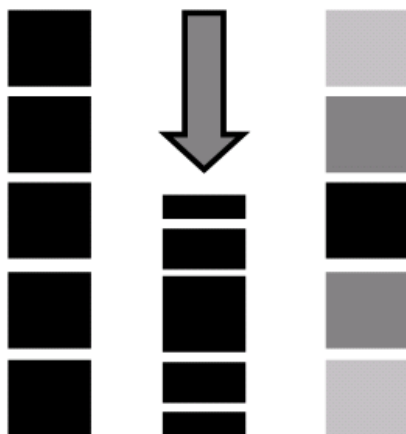


Figura 4.1 – Esquema ilustrativo do resultado da elastografia (adaptado de [47]).

A análise de *Tissue Strain* complementa os exames de ultra-sonografia convencional, providenciando uma nova dimensão de informação. Informação da rigidez mecânica pode ser combinada com informação anatômica (Modo-B) bem como com informação vascular (Doppler), permitindo que as imagens de diagnóstico actuais contenham informação complementar de três dimensões distintas [4], [47].

A maioria das imagens elastográficas de US usava compressão manual ou motorizada de sondas, para promover deslocamento entre a massa e o tecido circundante, não sendo viável quando a localização é demasiado profunda para que o deslocamento manual tenha o efeito necessário. A compressão do fígado, por exemplo, é difícil porque este é rodeado pelas costelas, limitando o uso clínico desta técnica [10], [47-49].

Para ultrapassar a limitação existente na elastografia convencional, ao nível da profundidade, a *Siemens* criou uma nova vertente de diagnóstico – *Virtual Touch*TM. VTTM tem duas componentes, uma direccionada para uma análise qualitativa – VTTM *Tissue Imaging* – e uma direccionada para uma análise quantitativa – VTTM *Tissue Quantification* [4], [10], [47], [49].

O VTTM *Tissue Imaging* fornece informação qualitativa acerca da rigidez dos tecidos, sem a necessidade de compressão manual da sonda. Esta nova tecnologia permitiu pois alargar o campo de estudo, uma vez que permite que tecidos menos superficiais sejam

estudados. Com estas novas técnicas o estudo do fígado sofreu grandes avanços [4], [10], [50], [51].

Estas novas aplicações permitem um diagnóstico precoce de anomalias, como é o caso da fibrose hepática, antes de se conseguir detectar nas ecografias convencionais, uma vez que utilizam métodos analíticos e algoritmos inteligentes que permitem a quantificação e qualificação da rigidez dos tecidos automaticamente. Tendo em conta as aplicações da técnica, VT™ foi criado essencialmente com o objectivo de reduzir o número de biopsias desnecessárias, que são actualmente o procedimento mais específico para avaliar a natureza da gravidade das doenças hepáticas. Esta redução permitirá aumentar o conforto e a segurança dos doentes [10], [50].

A tecnologia que permite que a aplicação VT™ não necessite de pressão manual, como a elastografia convencional, é o ARFI. A “elastografia ARFI” utiliza um feixe de US focalizado, um “*push pulse*”, de alta intensidade para induzir um deslocamento do tecido alvo [10], [47], [50-53].

O resultado obtido através do VT™ *Imaging* é um elastograma, que não é mais que uma imagem em tons de cinzento, que corresponde a um mapa qualitativo da rigidez dos tecidos. Num elastograma, o que aparece a branco é tecido macio, ao contrário do que aparece a escuro, que descreve tecido com maior rigidez [4], [47], [50].

Complementando o VT™ *Tissue Imaging*, existe o VT™ *Tissue Quantification*, que permite obter medidas numéricas precisas (informação quantitativa) relacionadas com a rigidez do tecido definido (medição da velocidade da *Shear Wave*, variável directamente ligada à rigidez dos tecidos). É esta a vantagem essencial em relação à elastografia convencional, que permite apenas informação visual [4], [10], [47], [48].

A aplicação VT™ e a tecnologia ARFI são tecnologias bastante recentes e, como tal, têm sido objecto de vários estudos, com diversas finalidades. Foram realizados trabalhos de comparação da tecnologia ARFI com tecnologia e métodos utilizados anteriormente na avaliação hepática (*Fibroscan*®, elastografia convencional, marcadores serológicos...) e, à semelhança do que se pretende no presente trabalho, determinação de valores de corte óptimos na avaliação da fibrose hepática.

Entre as conclusões do estudo que compara os resultados obtidos recorrendo ao *Fibroscan*® e ARFI, obteve-se que, apesar de a *performance* do *Fibroscan*® ter sido ligeiramente superior quando comparado com ARFI, através da técnica ARFI não houve qualquer falha de avaliação, contra as 6 falhas com *Fibroscan*® (foram avaliados 101 pacientes neste estudo). ARFI permitiu uma precisão similar à do *Fibroscan*®. [10]

Em relação à comparação de ARFI e elastografia convencional, ambas mostraram uma precisão comparável, apesar de a elastografia convencional ter apresentado melhores resultados que ARFI para estágios de fibrose menores [8].

Através dos estudos realizados obtiveram-se vários valores de velocidades, com as respectivas S_E , E_s e AUC (estes parâmetros serão abordados e devidamente explicados posteriormente, na subsecção 5.3). Na **Tabela 4.1** encontra-se apenas um resumo dos estudos analisados.

Tabela 4.1 – Tabela resumo dos valores de velocidade de corte óptimos obtidos em alguns estudos.

Estudo	Grau de Patologia	Valor da Velocidade (m/s)	Número de indivíduos no estudo	S _E	E _S	AUC
C. Fierbinteanu-Braticevici et al. [10]	≥F ₁	1.185	100	89.0%	87.0%	-
	≥ F ₂	1.215		100%	71.0%	-
	≥ F ₃	1.54		97.0%	100%	-
	≥ F ₄	1.94		100%	98.0%	-
R.S. Goertz et al. [11]	≥ F ₂	-	57	-	-	85.0%
	≥ F ₃	-		-	-	92.0%
	≥ F ₄	-		-	-	87.0%
M. Lupsor et al. [7]	≥F ₁	1.19	112	62.1%	85.7%	70.9%
	≥ F ₂	1.34		67.8%	92.9%	85.1%
	≥ F ₃	1.61		79.1%	94.8%	86.9%
	≥ F ₄	2.00		80.0%	95.5%	91.1%
H. Takahashi et al. [12]	≥ F ₂	1.34	55	91.4%	80.0%	94.0%
	≥ F ₃	1.44		96.2%	79.3%	94.0%
	≥ F ₄	1.80		94.1%	86.8%	96.0%

Notar que os resultados se mostram animadores, tendo-se obtido sempre valores de E_S, S_E e AUC elevados. Verificou-se ainda que, de um modo geral, ARFI permite melhores resultados na diferenciação de casos mais graves de fibrose [7], [10].

De referir que os estudos a realizar no presente trabalho são uma mais-valia na medida em que avaliam universos diferentes. Nos estudos anteriores foram analisados doentes com Hepatites B e C e doença hepática crónica. No presente os grupos de estudo envolvem doentes adultos com HH e um grupo de crianças, não referenciados na bibliografia consultada.

4.2 Técnica Virtual Touch™

Na técnica é obtida uma imagem convencional, de referência, em Modo-B de toda a *region of interest* (ROI). Esta imagem é obtida enviando e recebendo um pulso “tracking”, que não é mais que um pulso de US convencional, utilizado na aquisição de imagens de Modo-B. Seguidamente são enviados pulsos “pushing” (pulsos de alta intensidade e de curta duração) intercalados com pulsos “tracking”. Enquanto os pulsos “pushing” atravessam o tecido da ROI, este experimenta pequenas forças de deslocamento (deslocamentos de aproximadamente 1-10 μm). Os deslocamentos variam consoante a rigidez própria dos tecidos, sendo que tecidos macios sofrem um deslocamento significativo, ao contrário dos tecidos mais duros que sofrem um deslocamento menor. Os pulsos “tracking” permitem a observação da recuperação do tecido, permitindo obter o sinal do tecido deslocado. A resposta do tecido às forças aplicadas é monitorizada espacial e temporalmente [47], [50], [52], [53].

Posteriormente todos os dados obtidos serão comparados, usando um algoritmo de correlação cruzada, com a imagem de referência (as diferenças que serão obtidas estão relacionadas com o deslocamento máximo e as propriedades elásticas do tecido). Repetindo o processo ao longo de toda a ROI obter-se-á o elastograma [47], [50], [51], [53].

A explicação anterior pode ser visualizada na **Figura 4.2**. São enviados sequencialmente pulsos “push” (representados a laranja) e pulsos “tracking” (representados a verde) através da ROI (a)) para se obter um elastograma que retrata a rigidez relativa dos tecidos (b)) [47].

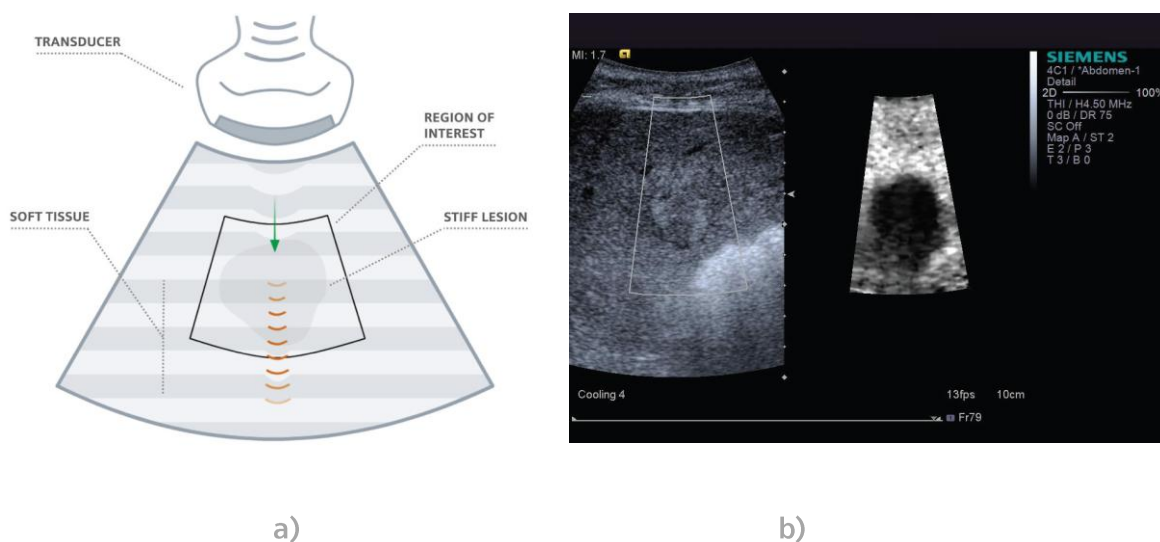


Figura 4.2 – a) Técnica de aquisição de imagens ARFI, VT™. b) Elastograma obtido após aplicação da aplicação VI Tissue Imaging [47].

A resposta temporal dos tecidos à excitação ARFI reflecte informação sobre a sua elasticidade, amortecimento, inércia e propriedades estruturais. De notar que a informação importante das imagens ARFI consiste nos deslocamentos relativos induzidos nos tecidos, e não absolutos, porque a força aplicada para gerar os deslocamentos pode variar de pessoa para pessoa e de tecido para tecido, dependendo de outros factores (diferenças entre tecidos adjacentes, atenuação...) [51-53].

Para a avaliação quantitativa é feita a medição da velocidade das *Shear Waves* – ondas geradas pela “*acoustic radiation force*”, que viajam perpendicularmente ao “*push pulse*”. Estas ondas não interagem directamente com o transdutor, contudo as ondas viajam ao longo do tecido provocando deslocamentos, os quais são detectáveis utilizando feixes de US. Observando a *Shear Wave* em várias posições e correlacionando as medidas com o tempo decorrido é, possível quantificar a velocidade da onda (Figura 4.3 a)). A velocidade das *Shear Waves* é uma propriedade intrínseca e reproduzível do tecido, a qual, sendo um parâmetro dependente da elasticidade do mesmo, aumenta proporcionalmente com o aumento da rigidez dos tecidos. É a quantificação deste parâmetro que permite ao método avaliar objectivamente as propriedades mecânicas dos tecidos [4], [10], [47-50].

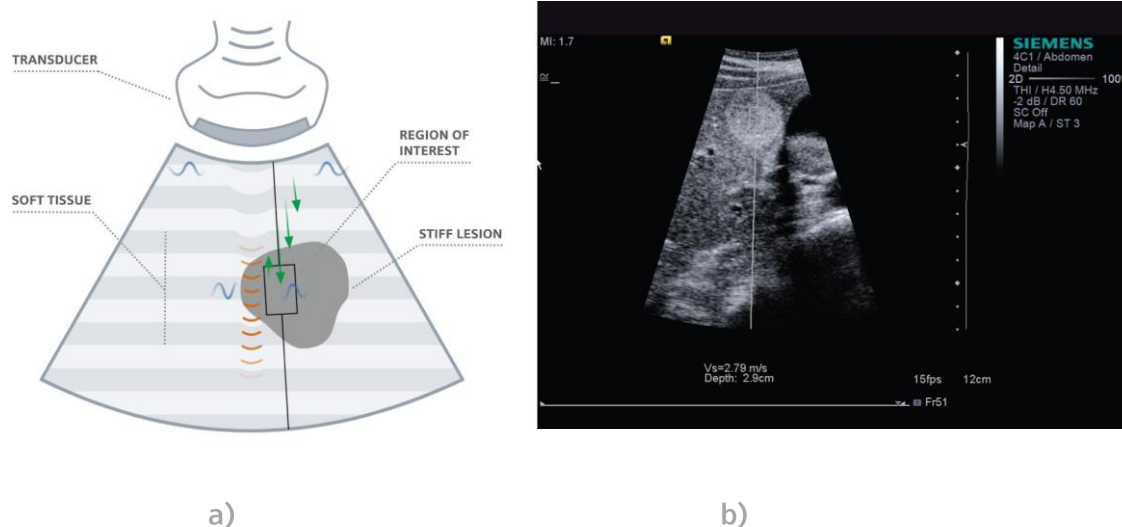


Figura 4.3 – a) Técnica VT™ Tissue Quantification. b) Resultado da medição efectuada [47].

Entre os factores que afectam as medidas da resposta transiente do tecido à excitação ARFI podem ser incluídos: propriedades viscoelásticas e densidade do tecido; magnitude local da força aplicada; propriedades do tecido circundante (condições de fronteira); geração e propagação das *Shear Waves* [47], [53].

Entre as vantagens deste método podem ser referidas:

- A possibilidade de análise de tecidos a profundidades superiores às profundidades que eram possíveis analisar com métodos anteriores, que necessitavam de uma compressão manual. Estas abordagens limitavam a aquisição à localização e aos artefactos relacionados com a força de compressão. Com VTTM *Imaging* só o tecido de interesse é alvo dos “push-pulse” e deslocamentos em profundidade são possíveis, mesmo tecido rodeado por tecido pouco “friccionável” pode ser visto;
- A possibilidade de utilizar um único transdutor, garantindo tanto o alinhamento (entre a imagem anatómica obtida numa primeira fase, e a própria elastografia) como a facilidade de implementação clínica e em tempo real;
- Aumento na qualidade de imagem e a reprodutibilidade, diminuindo a variabilidade entre operadores [4], [48], [53].

Em relação às limitações da tecnologia ARFI pode ser referido o aumento de temperatura dos tecidos. Devido aos longos pulsos “pushing” usados nas imagens ARFI, a temperatura associada a estes pulsos pode ser significativa. Assim sendo, as sequências devem ser designadas para minimizar a elevação da temperatura tanto do tecido como da superfície da sonda. Ainda a referir que a imagem ARFI é sensível ao movimento durante as medições [52].

5 Ferramentas Estatísticas

Durante a realização do projecto optou-se pela utilização de determinadas análises e ferramentas estatísticas. A análise estatística permite descrever, resumir e representar a informação contida num conjunto de dados, através da construção de tabelas e gráficos ou através da determinação de medidas numéricas que adequadamente sistematizam os dados [54].

Neste capítulo são descritas sucintamente as análises e ferramentas mostrando os conceitos básicos e características que alicerçam a sua construção, visando a plena compreensão do trabalho desenvolvido.

5.1 Diagramas de Caixa (*Boxplots*)

O diagrama em caixa é uma ferramenta estatística que permite verificar, visualmente, algumas características da amostra em estudo, permitindo a identificação de assimetrias nos dados. É um gráfico que apresenta 5 pontos calculados do conjunto de dados:

1. Valor mínimo;
2. 1º Quartil (Q1) ou percentil 25;
3. 2º Quartil (Q2) = mediana ou percentil 50;

4. 3º Quartil (Q3) ou percentil 75;
5. Valor máximo [54].

A caixa central inclui os 50% centrais dos dados ordenados, enquanto os extremos mostram a amplitude dos dados, isto é, a diferença entre o maior e o menor valores. A simetria da amostra é indicada pela caixa e extremos. Quando as distribuições são simétricas verifica-se:

- A distância de Q1 à mediana é próxima da distância da mediana até Q3;
- A distância do valor mínimo até Q1 é próxima da distância de Q3 até ao valor máximo;
- A mediana é igual à média [54].

São representados ainda os pontos discrepantes ou *outliers*, os quais se caracterizam por se diferenciarem do restante conjunto de dados [54].

5.2 Histogramas

O histograma é um gráfico de barras cujo eixo das abcissas é constituído pelos limites de cada uma das classes em que se dividem os dados e o eixo das ordenadas, resultando na altura de cada uma das barras que o constitui, a frequência (absoluta ou relativa) dos dados na classe correspondente. Este tipo de representação é particularmente interessante para observar o tipo de distribuição em estudo [54].

5.3 Análise ROC/TG-ROC

A curva ROC é um método gráfico amplamente utilizado para avaliação, organização e selecção de sistemas de diagnóstico. É uma ferramenta utilizada para avaliar o desempenho de um teste de diagnóstico, permitindo analisar a qualidade do mesmo, podendo ser utilizada para comparar a *performance* de dois ou mais testes. É ainda utilizada na determinação do “ponto de corte” óptimo para determinado teste. Na área biomédica permite auxiliar na classificação de indivíduos como doentes ou não doentes [55-58].

5.3.1 Conceitos Básicos

Para a construção da curva ROC de determinado teste, a tabela de contingência é uma ferramenta auxiliar bastante importante. A tabela de contingência, **Tabela 5.1**, é uma tabulação cruzada entre a classe prevista pelo teste e a classe real [55].

Tabela 5.1 – Tabela de contingência (Adaptado de [55]).

		Valor Verdadeiro (confirmado por análise)		
		Positivos	Negativos	
Valor Previsto (predito pelo teste)	Positivos	VP	FP	VP – verdadeiros positivos – valores positivos que o teste considerou positivos
	Negativos	FN	VN	VN – verdadeiros negativos – valores negativos que o teste considerou negativos FP – falsos positivos – valores negativos que o teste considerou positivos FN – falsos negativos – valores positivos que o teste considerou negativos

A sensibilidade (S_e) é definida como a probabilidade do teste sob investigação fornecer um resultado positivo, dado que o indivíduo é realmente portador da doença. A especificidade (E_s) é definida como a probabilidade do teste fornecer um resultado negativo, dado que o indivíduo está livre da doença. S_e e E_s não são calculadas sobre os mesmos indivíduos, ou seja, no cálculo da S_e utilizam-se apenas os doentes, e no cálculo de E_s utilizam-se somente os não doentes [55], [56], [59].

$$S_e = \frac{VP}{VP + FN} \quad e \quad E_s = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{Equação 5.1 e 5.2 [55]}$$

O verdadeiro estado de cada indivíduo, doente ou não doente, é determinado por um teste de referência, conhecido como *gold-standard*. Cirurgia, autópsia, avaliação clínica detalhada são exemplos de procedimentos que funcionam com testes de referência, ou *gold-standard*. No caso em estudo, o *gold-standard* consiste numa biopsia ao fígado do indivíduo, resultado esse que foi considerado como o correcto diagnóstico do doente em causa (100% de E_s e 100% de S_e).

5.3.2 A Curva ROC

A curva ROC não é mais que um gráfico de S_e versus (vs) $1-E_s$. Como tal, a construção da curva ROC requer o cálculo da S_e e da E_s do teste para diversos “pontos de corte” dentro da amplitude dos possíveis valores que o teste em estudo produz, **Figura 5.1**. Este ponto de corte permite empregar uma regra de decisão, de forma que um indivíduo com medidas menores ao ponto de corte é classificado como não doente e um indivíduo com uma resposta ao teste maior ou igual que o ponto de corte é classificado como doente [55-57], [59].

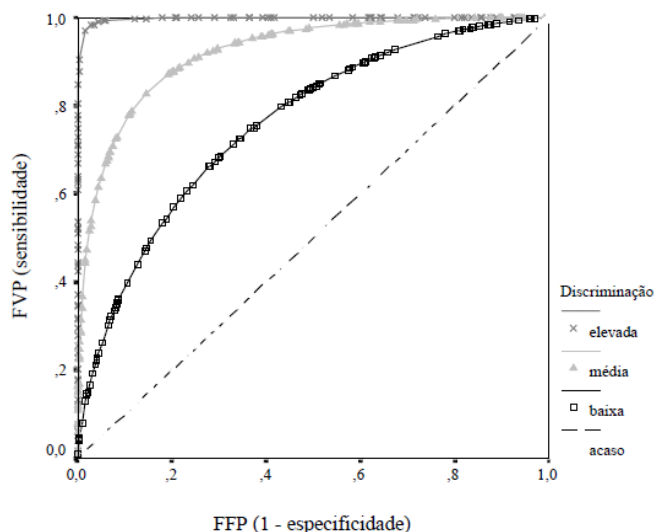


Figura 5.1 – Exemplos de Curvas ROC, com diferentes poderes de discriminação [55].

Seja T uma variável aleatória que represente o resultado deste teste, e seja uma regra de decisão baseada num valor t_0 (ponto de corte) tal que, se $T \geq t_0$ o indivíduo é classificado como positivo (doente) e, se $T < t_0$ o indivíduo é classificado como negativo (não doente). A curva ROC é uma função contínua de S_e vs $1-E_s$ para diversos valores t_0 obtidos dentro do espaço amostral de T , ligados por segmentos de recta [60].

Quanto menor for o ponto de corte, maior será a capacidade do teste em classificar os doentes como positivos, ou seja, maior será S_e . Contudo poderá ser inevitável que alguns indivíduos saudáveis sejam classificados como positivos, o que significa uma menor E_s . Um teste que discrimina perfeitamente indivíduos doentes e não doentes teria, para algum ponto de corte, uma S_e e uma E_s de 100%, o qual seria representado no ponto (0,1) da curva ROC. Já um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes de não doentes produziria uma curva ROC representada por pontos que estariam contidos numa recta que partiria da origem até ao ponto (1,1), indicando uma classificação aleatória. Assim podem se descritos alguns pontos deste tipo de representação, **Tabela 5.2** [55], [59].

Tabela 5.2 – Descrição de pontos especiais da curva ROC [55].

Ponto Curva ROC	Descrição
(0,0)	Todos os doentes são classificados como negativos, isto é, não portadores de patologia.
(1,1)	Todos os doentes são classificados como positivos, isto é, portadores de patologia.
(0,1)	Todos os doentes são correctamente classificados, portadores ou não da patologia. Representa o modelo perfeito.
(1,0)	Todos os doentes são incorrectamente classificados.

O ponto de corte óptimo é o ponto onde a proporção de indivíduos que são classificados com exactidão é mais elevado. A escolha do melhor ponto de corte muitas vezes é representada pelo ponto onde S_e e E_s são simultaneamente maiores, o que nem sempre é adequado. Em algumas situações, quando não se pode correr o risco de não diagnosticar, é melhor privilegiar S_e . Noutras situações, quando o diagnóstico pode trazer prejuízos ao indivíduo, é melhor privilegiar E_s . Assim a escolha do melhor ponto de corte varia consoante o tipo de teste que se está a estudar e qual o seu objectivo. De notar ainda que existe uma possibilidade do ponto de corte óptimo não ser observado nas amostras, principalmente quando utilizadas amostras relativamente pequenas, o que pode representar um obstáculo para a sua estimativa [56], [58], [59], [61], [62].

5.3.3 A Área sob a Curva ROC

A AUC é uma medida utilizada normalmente como um resumo do desempenho do teste, já que é um valor estimado levando-se em consideração todos os valores de S_e e E_s relativos a cada um dos valores t_0 estipulados, permitindo indicar a precisão de um diagnóstico [55-57], [59], [63].

Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes de não doentes teria uma área sob a curva de 0.5, que corresponde à área sob a curva cujos pontos estão contidos na recta que parte da origem até ao ponto (1,1). Quanto maior a capacidade do teste em discriminar os indivíduos segundo estes dois grupos, mais a curva se aproximaria do ponto (0,1) do gráfico, e a área sob a curva seria próxima de 1, **Figura 5.2**. Segundo Streiner & Cairney (2007) a exactidão de um teste com AUC entre 0.50 e 0.70 é baixa; 0.70-0.90 é moderada e acima de 0.90 indica uma grande exactidão [56-59], [61], [63].

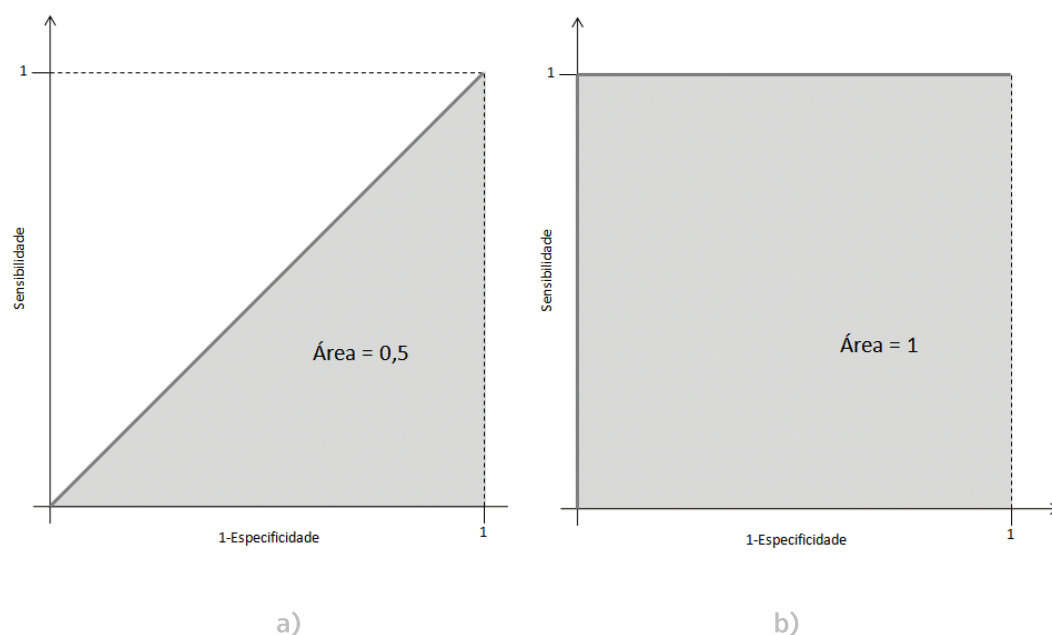


Figura 5.2 - Representação gráfica da área sob a curva ROC cujo teste é a) completamente aleatório, b) perfeito.

No SPSS (software utilizado para o cálculo deste parâmetro no presente trabalho), o valor da AUC é calculado, e, simultaneamente, são calculados parâmetros estatísticos relativos ao mesmo. Mais especificamente é calculado o erro padrão, bem como o *p-value* (*p-value* é denominado, no SPSS, como *Asymptotic Sig.*). Este último parâmetro traduz o teste de hipótese, que avalia a hipótese nula (H_0 – o verdadeiro valor da AUC é 0.5, sendo o teste totalmente aleatório). A hipótese nula só é aceite caso *p-value* $\geq$ 0.05.

5.3.4 A Curva TG-ROC

A curva TG-ROC é um gráfico que representa no eixo das abcissas todos os valores produzidos pelo teste e no eixo das ordenadas uma escala de 0 a 1, relativa às estimativas de S_E e E_S para cada ponto [61], [60], [64].

Uma vantagem essencial deste tipo de curva é que, ao contrário das curvas ROC, mostram no eixo das abcissas os valores do teste de diagnóstico associados a cada estimativa de S_E e E_S (as curvas ROC não mostram explicitamente qual o valor do ponto de corte associado a cada coordenada). Recorrendo a este tipo de curva é possível obter-se o “ponto de corte” ótimo para determinado teste, tendo em conta a importância relativa da S_E e E_S que se pretende [59], [61], [62], [60], [64].

6 Estudo Clínico

Neste capítulo é descrito todo o processo de estudo da aplicação *Virtual Touch™ Tissue Quantification* para a quantificação do grau de fibrose hepática.

O estudo clínico foi efectuado em dois parceiros clínicos, tendo sido tratados dados de dois universos diferentes. Um dos conjuntos de dados foi disponibilizado pelo Parceiro I, corresponde a um estudo em doentes adultos, e o outro conjunto, recolhido pelo Parceiro II, consiste num estudo clínico em crianças. A identidade dos parceiros clínicos foi mantida no anonimato para efeitos de publicação dos presentes estudos.

Tendo em conta as diferenças nas metodologias e dados recolhidos, sentiu-se a necessidade de dividir este capítulo em dois, descrevendo, separadamente, as metodologias utilizadas para cada um dos grupos de dados.

6.1 Universo I – Parceiro I

6.1.1 Amostra em Análise

A amostra recolhida no Parceiro I foi constituída pelas medições das velocidades das *Shear Waves* realizadas num total de 39 indivíduos, 19 indivíduos do sexo feminino e 20 do sexo masculino. Esta amostra encontrou-se dividida em três grupos diferentes, de acordo com os resultados histológicos, no caso dos doentes que foram submetidos à

biopsia, e resultados provenientes do diagnóstico dos médicos, no caso dos indivíduos considerados normais, e que não foram, consequentemente, submetidos à realização de biopsia. Os grupos foram denominados por biopsia positiva, casos normais (controlo / biopsia negativa / screen assintomático) e casos problema. Na **Tabela 6.1** encontram-se as descrições de cada um destes grupos, e os indivíduos que se encontram incluídos nos mesmos.

Tabela 6.1 – Distribuição dos indivíduos por grupo e género e respectiva descrição.

Grupo	Descrição	Número		
		Total	Mulheres	Homens
Biopsia Positiva	Este grupo inclui indivíduos com HH, com alterações na biopsia. São classificados em fibrose (3/10) e cirrose (7/10).	10	3 (30.0%)	7 (70.0%)
Casos Normais	Este grupo inclui indivíduos de três subgrupos diferentes, mas que, para a análise pretendida, se podem juntar num único. Controlo (10/18) – indivíduos da população normal, sem HH, e que se considerou como indivíduos com fígado normal; B. Negativa (3/18) – casos de HH que realizaram biopsia e era negativa (são poucos uma vez que este procedimento já não é frequente); Screen Assintomático (5/18) – casos geralmente detectados por rastreio familiar e que assumimos como negativos por não apresentarem qualquer sintoma.	18	14 (77.8%)	4 (22.2%)
Casos Problema	Este grupo inclui indivíduos com HH que apresentaram alterações bioquímicas (ferritina, TGP e plaquetas) muito marcadas, com ou sem sintomatologia clínica (um ou mais de um sintoma referido na secção 2.3). São indivíduos que não possuem biopsia.	11	2 (18.2%)	9 (81.8%)

De referir que os indivíduos incluídos no grupo “Casos Problema” não foram considerados nas análises estatísticas. A ideia será utilizar as conclusões do estudo para decidir se os indivíduos devem, de facto, fazer biopsia ou não. A amostra em estudo foi, então constituída por medidas de velocidades de um total de 28 indivíduos, 17 indivíduos do sexo feminino e 11 indivíduos do sexo masculino.

É importante ressaltar que, em média, o intervalo de tempo entre a realização do exame ecográfico com a aplicação VTTM e a biópsia, foi de 12 anos (valor mínimo aproximadamente 5 meses e valor máximo 27 anos). Este intervalo de tempo é bastante grande. Os doentes estão a ser tratados desde a altura do diagnóstico, e, apesar de a cirrose ser considerada um processo irreversível, o verdadeiro estado do indivíduo na altura do exame com a aplicação VTTM pode não estar correctamente identificado. O ideal seria que algumas biópsias não fossem tão antigas, tendo sido realizadas aproximadamente na mesma altura da avaliação com VTTM [16], [19].

De notar a clara predominância de indivíduos do sexo masculino nos grupos de biópsia positiva e casos problema. Como referido anteriormente (2.3), apesar de a doença ser autossómica recessiva, transmitindo-se igualmente em homens e mulheres, o facto é que as manifestações são mais comuns nos homens, sendo estes, consequentemente, mais diagnosticados.

Foram ainda disponibilizados os valores de alguns parâmetros quantificados em análises clínicas laboratoriais para cada indivíduo: Ferritina, TGP e Plaquetas. Estes parâmetros serão utilizados quando for realizada a análise dos casos problema.

6.1.2 Técnica de Imagem

Os dados em análise foram obtidos como resultado das medições de velocidades das *Shear Waves*, efectuadas por um médico do Parceiro I, recorrendo à aplicação *Virtual TouchTM Tissue Quantification*, disponível no equipamento *ACUSON S2000* da *Siemens S.A.* O protocolo utilizado para a recolha dos dados pode ser descrito pelos seguintes pontos:

- Aquisições no lobo esquerdo do fígado, plano longitudinal e evitando o coração;
- Aquisições no lobo direito, plano transversal oblíquo sub-costal;
- Medições de 0.50 em 0.50 cm, dos 2.00 cm até aos 5.50 cm de profundidade, aproximadamente 5 registos a cada profundidade;
- Respiração normal. Caso não se consiga efectuar as aquisições pedir ao indivíduo que sustenha a respiração.

Na **Figura 6.1** encontra-se um exemplo do *output* observado no equipamento quando se procede à medição da velocidade das *Shear Waves*. A técnica é dependente do movimento, pelo que nem todas as medições realizadas foram concretizadas. Em determinadas situações, quando a medição da velocidade não é possível, em vez de um valor numérico, que é o que se esperaria, obtêm-se o símbolo X.XX m/s. Este símbolo aparece quando o nível de confiança estimado internamente pelo algoritmo de estimação da velocidade é inferior a 0.8 (numa escala de 0 a 1). Isto significa que a

estimativa da velocidade tem variações superiores ao que seria de esperar para permitir medições fiáveis. Entre os possíveis factores que levam a este tipo de resultados podem enumerar-se:

- Movimento excessivo dos tecidos (com as pulsações cardíacas, por exemplo);
- Maior atenuação do sinal em pacientes obesos;
- Elasticidade muito elevada do tecido que causa a estimativa da velocidade difícil [7].

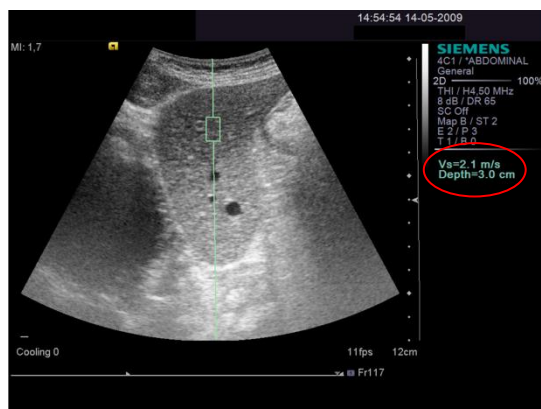


Figura 6.1 – Resultado da aplicação VT™, assinalado encontra-se o valor da velocidade da *Shear Wave* e a respectiva profundidade.

6.1.3 Análise Estatística Efectuada

Para as análises efectuadas recorreu-se à utilização do *software* estatístico *SPSS 15.0 for Windows* e do *Microsoft Excel 2007*.

Numa primeira fase foram efectuados cálculos com vista à obtenção de algumas estatísticas gerais das amostras de valores recolhidos, por grupo de estudo, permitindo uma avaliação preliminar das amostras.

Posteriormente optou-se pela representação dos diagramas em caixa (*boxplots*) das duas amostras. Como explicado na secção 5.1, este tipo de representação permitiu verificar, visualmente, algumas características da amostra em estudo, sendo muito útil na identificação de assimetrias nos dados.

Representou-se ainda um diagrama em caixa relativamente à variável género, por grupo, com o objectivo de se verificar se existe algum tipo de tendência na distribuição de valores relativamente à variável género.

Seguidamente foram representados os histogramas dos dois conjuntos, permitindo uma visualização da distribuição das amostras em estudo.

As análises descritas anteriormente tiveram como principal objectivo uma descrição da amostra em estudo, como referido. Para se retirarem as conclusões necessárias para se

atingir o objectivo proposto, permitindo verificar se a técnica reúne as condições necessárias para avaliar o grau de patologia hepática, optou-se por uma análise ROC/TG-ROC. Como descrito na secção 5.3, a análise ROC/TG-ROC permite a avaliação do desempenho de determinado teste e a determinação do “ponto de corte” óptimo para determinado teste. Tendo em conta que o objectivo principal da análise seguinte foi demonstrar a utilidade da aplicação VTTM *Tissue Quantification* na quantificação do grau de fibrose hepática, bem como descrever a técnica a nível da sua capacidade de discriminação, a escolha deste tipo de análise foi perfeitamente adequada. Além da avaliação da *performance* do teste pretendeu-se encontrar dois valores de velocidade que permitissem discriminar, o melhor possível, indivíduos com fibrose, indivíduos com cirrose e indivíduos sem patologia. Assim, indivíduos com velocidades inferiores a v_F , **Figura 6.2**, são considerados indivíduos sem patologia, velocidades entre v_F (inclusive) e v_C têm fibrose e indivíduos com velocidades superiores a v_C (inclusive) têm cirrose [58].

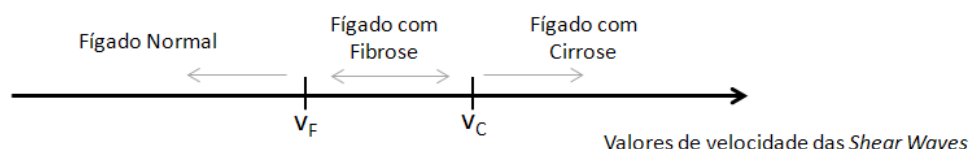


Figura 6.2 – Esquema ilustrativo do objectivo a atingir.

Recorrendo à utilização conjunta das curvas ROC e TG-ROC foram realizadas várias abordagens. Numa fase inicial, com o objectivo de se verificar qual o protocolo que permitiu a obtenção de melhores resultados, realizaram-se quatro análises distintas, que se denominaram: caso 1, caso 2, caso 3 e caso 4, **Tabela 6.2**.

Tabela 6.2 – Descrição das análises realizadas.

Caso	Descrição
1	O valor da velocidade associado a cada indivíduo foi calculado utilizando a média de todos os valores obtidos para esse indivíduo.
2	O valor da velocidade associado a cada indivíduo foi calculado utilizando a média de todos os valores medidos no Lobo Esquerdo, isto é, foram retirados todos os valores medidos no Lobo Direito. Esta “correção” justificou-se porque se verificou que, durante as medições efectuadas, os valores foram mais discrepantes no lobo direito, o que poderia comprometer os resultados.
3	O valor da velocidade associado a cada indivíduo foi calculado utilizando a média de todos os valores medidos a uma profundidade inferior ou igual a 4.00 cm (medições a profundidades mais superficiais poderiam resultar em melhores resultados).
4	O valor da velocidade associado a cada indivíduo foi calculado utilizando a média de todos os valores medidos a uma profundidade superior a 4.00 cm (medições a profundidades mais profundas poderiam resultar em melhores resultados).

Foram ainda analisados os indivíduos classificados como “casos problema”. Nesta análise foi considerado a velocidade que produziu melhores resultados (conclusões da análise efectuada anteriormente) e consideraram-se os valores limites utilizados na prática corrente para os parâmetros bioquímicos disponíveis: ferritina, TGP e plaquetas.

6.2 Universo II – Parceiro II

6.2.1 Amostra em Análise

A amostra recolhida no Parceiro II inclui medições das velocidades das *Shear Waves* realizadas num total de 48 indivíduos, 30 do sexo feminino e 18 do sexo masculino. Esta amostra encontrou-se dividida em dois grupos diferentes, de acordo com os resultados histológicos, no caso dos doentes que foram submetidos à biopsia, e resultados provenientes do diagnóstico dos médicos, no caso dos indivíduos considerados normais, e que não foram, consequentemente, submetidos à realização de biopsia: grupo de estudo e controlo. Na **Tabela 6.3** encontram-se as descrições de ambos, explicando o tipo de indivíduos incluídos nos mesmos.

Tabela 6.3 – Distribuição dos indivíduos por grupo e género e respectiva descrição.

Grupo	Descrição	Número		
		Total	Mulheres	Homens
Estudo	Este grupo inclui indivíduos com patologia hepática que efectuaram biopsia ao fígado, classificada segundo a escala <i>Metavir</i> (F0 (12/28), F1 (11/28), F2 (3/28), F3 (0/28) e F4 (2/28)).	28	19 (67.9%)	9 (32.1%)
Controlo	Este grupo inclui indivíduos sem doença hepática conhecida, e que se considerou como indivíduos com fígado normal, apesar de não terem biopsia que o confirme.	20	11 (55.0%)	9 (45.0%)

De referir que os indivíduos incluídos no grupo “Controlo” não foram considerados nas análises estatísticas. Estes indivíduos tinham, à partida, fígado normal não tendo sido indicada biopsia. A ideia foi utilizar este grupo para corroborar as conclusões que se obtiveram do estudo. A amostra em estudo foi, então, constituída por medidas de velocidades de 28 indivíduos, 19 do sexo feminino e 9 do sexo masculino.

É importante ressaltar que os indivíduos incluídos no estudo são indivíduos cujo intervalo de tempo entre a realização do exame ecográfico com a aplicação VTTM e a biopsia não ultrapassou os 12 meses.

6.2.2 Técnica de Imagem

Os dados em análise foram obtidos como resultado das medições das velocidades das *Shear Waves*, efectuadas por uma médica do Parceiro II, recorrendo à aplicação *Virtual TouchTM Tissue Quantification*, disponível no equipamento *ACUSON S2000* da *Siemens S.A.*

O protocolo utilizado para a recolha dos dados é bastante simples. Foram realizadas aproximadamente 3 medições da velocidade de *Shear Waves* em 4 zonas diferentes do fígado, entre 1.5 e 5.5 cm de profundidade. A respiração deve ser normal e, caso não se consiga efectuar as aquisições pedir ao indivíduo que sustenha a respiração.

6.2.3 Análise Estatística Efectuada

Toda a análise estatística efectuada neste segundo universo foi realizada, à semelhança do caso anterior, recorrendo ao *software* estatístico *SPSS 15.0 for Windows* e do *Microsoft Excel 2007*.

De um modo geral o processo de análise foi em tudo semelhante ao realizado anteriormente. Novamente iniciou-se a avaliação por análises gerais com vista à descrição da amostra em estudo e, numa segunda fase, a análise ROC/TG-ROC.

Para analisar as amostras em estudo foram calculadas medidas como a média, desvio padrão, mediana, intervalo de confiança a 95%, valor mínimo, valor máximo e respectiva variação. Foram representados *boxplots* das amostras tendo em conta o estado e das amostras em relação ao género. Foram obtidos ainda os histogramas das amostras, com o mesmo objectivo anterior.

Posteriormente foi realizada a análise ROC/TG-ROC. Neste universo a classificação de casos positivos foi diferente da classificação anterior, estando esta dividida em quatro graus: F1, F2, F3 e F4 (de notar que F0 é considerado fígado sem fibrose, sendo uma classificação de fígado normal). A análise efectuada foi dirigida, portanto, à obtenção de quatro valores de corte, que permitam diferenciar os indivíduos nos diferentes graus de patologia, tendo sido efectuada de forma análoga à anterior. Assim, indivíduos com velocidades inferiores a v_{F1} , **Figura 6.3**, são considerados indivíduos sem patologia, velocidades entre v_{F1} (inclusive) e v_{F2} têm fibrose de grau F1, velocidades entre v_{F2} (inclusive) e v_{F3} têm fibrose de grau F2, velocidades entre v_{F3} (inclusive) e v_{F4} têm fibrose de grau F3 e indivíduos com velocidades superiores a v_{F4} (inclusive) têm fibrose de grau F4 (cirrose).

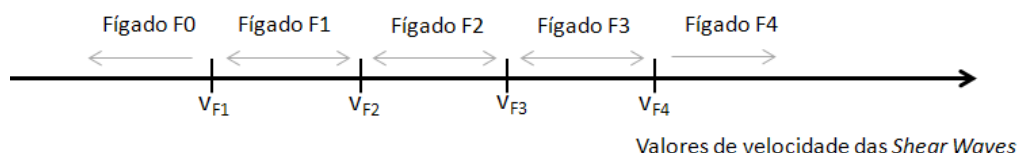


Figura 6.3 – Esquema ilustrativo do objectivo a atingir.

De notar a inexistência de casos classificados como F3 na amostra. A análise deste grau de fibrose não poderá ser realizada, podendo-se apenas inferir que o valor de velocidade será intermédio entre o que se obterá para casos F2 e F4.

Foram ainda analisados os indivíduos classificados como “Controlo” à luz dos resultados obtidos na análise ROC/TG-ROC, com o objectivo de verificar a viabilidade das conclusões.

7 Resultados

Neste capítulo são descritos todos os resultados obtidos nas abordagens realizadas, bem como apresentada uma análise dos mesmos. Tendo em conta a divisão efectuada no capítulo anterior, “Estudo Clínico”, considerou-se que o presente capítulo, “Resultados”, também devia sofrer uma divisão homóloga à realizada anteriormente.

7.1 Universo I – Parceiro I

7.1.1 Características da Amostra

7.1.1.1 Parâmetros Gerais

Os parâmetros gerais das amostras, como referido em 6.1.3, foram obtidos recorrendo ao *SPSS*. O resultado obtido encontra-se ilustrado na **Tabela 7.1**.

Tabela 7.1 – Estatísticas gerais das amostras (SPSS).

Descriptives				Statistic	Std. Error
Grupo					
Vel Média	Casos Normais	Mean		1,3411	,06968
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,1941	
			Upper Bound	1,4881	
		5% Trimmed Mean		1,3173	
		Median		1,2250	
		Variance		,087	
		Std. Deviation		,29563	
		Minimum		,99	
		Maximum		2,12	
		Range		1,13	
		Interquartile Range		,37	
		Skewness		1,205	,536
		Kurtosis		1,314	1,038
	Biopsia Positiva	Mean		2,5810	,21342
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2,0982	
			Upper Bound	3,0638	
		5% Trimmed Mean		2,5822	
		Median		2,6500	
		Variance		,455	
		Std. Deviation		,67491	
		Minimum		1,72	
		Maximum		3,42	
		Range		1,70	
		Interquartile Range		1,41	
		Skewness		-,121	,687
		Kurtosis		-1,864	1,334

A amostra de casos normais apresenta um valor médio de velocidade das *Shear Waves* de 1.34 m/s (erro padrão de 0.07 m/s), com mediana 1.23 m/s, desvio padrão 0.30 m/s e uma gama de valores que varia entre 0.99 m/s e 2.12 m/s. A amostra de indivíduos com alterações patológicas apresenta um valor médio de velocidade das *Shear Waves* de 2.6 m/s (erro padrão de 0.2 m/s), com mediana 2.65 m/s, desvio padrão 0.67 m/s e uma gama de valores que varia entre 1.72 m/s e 3.42 m/s.

Através desta primeira análise verificou-se que a presença de patologia produz valores de velocidade mais elevados que os indivíduos considerados normais, o que corrobora o esperado de acordo com a literatura.

7.1.1.2 Diagramas em Caixa (Boxplots)

Nas **Figura 7.1** e **Figura 7.2** representaram-se o diagrama em caixa das duas amostras segmentado por grupo e o diagrama em caixa das duas amostras segmentado por grupo e género, respectivamente.

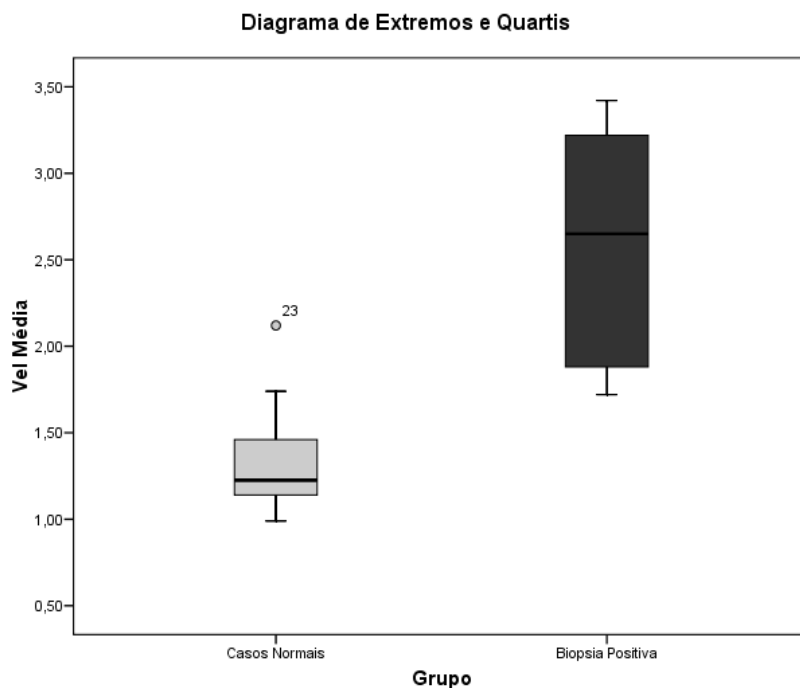


Figura 7.1 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por grupo (SPSS).

Observando os diagramas em caixa dos dois conjuntos, **Figura 7.1**, pode concluir-se que a amostra de casos normais apresenta alguma assimetria à direita. Assimetria é o grau de afastamento da distribuição à média. Numa distribuição simétrica o valor da média, mediana e moda coincidem. Assimetria à direita verifica-se quando a mediana é inferior à média da distribuição, que é o que acontece neste grupo. Neste observou-se também que a distância do mínimo a Q1 (descrições desses pontos encontram-se em 5.1) é significativamente inferior à distância de Q3 ao valor máximo (que é outra indicação da assimetria da amostra). O grupo de biopsia positiva apresenta uma distribuição mais simétrica que a anterior, verificando-se que a distância do mínimo a Q1 é aproximadamente igual à distância de Q3 ao valor máximo. De notar ainda que o grupo com biopsia positiva possui valores mais dispersos que os casos normais (valores possuem uma variação de 1.70 m/s para biopsia positiva e 1.13 m/s para casos normais).

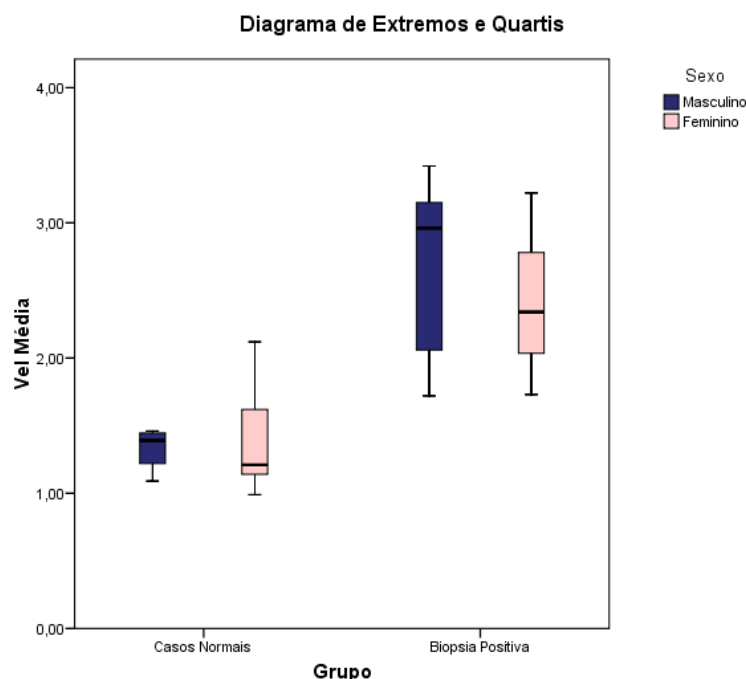


Figura 7.2 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por género e grupo (SPSS).

Analisando-se o resultado obtido segmentado por grupo e género, **Figura 7.2**, verificou-se que existem algumas diferenças relativamente à distribuição das velocidades quanto ao género. Verificou-se que os dados recolhidos nos casos normais, para ambos os géneros, apresentam elevada assimetria. No género masculino a assimetria é à esquerda (mediana superior à média) e no feminino é no sentido contrário, assimetria à direita (mediana inferior à média). No grupo de biopsia positiva o género masculino volta a apresentar uma elevada assimetria à esquerda enquanto que no género feminino a amostra é aproximadamente simétrica. Quanto aos valores obtidos verificou-se que para casos normais se obtiveram valores mais elevados no sexo feminino, verificando-se o contrário no grupo de biopsia positiva, onde os valores mais elevados se verificaram em indivíduos do sexo masculino.

7.1.1.3 Histogramas das Amostras

Os histogramas obtidos para cada amostra encontram-se representados na **Figura 7.3**.

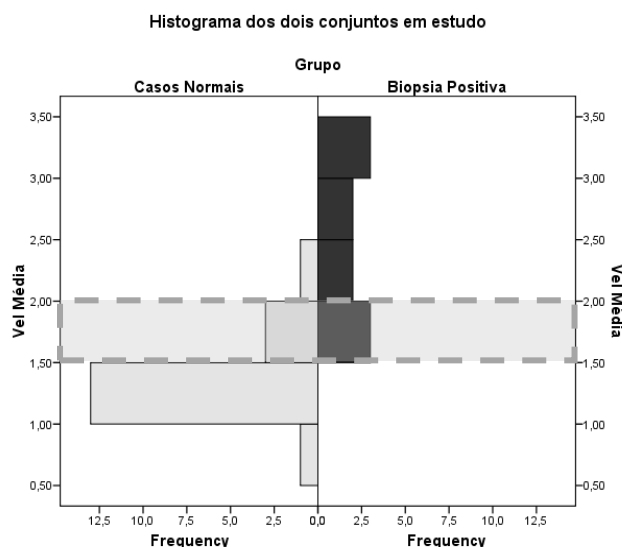


Figura 7.3 – Histogramas dos dois grupos em estudo (SPSS).

Idealmente, e para que os valores de S_e e E_s fossem máximos, as duas amostras deviam variar numa gama de velocidades sem qualquer sobreposição entre ambas. Nesta situação a escolha do melhor ponto de corte seria um ponto entre as duas amostras, não existindo qualquer erro na classificação, uma vez que as amostras ficariam claramente separadas. Observando-se o resultado obtido, **Figura 7.3**, verificou-se que existe uma sobreposição de valores entre 1,50 m/s e 2,00 m/s, o que condiciona ligeiramente o resultado que se espera. Esta sobreposição vai induzir uma diminuição no valor da AUC em relação ao valor óptimo, 1. Novamente se verifica que o grupo de “Biopsia Positiva” apresenta valores de velocidades mais dispersos e superiores.

7.1.2 Análise ROC e TG-ROC

A análise ROC foi dividida em duas partes, tendo em conta os objectivos que se pretendem alcançar, explicados em 6.1.3.

7.1.2.1 Análise Geral e Análise com Correções

Para a obtenção dos resultados finais, e para não tornar a presente dissertação excessivamente repetitiva, efectuou-se exaustivamente apenas uma análise, a análise do caso 1 (**Tabela 6.2**). Todas as análises subsequentes (casos 2 a 4) serão análogas à apresentada, pelo que se optou por não serem apresentadas no corpo da tese, tendo sido inseridas em Anexos (Anexo A, B e C).

A curva ROC, que separa casos patológicos de casos normais, foi obtida recorrendo à utilização conjunta do *Excel* e do *software SPSS*, **Figura 7.4** e **Tabela 7.2**. Esta metodologia justificou-se devido à robustez do *Excel* para a representação gráfica e do *SPSS* no cálculo de importantes parâmetros da própria curva.

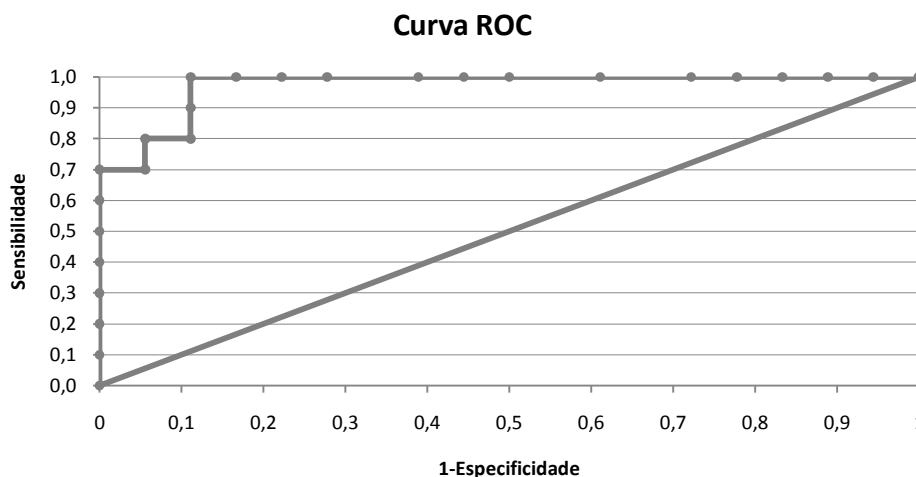


Figura 7.4 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 1).

Recorrendo ao *SPSS* recolhem-se algumas informações importantes sobre a Curva ROC representada, Tabela 7.2.

Tabela 7.2 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,972	,026	,000	,922	1,023

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Observando a Tabela 7.2, verificou-se que o valor do *p-value* (*Asymptotic Sig.*) obtido tende para zero. Assim, e tendo em conta que a hipótese nula (H_0 – o verdadeiro valor da AUC é 0.5) só é aceite caso *p-value* > 0.05, H_0 é rejeitada e conclui-se que a área sob a curva é diferente de 0.5 (teste completamente aleatório). Verificou-se que a área sob a curva ROC apresenta um valor de 0.972 (97.2%) (estando o seu verdadeiro valor, com 95% de confiança, no intervalo [0.922 – 1.023]), o que significa que o teste produziu um resultado correcto (identificar correctamente o estado do indivíduo submetido a análise) em 97.2% das classificações. Estes resultados permitiram concluir que o teste possui uma elevada capacidade de discriminação.

Para a determinação do melhor ponto de corte do teste analisou-se a curva TG-ROC, Figura 7.5.

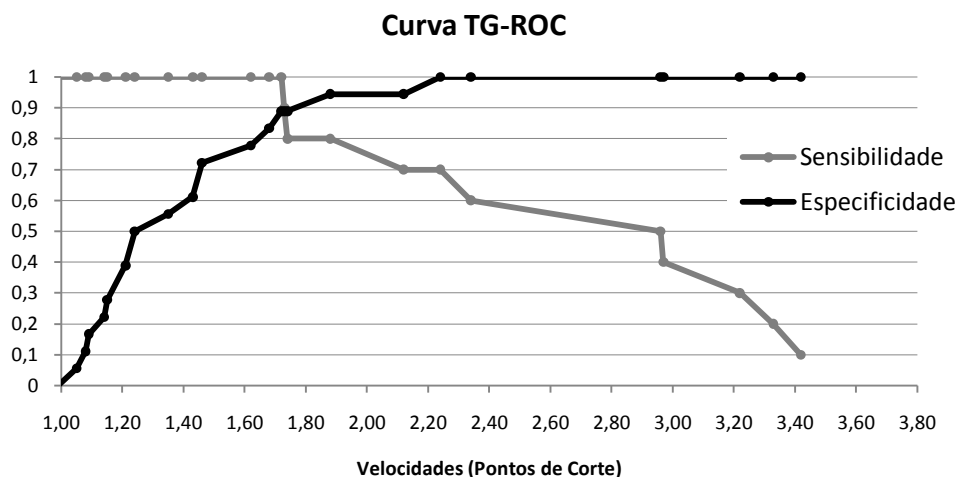


Figura 7.5 - Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 1).

Analisando-se a curva TG-ROC, **Figura 7.5**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Nesta curva procurou-se o valor que permite otimizar a relação S_E/E_S , isto é, que permite obter o valor máximo de S_E e de E_S , simultaneamente, uma vez que se considerou que a S_E e a E_S eram igualmente importantes. Caso as curvas apresentem um comportamento regular (sempre a decrescer no caso da S_E e sempre a aumentar no caso da E_S), o ponto onde se consegue o melhor compromisso entre a S_E e a E_S é o ponto de cruzamento de ambas as curvas (considerando que ambas têm igual importância, não se pretendendo aumentar nenhuma em detrimento da outra). No entanto é necessária uma análise da mesma, uma vez que, caso exista um nível constante na zona de cruzamento numa das curvas, o aumento de uma delas não implica o decréscimo da outra, e poder-se-á apontar um valor que não é exactamente o ponto de igual S_E e E_S .

Analisando-se a curva TG-ROC resultante verificou-se que, neste caso, estamos a tratar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_S na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas apontaria para um ponto de corte crítico de 1.73 m/s, com aproximadamente 0.90 de S_E e E_S . No entanto, e, como o valor da E_S se mantém constante na zona de cruzamento das curvas, pode escolher-se o valor 1.72 m/s como ponto crítico de velocidade, valor que mantém uma E_S de 0.889 (aproximadamente 0.90) e permite aumentar a S_E para 1.000. Este é o melhor ponto de corte para a população em análise, de acordo com os dados em estudo.

Para obter o valor da velocidade que permite classificar indivíduos com cirrose procedeu-se à análise ROC efectuada anteriormente tendo em conta que agora se consideraram positivos apenas os indivíduos com cirrose, sendo considerados negativos

todos os indivíduos com grau de fibrose inferior a este (casos normais e casos de fibrose), Figura 7.6, Figura 7.7 e Tabela 7.3.

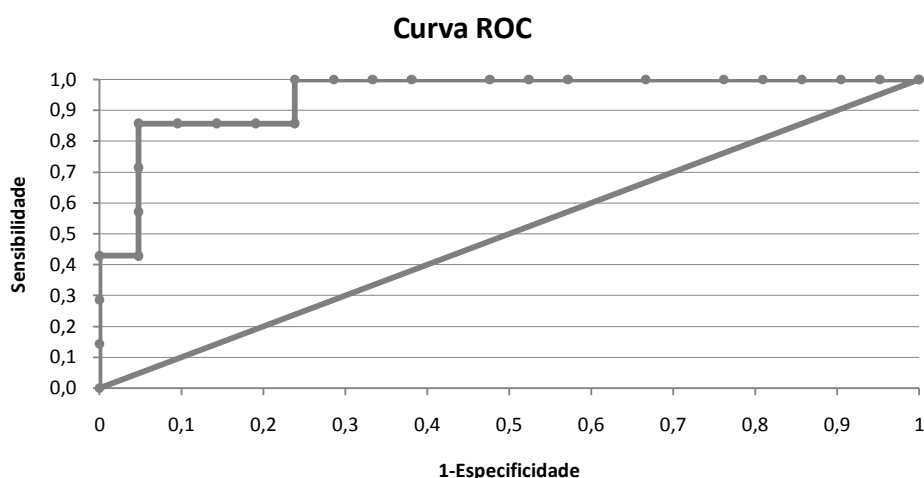


Figura 7.6 - Curva ROC para casos de cirrose (Caso 1).

Tabela 7.3 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,946	,043	,001	,861	1,030

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

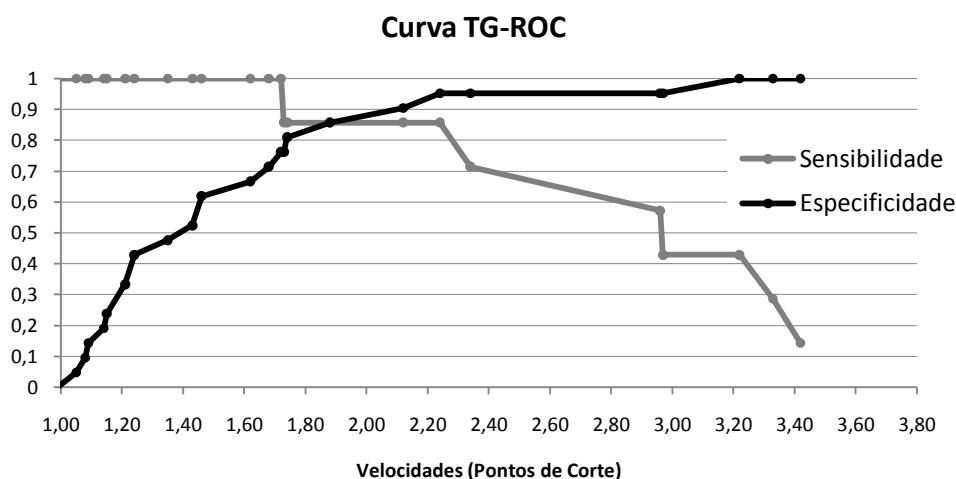


Figura 7.7 - Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 1).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.946 (94.6%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente, que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se as curvas TG-ROC, **Figura 7.7**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. As curvas obtidas são novamente o caso particular em que existe um nível constante numa das curvas na zona de cruzamento de ambas (neste caso é a curva de S_E que se mantém constante). O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.88 m/s como ponto de corte crítico, com 0.857 de S_E e E_s . No entanto, e, como o valor da S_E se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 2.24 m/s, valor que mantém uma S_E de 0.857 e permite aumentar a E_s para 0.952.

Podem resumir-se os resultados obtidos na **Tabela 7.4**.

Tabela 7.4 – Tabela resumo dos melhores valores de velocidade.

Grau de Patologia	Valor da Velocidade (m/s)	n	S_E	E_s	AUC	Intervalo de confiança a 95%	
						Mín	Máx
≥Fibrose	1.72	28	1.000	0.889	0.972	0.922	1.023
≥Cirrose	2.24	28	0.857	0.952	0.946	0.861	1.030

Efectuou-se a análise detalhada anteriormente no caso 1 para todos os restantes casos em análise (caso 2, 3 e 4, explanados em 6.1.3). Todos os gráficos obtidos e respectivas análises resumidas, que produziram os resultados sintetizados na **Tabela 7.5**, encontram-se em anexos (Anexos A, B e C).

Tabela 7.5 – Tabela resumo da análise de todos os “casos” em estudo.

Caso	Grau de Patologia	Valor da Velocidade (m/s)	n	S_E	E_s	AUC	Intervalo de confiança a 95%	
							Mín	Máx
1	≥Fibrose	1.72 m/s	28	1.000	0.889	0.972	0.922	1.023
	≥Cirrose	2.24 m/s	28	0.857	0.952	0.946	0.861	1.030
2	≥Fibrose	1.57 m/s	28	0.900	0.778	0.883	0.748	1.019
	≥Cirrose	2.24 m/s	28	0.714	0.952	0.850	0.661	1.040
3	≥Fibrose	1.84 m/s	27	0.889	0.833	0.932	0.840	1.024
	≥Cirrose	2.49 m/s	27	0.833	0.952	0.937	0.842	1.031
4	≥Fibrose	1.58 m/s	28	1.000	0.944	0.978	0.929	1.026
	≥Cirrose	1.93 m/s	28	0.857	0.857	0.942	0.860	1.025

Analisaram-se os resultados obtidos para se tecerem considerações sobre a abordagem que produziu melhores resultados. Efectuou-se uma análise tendo em conta os melhores valores de AUC, S_E e E_s obtidos para cada caso e para cada grau de patologia, tendo-se obtido os resultados resumidos na **Tabela 7.6**.

Tabela 7.6 – Tabela que ilustra as análises que permitem melhores resultados.

Parâmetro	Grau de Patologia	Caso que mostrou melhor <i>performance</i> (diferenças entre o melhor e o segundo melhor valor obtidos)
AUC	≥Fibrose	Caso 4 (0.006)
	≥Cirrose	Caso 1 (0.004)
S_E	≥Fibrose	Caso 1 e Caso 4
	≥Cirrose	Caso 1 e Caso 4
E_s	≥Fibrose	Caso 4 (0.055)
	≥Cirrose	Caso 1, Caso 2 ou Caso 3 (0.095)

Observando-se a **Tabela 7.6**, verificou-se que os Casos 2 e 3 apenas permitiram melhores resultados na E_s de casos de cirrose. Os Casos 1 e 4 foram as abordagens que permitiram maior número de melhores resultados (4 para cada um), pelo que a escolha da melhor abordagem passará pela análise de ambos. Entre parêntesis encontram-se as diferenças entre o melhor e o segundo melhor valor obtidos. Analisando estes valores, concluí-se que a abordagem “Caso 1” é a que produz maior valor, uma vez que permite um aumento mais substancial nos valores de AUC e E_s . Tendo em conta os resultados obtidos, concluiu-se que as correcções propostas, descritas na **Tabela 6.2**, não produziram qualquer melhoria no resultado.

Assim poder-se-á apontar como valores de corte óptimos, que permitem diferenciar casos normais de fibrose e de cirrose, os valores resumidos na **Tabela 7.7**.

Tabela 7.7 – Tabela resumo dos melhores valores de corte obtidos, correspondentes ao “caso 1” (**Tabela 6.2**).

Grau de Patologia	Valor da Velocidade (m/s)	n	S_E	E_s	AUC	Intervalo de confiança a 95%	
						Mín	Máx
≥Fibrose	1.72 m/s	28	1.000	0.889	0.972	0.922	1.023
≥Cirrose	2.24 m/s	28	0.857	0.952	0.946	0.861	1.030

Tendo em conta os resultados obtidos, e verificando-se que os valores de AUC, S_e e E_s são inferiores a 1.000, será interessante verificar e discriminar claramente quais os indivíduos que são classificados incorrectamente pelos valores obtidos, **Tabela 7.8**.

Tabela 7.8 – Dados dos indivíduos envolvidos no estudo, Parceiro I.

Acrónimo	Género	Grupo	Data Biopsia	Vel Média	Ferritina	TGP	Plaquetas	Valor Teste ³
AACNL	M	Cirrose	12-01-1999	2,96	6443	-	-	2
APeS	M	Cirrose	06-10-2008	3,33	4004	78	156	2
MLMMS	F	Cirrose	23-09-2008	3,22	3175	23	122	2
MCD	F	Controlo	-	1,68	744	15	215	0
AAF	F	Controlo	-	1,43	205	16	187	0
ACP	F	Controlo	-	2,10	2150	33	58	0
AMJSS	F	Controlo	-	1,15	-	-	-	0
AS	M	Controlo	-	1,62	345	35	282	0
CAC	M	Cirrose	19-07-1995	3,42	4521	24	45	2
CS	M	Controlo	-	1,46	-	-	-	0
EnfG	F	Controlo	-	1,05	-	-	-	0
HA	F	Controlo	-	1,08	-	-	-	0
LPS	M	Fibrose	19-10-2009	2,97	3483	70	204	2
LAF	M	Fibrose	05-05-1994	1,88	6749	25	212	1
MAVVA	F	Controlo	-	1,21	289	20	136	0
MDGC	F	Controlo	-	1,15	-	-	-	0
MMBLSD	F	Controlo	-	1,21	-	-	-	0
PJMA	M	Controlo	-	1,09	-	-	-	0
RB	F	Controlo	-	0,99	-	-	-	0
SS	F	Controlo	-	1,24	-	-	-	0
AGSM	F	Cirrose	12-05-1997	2,34	3809	27	191	2
ADLSC	F	Controlo	-	1,74	288	12	224	1
AAP	F	Controlo	-	2,12	247	13	249	1
BMC	M	Cirrose	11-05-1982	2,24	1110	30	163	2
MMC	M	Cirrose	-	1,72	1073	17	170	1
MS	M	Controlo	-	1,43	526	-	-	0
ML	F	Controlo	-	1,14	-	-	-	0
RSA	F	Fibrose	13-05-1997	1,73	3200	20	319	1

Na **Tabela 7.8** estão apresentados todos os indivíduos incluídos no estudo. Na coluna “Valor Teste” estão as classificações que se obteriam utilizando os valores calculados e que permitiram os melhores resultados (valores a baixo de 1.72 m/s são indivíduos com

³ 2 – Classificados pelo teste como cirrose; 1 – classificados pelo teste como fibrose; 0 – classificados pelo teste como normal.

fígado normal, valores entre 1.72 m/s (inclusive) e 2.24 m/s são indivíduos com fibrose e valores superiores ou iguais a 2.24 m/s são indivíduos com cirrose).

Analizando-se a **Tabela 7.8** verificaram-se quatro erros de classificação (14.3 %). Encontram-se diferenças entre os erros encontrados. O indivíduo LPS foi classificado como tendo cirrose, e na realidade tem fibrose, ADLSC e AAP foram classificados como tendo fibrose, mas são casos de controlo e, por fim, MMC foi classificado como tendo fibrose, quando tem cirrose.

Analizando as características específicas de cada indivíduo encontraram-se alguns factos que poderão justificar os erros de classificação obtidos. No caso de LPS, este possui na biopsia uma ligeira actividade necroinflamatória que não é comum na HH. Este tipo de alteração poderá ser uma fonte de artefactos no método utilizado, levando ao erro encontrado.

Em relação aos indivíduos ADLSC e AAP de notar que são ambos do sexo feminino. Como verificado anteriormente na análise por género, os valores obtidos para o grupo de controlo deste género foram maiores que os valores obtidos no género masculino. Possivelmente estes são os elementos que fizeram aumentar a variabilidade do grupo.

Por último em relação ao indivíduo MMC, de referir que o resultado da biopsia data de 1982. O doente foi tratado desde essa altura. Apesar de a cirrose estar descrita como um processo irreversível, poderá estar a acontecer algum tipo de retrocesso, daí o resultado obtido. O ideal seria que o indivíduo repetisse a biopsia, para que o seu estado fosse aferido.

7.1.2.2 Análise dos indivíduos incluídos nos “Casos Problema”

Para a análise dos indivíduos incluídos no grupo de “casos problema” foi considerado o ponto de corte óptimo obtido para a velocidade na análise anterior (**Tabela 7.7**) e utilizaram-se valores de corte padrão utilizados na prática geral para as outras variáveis. Consideraram-se os seguintes valores para cada variável:

- Ferritina > 1000 (ng/ml) [23], [25-28]
- TGP > 70 (U/L) [29]
- Plaquetas < 150 ($\times 10^6$ /ml) [30-32]

Na **Tabela 7.9** encontram-se os dados dos indivíduos incluídos no grupo de “Casos Problema”.

Tabela 7.9 – Dados dos indivíduos classificados como “Casos Problema”.

Acrônimo	Gênero	Tipo	Vel Média	Ferritina (ng/ml)	TGP (U/L)	Plaquetas ($\times 10^6/\text{ml}$)
EJST	M	Pré-sintomático	1,65	1612	18	240
JHAR	M	Pré-sintomático	1,38	2670	19	271
MASL	M	Pré-sintomático	2,19	-	24	229
APS	M	Sintomático	2,10	2150	33	58
ANFM	M	Sintomático	1,38	7685	42	216
EGC	F	Pré-sintomático	1,04	3280	19	197
HCGR	M	Sintomático	3,15	6360	46	84
JGC	M	Pré-sintomático	1,28	2345	14	223
RJFS	F	Sintomático	1,68	918	19	150
BEDLS	M	Pré-sintomático	1,59	2270	27	174
MARF	M	Pré-sintomático	1,34	1219	22	270

Começando pela análise dos dados em relação à variável velocidade das *Shear Waves*, e tomando os resultados obtidos na análise anterior (**Tabela 7.7**), verificou-se que apenas três indivíduos são classificados como doentes: MASL e APS indicando fibrose (valor superior a 1.72 m/s e inferior a 2.24 m/s) e HCGR indicando cirrose (valor superior a 2.24 m/s). São indivíduos de tipos diferentes, MASL é pré-sintomático, APS e HCGR são sintomáticos.

Em relação às restantes variáveis, verifica-se que existe apenas um indivíduo com ferritina inferior a 1000 ng/ml (exceção para o indivíduo MASL, para o qual não se possui o valor deste parâmetro), pelo que, segundo esta variável, todos os indivíduos apontariam para alterações patológicas. Em relação à variável TGP, verificou-se que esta variável não aponta para alterações patológicas em qualquer dos indivíduos, uma vez que todos os valores são inferiores a 70 U/L. Por último, a variável plaquetas indica dois casos com alterações patológicas (valores inferiores a 150 ($\times 10^6/\text{ml}$)), APS e HCGR.

Tendo em conta os resultados, conclui-se que se poderá dispensar a biopsia dos indivíduos incluídos neste grupo, com exceção de HCGR e APS, cujos resultados de três das quatro variáveis em estudo sugerem patologia.

7.2 Universo II – Parceiro II

7.2.1 Características da Amostra

7.2.1.1 Parâmetros Gerais

Os parâmetros gerais das amostras foram obtidos, novamente, utilizando o *SPSS*.

Tabela 7.10 – Estatísticas gerais das amostras (SPSS).

Descriptives				Statistic	Std. Error
Vel Média	Casos Normais	Mean		1,1917	,05245
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,0762	
			Upper Bound	1,3071	
		5% Trimmed Mean		1,1902	
		Median		1,2000	
		Variance		,033	
		Std. Deviation		,18170	
		Minimum		,91	
		Maximum		1,50	
		Range		,59	
		Interquartile Range		,29	
		Skewness		-,003	,637
		Kurtosis		-,967	1,232
	Biopsia Positiva	Mean		1,6863	,16207
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,3408	
			Upper Bound	2,0317	
		5% Trimmed Mean		1,6136	
		Median		1,4800	
		Variance		,420	
		Std. Deviation		,64830	
		Minimum		1,06	
		Maximum		3,62	
		Range		2,56	
		Interquartile Range		,72	
		Skewness		1,907	,564
		Kurtosis		4,569	1,091

A amostra de controlo apresenta um valor médio de velocidade das *Shear Waves* de 1.19 m/s (erro padrão de 0.05), com mediana 1.20 m/s, desvio padrão 0.18 m/s e uma gama de valores que varia entre 0.91 m/s e 1.50 m/s. A amostra de indivíduos com alterações patológicas apresenta um valor médio de velocidade das *Shear Waves* de 1.7 m/s (erro padrão de 0.2), com mediana 1.48 m/s, desvio padrão 0.65 m/s e uma gama de valores que varia entre 1.06 m/s e 3.62 m/s.

Verifica-se, novamente, que a presença de patologia produz valores de velocidade mais elevados que os indivíduos considerados normais, corroborando o que se esperava.

7.2.1.2 Diagramas em Caixa (*Boxplots*)

Representaram-se os diagramas em caixa das duas amostras, **Figura 7.8** e **Figura 7.9**.

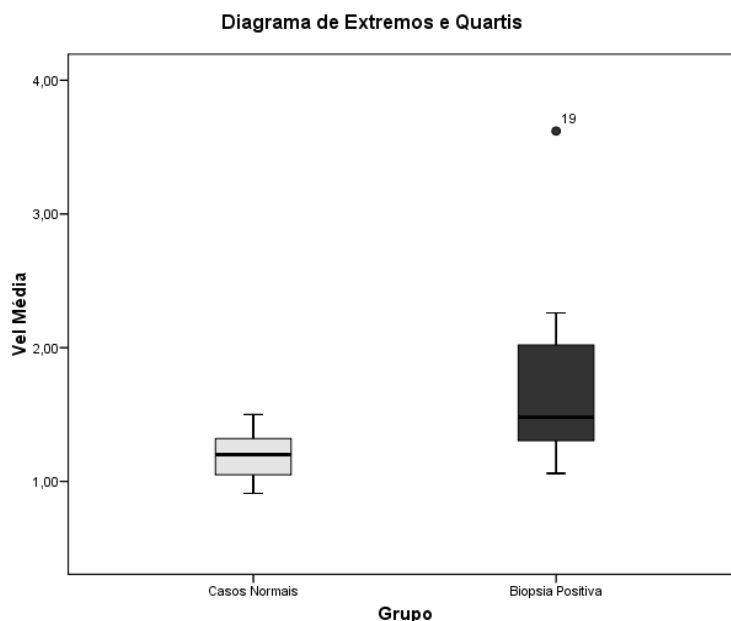


Figura 7.8 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por grupo (SPSS).

Observando os diagramas em caixa dos dois conjuntos, **Figura 7.8**, pode concluir-se que a amostra de casos normais é uma amostra quase simétrica, onde a mediana é aproximadamente igual à média e onde se verificou que a distância do valor mínimo a Q1 é aproximadamente igual à distância de Q3 ao valor máximo. A amostra de casos de biopsia positiva apresenta assimetria à direita verificando-se que mediana é inferior à média da distribuição, apesar de a diferença entre as distâncias do valor mínimo a Q1 e do Q3 ao valor máximo serem aproximadamente as mesmas. De notar ainda que o grupo com biopsia positiva possui valores que variam numa gama de valores maior que os casos normais (valores possuem uma variação de 2.56 m/s para biopsia positiva e 0.59 m/s para casos normais).

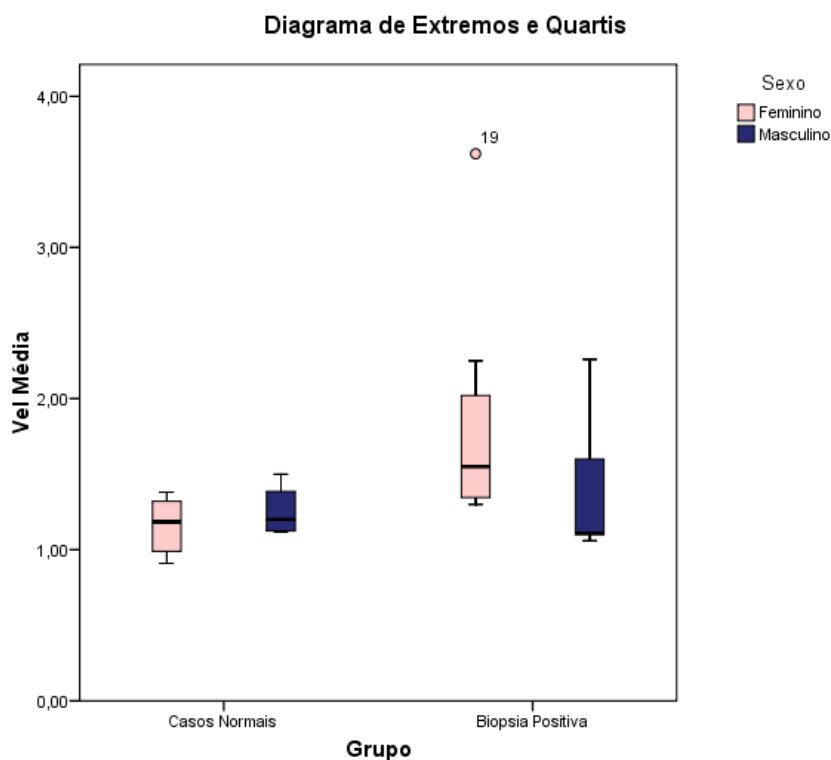


Figura 7.9 – Diagramas em caixa das amostras em estudo, por género e grupo. (SPSS).

Analisando-se o resultado obtido segmentado por grupo e género, **Figura 7.9**, verificou-se que existem algumas diferenças relativamente à distribuição das velocidades quanto ao género. Verificou-se que os dados recolhidos nos casos normais no género masculino apresentam elevada assimetria, sendo esta assimetria à direita (mediana inferior à média). No género feminino existe alguma assimetria, apesar de não ser tão pronunciada como no caso anterior, e de ser no sentido contrário (assimetria à esquerda, sendo a mediana superior à média). No grupo de biopsia positiva o género masculino volta a apresentar uma clara assimetria à direita, enquanto que no género feminino a assimetria, apesar de superior aos casos normais, não é tão evidente como no género masculino. Quanto aos valores obtidos verificou-se que para casos normais se obtiveram valores ligeiramente mais elevados no sexo masculino, verificando-se o contrário no grupo de biopsia positiva, onde os valores mais elevados se verificaram em indivíduos do sexo feminino.

Fazendo uma breve comparação com os resultados obtidos para o Universo I verificou-se que de um modo geral as assimetrias existentes, apesar de em alguns casos serem em sentidos diferentes, verificam-se nos mesmos segmentos da amostra. Relativamente aos valores obtidos, observaram-se situações antagónicas. No Universo I os valores mais elevados de velocidade das *Shear Waves* no grupo de casos normais verificaram-se no sexo feminino, enquanto que no Universo II se verificaram no sexo masculino. Por outro lado, no grupo de biopsia positiva verificaram-se os valores mais elevados de velocidade

das *Shear Waves* no sexo masculino, enquanto que no Universo II surgem no sexo feminino. O facto de as amostras não serem equivalentes, nomeadamente em termos do número de indivíduos de cada género, pode ter levado às disparidades nos resultados obtidos. Ainda de referir o facto de estarem a ser comparados adultos vs crianças e de o tipo de patologias envolvidas não serem rigorosamente as mesmas. As amostras não apresentam dimensão suficiente para se analisarem as razões que levaram a este resultado. Estudos adicionais, comparando adultos e crianças, seriam necessários para que conclusões efectivas fossem retiradas relativamente aos resultados observados.

7.2.1.3 Histogramas das Amostras

Os histogramas obtidos para cada amostra encontram-se representados na [Figura 7.10](#).

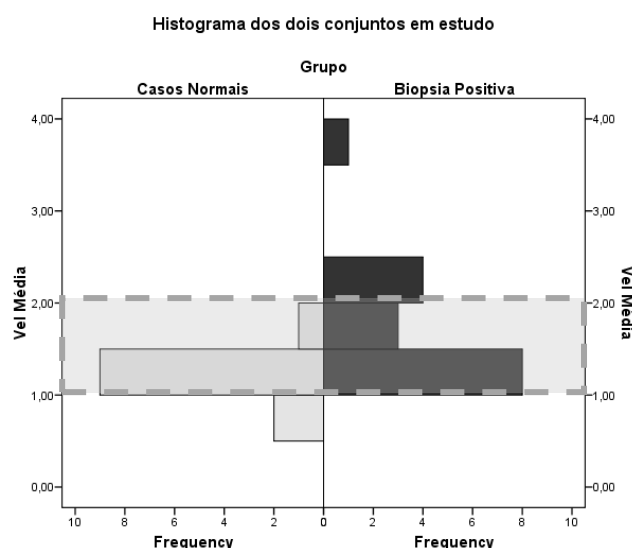


Figura 7.10 – Histogramas dos dois grupos em estudo (SPSS).

Novamente de referir que, idealmente, e para que os valores de S_E e E_S fossem máximos, as duas amostras deviam variar numa gama de velocidades sem qualquer sobreposição entre ambas. Observando-se o resultado obtido, [Figura 7.10](#), verificou-se que existe uma sobreposição de valores entre 1.00 m/s e 2.00 m/s, o que condiciona claramente o resultado que se espera. Esta sobreposição vai induzir uma diminuição significativa no valor da AUC em relação ao valor óptimo, 1. Novamente se verifica que o grupo de “Biopsia Positiva” apresenta valores de velocidades numa maior gama de valores e superiores.

7.2.2 Análise ROC e TG-ROC

A análise ROC foi dividida em duas partes, tendo em conta os objectivos que se pretendem alcançar, explicados em 6.2.3.

7.2.2.1 Análise ROC/TG-ROC

Foi realizada a análise ROC descrita na secção 6.2.3, recorrendo-se, novamente, à utilização conjunta do *Excel* e do *software SPSS* para a obtenção dos resultados. Neste caso não houve a divisão em casos, uma vez que o protocolo utilizado na aquisição dos dados não foi tão específico como o efectuado no Parceiro I. Uma outra diferença significativa em relação ao estudo anterior é a nível da capacidade de diferenciação da patologia por grau. Anteriormente a análise foi realizada para diferenciar estados apenas em três graus: normal, fibrose e cirrose. Nesta secção pretendeu-se diferenciar quatro estados: F0, F1, F2 e F4 (de notar a inexistência do grau F3, por não existirem casos deste tipo na amostra em análise), o que, na prática, apenas aumenta o número de análises feitas, tendo o procedimento sido análogo ao já realizado.

Tendo-se efectuado todas as análises descritas, obtiveram-se todos os gráficos correspondentes que se encontram em anexos (Anexo D), e os resultados resumidos na **Tabela 7.11**, que se encontram justificados nas explicações descritas na secção 7.1.2.1.

Tabela 7.11 – Tabela resumo da análise ROC realizada.

Grau de Patologia	Valor da Velocidade (m/s)	n	S_E	E_S	AUC	Intervalo de confiança a 95%	
						Mín	Máx
≥F1	1.30 m/s	28	0.813	0.667	0.797	0.633	0.960
≥F2	1.41 m/s	28	0.800	0.739	0.791	0.515	1.067
≥F4	2.25 m/s	28	1.000	0.962	0.981	0.928	1.033

Tendo em conta os resultados obtidos, e verificando-se que os valores de AUC, S_E e E_S são inferiores a 1.000, será interessante verificar e discriminar claramente quais os indivíduos que são classificados incorrectamente pelos valores obtidos, **Tabela 7.12**.

Tabela 7.12 – Dados dos indivíduos envolvidos no estudo, Parceiro II.

Acrónimo	Género	Grupo	Vel Média	Valor Teste ⁴
MSRM	F	F0	0.96	0
JFRM	F	F0	1.32	1
CICCV	F	F1	1.32	1
CMCV	F	F4	2.25	3
DSGC	F	F1	2.02	2
CAC	F	F2	1.41	2
CSA	F	F0	1.32	1
MCPM	F	F1	1.37	1
MB	F	F1	2.02	2
GSM	F	F0	1.08	0
TAPMM	M	F1	1.60	2
LFRL	F	F1	1.68	2
BCMD	F	F1	1.30	1
PACM	M	F1	1.11	0
RTS	M	F0	1.12	0
MEAN	M	F0	1.27	0
PAPGD	M	F0	1.13	0
DPPGD	F	F0	1.29	0
SSPC	F	F4	3.62	3
JPCD	M	F2	2.26	3
MCPM	F	F1	1.55	2
MCADC	F	F0	0.91	0
RJRA	M	F1	1.06	0
LPS	M	F0	1.50	2
RRV	F	F0	1.38	1
RAFS	M	F2	1.10	0
TMP	F	F1	1.31	1
CMCV	F	F0	1.02	0

Na Tabela 7.12, à semelhança da Tabela 7.8, estão apresentados todos os indivíduos incluídos no estudo. Na coluna “Valor Teste” estão as classificações que se obteriam utilizando os valores calculados (valores abaixo de 1.30 m/s são indivíduos com fígado normal, valores entre 1.30 m/s (inclusive) e 1.41 m/s são indivíduos com fibrose de grau F1, valores entre 1.41 m/s (inclusive) e 2.25 m/s são indivíduos com fibrose de grau F2 e valores superiores ou iguais a 2.25 m/s são indivíduos com fibrose de grau F4 (cirrose)).

⁴ 3 – Classificados pelo teste como F4; 2 – classificados pelo teste como F2; 1 – classificados pelo teste como F1; 0 – classificados pelo teste como F0 (normal).

Analisando-se a **Tabela 7.12** verificaram-se 13 erros de classificação (46.4%), que é uma percentagem de erros bastante elevada. Encontram-se diferenças entre os erros encontrados. Uns são erros de sobrevalorização do estado do indivíduo (o teste classifica o indivíduo com um grau de patologia superior ao real estado do mesmo) – erros tipo I, e erros de subvalorização do estado (onde acontece o contrário, sendo os indivíduos classificados pelo teste com estados de patologia inferior ao real) – erros do tipo II. Os erros de tipo II são mais graves do que os erros de tipo I, uma vez que se corre o risco de, ao subvalorizar o estado real do indivíduo, se agravar o estado do mesmo.

Entre os erros do tipo I podem enumerar-se:

- Os indivíduos JFRM, CSA e RRV, que foram classificados como tendo F1, e na realidade têm fígado normal (F0);
- Os indivíduos DSGC, MB, TAPMM, LFRL e MCPM foram classificados como tendo grau de fibrose F2, e na realidade têm F1;
- O indivíduo JPCD, que foi classificado como tendo F4 e tem F2;
- O indivíduo LPS, que foi classificado como tendo F2 e tem fígado normal (F0).

Relativamente aos erros de tipo II:

- Os indivíduos PACM e RJRA, que foram indicados como tendo fígado normal e têm grau de patologia F1;
- O indivíduo RAFS, que foi classificado como tendo F0 e tem F2.

Comparando a distribuição do número de erros segundo os dois tipos de erro, verificou-se que existe maior número de erros de tipo I, que não são tão graves como os erros de tipo II. Uma possível explicação para este volume de erros é o grau de diferenciação que se pretende vs o número de casos em análise. Para se obter este grau de diferenciação (distribuir os indivíduos em quatro estados), seria necessário que a amostra fosse muito maior, com mais casos em cada grau, para que a precisão da análise fosse bastante superior à conseguida.

De notar ainda que estamos presente uma amostra de crianças. Nem sempre os indivíduos são colaboradores, por vezes estão em polipneia⁵, entre outros. De uma maneira geral a inquietude característica das crianças dificulta a aquisição de dados e poderá induzir alguns artefactos nas medições.

7.2.2.2 Análise dos indivíduos incluídos no grupo “Controlo”

Para a análise dos indivíduos incluídos no grupo de “controlo” foram considerados os pontos de corte óptimos obtidos para as velocidades na análise anterior. Na **Tabela 7.13** encontram-se os dados dos indivíduos incluídos no grupo de “controlo”.

⁵ (do Gr. *polys*, muito + *pnoia*, respiração), s.f. aceleração do ritmo da respiração [24].

Tabela 7.13 – Dados dos indivíduos influídos no grupo “controlo”.

Acrónimo	Género	Vel Média
BFMC	M	1.13
MMNC	F	1.37
GALAC	M	1.15
MRRS	F	1.11
SS	M	1.23
RG	M	1.36
DMFS	M	0.88
LGMR	F	0.99
MP	F	1.17
DLN	M	1.01
EBM	F	1.12
SPDF	F	1.03
TLS	F	1.29
AJPC	M	1.08
SAT	F	1.03
ISCC	F	1.15
RSMP	M	1.02
MVPC	M	1.01
RV	F	1.01
FAC	F	1.06

Analisando os dados, e tomando os resultados obtidos na análise anterior (Tabela 7.11), verificou-se que apenas dois indivíduos são classificados pelo teste como doentes: MMNC e RG indicando grau de fibrose F1 (valor superior a 1.30 m/s e inferior a 1.41 m/s).

Considerando que o grupo de controlo engloba indivíduos sem doença hepática conhecida, e que se consideraram como indivíduos com fígado normal, o que se esperaria, de modo a corroborar os resultados obtidos, é que todas as velocidades fossem inferiores a 1.30 m/s (valor obtido como limite inferior de fibrose de grau F1). Tendo em conta que o teste classificou como “normais” 90% (18/20) dos indivíduos, pode dizer-se que o teste foi bastante preciso na classificação dos indivíduos da população normal.

8 Conclusões

A forte concorrência, a luta constante que as empresas enfrentam para estarem na linha da frente e para serem a opção nº 1 na escolha dos clientes, a necessidade de uma melhoria na qualidade do diagnóstico e de vida dos doentes, levam a uma constante evolução ao nível dos equipamentos, técnicas, *softwares* e aplicações.

A criação da aplicação *Virtual Touch*TM veio revolucionar todo o conceito de elastografia e avaliação da rigidez dos tecidos. Recorrendo à técnica VTTM *Tissue Quantification* pode ser obtida uma avaliação quantitativa da rigidez hepática, com uma simples ecografia. Trata-se de uma aplicação de enorme importância na avaliação hepática, que permitirá, com um único valor, tecer considerações sobre o estado do fígado do indivíduo e consequentemente sobre o estado de saúde do mesmo.

A demonstração e validação da aplicabilidade desta técnica permitirão que, potencialmente, se diminua o número de biopsias desnecessárias, aumentando o bem-estar dos doentes e minimizando o seu desconforto e riscos inerentes à realização de uma biopsia, que não deixa de ser um procedimento invasivo com possíveis complicações. Permitirá ainda funcionar como ferramenta diferenciadora, que estabelecerá rapidamente prioridades clínicas quando um doente com fibrose agravada ou mesmo cirrose for encontrado.

Mais que melhorar a vida dos doentes, de referir que é uma técnica cujo tempo de realização e custo são menores, o que representará uma mais-valia para os próprios PCS.

Atendendo aos resultados obtidos perspectiva-se que, num futuro próximo, a técnica possa ser realizada como parte de um exame ecográfico usual e integrado num procedimento de rotina na clínica de hepatologia, permitindo um diagnóstico precoce de alterações patológicas do fígado.

8.1 Objectivos Realizados

Após todo o trabalho e análises efectuadas, todos os resultados analisados constatou-se que VTTM *Tissue Quantification* reúne todos os requisitos necessários para ser introduzido numa rotina clínica.

Efectuou-se uma divisão homóloga às anteriores, para que as conclusões de ambos os trabalhos possam ser retiradas e analisadas sistematicamente.

8.1.1 Universo I – Parceiro I

Após a análise geral dos dados adquiridos (7.1.1.1) verificou-se que, corroborando o que se esperava segundo a literatura, indivíduos com patologia apresentam valores mais elevados de velocidade das *Shear Waves* que indivíduos com fígado normal. Verificou-se ainda, através da análise do diagrama em caixa e do histograma das amostras (7.1.1.2 e 7.1.1.3), que os casos de biopsias positivas apresentam valores de velocidades mais dispersos que os casos normais. Através dos histogramas verificou-se uma sobreposição dos valores medidos em casos normais e casos com biopsia positiva. Esta sobreposição irá justificar, posteriormente, os resultados não ideais obtidos na análise ROC/TG-ROC. Idealmente, e para que os resultados fossem máximos ($S_e = E_s = AUC = 1$), as amostras de valores dos dois grupos não se deviam sobrepor em qualquer ponto.

Ainda em relação à análise geral das amostras, de referir o resultado obtido quando é feita a análise em relação ao género. De um modo geral obtiveram-se distribuições assimétricas em ambos os géneros. No género feminino obtiveram-se valores mais elevados em casos normais do que nos homens. Poderá haver mais propensão a artefactos no género feminino. Esta questão só poderá ser verificada em estudos posteriores e mais completos, com outro tipo de informação não disponível, como gordura visceral, tamanho do fígado, etc.

Relativamente à análise ROC e TG-ROC (7.1.2), analisando todos os estudos e tendo em conta as correcções propostas (Tabela 6.2), concluiu-se que o caso 1 foi o que permitiu

melhores resultados. O caso 1 é a análise mais geral, sem qualquer tipo de correcção, pelo que se concluiu que as correcções propostas não produziram valor acrescentado. Através desta conclusão pode assumir-se que a metodologia de exame utilizada é correcta e pode ser utilizado este tipo de protocolo na prática clínica.

Obtiveram-se os valores 1.72 m/s ($S_E = 1.000$, $E_s = 0.882$ e $AUC = 0.968$) e 2.24 m/s ($S_E = 0.857$, $E_s = 0.952$ e $AUC = 0.939$) para discriminar fígado normal, de fígado com fibrose e com cirrose, respectivamente. Estes valores permitem afirmar que, considerando 1.72 m/s como o limite de fígado com fibrose (acima ou igual a este valor o fígado tem fibrose), todos os indivíduos positivos foram correctamente classificados e 88.2% dos indivíduos negativos foram correctamente classificados como negativos. A AUC de 96.8% permite afirmar que o teste classificou correctamente os indivíduos em 96.8% dos casos, que se traduz num teste com elevado poder de discriminação. Em relação ao limite de cirrose (velocidade acima ou igual a 2.24 m/s corresponde a fígado com cirrose), os parâmetros de classificação do teste são ligeiramente inferiores que os anteriores, mas bastante bons. 85.7% dos positivos foram classificados correctamente como positivos e 95.2% dos doentes foram correctamente classificados como verdadeiros negativos. A AUC de 94.6% também permite afirmar que o teste tem um elevado poder de discriminação, classificando correctamente os indivíduos 94.6% das vezes.

Comparando os valores obtidos com os valores obtidos nos estudos analisados (**Tabela 4.1**), verificou-se que o presente resultou em valores de velocidade mais elevados. Apesar de nos estudos os indivíduos estarem divididos em grupos diferentes (*Escala Metavir*), e não serem totalmente comparáveis com o trabalho realizado, pode verificar-se que os valores de S_E , E_s e AUC obtidos são comparáveis aos obtidos nos estudos e, em alguns casos, melhores.

Analisaram-se os erros de classificação do teste (uma vez que os valores de S_E , E_s e AUC não foram unitários), e teceram-se algumas considerações que podem ter sido as razões dos erros. A existência de actividade necroinflamatória, que não é comum nos HH, poderá introduzir artefactos no método utilizado. Este tipo de afirmação só poderá ser fundamentado após serem realizados estudos envolvendo casos com esta histologia analisados com a aplicação em estudo.

Dois dos casos classificados por excesso, isto é, classificados pelo teste como tendo fibrose, mas que na verdade são casos de controlo, foram indivíduos do sexo feminino. Anteriormente já se tinha verificado que os casos normais no género feminino apresenta valores mais elevados que os casos normais nos homens, e daí o resultado obtido.

Outra consideração a ter em conta é o intervalo de tempo entre a realização da biopsia e do exame. Um dos erros foi obtido num indivíduo cuja biopsia data de 1982. Apesar de a cirrose estar descrita como um processo irreversível, poderá ter ocorrido algum tipo de retrocesso, daí o resultado obtido. O intervalo de tempo que dista entre a biopsia e o exame é um parâmetro que poderá ter introduzido erro nos resultados, podendo as classificações pelo *gold-standard* não estar actualizadas.

Analisando-se por fim o grupo de indivíduos incluídos nos casos problema à luz dos resultados obtidos anteriormente e dos parâmetros bioquímicos disponíveis, concluiu-se que se poderá dispensar a biopsia de todos os indivíduos, excepto de dois indivíduos (HCGR e APS), cujos resultados de três das quatro variáveis em estudo sugerem patologia.

De um modo geral os resultados das análises ROC permitiram valores muito bons, e permitiram concluir que os valores 1.72 m/s e 2.24 m/s são os valores indicados pelo estudo como velocidades de corte óptimas para diferenciar fibrose e cirrose, respectivamente.

8.1.2 Universo II – Parceiro II

Após a análise geral dos dados adquiridos (7.1.2.1) verificou-se que, corroborando o que se esperava segundo a literatura, indivíduos com patologia apresentam valores mais elevados de velocidade das *Shear Waves* que indivíduos com fígado normal. Verificou-se ainda, através da análise do diagrama em caixa e do histograma das amostras (7.1.2.2 e 7.1.2.3), que os casos de biopsias positivas apresentam valores de velocidades mais dispersos que os casos normais. Através dos histogramas verificou-se uma sobreposição dos valores medidos em casos normais e casos com biopsia positiva. Esta sobreposição irá justificar, posteriormente, os resultados não ideais obtidos na análise ROC/TG-ROC uma vez que, idealmente, e para que os resultados fossem máximos ($S_e = E_s = AUC = 1$), as amostras de valores dos dois grupos não se deviam sobrepor em qualquer ponto.

Relativamente à análise por género, de um modo geral as amostras são mais simétricas no sexo feminino, ao contrário das amostras do sexo masculino, que apresentam, em ambas as situações, bastante assimetria. Em relação aos valores obtidos para os casos normais verificaram-se valores ligeiramente mais elevados no sexo masculino, verificando-se o contrário nos casos de biopsia positiva, onde os valores mais elevados se observaram no sexo feminino.

Os resultados obtidos em relação ao género para ambos os universos foram antagónicos. Não tendo existido uma equivalência entre os dados de ambos os universos (trabalhos independentes), não existem dados suficientes para justificar os

resultados obtidos. Mais estudos, de comparação entre adultos e crianças, seriam necessários para que conclusões efectivas fossem retiradas relativamente aos resultados observados.

Relativamente à análise ROC/TG-ROC (7.2.2) obtiveram-se os valores 1.30 m/s ($S_e = 0.813$, $E_s = 0.667$ e $AUC = 0.797$), 1.41 m/s ($S_e = 0.800$, $E_s = 0.739$ e $AUC = 0.791$) e 2.25 m/s ($S_e = 1.000$, $E_s = 0.962$ e $AUC = 0.981$) para discriminar fígado normal, fígado com grau de patologia F1, F2 e F4, respectivamente. Estes valores permitem afirmar que, considerando 1.30 m/s como o limite de fígado com fibrose grau F1 (acima ou igual a este valor o fígado tem fibrose F1), 81.3% dos indivíduos foram correctamente classificados como verdadeiros positivos e 66.7% dos indivíduos foram correctamente classificados como verdadeiros negativos. A AUC de 79.7% permite afirmar que o teste classificou correctamente os indivíduos em 79.7% dos casos, que se traduz num teste com um moderado poder de discriminação. Em relação ao limite de F2 (velocidade acima ou igual a 1.41 m/s corresponde a fígado F2), 80.0% dos indivíduos foram classificados correctamente como verdadeiros positivos e 73.9% dos indivíduos foram correctamente classificados como verdadeiros negativos. A AUC de 79.1%, ligeiramente inferior ao caso anterior, permite afirmar que o teste classificou 79.1% dos indivíduos correctamente. Por fim, e relativamente à diferenciação de fígado com patologia F4, considerando o valor obtido, 2.25 m/s, todos os indivíduos positivos foram correctamente classificados como verdadeiros positivos e 96.2% dos negativos foram correctamente classificados como verdadeiros negativos. Tendo em conta o valor da AUC, conclui-se que em 98.1% das situações as classificações foram correctamente efectuadas, o que mostra que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Comparando os valores obtidos com os valores obtidos nos estudos analisados (**Tabela 4.1**), verificou-se que o presente resultou em valores de velocidade mais elevados. Verificou-se ainda que os valores de S_e , E_s e AUC obtidos são comparáveis aos obtidos nos estudos. Em relação ao grau F4, os valores obtidos foram bastante bons, tendo-se obtido valores iguais ou superiores em quase todos os parâmetros, em relação aos obtidos nos 4 estudos referidos. Nos restantes graus (F1 e F2), obtiveram-se tanto valores mais elevados como inferiores aos obtidos anteriormente nos referidos estudos.

Apesar de as análises realizadas para cada amostra de dados (Universo I e Universo II) terem sido ligeiramente diferentes, variando consoante o tipo de amostra disponibilizada, compararam-se os resultados obtidos. Verificou-se que, no Universo II, os valores de corte para os graus de fibrose menos severos de fibrose (F1 e F2) foram inferiores (1.30 m/s e 1.41 m/s) ao valor de corte obtido para o grau de fibrose menos severo do Universo I (classificado apenas como fibrose), onde se obteve o valor de corte

1.72 m/s. Analisando os resultados, numa primeira hipótese, pode dar-se o caso de os casos classificados como fibrose no Universo I serem de grau F3 na escala utilizada no Universo II (*Metavir*). Nesta situação os resultados poderão ser concordantes, tendo em conta que, como não existem dados suficientes para a diferenciação em grau F3, se poder apenas referir que o valor de corte deste grau se deve encontrar entre os valores obtidos para os graus F2 e F4, pelo que variará entre 1.41 m/s e 2.25 m/s, o que é concordante uma vez que 1.72 m/s se encontra dentro destes valores. De notar, corroborando esta hipótese, que os valores obtidos para a diferenciação do grau mais severo de fibrose (cirrose no Universo I e F4 no Universo II) foram muito semelhantes (2.24 m/s e 2.25 m/s, respectivamente). No entanto, e para corroborar esta hipótese mais estudos seriam necessários. Numa primeira fase para ser encontrado o valor de corte de grau F3 em crianças e, posteriormente, uma reclassificação dos casos do Universo I (na mesma escala da utilizada no Universo II (*Metavir*)), para se aferir se, de facto, a hipótese tem validade.

Existe ainda a hipótese de os valores em crianças serem díspares dos valores obtidos em adultos. Este seria um possível cenário, que, para ser corroborado, necessitaria de estudos mais aprofundados, com universos classificados segundo a mesma escala, com os mesmos critérios, para que as conclusões fossem efectivas.

Foram, analogamente ao efectuado anteriormente, analisados os erros de classificação do teste no Universo II (uma vez que os valores de S_e , E_s e AUC não foram unitários). A percentagem de erros encontrados foi muito elevada (46.4%), no entanto é importante referir que existem dois tipos de erros, e que a importância dos mesmos é diferente. Os erros de tipo I são erros de sobrevalorização do estado do indivíduo, onde os indivíduos são classificados pelo teste com um grau de patologia superior ao que realmente têm. Os erros de tipo II são erros de subvalorização, acontecendo o contrário, os indivíduos são classificados pelo teste com um grau de patologia inferior ao que realmente têm. Tendo em conta as consequências inerentes a estes dois tipos de erros, conclui-se que o tipo de erro II é mais grave que o tipo I, uma vez que ao subvalorizar o estado do indivíduo, podem não ser tomadas medidas importantes no sentido de acompanhar e tratar devidamente o doente. Verificou-se que, apesar do volume elevado de erros, os erros são, na sua maioria (76.9%), do tipo I, pelo que as consequências não são tão graves caso se verificasse o contrário. Uma possível explicação para este volume de erros poderá estar ligada ao grau de diferenciação do estudo vs número de casos em análise. O número de indivíduos em estudo não é muito elevado (28) tendo em conta o grau de diferenciação que se pretende. Observando-se a distribuição dos indivíduos verificou-se que a maioria dos indivíduos são classificados como F0 e F1 (82.1%), existindo um número muito reduzido de indivíduos nos restantes estados (não existindo

sequer nenhum indivíduo classificado como F3) (17.9%). De referir ainda que estamos perante uma população de crianças. Nem sempre são indivíduos colaboradores, por vezes estão em polipneia, entre outros. Existem vários factores que poderão não só dificultar a aquisição como induzir artefactos nas medições efectuadas.

Analisando-se por fim o grupo de indivíduos incluídos no grupo “controlo” à luz dos resultados obtidos anteriormente, concluiu-se que o teste classificou 90% dos indivíduos como casos normais, tendo apenas considerado dois dos indivíduos (MMNC e RG) como indivíduos com fibrose de grau F1. Tendo em conta que neste grupo se espera que todos os indivíduos tenham fígado normal, uma vez que os indivíduos incluídos são indivíduos sem patologia hepática conhecida, a percentagem de classificações correctas foi bastante elevada, podendo dizer-se que o teste foi bastante preciso na classificação dos indivíduos da população normal.

De um modo geral os resultados das análises ROC permitiram bons valores, e permitiram concluir que os valores 1.30 m/s, 1.41 m/s e 2.25 m/s são os indicados pelo estudo como velocidades de corte óptimas para diferenciar os diferentes graus de fibrose F1, F2 e F4 em crianças, respectivamente. Quanto ao grau F3 apenas se poderá referir que será um valor entre 1.41 m/s e 2.25 m/s, não existindo dados que permitam uma análise mas precisa.

8.2 Outros Trabalhos Realizados

Durante os meses de estágio foram realizadas outras tarefas que também contribuíram para um desenvolvimento pessoal e profissional.

Particularmente, as formações *online* realizadas, nomeadamente *New@Siemens*, *Healthcare Essentials* e Formação Ambiental. Estas formações foram propostas pela própria empresa e apresentam objectivos específicos:

- *New@Siemens* tem como principal objectivo uma integração mundial consistente de todos os novos colaboradores, fornecendo aos participantes informações sobre as questões fundamentais da organização e metas empresariais;
- *Healthcare Essentials* permite uma visão global do Sector *Healthcare* da *Siemens*, seu portfolio e clientes, desde a própria organização e estratégia até áreas clínicas;
- Formação Ambiental pretende a sensibilização ambiental dos colaboradores, sendo abordados aspectos ambientais e o papel activo da *Siemens* e dos seus colaboradores face ao Ambiente.

No decorrer de todo o estágio foram realizadas apresentações periódicas para avaliar a evolução do trabalho realizado.

De referir ainda a oportunidade de participação em eventos como:

- XXXI Congresso Português de Cardiologia – onde estive presente no *stand* da *Siemens* com a equipa de US;
- Simpósio “Curso de introdução à decisão rápida em Ultra-sonografia torácica”, no Hospital da Luz – onde estive presente na sessão de *hands-on*, responsável pelos equipamentos P10;
- *GreenSter*, no Autódromo do Estoril – onde estive a representar o sector *Healthcare*, também com o equipamento P10;
- Voluntariado no Zoo – a acompanhar alunos de uma escola da Amadora, numa acção de voluntariado que a *Siemens* promoveu.

8.3 Limitações & Trabalho Futuro

Ambos os estudos efectuados apresentam limitações importantes que devem ser consideradas para uma correcta interpretação dos resultados.

Tendo em conta as condicionantes clínicas envolvidas, que incluem o tempo disponível dos médicos, doentes disponíveis e dispostos a participar, a existência ou não de biopsia, entre outras, o número de indivíduos nos estudos (28 em ambos) foi bastante razoável. No entanto o número de indivíduos incluídos no estudo deve ser o maior possível. Aumentar o número de casos em estudo será uma mais-valia para aumentar a fiabilidade dos estudos, permitindo resultados mais fidedignos.

Em relação ao estudo do Universo I deve ser referido o intervalo de tempo entre a biopsia e o exame ecográfico. Em alguns casos este intervalo de tempo foi extremamente longo (no pior caso chegou a 27 anos), o que o poderá ter induzido algum erro no trabalho. O ideal teria sido não considerar exames tão espaçados no tempo, o que limitaria em muito o número de casos em estudo. Estudos com intervalos de tempo muito inferiores são aconselhados.

Relativamente ao Universo II, e tendo em conta a diferenciação em maior número de graus (escala *Metavir*), é importante referir o reduzido número de casos existentes em alguns dos estados (e mesmo a inexistência). Na amostra em estudo os elementos classificados como F1 e os casos negativos (F0) foram em número muito superior (23/28) aos elementos dos restantes estados (F2 e F4) (5/28), não existindo sequer nenhum caso F3. Esta clara assimetria na distribuição dos dados em estudo pode ter limitado os resultados obtidos, sendo importante que estudos com maior volume de

indivíduos, distribuídos de uma forma mais uniforme pelos diferentes graus de patologia, sejam realizados.

8.4 Apreciação Final

Após a realização deste trabalho todos os conhecimentos na área de Ultra-sonografia foram aprofundados e apreendidos. Foram adquiridos ainda conhecimentos a nível estatístico, para uma correcta manipulação e discussão dos resultados obtidos.

De uma forma geral a realização deste trabalho proporcionou-me uma experiência totalmente nova. Permitiu-me acrescentar um degrau ao meu processo de crescimento profissional, possibilitando que a minha passagem de uma realidade puramente académica para uma realidade empresarial seja suavizada.

No plano profissional deu-me uma visão de toda a realidade de uma empresa.

De referir ainda que toda a experiência me permitiu desenvolver e aprofundar competências como maturidade, responsabilidade, autonomia e independência. No todo foi uma experiência de grande valor pessoal.

Bibliografia

- [1] "Saúde: Cancro do Fígado pode aumentar 70 por cento até 2015 - sociedade hepatologia," *VISÃO*, 13-Mai-2010.
- [2] fígado (anatomia). Infopédia - Porto Editora. [Online] [Citação: 2010-06-15] [http://www.infopedia.pt/\\$figado-\(anatomia\)](http://www.infopedia.pt/$figado-(anatomia)).
- [3] Elson Vidal Martins Júnior e Ricardo Leite Hayden, Hepatites Virais: atendimento à la carte. Casa da Hepatite - Universidade Metropolitana de Santos [Online] [Citação: 2010-06-21] http://www.casadahepatite.com.br/noticia_000.html.
- [4] A. Roder, "The Palpation Factor," *Medical Solutions*, pp. 26-29, Dez-2009.
- [5] Alessandra Quaggio Augusto e José Ricardo Pachaly, "Princípios Físicos da Ultra-Sonografia - Revisão Bibliográfica," *UNIPAR - Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia*, vol. 3, n. 1, pp. 61-65, 2000.
- [6] F. Serejo, R. Marinho, J. Velosa, A. Costa, e M. Carneiro de Moura, "Elastografia hepática transitória, um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite C crónica," *Jornal Português de Gastrenterologia*, vol. 14, n. 1, pp. 8-15, Jan. 2007.
- [7] M. Lupsor et al., "Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results," *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, vol. 18, n. 3, pp. 303-310, Set. 2009.
- [8] M. Friedrich-Rust et al., "Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography," *Radiology*, vol. 252, n. 2, pp. 595-604, Ago. 2009.
- [9] J. Boursier et al., "Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic

- technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 22, n. 9, pp. 1074-1084, Set. 2010.
- [10] C. Fierbinteanu-Braticevici, D. Andronescu, R. Usvat, D. Cretoiu, C. Baicus, e G. Marinoschi, "Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis," vol. 15, n. 44, pp. 5525-5532, Nov. 2009.
- [11] R. S. Goertz et al., "Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis," *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*, vol. 31, n. 2, pp. 151-155, Abr. 2010.
- [12] H. Takahashi et al., "Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study," *Liver International*, vol. 30, pp. 538-545, Abr. 2010.
- [13] Siemens S.A., Sector Healthcare. Apresentação da Empresa, Portugal, 2009.
- [14] C. C. Karaliotas, C. E. Broelsch, e N. A. Habib, *Liver and Biliary Tract Surgery: Embryological Anatomy to 3D-Imaging and Transplant Innovations*. Springer, 2006.
- [15] Alice Fugikawa, Fabieli Tiemi, Jose Carlos Nobre, Mariana Campeão, Regiane Justino, e Wellington Contiero, "Segmentação Hepática," Mar-2005.
- [16] Liver Anatomy and Function. LOMA LINDA UNIVERSITY - MEDICAL CENTER [Online] [Citação: 2010-09-10] <http://lomalindahealth.org/medical-center/our-services/transplantation/resources/liver-anatomy.page>.
- [17] Liver Disease. UNIVERSITY OF MARYLAND - Medical Center [Online] [Citação: 2010-09-10] <http://www.umm.edu/liver/liver.htm>.
- [18] R. Rocha, H. P. Cotrim, A. C. Siqueira, e S. Floriano, "Fibras solúveis no tratamento da doença hepática gordurosa não-alcoólica: estudo piloto," *Arquivos de Gastroenterologia*, vol. 44, n. 4, Dez. 2007.
- [19] A. K. Muddu, I. N. Guha, A. M. Elsharkawy, e D. A. Mann, "Resolving fibrosis in the diseased liver: Translating the scientific promise to the clinic," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 39, n. 4, pp. 695-714, 2007.
- [20] H. E. Sfeir, "Hemochromatosis," *eMedicine Gastroenterology*, Dez. 2009.
- [21] W. Dantas, "Hemocromatose Hereditária," *Revista de Gastroenterología del Perú*, vol. 21, n. 1, pp. 42-55, 2001.
- [22] C. A. Couto, "Doenças Hepáticas Metabólicas: Hemocromatose," *Prática Hospitalar*, n. 54, Dez. 2007.
- [23] R. Vizinho, C. Girones, e J. Namora, "Hemocromatose hereditária e álcool: sinergismo patogénico - um caso clínico," *Medicina Interna*, vol. 16, n. 3, pp. 156-160, Set. 2009.
- [24] *Dicionário de Língua Portuguesa*, 8.º ed. Lisboa: Texto Editora, LDA, 2002.
- [25] H. L. L. F. R. D. Luz, "Ferro, ferritina, transferrina e receptores solúveis de trnsferrina em doentes com esclerose múltipla," Faculdade de Farmácia - Universidade do Porto, 2009.
- [26] H. Z. W. Grotto, "Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro," *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2010.
- [27] European Association for the Stud, "EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis," *Journal of Hepatology*, vol. 53, n. 1, pp. 3-22, 2010.
- [28] D. H. G. Crawford et al., "Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately

- predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C282Y hemochromatosis," *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 49, n. 2, pp. 418-425, Fev. 2009.
- [29] H. J. D. J. Lopes, "Enzimas no laboratório clínico - Aplicações diagnósticas," Analisa, 1998.
- [30] M. C. T. Sawaya e M. R. S. Rolim, *Manual Prático de Medicina Legal no Laboratório - 1a edição (ano 2003) 4a tiragem (ano 2006)*. Jurua Editora.
- [31] A. Pianucci, *Saber Cuidar: Procedimentos Basicos Em Enfermagem*, 7.º ed. São Paulo: Senac, 2002.
- [32] W. J. Genovese, *Exames complementares na clinica odontológica*. Editora Peirópolis, 1996.
- [33] Carla Maria Pereira Silva, "Cadeira de Física Médica - Ecografias," Mai-2004.
- [34] P. R. Hoskins, K. Martin, e A. Thrush, *Diagnostic Ultrasound: Physics and Equipment*. Cambridge University Press, 2010.
- [35] J. A. Pope, *Medical physics: imaging*. Heinemann, 1999.
- [36] João Simões, "Os princípios Físicos, a Imagem e os Artefactos na Ecografia em Modo B," *veterinaria.com.pt*, vol. 1, n. 1, Nov-2008.
- [37] F. Vasconcelos, "Aplicação dos Princípios Físicos das Ultra-sons à Ecocardiografia," in *Ecocardiografia Transtorácica*, 1.º ed., LIDEL, 2009, pp. 2-20.
- [38] V. Gibbs, D. Cole, e A. Sassano, *Ultrasound Physics and Technology: How, Why and When*. Elsevier Health Sciences, 2009.
- [39] Clovis Isberto Biscegli, "Conceitos da Física do Ultra-Som," Embrapa, Nov-2003.
- [40] Ultrasound Clinical Applications. Siemens [Online] [Citação: 2010-06-18] <https://www.medical.siemens.com>.
- [41] I. Z. Cabrita, "Optimização do Ecocardiógrafo," in *Ecocardiografia Transtorácica*, 1.º ed., LIDEL, 2009, pp. 22-38.
- [42] J. Azevedo, "Princípios Físicos do Estudo Doppler, Doppler Tecidual e Deformação Miocárdica," in *Ecocardiografia Transtorácica*, 1.º ed., LIDEL, 2009, pp. 40-47.
- [43] ACUSON S2000 Cardiovascular Images. Siemens [Online] [Citação: 2010-06-18] <http://www.medical.siemens.com>.
- [44] Ana Catarina da Conceição Catarino Pranto, "Avaliação e Aplicação na Área de Ultra-sonografia," Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra - Departamento de Física, 2008.
- [45] K. Haruma et al., "Real-Time Assessment of Gastroduodenal Mobility by Ultrasonography," *Digestion (International Journal of Gastroenterology)*, vol. 77, n. 1, pp. 48-51, Jan. 2008.
- [46] M. A. Mauro, K. Murphy, K. Thomson, e C. L. Zollkofer, *Image-guided interventions*. Elsevier Health Sciences, 2008.
- [47] R. S. Lazebnik, "Virtual Strain Analytics: Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification," Siemens Medical Solutions, Out-2008.
- [48] S. H. Cho, J. Y. Lee, J. K. Han, e B. I. Choi, "Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Evaluation of Focal Solid Hepatic Lesions: Preliminary Findings," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 36, n. 2, pp. 202-208, Fev. 2010.
- [49] K. Nightingale, S. McAleavey, e G. Trahey, "Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, n. 12, pp. 1715-1723, Dez. 2003.

- [50] N. Lindstrand, "Tissue Strain Analytics - A Breakthrough for Ultrasound Liver Examinations," *Medical Solutions*, pp. 50-53, Dez-2008.
- [51] G. E. Trahey, M. L. Palmeri, R. C. Bentley, e K. R. Nightingale, "Acoustic radiation force impulse imaging of the mechanical properties of arteries: In vivo and ex vivo results," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 30, n. 9, pp. 1163-1171, Set. 2004.
- [52] J. J. Dahl, D. M. Dumont, J. D. Allen, E. M. Miller, e G. E. Trahey, "Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Noninvasive Characterization of Carotid Artery Atherosclerotic Plaques: A Feasibility Study," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 35, n. 5, pp. 707-716, Mai. 2009.
- [53] K. Nightingale, M. S. Soo, R. Nightingale, e G. Trahey, "Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 28, n. 2, pp. 227-235, Fev. 2002.
- [54] I. Natário, "Sebenta de Probabilidades e Estatística D," Faculdade de Ciências e Tecnologia, Ano Lectivo /2007-2006.
- [55] A. C. Braga, "Curvas ROC: aspectos funcionais e aplicações," Tese de Doutoramento, Universidade do Minho, 2000.
- [56] A. R. van Erkel e P. M. T. Pattynama, "Receiver operating characteristic (ROC) analysis: Basic principles and applications in radiology," *European Journal of Radiology*, vol. 27, n. 2, pp. 88-94, Mai. 1998.
- [57] H. F. Escobar-Morreale, M. Asunción, R. M. Calvo, J. Sancho, e J. L. S. Millán, "Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies," *European Journal of Endocrinology*, vol. 145, pp. 619-624, 2001.
- [58] S. Pintea e R. Moldovan, "The Receiver-Operating Characteristic (ROC) Analysis: Fundamentals and Applications in Clinical Psychology," *Journal of Cognitive and Behavior Psychotherapies*, vol. 9, n. 1, pp. 49-66, Mar. 2009.
- [59] M. H. Zweig e G. Campbell, "Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine," *Clinical Chemistry*, vol. 39, n. 4, pp. 561-577, Abr. 1993.
- [60] E. Z. Martinez, F. Louzada-Neto, e B. D. B. Pereira, "A Curva ROC para Testes Diagnósticos," *Cadernos Saúde Coletiva*, vol. 11, pp. 7-31, 2003.
- [61] M. Greiner, D. Sohr, e P. Göbel, "A modified ROC analysis for the selection of cut-off values and the definition of intermediate results of serodiagnostic tests," *Journal of Immunological Methods*, vol. 185, n. 1, pp. 123-132, Set. 1995.
- [62] H. Xu, J. Lohr, e M. Greiner, "The selection of ELISA cut-off points for testing antibody to Newcastle disease by two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC) analysis," *Journal of Immunological Methods*, vol. 208, n. 1, pp. 61-64, Out. 1997.
- [63] J. G. Lijmer, M. G. M. Hunink, J. J. A. M. van den Dungen, J. Loonstra, e A. J. Smit, "ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 22, n. 4, pp. 391-398, 1996.
- [64] M. Greiner, "Two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC): a Microsoft-EXCEL template for the selection of cut-off values in diagnostic tests," *Journal of Immunological Methods*, vol. 185, n. 1, pp. 145-146, Set. 1995.

Anexo A – Gráficos e Análise

ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 2

Casos Fibrose

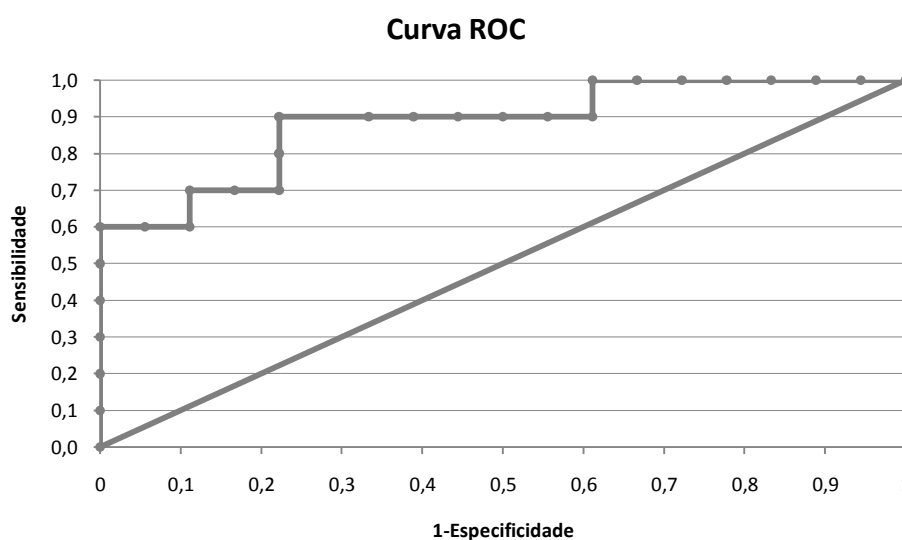


Figura A.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 2).

Tabela A.1 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Vel Média				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,883	,069	,001	,748	1,019

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

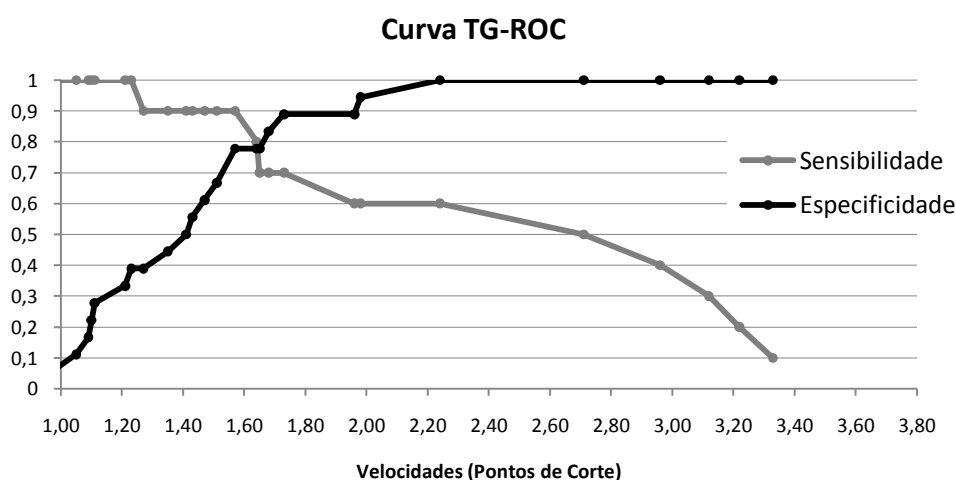


Figura A.2 – Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 2).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.883 (88.3%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente na secção 7.1.2.1, que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura A.2**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_s na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.64 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.800 de S_e e E_s . No entanto, e, como o valor da E_s se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 1.57 m/s, valor que mantém uma E_s de 0.778 (aproximadamente 0.800) e permite aumentar a S_e para 0.900.

Casos Cirrose

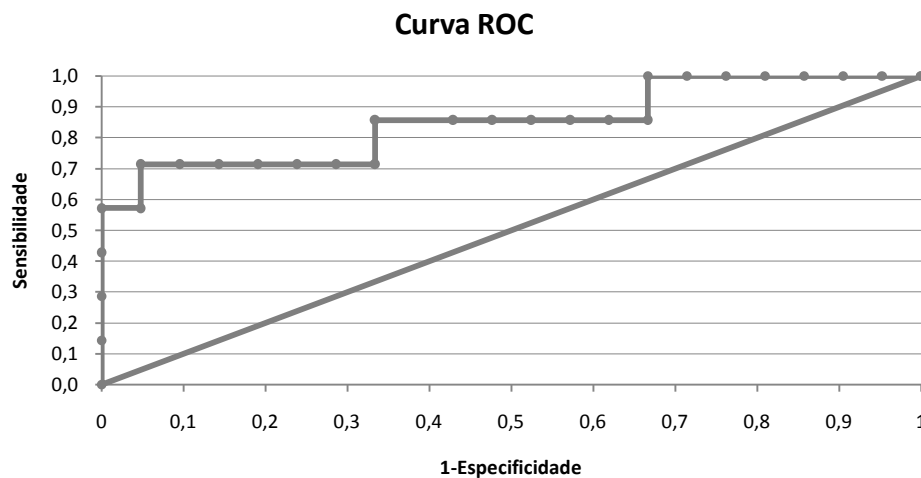


Figura A.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 2).

Tabela A.2 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,850	,097	,006	,661	1,040

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

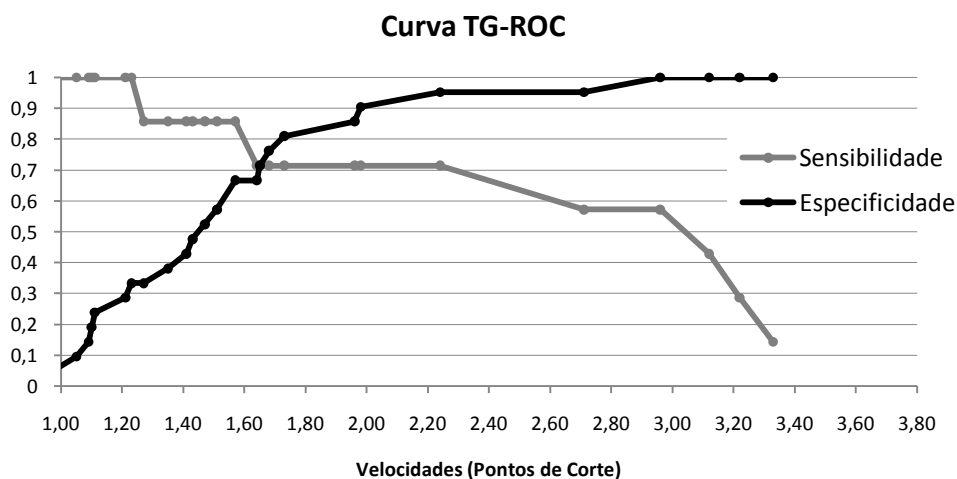


Figura A.4 – Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 2).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.850 (85.0%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente (7.1.2.1), que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura A.4**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de S_E na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.65 m/s como ponto de corte crítico, com 0.714 de S_E e E_s . No entanto, e, como o valor da S_E se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 2.24 m/s, valor que mantém uma S_E de 0.714 e permite aumentar a E_s para 0.952.

Anexo B – Gráficos e Análise

ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 3

Casos Fibrose

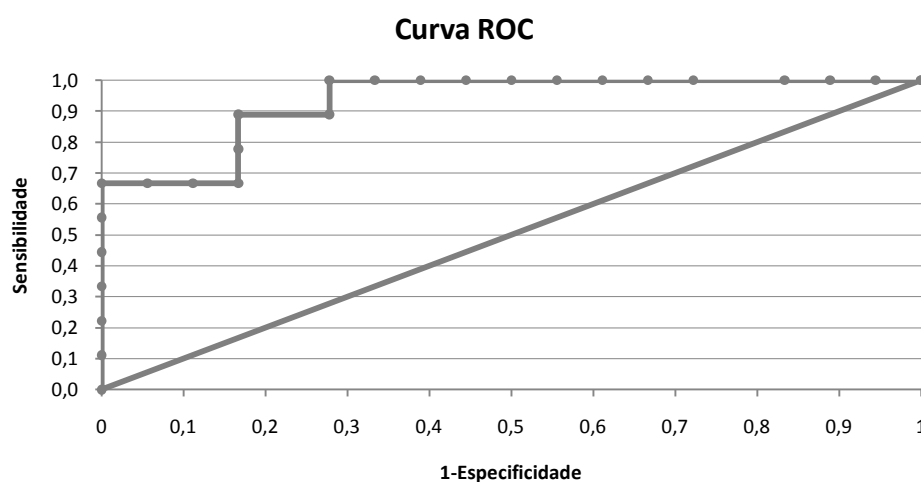


Figura B.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 3).

Tabela B.1 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Vel Média				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,932	,047	,000	,840	1,024

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

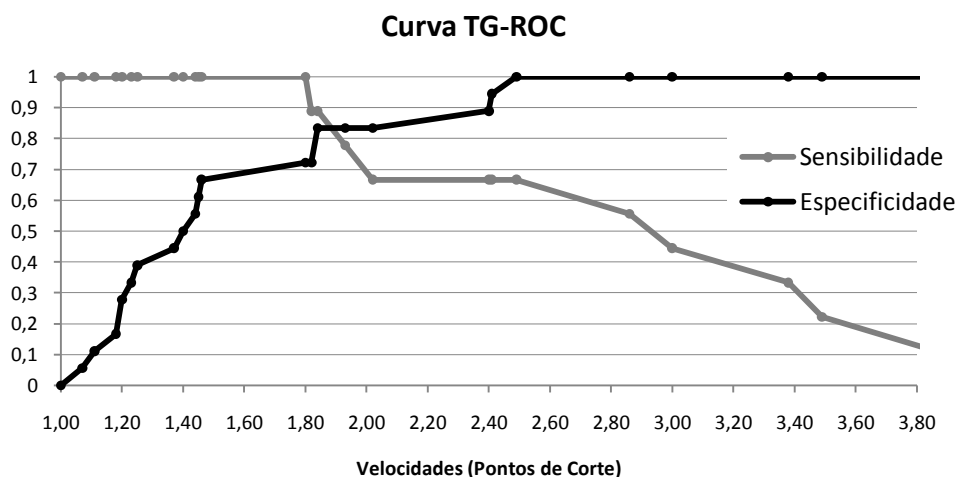


Figura B.2 – Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 3).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.932 (93.2%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente na secção 7.1.2.1, que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura B.2**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_s na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.93 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.800 de S_e e E_s . No entanto, e, como o valor da E_s se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 1.84 m/s, valor que mantém uma E_s de 0.833 (aproximadamente 0.800) e permite aumentar a S_e para 0.889.

Casos Cirrose

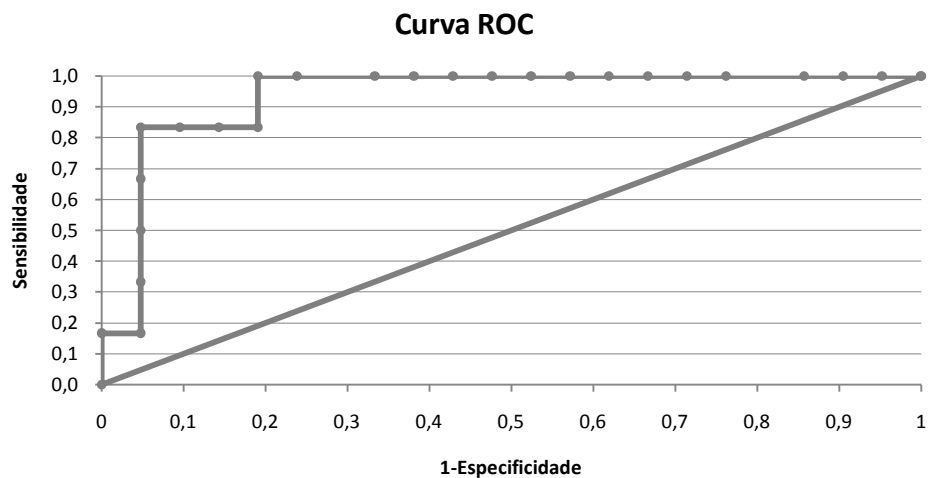


Figura B.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 3).

Tabela B.2 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,937	,048	,001	,842	1,031

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

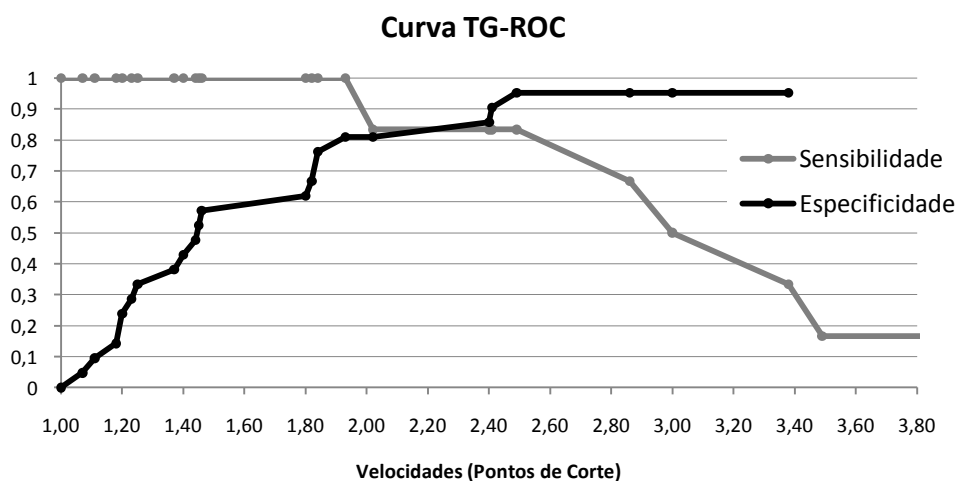


Figura B.4 – Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 3).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.937 (93.7%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente (7.1.2.1), que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura B.4**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de S_E na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 2.40 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.833 de S_E e E_S . No entanto, e, como o valor da S_E se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 2.49 m/s, valor que mantém uma S_E de 0.833 e permite aumentar a E_S para 0.952.

Anexo C – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro I, Caso 4

Casos Fibrose

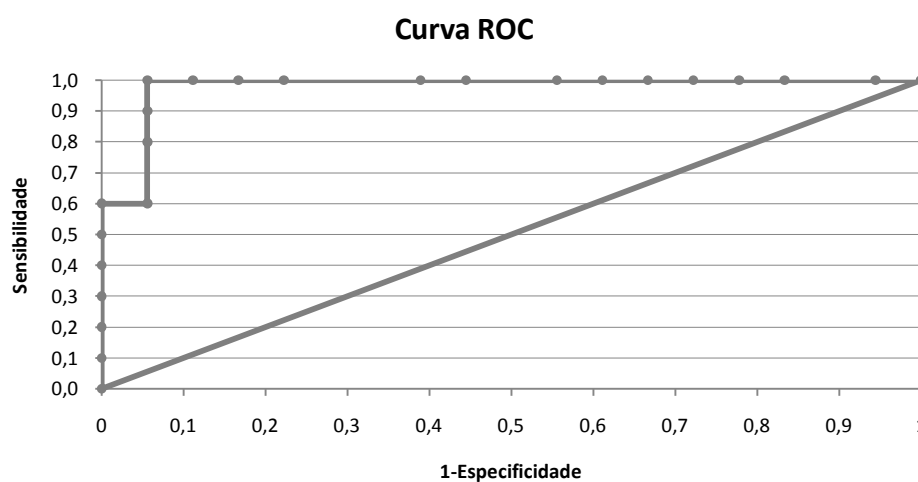


Figura C.1 – Curva ROC para casos de fibrose (Caso 4).

Tabela C.1 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Vel Média				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,978	,025	,000	,929	1,026

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

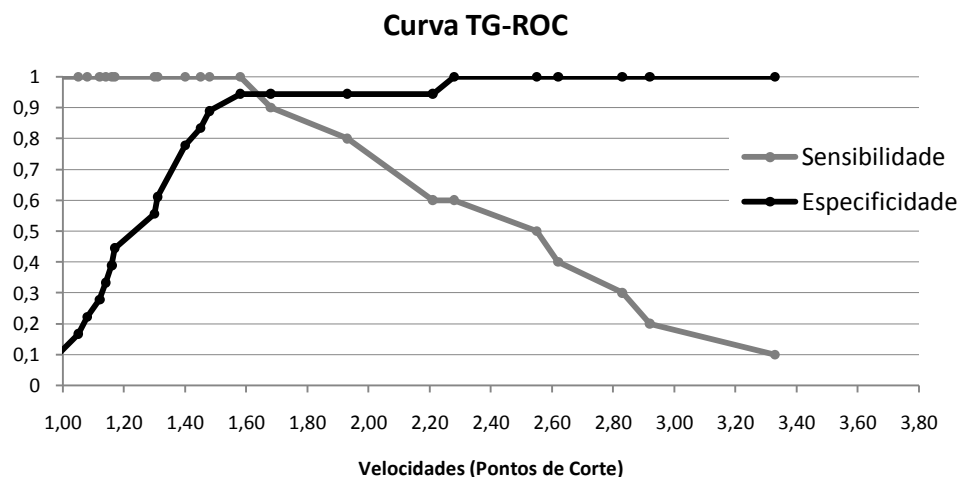


Figura C.2 – Curva TG-ROC para casos de fibrose (Caso 4).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.978 (97.8%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente na secção 7.1.2.1, que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura C.2**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_s na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.68 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.944 de S_e e E_s . No entanto, e, como o valor da E_s se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 1.58 m/s, valor que mantém uma E_s de 0.944 e permite aumentar a S_e para 1.000.

Casos Cirrose

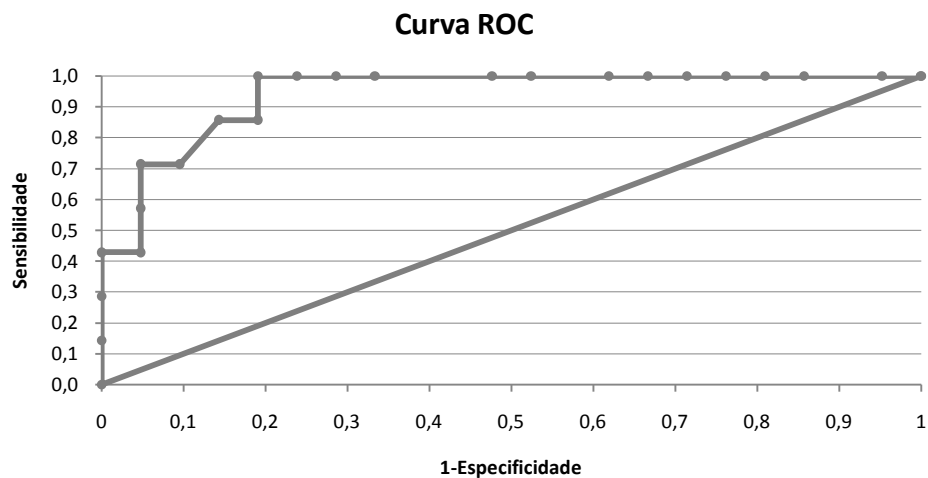


Figura C.3 – Curva ROC para casos de cirrose (Caso 4).

Tabela C.2 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,942	,042	,001	,860	1,025

The test result variable(s): Vel Média has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

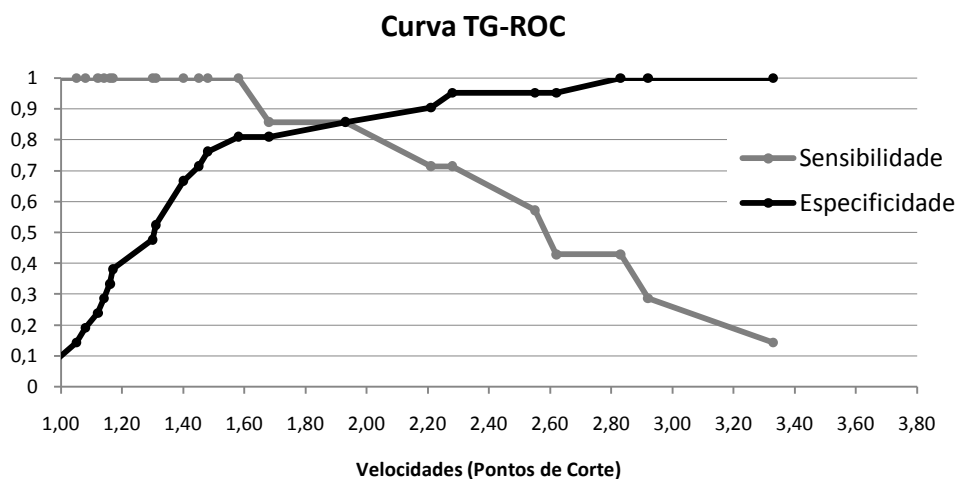


Figura C.4 – Curva TG-ROC para casos de cirrose (Caso 4).

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.942 (94.2%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente (7.1.2.1), que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analizando-se a curvas TG-ROC, **Figura C.4**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso geral, em que não existe um nível constante na zona de cruzamento de ambas as curvas, pelo que o ponto de cruzamento de ambas é o melhor ponto de corte para o teste. Assim obtém-se o valor de 1.93 m/s com 0.857 de S_e e E_s .

Anexo D – Gráficos e Análise ROC/TG-ROC – Parceiro II

Casos F1

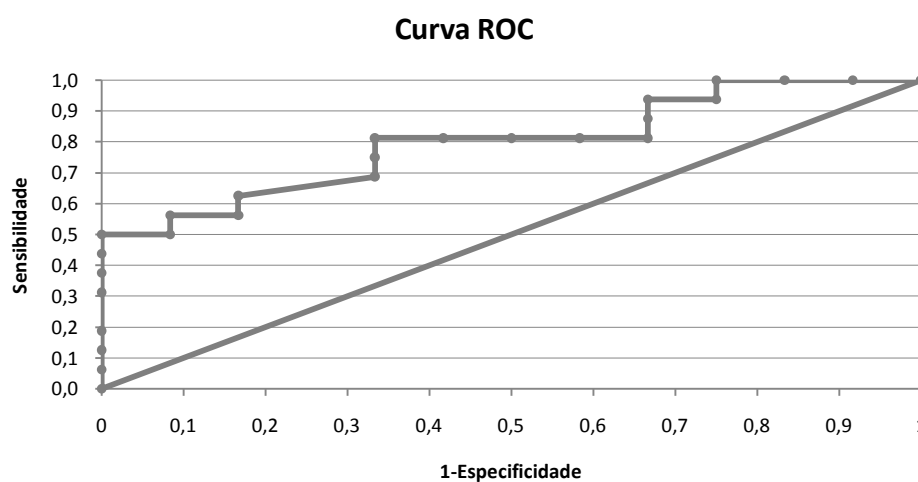


Figura D.1 – Curva ROC para casos F1.

Tabela D.1 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Vel Média				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,797	,083	,008	,633	,960

The test result variable(s): Vel Média has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

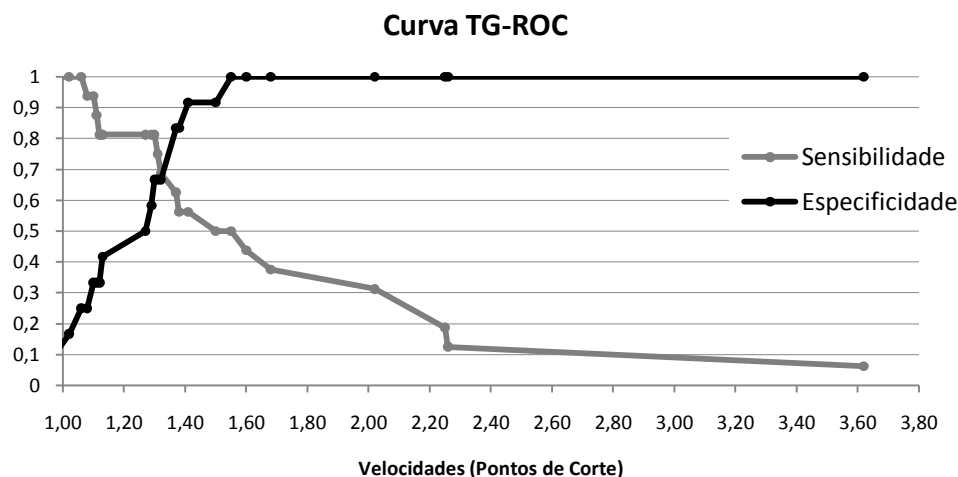


Figura D.2 – Curva TG-ROC para casos F1.

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.797 (79.7%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente na secção 7.1.2.1, que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura D.2**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_s na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor 1.32 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.667 de S_e e E_s . No entanto, e, como o valor da E_s se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 1.30 m/s, valor que mantém uma E_s de 0.667 e permite aumentar a S_e para 0.813.

Casos F2

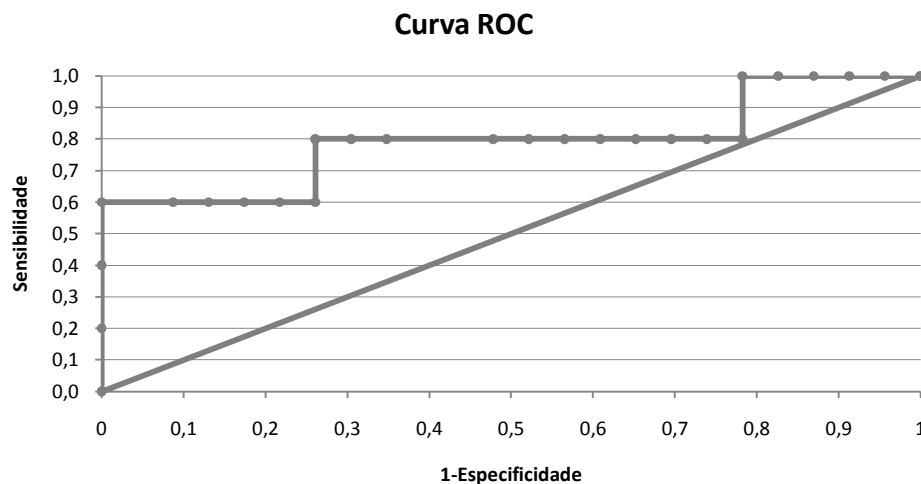


Figura D.3 – Curva ROC para casos F2.

Tabela D.2 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Vel Média

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,791	,141	,044	,515	1,067

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

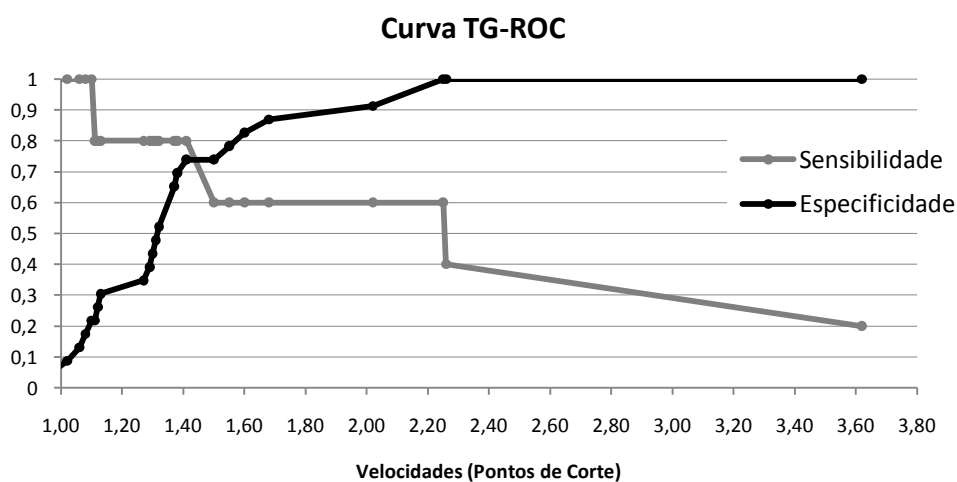


Figura D.4 – Curva TG-ROC para casos F2.

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.791 (79.1%) e um *p-value* menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente (7.1.2.1), que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, **Figura D.4**, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso particular em que existe um nível constante na curva de E_s na zona de cruzamento de ambas as curvas. O ponto de cruzamento de ambas permitiria retirar o valor de aproximadamente 1.43 m/s como ponto de corte crítico, com aproximadamente 0.739 de S_e e E_s . No entanto, e, como o valor da E_s se mantém constante, pode escolher-se para ponto crítico de velocidade 1.41 m/s, valor que mantém uma E_s de 0.739 e permite aumentar a S_e para 0.800.

Casos F4

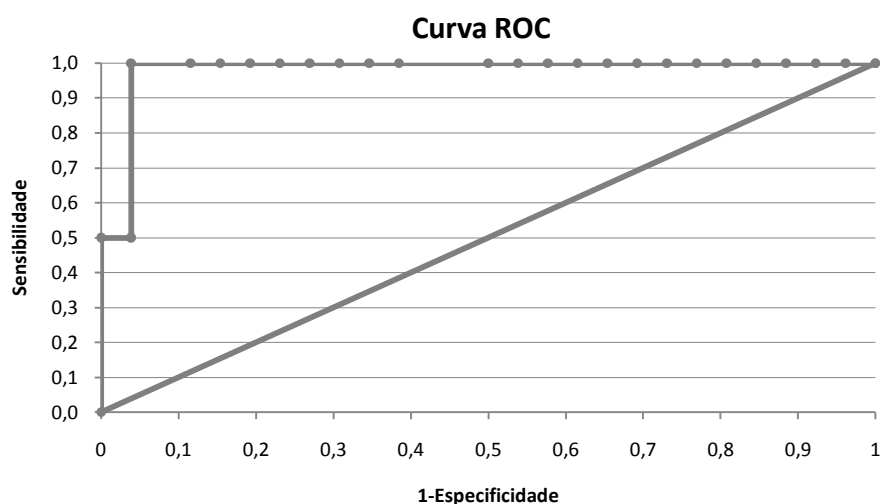


Figura D.5 – Curva ROC para casos F4.

Tabela D.3 – Parâmetros da Curva ROC.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Vel Média				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,981	,027	,026	,928	1,033

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

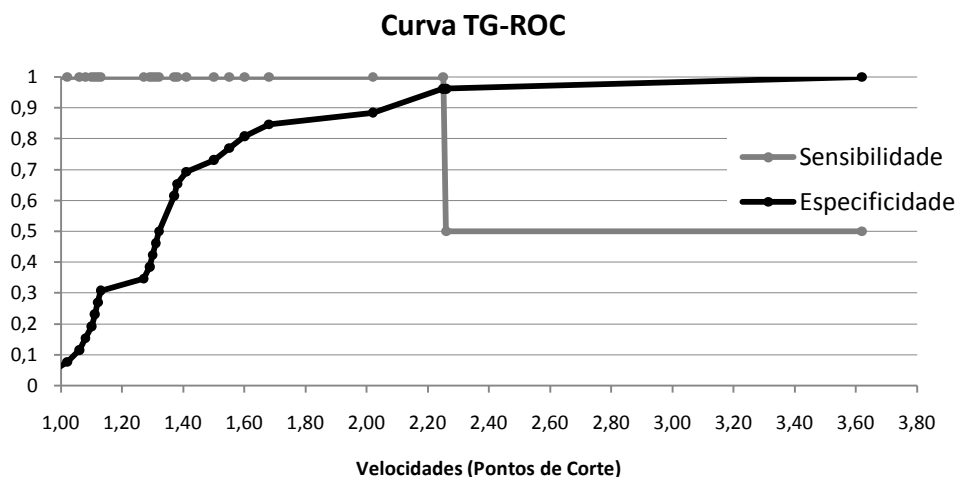


Figura D.6 – Curva TG-ROC para casos F4.

Obteve-se uma área sob a curva ROC de 0.981 (98.1%) e um p -value menor que 0.05, o que indica, pelas mesmas razões explicadas anteriormente (7.1.2.1), que o teste tem um elevado poder de discriminação.

Analisando-se a curvas TG-ROC, Figura D.6, retirou-se o ponto de corte que produz melhores resultados no teste. Analisando a curva obtida verificou-se que estamos a analisar o caso geral, em que não existe um nível constante na zona de cruzamento de ambas as curvas, pelo que o ponto de cruzamento de ambas é o melhor ponto de corte para o teste. Assim obtém-se o valor de 2.25 m/s com 1.000 de S_e e 0.962 de E_s .