

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Física



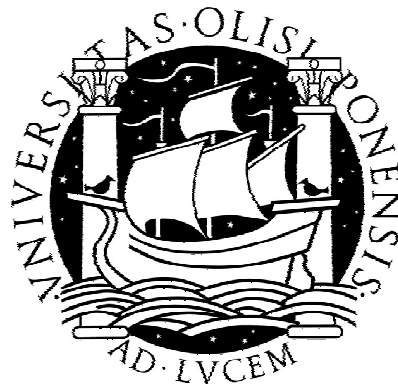
Avaliação Tecnológica em Ultra-sonografia

Diana Cristina António Rosa

Dissertação
Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Perfil em Radiações em Diagnóstico e Terapia

2012

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Física



Avaliação Tecnológica em Ultra-sonografia

Diana Cristina António Rosa

Dissertação orientada, por parte da FCUL, pelo Professor Doutor
Alexandre Andrade e co-orientada, por parte da Siemens S.A., pelo
Engenheiro Filipe Janela.

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Perfil em Radiações em Diagnóstico e Terapia

2012

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.

Dedico esta dissertação aos meus pais e irmão.

Agradecimentos especiais

Esta secção foi especialmente criada para dar o merecido destaque às Doutoradas e aos departamentos hospitalares que possibilitaram a realização deste projecto.

Gostaria de mostrar a minha gratidão para com a Doutora Ângela Moreira e para com a Doutora Luciana Barbosa, do Departamento de Radiologia da Maternidade Bissaya Barreto, cujo empenho, dedicação, disponibilidade constante e carinho demonstrado tornaram possível, não só a atempada realização deste projecto, como possibilitaram que o mesmo fosse realizado de forma interactiva, com constante troca de ideias, e o transformaram numa experiência extremamente agradável e enriquecedora.

Gostaria de agradecer à Doutora Maria José Noruegas, do Departamento de Radiologia do Pediátrico de Coimbra, pelo incansável empenho neste projecto, pela constante preocupação e atenção, e pela simpatia sempre demonstrada.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer à Doutora Maria Amélia, Directora do Departamento de Radiologia, não só por ter possibilitado a realização deste projecto, como pela simpatia e saberes transmitidos das poucas vezes que tive o prazer de me encontrar e trabalhar com ela.

Agradecimentos

Gostaria de mostrar a minha gratidão para com toda a equipa do sector Healthcare da Siemens S.A.. Primeiramente, gostaria de agradecer ao Engenheiro Filipe Janela, não só pela oportunidade que me proporcionou em realizar o meu projecto de mestrado na Siemens S.A., mas também pela disponibilidade e acompanhamento demonstrado. Gostaria de demonstrar um especial agradecimento à Doutora Celina Lourenço por todo o apoio, amizade, empenho, paciência e incansável acompanhamento. Gostaria ainda de agradecer ao João Amaro, pela simpatia e acolhimento. Por fim, quero agradecer aos alunos de doutoramento, não só pela integração e simpatia como por todas as críticas construtivas que possibilitaram a optimização da presente dissertação, obrigada Zé Ferrão, Liliana Caldeira, Inês Sousa e Filipe Soares. De um modo geral quero mostrar a minha gratidão para com toda a equipa Siemens, com a qual aprendi o que é estar integrado numa instituição na qual todos os colaboradores trabalham de forma interligada, num ambiente saudável de companheirismo e inter-ajuda, e da qual só guardo boas recordações.

Gostaria de agradecer ao Professor Alexandre Andrade, coordenador desta dissertação, que, embora distante, sempre se mostrou totalmente disponível e pronto a ajudar em todas as questões que foram surgindo. O rigor por ele exigido, as suas críticas e sugestões construtivas, e os conhecimentos transmitidos foram essenciais, não só para o correcto desenvolvimento deste projecto como na transmissão da confiança essencial à realização de qualquer projecto. O meu obrigada muito sincero.

Gostaria de mostrar a minha sincera gratidão para com a Professora Maria Antónia Amaral Turkman, professora catedrática do departamento de Estatística e Investigação Operacional da FCUL, que, não estando envolvida na realização deste projecto se mostrou completamente disponível para me receber quando lhe pedi ajuda. Os seus conhecimentos transmitidos e todas as dúvidas com ela tiradas foram de extrema importância para que todo o processo de análise estatística, levado a cabo neste projecto, tenha sido correctamente realizado. Muito obrigada!

Quero ainda agradecer ao Professor Hugo Ferreira, que foi entusiasticamente acompanhando a realização deste projecto e que se mostrou sempre disponível para ajudar.

Como não poderia deixar de ser, tenho que agradecer aos meus pais e ao meu irmão, pela incansável paciência e amor sempre presente, mesmo nos meus dias de maior

rabugice. O apoio incondicional por eles demonstrado faz com que todas as adversidades se tornem numa mera brisa, que refresca e me faz evoluir saudavelmente no percurso que é a vida.

A realização desta dissertação só foi possível tendo por base uma sólida formação académica, e isso, no meu caso só foi alcançado devido a todo um grupo de colegas e amigos que durante estes últimos anos me acompanhou. Neste sentido, este manuscrito representa o culminar de 5 anos de muito trabalho, mas essencialmente de muita amizade, companheirismo e inter-ajuda. Por esta razão não poderei deixar de agradecer: à Marta Dias, pela sua amizade e preocupação sincera e essencialmente pela sua loucura que sempre me fez e continuará a fazer sorrir; à Maria José Rodrigues, pela sua amizade e pela sua meiguice que sempre me fez sentir tão querida; ao Nuno Silva, pelo companheirismo, carinho e alegria/doidice sempre presente; à Filipa Costa, pela amizade, pelas conversas e preocupações partilhadas, e pela presença sempre constante; ao Rafael Henriques, pelo carinho e amizade sempre tão genuínos, pela paciência incansável e pela disponibilidade sempre tão sincera; à Débora Salvado, à Joana Loureiro, à Catarina Rua, à Ana Caldeira, ao Luís Lacerda e ao André Ribeiro por toda ajuda, disponibilidade e essencialmente por toda a amizade e experiências vividas.

Apesar da sólida base de amigos, não posso deixar de referir todos os Professores, do Instituto de Biomédica e Biofísica, que nos acompanharam neste percurso, a sua dedicação e genuína preocupação, tornaram todo este percurso numa agradável experiência de aprendizagem mas também de convívio entre alunos e professores. Gostaria de destacar o Professor Eduardo Ducla Soares, pela sua alegria e dedicação constante.

Quero agradecer ao João, pela paciência, pela presença e apoio incondicional mas especialmente por me fazer feliz; à formiga, pela amizade sempre presente; ao pê, que tem sido um pilar ao longo destes anos; à Patrícia, pelas parvoíces partilhadas; ao Rodrigo, por ser aquela coisa fofa; e a toda a minha família, cujo apoio e amor estão sempre presentes.

Não posso deixar de agradecer às minhas companheiras de estágio, Cátia Alves, Inês Silva e Carina Neves, sem a vossa companhia e amizade não teria sido a mesma coisa, muito obrigada.

Por fim, quero deixar o meu muito obrigada à Bibiana Costa e ao João Mendes por toda a amizade, cuidado, dedicação e carinho demonstrado durante este último ano, sem a

vossa presença tenho a certeza que a minha estadia pelo Porto não teria sido tão agradável. Obrigada!

Resumo

Introdução & Objectivos: A elastografia é uma vertente ultra-sonográfica que tem sofrido significativos avanços, obrigando à realização de estudos que avaliem as novas tecnologias comparativamente às já existentes no mercado. Este projecto teve como objectivo a análise de duas tecnologias elastográficas: a *Strain Ratio* (SR), na detecção de patologias da mama (estudo I), e a *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), na caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis (estudo II).

Materiais & Métodos: No estudo I, um total de 122 lesões foram avaliadas por Modo-B, elastografia, SR e histologia. As imagens obtidas por Modo-B e elastografia foram classificadas, respectivamente, de acordo com as escalas de BI-RADS e Score elastográfico. Para o SR foi seleccionado um ponto de corte e avaliada a influência do tipo de tecido. Para cada tecnologia foram calculados parâmetros de performance, com base no resultado histológico. No estudo II, um total de 93 crianças foram analisadas por ARFI tendo, para cada uma delas, sido obtido um conjunto de velocidades de propagação. Neste estudo foi avaliada a influência da idade, género, lobo hepático, posição da sonda e profundidade.

Resultados: No estudo I, verificou-se a existência de variações significativas entre patologias benignas e malignas, não tendo sido encontradas variações significativas de acordo com o tipo de tecido. No estudo II, não foram encontradas variações significativas entre géneros ou idade, verificando-se contudo variações significativas de acordo com a posição da sonda apenas no grupo etário dos 6 aos 12, e correlações negativas significativas de acordo com a profundidade na análise do lobo esquerdo.

Conclusões: O SR como meio complementar de diagnóstico aparenta trazer melhorias apenas nas categorias de BI-RADS 3 e 4. A obtenção de velocidades reprodutíveis entre crianças pode ser conseguida pela avaliação do lobo direito, sendo esperados valores de velocidade superiores sempre o factor respiração não for controlável.

Palavras-Chave (Tema): Cancro da mama; patologias mamárias; rigidez hepática em crianças.

Palavras-Chave (Tecnologias): Elastografia; semi-quantificação por SR; quantificação por ARFI.

Abstract

Introduction & objectives: Elastography is an ultra-sound technique that has been benefitted from several developments, leading to the necessity of performing studies that compare these new technologies with other available techniques. Therefore, this project consists in the analysis of two elastography techniques: Strain Ratio (SR), in detection of breast pathologies (study I), and Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), in the characterization of liver stiffness in healthy children (study II).

Materials and Methods: In study I, a total of 122 breast lesions, were examined by B-mode, elastography, SR and histology. B-mode scans and elastograms were classified, respectively, using BI-RADS and elastographic Score criteria. For SR a cut-off point was determined and the influence of tissue type was analysed. For each technique several performance parameters were calculated on the basis of histological analysis. For the study II, a total of 93 healthy children were examined by ARFI, where a set of shear waves velocity was acquired. In this study the parameters of age, gender, hepatic lobe, probe's location and depth were analysed.

Results: For study I, significant differences were found between benign and malignant lesions, no significant differences were found according to tissue type. For study II, no significant differences were found according to gender or age, however significant differences according to probe location were found only on the group age of 6 to 12, and significant negative correlation according to depth was found only on left lobe analysis.

Conclusions: SR quantification is promising as complementary technology to B-mode categories of BI-RADS 3 and 4 only. For a reproducible measurement between children, the right lobe analysis approach should be preferred, being expected higher velocity values when subject breathing is not a controllable factor.

Keywords (Theme): Breast cancer detection; breast pathologies; children hepatic stiffness.

Keywords (Technology): Elastography; SR semi-quantification; ARFI quantification.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Enquadramento	1
1.2	Apresentação do projecto	2
1.3	Contributos do trabalho	3
1.4	Organização da dissertação	4
1.5	Apresentação da empresa.....	5
2	Introdução Teórica – Ultra-sonografia	7
2.1	Princípios físicos.....	7
2.2	Elastografia	8
2.2.1	Princípios físicos.....	9
2.2.2	Quantificação por <i>Strain Ratio</i> (SR)	11
2.2.3	Quantificação por <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i> (ARFI)	12
3	Estudo I: Detecção de Patologias da Mama com <i>Strain Ratio</i>	15
3.1	Enquadramento e <i>state of the art</i>	15
3.2	Mama	18
3.2.1	Anatomia & Fisiologia	18
3.2.2	Patologias benignas e malignas.....	19
3.3	Metodologias de Avaliação de Patologias da Mama.....	21
3.3.1	Ultra-sonografia – BI-RADS	21
3.3.2	Elastografia	22
3.3.3	Elastografia com <i>Strain Ratio</i> – aspectos a ter em consideração na sua utilização.....	23
4	Estudo II: Caracterização da Rigidez Hepática em Crianças Saudáveis	25
4.1	Enquadramento e <i>state of the art</i>	25
4.2	Fígado	28
4.2.1	Anatomia & Fisiologia	28
4.2.2	Patologias hepáticas.....	28

4.3	Avaliação da rigidez hepática por ARFI.....	29
5	Metodologia, Resultados & Discussão – Estudo I	31
5.1	Metodologia.....	31
5.1.1	Metodologia de aquisição dos dados	31
5.1.2	Metodologia de tratamento dos dados	34
5.1.3	Metodologia de estudo dos dados	35
5.1.4	Metodologia de análise estatística dos dados	39
5.2	Resultados.....	42
5.2.1	Parâmetros de implementação de SR.....	42
5.2.2	Avaliação da implementação de SR.....	48
5.3	Discussão	52
5.3.1	Parâmetros de implementação de SR.....	52
5.3.2	Avaliação da implementação da tecnologia de SR.....	55
6	Metodologia, Resultados & Discussão – Estudo II	61
6.1	Metodologia.....	61
6.1.1	Metodologia de aquisição de dados	61
6.1.2	Metodologia de tratamento de dados.....	64
6.1.3	Metodologia de estudo dos dados.....	65
6.1.4	Metodologia de análise estatística.....	67
6.2	Resultados.....	68
6.2.1	Avaliação da influência da idade.....	68
6.2.2	Avaliação da influência do género.....	69
6.2.3	Avaliação da influência do lobo hepático analisado	71
6.2.4	Avaliação da influência da localização da sonda.	72
6.2.5	Avaliação da influência da profundidade.....	73
6.3	Discussão	76
6.3.1	Avaliação da influência da idade.....	76
6.3.2	Avaliação da influência do género.....	77
6.3.3	Avaliação do lobo hepático analisado	78

6.3.4	Avaliação da influência da localização da sonda	78
6.3.5	Avaliação da influência da profundidade	79
7	Conclusões.....	81
7.1	Estudo I.....	81
7.1.1	Conclusões.....	81
7.1.2	Limitações & trabalho futuro.....	82
7.2	Estudo II	84
7.2.1	Conclusões.....	84
7.2.2	Limitações & trabalho futuro.....	85
	Bibliografia.....	87
	Anexo 1 - Classificação BI-RADS.....	97
	Anexo 2 - Ficha de Aquisição de Dados – Estudo I	99
	Anexo 3 - Outros Resultados da Análise Estatística – Estudo I	100
	Anexo 4 - Ficha de Aquisição de Dados – Estudo II	104
	Anexo 5 - Ficha de Aquisição de Dados Reestruturada – Estudo II.....	105
	Anexo 6 - Outros Resultados da Análise Estatística – Estudo II	106

Índice de Figuras

<i>Figura 2.1 Processo de obtenção dos valores de deformação longitudinal.</i>	11
<i>Figura 2.2 Ilustração da tecnologia de ARFI.</i>	14
<i>Figura 3.1 Metodologia de atribuição de Score elastográfico.</i>	23
<i>Figura 5.1 Metodologia de análise combinada de US em Modo-B e SR.</i>	38
<i>Figura 5.2 Metodologia de análise combinada de US em Modo-B e SR adaptada.</i>	39
<i>Figura 5.3 Processo de selecção do teste estatístico a implementar (92).</i>	40
<i>Figura 5.4 Processo de classificação do diagnóstico obtido.</i>	40
<i>Figura 5.5 Curva ROC obtida para a selecção do ponto de corte de SR.</i>	42
<i>Figura 5.6 Curva ROC obtida para a análise de performance de diagnóstico das três tecnologias.</i>	48

Índice de Tabelas

<i>Tabela 5.1 Resultados da performance de diagnóstico da tecnologia de SR.</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 5.2 Lista de patologias incorrectamente classificadas pela tecnologia de SR. ...</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 5.3 Parâmetros obtidos de acordo com patologia e tipo de tecido.</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 5.4 Valores médios de SR das patologias existentes no grupo de outros benignos e outros malignos.</i>	<i>47</i>
<i>Tabela 5.5 Resultados da performance de diagnóstico da tecnologia de SR tendo em conta a profundidade das lesões.</i>	<i>47</i>
<i>Tabela 5.6 Resultados da performance de diagnóstico das três tecnologias.</i>	<i>48</i>
<i>Tabela 5.7 Resultados da performance das tecnologias de US em Modo-B e SR de acordo com cada grupo de dimensões.</i>	<i>49</i>
<i>Tabela 5.8 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 2.</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 5.9 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 3.</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 5.10 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 4.</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 5.11 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 5.</i>	<i>51</i>
<i>Tabela 5.12 Resultados da performance de diagnóstico das análises I e II na categoria de BI-RADS 3.</i>	<i>51</i>
<i>Tabela 5.13 Resultados da performance de diagnóstico das análises I e II na categoria de BI-RADS 4.</i>	<i>51</i>
<i>Tabela 6.1 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade.</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 6.2 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 6.3 Resultados da análise de correlação na avaliação da influência da idade.</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 6.4 Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género.</i>	<i>70</i>
<i>Tabela 6.5 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do género.</i>	<i>71</i>
<i>Tabela 6.6 Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático.</i>	<i>71</i>

<i>Tabela 6.7 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do lobo hepático.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabela 6.8 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da localização da sonda... 72</i>	
<i>Tabela 6.9 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da localização da sonda.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabela 6.10 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da profundidade.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 6.11 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da profundidade.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 6.12 Resultados da análise de correlação na avaliação da influência da profundidade.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabela A3.1 Tabela obtida pelo SPSS, na qual estão registados os valores de ponto de corte para cada ponto da curva ROC.</i>	<i>100</i>
<i>Tabela A3.2 Resultados da análise de normalidade no estudo I.</i>	<i>101</i>
<i>Tabela A6.1 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da idade.</i>	<i>108</i>
<i>Tabela A6.2 Resultados da análise de normalidade na avaliação de correlação da influência da idade.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabela A6.3 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência do género.</i>	<i>110</i>
<i>Tabela A6.4 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência do lobo hepático analisado.</i>	<i>111</i>
<i>Tabela A6.5 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da localização da sonda.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabela A6.6 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da profundidade.....</i>	<i>114</i>

Acrónimos

A – área

Ac. – Acurácia

ARFI – *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*

AUROC – *Area Under Receiver Operating Characteristic*

BI-RADS – *Breast Imaging – Reporting Data System*

C_f – comprimento final

CHC – Centro Hospitalar de Coimbra

C_i – comprimento inicial

c_s – velocidade das ondas de cisalhamento

d - densidade

Δt – variação dos tempos de chegada dos ecos

ϵ – deformação (*strain*)

E – Módulo de Young

$\epsilon_{11,local}$ – deformação longitudinal sofrida em cada ponto

Esp. – Especificidade

F – força de cisalhamento

FGNA – Fígado Gordo Não Alcoólico

FN – Falso Negativo

FP – Falso Positivo

G – Módulo de cisalhamento

k – número de comparações realizadas

n – número de casos

r – coeficiente de Pearson

ROC - Receiver Operating Characteristic

ROI – Region of Interest

S – tensão (*stress*)

Sen. – Sensibilidade

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

SR – *Strain Ratio*

SW – *Shear Waves*

T – distância temporal inicial

t_{1a} – tempo de chegada do eco pré-compressão ao segmento distal

t_{1b} – tempo de chegada do eco pré-compressão ao segmento proximal

t_{2a} – tempo de chegada do eco em compressão ao segmento distal

t_{2b} – tempo de chegada do eco em compressão ao segmento proximal

TE – *Transient Elastography*

VN – Verdadeiro Negativo

VP – Verdadeiro Positivo

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

α – nível de significância

α' – nível de significância corrigido

θ – medida de distorção do meio

ρ – coeficiente de Spearman

1 Introdução

1.1 Enquadramento

A ultra-sonografia é uma tecnologia versátil, utilizada em quase todos os campos médicos, e não invasiva o que potencia que a mesma seja considerada como a tecnologia preferencial de diagnóstico em determinadas modalidades clínicas, como por exemplo em cardiologia (1). Esta é uma tecnologia portátil e considerada amplamente acessível, face a outras tecnologias equivalentes, apresentando não só um importante papel no que diz respeito aos cuidados ambulatoriais, como possibilita a sua utilização por parte de países menos desenvolvidos (1; 2; 3). Todos estes factores contribuem para que a ultra-sonografia seja a modalidade imagiológica mais frequentemente utilizada em todo o mundo (4).

Com o crescente aumento da esperança média de vida, observa-se uma preocupação cada vez maior pelos cuidados de saúde aos mais variados níveis. A ultra-sonografia, sendo bastante atractiva ao nível da evolução tecnológica, é a base de cerca de 25% de todos os estudos realizados no sector (4), o que potencia que esta modalidade registe a cada ano melhorias ao nível de tecnologias e equipamentos.

A elastografia é uma das áreas ultra-sonográficas que tem conhecido alguns avanços ao longo da última década (5). Esta é uma técnica ultra-sonográfica que avalia a elasticidade dos tecidos, baseando-se no facto de que os mesmos quando comprimidos sofrem deslocações internas, e que essas deslocações são proporcionais à sua rigidez (6; 7). Contudo, a quantificação da elasticidade ou rigidez dos tecidos permanece ainda pouco precisa, variando muito de acordo com a profundidade das lesões e com a avaliação e experiência do técnico de saúde, pelo que tem havido uma crescente necessidade de criação de metodologias que permitam uma medição mais precisa e menos dependente do operador (8; 9). Surgem assim duas técnicas de quantificação da rigidez dos tecidos que vêm tentar combater as limitações actuais da elastografia, a elastografia com semi-quantificação por *Strain Ratio* (SR) e a elastografia com quantificação por *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI).

Contudo, a implementação de cada nova solução tecnológica necessita de ser estudada e avaliada, no sentido de se compreender se as vantagens e mais-valias clínicas da mesma superam as dos equipamentos e técnicas equivalentes já existentes no mercado.

Dados da Eurostat revelam que no ano de 2008, a população portuguesa gastou em média 6,1% do seu orçamento em despesas com a saúde (10). Deste modo, sendo a saúde uma área que requer um investimento financeiro significativo, torna-se cada vez mais importante que tanto a implementação como o uso de qualquer nova tecnologia tragam realmente vantagens face às já existentes.

Neste âmbito, torna-se essencial a realização de estudos que concluam acerca das suas aplicabilidades e fiabilidades, só deste modo é possível garantir que o seu uso promova um aumento da qualidade de diagnóstico e um aperfeiçoamento dos *workflows* clínicos, evitando-se que tanto recursos como tempo sejam gastos de forma desnecessária.

1.2 Apresentação do projecto

Este projecto visa a avaliação do impacto da implementação e uso de duas novas tecnologias em ultra-sonografia em dois contextos distintos. A elastografia com *Strain Ratio* na detecção de patologias da mama (estudo I) e a elastografia com *Acoustic Radiation Force Impulse* na caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis (estudo II).

Relativamente ao estudo I, este teve como principais objectivos a determinação de qual o melhor ponto de corte, na diferenciação entre patologias benignas e malignas, e a avaliação do impacto da utilização da tecnologia de SR no diagnóstico do cancro da mama, afim de se comparar o seu potencial face ao exame ultra-sonográfico convencional em Modo-B.

Relativamente ao estudo II, este teve como objectivo o estudo de parâmetros que permitissem concluir quais os factores com impacto nas medições obtidas pela tecnologia de ARFI, em crianças saudáveis dos 0 aos 18 anos. Nomeadamente pretendia-se compreender se factores como idade, género, lobo hepático analisado, localização da sonda e profundidade das medições apresentam ou não influência nas medições.

Este projecto consistiu assim em dois estudos paralelos que foram realizados em meio empresarial na Siemens S.A., sector Healthare, nas instalações do Porto, e em parceria com o Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), em particular, com o Departamento de Radiologia da Maternidade Bissaya Barreto no estudo I e com o Departamento de Radiologia do Pediátrico de Coimbra no estudo II.

Apesar de se tratarem de dois estudos completamente independentes, apresentam uma base comum, nomeadamente no que diz respeito aos fundamentos físicos e tecnológicos de cada uma das técnicas, às metodologias de recolha e tratamento de dados, e aos objectivos de cada um dos estudos, que foram idealizados no sentido de possibilitarem o uso destas tecnologias como ferramentas de diagnóstico e decisão.

1.3 Contributos do trabalho

A realização deste estudo permitirá ter uma melhor percepção do potencial da utilização das tecnologias em estudo.

No caso do estudo I a obtenção de um relatório devidamente fundamentado permitirá compreender se existem mais-valias na implementação da tecnologia de *Strain Ratio* no diagnóstico de patologias da mama. Deste modo, permitirá aos profissionais de saúde perceber de uma forma mais correcta se a implementação desta tecnologia é ou não benéfica na avaliação de patologias da mama. Ainda relativamente ao estudo I, a determinação de um valor de ponto de corte tornar-se-á essencial para que seja possível a utilização desta tecnologia como meio complementar de diagnóstico.

A realização do estudo I com a determinação de quais as situações em que a quantificação por SR permite uma melhoria na qualidade de diagnóstico na sua utilização como meio complementar de diagnóstico à ultra-sonografia convencional em Modo-B, de entre cerca de 300 trabalhos, foi destacado com a atribuição de uma menção honrosa no XI Congresso Nacional de Radiologia que teve lugar em Vila Moura de 9 a 12 de Maio deste ano.

Relativamente ao estudo II, a obtenção de um conjunto de valores de velocidades de propagação que possibilitem a caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis, permitirá o uso desta tecnologia na avaliação da fibrose hepática em crianças.

Espera-se assim que ambos os estudos venham a ter um potencial impacto na melhoria do *workflow* clínico, bem como uma melhoria geral na prestação de cuidados de saúde.

1.4 Organização da dissertação

Este trabalho encontra-se dividido em 7 capítulos principais.

Neste primeiro capítulo encontra-se um breve enquadramento à problemática em estudo, quais os objectivos deste projecto e quais as contribuições que virá a dar em termos de melhoria da prestação dos cuidados de saúde.

No segundo capítulo é feita uma breve introdução aos princípios físicos da ultra-sonografia, detalhando posteriormente o funcionamento da elastografia e das tecnologias de semi-quantificação e quantificação por SR e ARFI, respectivamente.

No terceiro capítulo é feita uma introdução ao estudo I, é feito um breve enquadramento ao estudo, evidenciando-se qual a problemática, no sentido de se apresentar quais as limitações que existem actualmente e que levam à realização desse estudo em particular. É ainda feita uma breve introdução à anatomia e fisiologia da mama e apresentadas quais as principais patologias que afectam este órgão. Por fim, são evidenciadas quais as actuais tecnologias que são utilizadas na avaliação e detecção de patologias da mama e quais os procedimentos para a sua utilização.

No quarto capítulo é feita uma introdução ao estudo II, tendo este capítulo uma estrutura equivalente à do terceiro capítulo. Assim, primeiramente é apresentado um *state of the art* da tecnologia com o intuito de serem apresentadas as limitações a partir das quais surgiu a necessidade da realização deste estudo em particular. Seguidamente é feita uma pequena introdução à anatomia e fisiologia do fígado, sendo apresentadas

quais as principais patologias que afectam este órgão, com especial ênfase nas patologias que afectam as crianças. Por fim, é apresentada em que medida é que a ARFI pode ser utilizada na avaliação de patologias hepáticas.

O quinto capítulo é dedicado à explicação da metodologia, resultados e discussão do estudo I. O subcapítulo de metodologia encontra-se dividido em quatro partes referentes às metodologias utilizadas para a recolha, tratamento, estudo e análise estatística dos dados.

O sexto capítulo é dedicado à apresentação da metodologia, resultados e discussão do estudo II. Também aqui, o subcapítulo de metodologia encontra-se dividido em quatro partes, referentes às metodologias de recolha, tratamento, estudo e análise estatística dos dados.

Por fim, no sétimo capítulo são apresentadas as conclusões e as limitações e trabalho futuro de cada um dos estudos. Este capítulo encontra-se dividido em dois subcapítulos, no primeiro são apresentadas as conclusões relativas ao estudo I e as suas limitações e trabalho futuro, e no segundo são apresentadas as conclusões relativas ao estudo II e as suas limitações e trabalho futuro.

1.5 Apresentação da empresa

A Siemens está em Portugal há mais de 105 anos, sendo líder no fornecimento de soluções de engenharia nos sectores de Indústria, Energia, Saúde e Infra-estruturas & Cidades. Com cerca de 2000 colaboradores, duas unidades de produção e numerosas parcerias com o meio académico, a empresa desempenha um papel activo no desenvolvimento económico do país.

O Sector Energy é líder mundial no fornecimento de toda a gama de produtos, serviços e soluções para a produção de energia em centrais termoelétricas, aproveitamento de energias renováveis, transmissão de energia e ainda tecnologias nas áreas da extracção, conversão e transporte de petróleo e gás.

O Sector Industry é um dos maiores fornecedores mundiais de produtos e soluções inovadoras e ecológicas para clientes industriais. Com uma gama completa de tecnologias de automação, soluções de software inteligente, vasta experiência industrial e serviços integrados complexos, o Sector promove a produtividade,

eficiência e flexibilidade dos nossos clientes - e, ao mesmo tempo, a reforça a sua competitividade.

Com um portefólio que inclui soluções de mobilidade integrada, sistemas de automação e de segurança para edifícios, equipamento de distribuição de energia, aplicações de rede eléctrica inteligente e produtos de baixa e média tensão, o novo Sector Infrastructure & Cities oferece tecnologias sustentáveis para centros metropolitanos e infra-estruturas urbanas em todo o mundo.

O Sector Healthcare é um dos maiores fornecedores mundiais na indústria dos cuidados de saúde e líder em sistemas de imagiologia, diagnósticos laboratoriais, tecnologia de informação médica e aparelhos auditivos. É a primeira empresa a nível mundial a oferecer um portefólio integrado de tecnologia que permite responder a todas as fases do ciclo de cuidados de saúde, disponibilizando produtos e soluções para todo o tipo de cuidados ao paciente - desde a prevenção e diagnóstico precoce a situações de pós-tratamento. Ao otimizar os procedimentos clínicos associados às mais importantes condições clínicas, permite tornar os cuidados de saúde mais rápidos, melhores e mais rentáveis.

Em Portugal, o Sector Healthcare da Siemens é um dos líderes de mercado na área da saúde, reconhecido pelas suas competências, *know-how* e força de inovação em diagnóstico e tecnologias terapêuticas, assim como engenharia de conhecimento, incluindo tecnologias de informação, integração de sistemas e serviços de consultoria.

Nos últimos anos, o Sector Healthcare da Siemens 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. (11)

2 Introdução Teórica – Ultra-sonografia

2.1 Princípios físicos

Ao gritar-se na direcção de uma parede, num espaço fechado, observa-se que passado determinado tempo é possível ouvir o eco desse grito e, ao fazer-se variar a distância à parede é ainda possível constatar que quanto mais próximo da parede se estiver mais rapidamente se ouve o eco e vice-versa (12). Esta simples experiência descrita por Jean Pope (12) em 1999 permite compreender os princípios básicos da ultra-sonografia.

A ultra-sonografia, na sua vertente médica, é uma modalidade na qual se obtêm imagens dos tecidos, tendo por base as propriedades acústicas do corpo humano, a geração de ultra-sons e a medição dos seus ecos (13).

Os ultra-sons são ondas sonoras longitudinais com frequências superiores a 20 kHz, capazes de atravessar sólidos, líquidos e gases, tornando-se assim adequadas para penetrar no corpo humano (12). Por sua vez, no corpo humano, cada tecido possui distintas propriedades estruturais o que lhe confere diferentes impedâncias acústicas. As ondas ultra-sonográficas ao interagirem com a interface entre tecidos de diferentes impedâncias acústicas podem sofrer reflexão, designada de eco (14).

A geração dos ultra-sons bem como a detecção dos seus ecos é realizada através de um transdutor, existente na sonda ultra-sonográfica.

Os transdutores ultra-sonográficos são equipamentos, compostos por cristais piezoeléctricos, capazes de converter energia eléctrica em energia mecânica e vice-versa. Os cristais presentes nos transdutores têm capacidade de sofrer compressão e expansão quando sujeitos a diferenças de potencial, permitindo que o material vibre e gere ultra-sons. O inverso também se verifica, isto é, quando chega ao cristal um ultra-som, este cria uma corrente eléctrica que pode ser medida. Desta forma o transdutor funciona como emissor e receptor de sinal (15).

Assim, num exame ultra-sonográfico, ao ser aplicado ao transdutor uma voltagem com uma determinada frequência, são emitidos ultra-sons direccionados ao longo de uma trajectória linear, e é possível, através do cálculo do intervalo de tempo que decorre desde a emissão do ultra-som até à chegada do seu eco, após reflexão nos tecidos, estimar a localização dos tecidos.

A obtenção de uma imagem em ultra-sonografia pode ser feita através do uso de vários modos de imagem: Modo-A, Modo-B, Modo-M e Modo-Doppler. Para a compreensão deste projecto apenas se considerou essencial abordar a obtenção de imagens em Modo-B.

As imagens obtidas por Modo-B (B de "brilho") são imagens bidimensionais nas quais as intensidades dos ecos obtidos são apresentadas numa escala de brilho, de branco a preto, onde o branco evidencia intensidades máximas e o preto intensidades mínimas. Estas imagens podem ser obtidas através do varrimento da área a analisar, com a sonda ultra-sonográfica, e da consequente geração de vários pulsos e obtenção dos respectivos ecos (14).

2.2 Elastografia

A elastografia tem por base uma das mais antigas técnicas de identificação de lesões em medicina, a palpação (16). A eficácia desta técnica baseia-se no facto de que alterações patológicas nos tecidos estão geralmente associadas a alterações nas suas propriedades mecânicas, resultando numa alteração da rigidez dos mesmos (17). Contudo, esta técnica apresenta limitações na análise de estruturas mais profundas no corpo ou de menores dimensões, uma vez que tais estruturas passam despercebidas entre os restantes tecidos envolventes, pelo que se encontra condicionada à análise de

estruturas mais superficiais (18). A elastografia, como técnica de avaliação da forma e rigidez dos tecidos, vem combater estas limitações (19).

Esta tecnologia envolve a aplicação de pressões estáticas numa zona a examinar e na obtenção de sinais em Modo-B antes e depois da aplicação da compressão (19). Quando é realizada uma avaliação por elastografia, obtêm-se imagens que denotam uma estimativa da rigidez local da zona analisada. Estas imagens são denominadas de elastogramas e são obtidas através do processamento, por correlação cruzada, dos sinais obtidos antes e durante a compressão aplicada localmente (19).

2.2.1 Princípios físicos

Como já foi referido, esta técnica baseia-se nas propriedades elásticas dos tecidos, sendo assim essencial referir alguns conceitos físicos das propriedades mecânicas dos mesmos.

A lei de Hooke estabelece que quando um material é sujeito a uma tensão (*stress*), este sofre uma deformação (*strain*) proporcional à tensão aplicada. A tensão é expressa como a força aplicada por unidade de área, ao passo que a deformação corresponde à medida de quantificação da variação longitudinal que o corpo sofre (16; 20), podendo ser expressa pela seguinte equação (21):

$$\text{Deformação} = \frac{\text{variação em comprimento}}{\text{comprimento original}} \quad (1)$$

O módulo de Young é uma constante característica de cada material que constitui uma medida da sua rigidez. A obtenção do módulo de Young (E) é feita através do rácio da tensão aplicada com a deformação produzida, da seguinte forma (22):

$$E = \frac{S}{e} \quad (2)$$

Onde, S representa a tensão (*stress*) aplicada e e representa a deformação (*strain*) provocada (22). O módulo de Young de um determinado material é então proporcional à sua rigidez, sendo que quanto menor for o seu valor maior será a facilidade com que esse material deformará (22). Deste modo com a determinação do valor de deformação longitudinal provocada em cada tecido e com o conhecimento do valor de tensão aplicada é possível determinar os valores de rigidez intrínsecos de cada tecido.

Na elastografia, ao ser aplicada uma força constante, por compressão da sonda ultra-sonográfica, os tecidos sujeitos a essa força irão sofrer deformações longitudinais, que serão tanto menores quanto maior for a sua rigidez (17). Segundo Ophir et al. (17), as

deformações longitudinais sentidas em cada ponto podem ser estimadas através dos sinais obtidos por ultra-sonografia em Modo-B (17). Para tal, é preciso recordar que a aquisição de uma imagem elastográfica requer a realização de dois passos. Primeiro o médico, através da visualização da imagem em Modo-B, determina qual a região de interesse a analisar adquirindo sinais ultra-sonográficos nessa zona, sendo depois necessária a aplicação de uma pequena compressão e voltando a ser adquiridos novos sinais ultra-sonográficos (16).

Ophir et al. (17), referem que a avaliação dos tempos de chegada dos ecos antes e durante a compressão permite o cálculo da deformação sofrida (17). Ao serem obtidos sinais de US em Modo-B numa determinada região chegam ao transdutor diversos tempos de eco que denotam as alterações morfológicas do interior do corpo humano em função da profundidade. Assim, através de métodos de correlação cruzada, os sinais referentes a uma mesma região horizontal são divididos em pequenos segmentos (ver Figura 2.1), dentro dos quais os sinais pré e pós-compressão relativos a uma mesma localização no eixo dos x são analisados de par a par e comparados entre segmentos subsequentes (17).

Tendo por base estes factos e tendo em mente a equação (1), é possível o cálculo da deformação longitudinal sofrida em cada ponto, podendo ser obtida através da seguinte equação (17):

$$e_{11,local} = \frac{(t_{1b} - t_{1a}) - (t_{2b} - t_{2a})}{t_{1b} - t_{1a}} \quad (3)$$

O significado de cada letra incluída na equação encontra-se explicado na Figura 2.1 (17). Tendo ainda em conta a mesma figura e a equação (1), a equação anterior pode ser escrita da seguinte forma (23):

$$Deformação = \frac{C_i - C_f}{C_i} = \frac{del(t)}{T} \quad (4)$$

A deformação é assim obtida tendo por base a variação da distância longitudinal, que pode ser expressa como a variação dos tempos de chegada dos ecos antes e durante a compressão ($del(t)$), e a distância longitudinal inicial que pode ser obtida com base na distância temporal inicial entre os dois ecos pré-compressão (23).

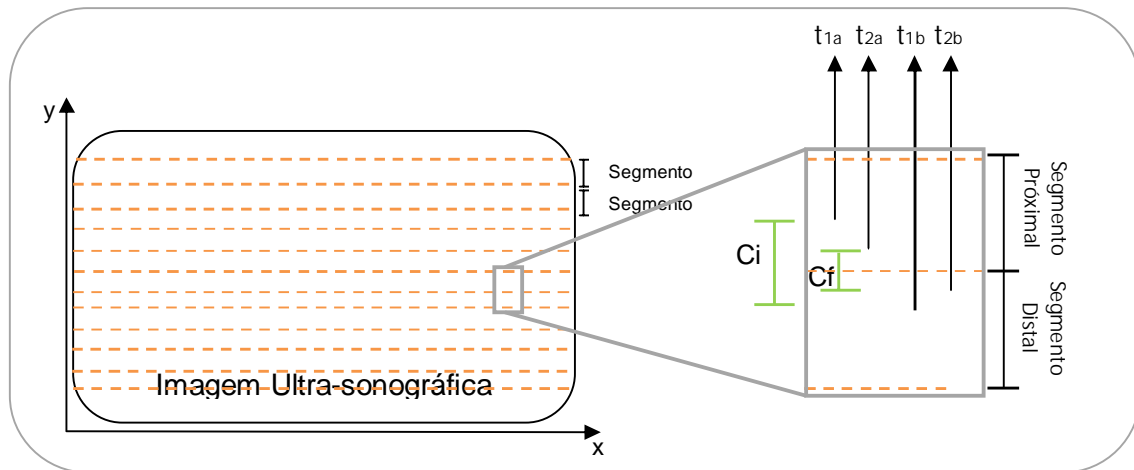


Figura 2.1 Processo de obtenção dos valores de deformação longitudinal.

Os elementos da imagem são divididos e analisados ao longo de toda a profundidade e ao longo de todo o eixo dos x , para a obtenção de valores de deformação em cada ponto. A imagem ampliada exemplifica o processo de obtenção do valor de deformação num determinado ponto, no qual segmentos subsequentes são analisados; t_{1a} corresponde ao tempo de chegada do eco pré-compressão ao segmento proximal, t_{1b} corresponde ao tempo de chegada do eco pré-compressão ao segmento distal, t_{2a} corresponde ao tempo de chegada do eco durante compressão à janela proximal, t_{2b} corresponde ao tempo de chegada do eco durante a compressão à janela distal (17). De notar que, apesar de não ser evidente, cada um dos ecos analisados encontra-se num mesmo ponto no eixo dos x . Os valores C_i , comprimento inicial, e C_f , comprimento final, correspondem respectivamente à distância dos ecos antes da compressão, e à distância dos ecos em compressão.

A dificuldade em estimar qual o valor de tensão aplicado em cada exame ultra-sonográfico individual, leva a que na prática clínica a elastografia apenas se baseie no cálculo dos valores de deformação provocados (16). Isto constitui uma limitação da técnica, visto que os valores de deformação obtidos, ao contrário dos valores de módulo de Young, não representam uma propriedade característica dos tecidos (23).

2.2.2 Quantificação por *Strain Ratio* (SR)

A elastografia com quantificação por *Strain Ratio* (SR) consiste num método de semi-quantificação da rigidez dos tecidos e é usado como um complemento à estimativa de rigidez obtida na elastografia, uma vez que o cálculo da verdadeira rigidez não é trivial na prática clínica (24; 16).

A utilização desta técnica requer a realização de um exame elastográfico convencional numa região de interesse a analisar, seguida da selecção de duas regiões de interesse (ROI) por parte do médico (24). A primeira ROI corresponde a uma região de tecido considerado de controlo ou referência, e a segunda ROI corresponde à região na qual se

encontra o tecido em análise (16). Assim a determinação de um valor de SR, relativo ao tecido em análise, pode ser obtido segundo a seguinte expressão (16):

$$\text{Strain Ratio (SR)} = \frac{\text{Strain (região de referência)}}{\text{Strain (região em análise)}} \quad (5)$$

Na qual o *strain (região de referência)* e o *strain (região em análise)* correspondem a um valor médio dos valores de deformação obtidos em cada uma das respectivas regiões (24). Os valores de SR obtidos serão tanto maiores quanto mais rígida for a região, sendo que, tal como já foi referido, patologias malignas terão maior probabilidade de apresentar valores de rigidez superiores (24).

2.2.3 Quantificação por *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI)

A *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) é uma técnica que fornece informação acerca das propriedades mecânicas dos tecidos, através da medição da velocidade das ondas de cisalhamento (*shear waves*) que são provocadas com o uso de pulsos de força de radiação acústica (18; 25).

Na realidade podem considerar-se dois tipos de elastografia que diferem na forma como a tensão é provocada nos tecidos e nas medições que são obtidas em cada uma. O primeiro tipo corresponde à elastografia convencional, descrita anteriormente, na qual é medida uma deslocação provocada pela compressão manual por parte do operador. E o segundo tipo corresponde a uma elastografia na qual é medida a velocidade de propagação de ondas de cisalhamento, cuja produção é provocada pelo uso de uma fonte vibracional externa e independente do operador (26).

Para que seja possível a compreensão dos princípios desta tecnologia é essencial compreender o que são ondas de cisalhamento e em que medida é que o conhecimento das suas velocidades é importante para a determinação da rigidez dos tecidos.

Ao contrário das ondas longitudinais, que são utilizadas na ultra-sonografia convencional em Modo-B e que se caracterizam por gerarem vibrações na direcção de propagação das ondas, as ondas de cisalhamento caracterizam-se por provocarem vibrações no sentido perpendicular à direcção de propagação da onda, provocando uma distorção perpendicular do meio (27). A medida de distorção a que o meio é sujeito pode ser representada por θ (16). Assim, a aplicação de uma força de cisalhamento (F) provoca a geração de ondas de cisalhamento cuja velocidade será tanto maior quanto menor for a capacidade do meio resistir à passagem das mesmas (16). A capacidade de

um meio resistir à passagem de uma onda de cisalhamento, é dada pelo módulo de cisalhamento (G) que pode ser obtido pela seguinte equação (16):

$$G = \frac{\text{shear stress}}{\text{shear strain}} = \frac{F/A}{\tan(\theta)} \quad (6)$$

onde, A corresponde à área.

A velocidade das ondas de cisalhamento (c_s) depende do módulo de cisalhamento (G) e da densidade do material (d), sendo expressa pela seguinte equação (16):

$$c_s = \sqrt{\frac{G}{d}} \quad (7)$$

A velocidade das ondas de cisalhamento é proporcional à rigidez dos tecidos, sendo que quanto mais rígido for um tecido maior será o valor de velocidade de propagação registada (28). Deste modo é possível tirar ilações da rigidez dos tecidos em função da velocidade de propagação das ondas de cisalhamento. Apesar de nem sempre ser utilizado em prática clínica, esta técnica permite ainda o cálculo efectivo da rigidez dos tecidos através da obtenção do módulo de Young.

As estruturas deformáveis, incluindo os tecidos moles do corpo humano, são aceites como sendo uniformemente elásticas e incompressíveis, isto é, não variam em densidade, pelo que os seus módulos de cisalhamento (G) e módulos de Young (E) se encontram relacionados pela seguinte equação (16; 17):

$$E = 3G = 3dc_s^2 \quad (8)$$

Torna-se assim possível a determinação de um valor efectivo de rigidez dos tecidos através da medição das ondas de cisalhamento.

No caso da tecnologia de ARFI, as ondas de cisalhamento são provocadas através de pulsos de força de radiação acústica. Estes pulsos são gerados quando os ultra-sons são sujeitos a altas amplitudes, levando à ocorrência de fenómenos de acústica não linear, que resultam na transferência de momento dos ultra-sons para o meio, actuando como uma força unidireccional na direcção de propagação da onda (29). A estas forças dá-se então o nome de forças de radiação acústica e quando suficientemente grandes, apresentam capacidade de provocar deslocamentos locais dos tecidos na região do feixe (29).

Esta técnica utiliza então a geração de pulsos de força de radiação acústica (*acoustic push pulses*) para provocar deslocações adjacentes a uma região de interesse,

previamente seleccionada. Estas deslocações por sua vez originam ondas de cisalhamento (*shear waves*) na região de interesse, perpendiculares ao pulso de força de radiação acústica, cujas velocidades podem ser medidas (ver Figura 2.2 – ondas azuis) (30; 31; 25). Nesta técnica, a resposta dos tecidos aos pulsos gerados é monitorizada em simultâneo através do uso de ultra-sonografia convencional em Modo-B, o que permite a obtenção dos valores de velocidade das ondas de propagação (30; 31; 25). Para tal é utilizado um transdutor ultra-sonográfico específico que permite não só a excitação como a simultânea monitorização da resposta dos tecidos espacial e temporalmente (32). Assim, quando é aplicado o pulso de força de radiação acústica são geradas simultaneamente ondas de detecção em Modo-B (ver Figura 2.2 – setas verdes). Os valores de velocidade de propagação podem então ser obtidos através do registo da frente de onda de cisalhamento em diferentes locais da região de interesse (33). Quanto maior for a velocidade das ondas de propagação geradas, maior será a rigidez do tecido que se encontra na região de interesse (33; 25).

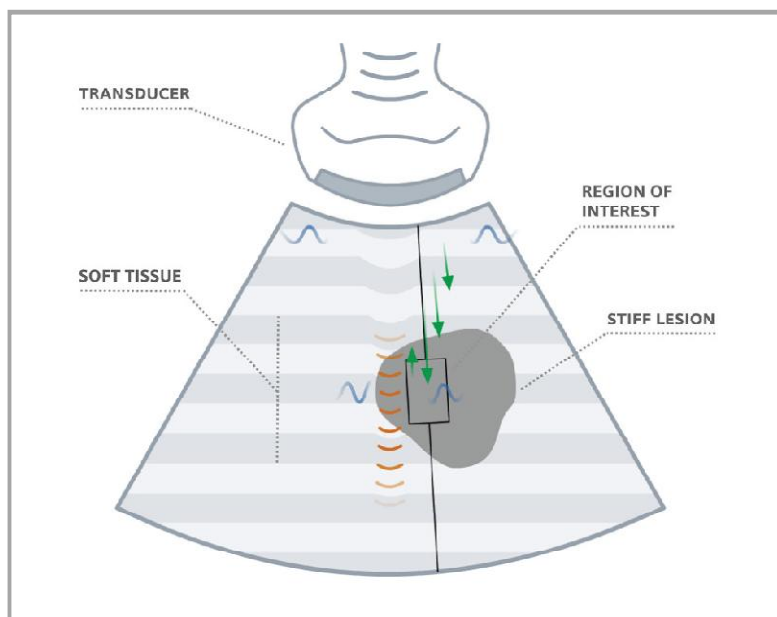


Figura 2.2 Ilustração da tecnologia de ARFI.

Inicialmente é seleccionada uma região de interesse na qual será provocada a geração de ondas de propagação. É então utilizado um pulso de força de radiação acústica (laranja), numa região imediatamente adjacente à de interesse, para provocar a geração de ondas de propagação (azul) na região de interesse. Em simultâneo é utilizada ultra-sonografia convencional em Modo-B (verde) cujos pulsos ao interagirem com as ondas de propagação, detectam a sua posição num tempo específico, permitindo o cálculo das suas velocidades. (34)

3 Estudo I: Detecção de Patologias da Mama com *Strain Ratio*

3.1 Enquadramento e *state of the art*

Segundo Jemal et al. (35), em 2010, o cancro foi considerado como o maior problema de saúde pública nos Estados Unidos da América, sendo então responsável por uma em cada quatro mortes, constituindo a segunda causa de morte após as doenças cardíacas (35).

Também na União Europeia o cancro se tem revelado como uma patologia com elevado impacto. Só em 2008 estimou-se a existência de 3,2 milhões de casos de cancro, correspondendo aproximadamente 421 mil desses (13,1%) a casos de cancro da mama, a segunda causa de cancro a seguir ao cancro colorectal com uma incidência de 436 mil casos (13,8%) nesse mesmo ano (9; 36). Em termos de mortalidade, o cancro da mama revelou-se, em 2008, a terceira causa de morte por cancro, tendo sido responsável por aproximadamente 129 mil mortes (7,5%) num total de 1,72 milhões de mortes estimadas, na União Europeia (36).

O cancro da mama tem vindo a ser alvo de crescente atenção a nível mundial. A detecção precoce desta patologia, através de meios diagnósticos precisos e fiáveis,

continua a ser a melhor abordagem para a redução das elevadas mortalidades associadas à mesma, visto que as causas do seu aparecimento são ainda desconhecidas (9; 37).

A mamografia permanece como a técnica de controlo preferencialmente utilizada na detecção de patologias da mama em mulheres mais velhas, tendo-se afirmado ao longo dos últimos anos como uma importante ferramenta de diagnóstico e de impacto significativo na redução de mortes, devido à detecção de patologias em estados pouco avançados (3; 38; 37). Contudo, esta técnica apresenta desvantagens e não é totalmente eficaz na detecção de patologias em mulheres com peitos densos, o que ocorre em geral em mulheres mais novas, em fase pré-menopausa (3; 38; 39). Nomeadamente, Houssami et al. (40), num estudo realizado em 418 sujeitos relatam que a mamografia apresenta menor precisão de diagnóstico em mulheres com idades inferiores a 45 anos, comparativamente com a técnica de ultra-sonografia, verificando-se nessas idades um aumento de sensibilidade de 13,2% no caso da ultra-sonografia (40). A mamografia apresenta-se ainda como uma técnica com pouca especificidade, comparativamente a técnicas mais recentes, revelando elevadas taxas de falsos positivos o que conduz à realização de um elevado número de biopsias desnecessárias (9; 41). Estima-se que 75% das biopsias realizadas se revelem benignas, o que se traduz em custos desnecessários e desconforto por parte da paciente (9; 24).

Neste sentido, especialistas sugerem que a ultra-sonografia seja a primeira técnica usada no diagnóstico de mulheres com idades inferiores a 35 anos e que em mulheres com idades superiores a 35 anos seja então usada a mamografia (40). A ultra-sonografia convencional é assim uma metodologia utilizada em meio clínico como técnica complementar de rastreio ou como técnica preferencial de diagnóstico, no caso de mulheres em fase pré-menopausa. Comparativamente com a mamografia, a ultra-sonografia apresenta diversas vantagens, nomeadamente o facto de ser menos dispendiosa, mais acessível, mais rápida e segura tanto para pacientes como para profissionais de saúde, uma vez que não utiliza radiação ionizante (9). Vários estudos relatam um aumento significativo na eficácia de detecção de patologias da mama com recurso ao uso acoplado da mamografia e distintas técnicas ultra-sonográficas (37; 3; 38; 40; 42; 43). Berg et al. (42), num estudo em 41 lesões mamárias relatam um aumento de sensibilidade de 50% para 77,5%, com o uso de mamografia e mamografia acoplada com ultra-sonografia, respectivamente (42). Num outro estudo, de Houssami et al. (40), realizado em 480

indivíduos, verificam um aumento de sensibilidade de 75,8% para 96%, com o uso de mamografia e mamografia acoplada com ultra-sonografia, respectivamente (40). Estudos mais recentes afirmam que o uso de técnicas ultra-sonográficas, só por si, pode levar a um aumento de eficácia de 17% na detecção de cancro, o que implica uma diminuição significativa dos gastos, da ordem de aproximadamente mil milhões de dólares por ano só nos Estados Unidos da América (44; 9).

Apesar de ainda não estar consolidada em meio clínico como uma técnica complementar de controlo de patologias da mama, a elastografia tem ganho ao longo dos últimos anos um grande impacto nesta área, tendo vindo a mostrar capacidade de melhorar a performance do diagnóstico ultra-sonográfico (9; 3). A elastografia com quantificação por SR é uma técnica inovadora de semi-quantificação da rigidez dos tecidos (24), sendo vários os estudos que verificaram já uma melhoria, em geral, na detecção e caracterização de patologias mamárias com a utilização desta metodologia, comparativamente com outras técnicas de ultra-sonografia (7; 8; 45).

Segundo Anke et al. (45), num estudo realizado em 227 lesões mamárias, foi observada uma especificidade de 56% e 89% e sensibilidade de 96% e 90%, respectivamente, por ultra-sonografia convencional em Modo-B e elastografia com quantificação por SR. Observou-se ainda um aumento do valor preditivo positivo de 89% com o uso da quantificação por SR, face aos 68% verificados com a Ultra-sonografia convencional de Modo-B. Este estudo conclui que o cálculo dos valores de SR contribui para uma standardização da elastografia com um elevado valor de sensibilidade, permitindo uma diferenciação significativa entre lesões malignas e benignas com uma especificidade superior à observada com o uso de ultra-sonografia convencional em Modo-B (45).

Zhi et al. (8) num estudo realizado em 559 lesões mamárias, concluem que a quantificação por SR permite uma análise mais precisa por comparação ao método de *5-Point Scoring*¹, tendo-se verificado acurácias de 91,4%, pelo primeiro método, e 87,1% pelo segundo método. Neste estudo obtiveram-se valores de sensibilidade de 92,4% e 70,1%, e valores de especificidade de 91,1% e 93,0%, respectivamente para a quantificação por SR e pela quantificação pelo método de *5-Point Scoring* (8).

¹ Corresponde a uma escala de avaliação de lesões por análise de imagens elastográficas. Uma explicação detalhada desta escala encontra-se no capítulo 3.3.2.

Apesar do enorme potencial que esta técnica tem vindo a demonstrar em diversos estudos, muito ainda há a fazer para que se torne num procedimento standardizado para a detecção e caracterização de patologias mamárias. Nomeadamente, são necessários estudos a uma larga escala de pacientes para que se consiga perceber se é possível a definição de parâmetros de diagnósticos mais concisos, no que diz respeito à definição de valores de SR, que estabeleçam patamares a partir dos quais se consigam diferenciar patologias benignas de patologias malignas (24).

3.2 Mama

3.2.1 Anatomia & Fisiologia

A produção de alimento nutricionalmente adequado para o desenvolvimento dos recém-nascidos constitui a primordial função da mama, estando esta altamente estruturada para esse fim (46; 47).

Anatomicamente a mama feminina apresenta-se como uma estrutura cónica, cujo tamanho e consistência são muito variáveis. Encontra-se na porção antero-superior do tórax, estendendo-se lateralmente entre o esterno e cada axila e longitudinalmente entre a segunda e a sexta costela (48; 49). Externamente a mama apresenta três zonas visivelmente distinguíveis, uma zona central, o mamilo, uma zona intermédia, a auréola, e uma zona periférica. Ao nível interno considera-se a existência de essencialmente dois tipos de tecido, tecido fibroglandular e tecido adiposo (50). Cada mama possui uma única glândula mamária, constituída por 15 a 20 lobos que se encontram divididos em lóbulos mamários. Os lóbulos são estruturas compostas por glândulas que se encontram ligadas entre si através de ductos intralobulares que se reúnem para formar os ductos interlobulares e cuja junção forma o ducto galactóforo (48). Cada lobo mamário é assim drenado por um único ducto galactóforo que se distende para formar o seio galactóforo (48; 50). O seio galatóforo corresponde à zona na qual se acumula o leite na fase de amamentação, encontrando-se ao nível do mamilo (48). Cada lobo mamário é ainda revestido por tecido adiposo que confere à mama a sua forma característica, visto que o seu desenvolvimento é mais acentuado na zona periférica estando ausente ao nível do mamilo e auréola (48).

Fisiologicamente a mama tem um sistema de drenagem linfática, constituída por vasos linfáticos que drenam essencialmente para os nodos axilares, um sistema de vasos,

compostos pelas artérias subclaviculares e axilares, que asseguram a chegada de sangue, e um sistema de nervos, essencial para a estimulação durante a lactação (49).

A mama encontra-se pouco desenvolvida até à puberdade, altura a partir da qual se começa a desenvolver, alcançando o seu desenvolvimento máximo nos últimos meses de gravidez e no período de aleitamento (48). Todas as alterações que ocorrem naturalmente na mama ao longo do período evolutivo e reprodutivo podem levar ao desenvolvimento de patologias (51).

3.2.2 Patologias benignas e malignas

O cancro da mama é muitas vezes associado ao principal tipo de patologia da mama, contudo, apenas cerca de 30% das lesões mamárias são cancerígenas sendo as restantes 70% lesões benignas (52).

Existem diversas patologias benignas da mama, sendo o seu correcto diagnóstico de elevada importância. Um diagnóstico incorrecto de uma patologia benigna pode levar à implementação de uma metodologia de tratamento não apropriada, com consequentes riscos para o paciente (51). As patologias benignas mais comuns são os quistos e os fibroadenomas, existindo ainda outras patologias como os papilomas que se considerou relevante abordar, tendo em conta a sua incidência neste projecto (52).

Os quistos são lesões que têm origem em alterações degenerativas do tecido mamário, alterações estas que resultam do aumento da actividade secretória que conduz à retenção de fluidos, provocando a dilatação ductal e consequente formação de quisto (53). O quisto é uma lesão oval ou redonda que contém fluido no seu interior. Este tipo de patologia constitui a principal razão pela qual mulheres recorrem ao médico aquando da existência de uma lesão palpável (53). De acordo com a ecogenicidade do seu interior existem essencialmente dois tipos de quistos: quistos simples e quistos complexos (54). Os quistos simples não apresentam risco de malignidade, sendo apenas aconselhado um acompanhamento esporádico da lesão de modo a garantir que a mesma não sofre alterações significativas (54). Apesar de se tratar de uma patologia sem risco de malignidade, provoca muitas vezes desconforto e dor por parte do paciente, sendo esta a principal razão pela qual este tipo de patologia é aspirada citologicamente (54). Por outro lado, e embora essa ocorrência seja rara, os quistos complexos podem apresentar algum risco de malignidade, pelo que o acompanhamento da lesão é recomendado (54).

Os fibroadenomas são patologias muito comuns em mulheres mais novas, com idades compreendidas entre os 15 e os 25 anos, e correspondem a aproximadamente 12% de todas as massas palpáveis observadas (51). São tumores benignos habitualmente sem sintomas, cuja probabilidade de desenvolver malignidade é muito baixa, cerca de 3 em cada 1000 casos. Apresentam-se sob a forma de um tumor móvel, palpável de 1 a 4 cm com contornos bem definidos. As suas dimensões não são alteradas durante o ciclo menstrual, contudo factores como gravidez ou lactação podem potenciar o seu aumento (52).

Os papilomas são lesões benignas tipicamente localizadas nos seios galactóforos, constituindo a segunda causa mais frequente de secreções de sangue pela mama (55). São lesões fibrovasculares que apresentam um revestimento uniforme em toda a sua volta, composto por células mioepiteliais (56). As células mioepiteliais são células benignas secretoras com uma componente epitelial e uma componente muscular, contêm proteínas específicas de músculo liso e apresentam propriedades contrácteis, evidenciando bastantes características em comum com as células do músculo liso (57). Esta patologia apresenta baixo risco de desenvolvimento de malignidade quando não acompanhada por outras lesões. Por outro lado, estas lesões são também consideradas como propícias ao desenvolvimento de carcinoma ductal invasivo (56), sendo mesmo sugerido que os papilomas sejam lesões benignas pré-cancerígenas que progressivamente podem evoluir para cancro (58).

As patologias malignas da mama são denominadas de carcinomas, podendo ser carcinomas *in situ* (não invasivos) ou carcinomas invasivos. Neste projecto, devido à ausência de carcinomas *in situ* na amostra de dados disponível, apenas se considerou relevante abordar os carcinomas invasivos. De acordo com o local de origem de desenvolvimento do carcinoma existem essencialmente dois tipos de carcinomas invasivos: carcinoma ductal invasivo, que tem origem nos ductos mamários, e carcinoma lobular invasivo, que tem origem nos lóbulos mamários (59).

O carcinoma ductal invasivo corresponde a 80% dos casos de cancro e caracteriza-se pelo desenvolvimento de células secretórias malignas que se estendem para lá dos ductos, formando glândulas com um determinado nível de diferenciação (56). Este tipo de lesão apresenta-se como uma massa rodeada por fibrose extensiva, o que lhe confere rigidez e permite que seja palpável (59). Existem cinco subtipos de carcinoma ductal invasivo que se caracterizam por serem subtipos especializados: carcinomas tubular, cibriforme, papilar, adenóide cístico e medular (56; 59). Dos cinco subtipos de

carcinoma que existem apenas se considerou relevante a abordagem do subtipo carcinoma papilar devido à sua incidência neste projecto.

O carcinoma papilar constitui apenas 1 a 2% dos casos de cancro da mama, sendo por isso um subtipo de carcinoma ductal invasivo raro. Neste tipo de patologia a componente invasiva forma estruturas papilares, sendo que o que diferencia esta patologia da patologia de papiloma é a ausência da camada de células secretoras envolvente à lesão (células mioepiteliais) (59).

O carcinoma lobular invasivo corresponde a menos de 10% dos casos de cancro e apresentam-se como lesões pequenas de padrões concêntricos (56; 59). Neste tipo de patologia a componente maligna apresenta-se na forma de estruturas filamentosas individuais, não havendo por isso a típica formação de uma massa (59). Comparativamente ao carcinoma ductal invasivo, o carcinoma lobular invasivo é de diagnóstico mais difícil, sendo por isso detectado geralmente em fases mais avançadas (56).

3.3 Metodologias de Avaliação de Patologias da Mama

3.3.1 Ultra-sonografia – BI-RADS

No sentido de facilitar e uniformizar a comunicação entre os profissionais de saúde, foi criado pela *American College of Radiology*, em 2003, um sistema de classificação de anomalias mamárias em radiologia de acordo com o seu risco de malignidade e nível de certeza no diagnóstico observado, o BI-RADS (*Breast Imaging – Reporting and Data System*) (60; 61). A implementação desta terminologia teve como objectivo o uso de uma descrição clara e estandardizada no registo do diagnóstico de lesões mamárias. Este sistema de classificação é composto por sete categorias variando entre 0 e 6, nas quais os médicos devem incorporar a sua análise, sendo que a categoria 0 corresponde a uma avaliação inconclusiva e todas as restantes se caracterizam por serem avaliações conclusivas (62). As categorias e respectivos significados são as seguintes (61):

- Categoria 1: reporta uma avaliação negativa para existência de lesões;
- Categoria 2: reporta a existência de uma lesão benigna;
- Categoria 3: reporta a existência de uma lesão provavelmente benigna; quando aplicada esta categoria é sugerida uma nova avaliação da lesão num curto espaço de tempo;

- Categoria 4: reporta a existência de uma lesão suspeita para malignidade, esta categoria é subdividida em 3 categorias (4a, 4b e 4c) de acordo como o aumento da probabilidade de malignidade; é aconselhada biopsia;
- Categoria 5: reporta a existência de uma lesão altamente sugestiva de malignidade, é recomendada a tomada de medidas adequadas;
- Categoria 6: reporta a existência de uma lesão maligna já confirmada por biopsia.

Uma informação mais detalhada sobre quais os parâmetros que se espera existirem em cada uma das categorias pode ser vista no Anexo 1.

3.3.2 Elastografia

Ao obter-se a imagem elastográfica de uma lesão, a determinação de um diagnóstico clínico da mesma prende-se tanto com a observação da imagem elastográfica como da imagem original de Ultra-sonografia em Modo-B. A imagem elastográfica aparece de forma geral num mapa de cores revelando a rigidez local dos tecidos, usualmente numa escala crescente de rigidez de azul a vermelho (19).

Através do delineamento das margens da lesão na imagem em Modo-B, por parte do médico, esse delineamento aparece automaticamente na imagem elastográfica a cores. A comparação das dimensões da lesão em cada uma das imagens é uma das técnicas que permite tirar ilações sobre a malignidade da lesão. Deste modo é possível estabelecer, para o diagnóstico de imagens elastográficas, uma escala de malignidade, à semelhança do que é feito na ultra-sonografia convencional em Modo-B com o BI-RADS. Em elastografia este tipo de escala é denominada de escala de 5-pontos (*5-Point Scoring*), na qual as lesões são classificadas em Scores de 1 a 5, de acordo com a observação das imagens obtidas, da seguinte forma:

- Score 1: é atribuído sempre que a região delimitada na imagem em Modo-B aparece na imagem elastográfica com a mesma rigidez que o tecido adjacente; nestes casos é considerada a existência de tecido mamário normal, ou seja ausência de lesão (ver Figura 3.1 a.) (63; 64);
- Score 2: considera-se a existência de uma lesão benigna; é atribuído quando na imagem elastográfica se observa regiões mais rígidas apenas nos bordos da lesão delimitada na imagem em Modo-B (ver Figura 3.1 b.) (63; 64);

- Score 3: considera-se a existência de uma lesão provavelmente benigna; é atribuído quando existe uma região uniforme mais rígida apenas no interior da lesão delimitada na imagem em Modo-B (ver Figura 3.1 c.) (63; 64);
- Score 4: considera-se a existência de uma lesão suspeita de malignidade; é atribuído quando na imagem elastográfica a lesão delimitada na imagem em Modo-B aparece toda ela mais rígida face ao tecido adjacente (ver Figura 3.1 d.) (63; 64);
- Score 5: considera-se a existência de uma lesão altamente sugestiva de malignidade; é atribuído quando na imagem elastográfica a lesão delimitada na imagem em Modo-B aparece como uma massa mais rígida, cuja rigidez se estende para lá das margens da lesão delimitada (ver Figura 3.1 e.) (63; 64).

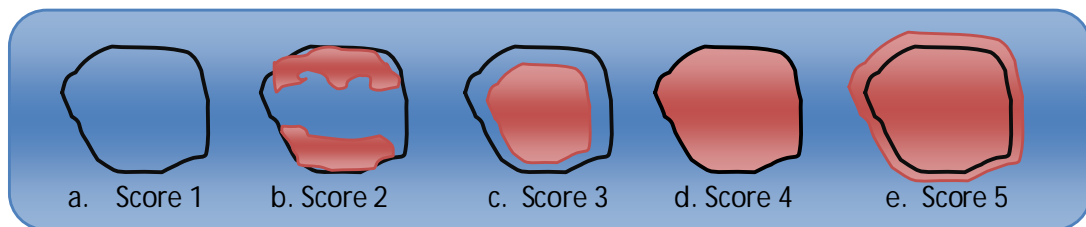


Figura 3.1 Metodologia de atribuição de Score elastográfico.

Cada uma das situações representa uma aquisição elastográfica, em distintos tipos de lesão, e com a pré-delineação dos contornos das lesões, feita pelo profissional de saúde na imagem em Modo-B. A comparação das dimensões da lesão observadas na imagem em Modo-B, representadas nos contornos a preto em cada uma das imagens, e a dimensão que se observa da lesão de acordo com a sua rigidez permite estabelecer uma escala de potencial malignidade; a. Score 1 – ausência de lesão; b. Score 2 – lesão benigna; c. Score 3 – lesão provavelmente benigna; d. Score 4 – lesão suspeita de malignidade; e. Score 5 – lesão altamente sugestiva de malignidade. Informação adaptada de (63; 64).

3.3.3 Elastografia com *Strain Ratio* – aspectos a ter em consideração na sua utilização

A elastografia com SR vem tentar otimizar a avaliação de patologias mamárias. Para a obtenção de um valor de SR através desta tecnologia, novamente é necessário ter em atenção tanto a imagem elastográfica como a imagem em Modo-B. Isto porque, tal como já foi referenciado no capítulo anterior, é necessária a selecção de duas regiões de interesse (ROI), uma primeira correspondendo a uma zona de tecido saudável e uma segunda correspondendo à lesão a analisar, sendo que a partir desta selecção é então calculado, através de um software apropriado, um valor de SR relativo à lesão.

Apesar da obtenção de um valor SR ser trivial, a análise do mesmo para a obtenção de um diagnóstico clínico ainda não é clara uma vez que existem alguns aspectos que não

se encontram claramente definidos quanto à correcta utilização desta tecnologia, nomeadamente qual a profundidade máxima até à qual a elastografia garante precisão e qual a melhor localização para a selecção do primeiro ROI.

Vários estudos demonstram que a partir de determinadas profundidades de lesão as medições elastográficas deixam de ser tão fiáveis (65; 5; 66). Nomeadamente, Ank et al. (5) e Raza et al. (66) relatam, respectivamente, valores de profundidades máximas de 12 e 10 mm. O primeiro tendo por base uma medição desde a pele ao início das margens da lesão e o segundo não especificando o tipo de medição realizada (5; 66).

Relativamente à melhor abordagem para a selecção do primeiro ROI, a maioria dos estudos encontrados fazem uso da selecção de tecido adiposo superior à lesão (adjacente à superfície da pele) para a obtenção dos valores de SR (24; 26; 45), mas verifica-se igualmente a existência de trabalhos que fazem as suas medições tendo por base a selecção de tecido saudável adjacente à lesão, isto é ao mesmo nível da lesão (7; 67). Em particular, Zhi et al. (7) realizam uma análise da abordagem em questão, concluindo que existem variações nos valores de SR que se obtêm tendo em conta o tipo de medição adoptada, relatando ainda que a melhor abordagem seja a de uma medição tendo por base tecido saudável adjacente à lesão (7).

Esta conclusão faz sentido, se se tiver em conta que, ao ser aplicada uma força superficial ao tecido, essa força não será uniforme ao longo de toda a profundidade. Isto é, zonas mais profundas irão ser menos afectadas por essa força comparativamente a zonas mais superficiais (16). Deste modo torna-se evidente que, para uma análise mais correcta, a obtenção de um valor de SR deverá ser feita tendo por base a comparação de tecido saudável adjacente à lesão, ou seja, tecido que esteja sujeito a um mesmo nível de compressão da lesão (16).

4 Estudo II: Caracterização da Rigidez Hepática em Crianças Saudáveis

4.1 Enquadramento e *state of the art*

Estados avançados de fibrose hepática podem levar ao desenvolvimento de cirrose ou mesmo cancro hepático, considerado em 2008 como o sexto tipo de cancro mais diagnosticado, registando nesse ano o aparecimento de 748 mil novos casos, e a terceira causa de morte por cancro em todo o mundo, tendo nesse ano sido responsável por 696 mil mortes (68; 69). Apesar de ser mais evidente em determinadas patologias, a evolução de doenças hepáticas crónicas está altamente relacionada com o estado de evolução da fibrose hepática (70). Deste modo uma correcta avaliação do nível de fibrose hepática permite aferir acerca do estado de evolução de doenças hepáticas crónicas, possibilitando uma adequada implementação de medidas de controlo e tratamento das mesmas (70; 71; 72).

A biopsia hepática permanece como o método de referência para a determinação do estado de severidade da fibrose hepática (73; 74; 75). Contudo, esta constitui uma

técnica invasiva, tratando-se de um exame traumatizante para o paciente e apresentando riscos associados. Em particular, verifica-se a necessidade de hospitalização em cerca de 1 a 3% dos indivíduos sujeitos a biopsia hepática (74; 71). Além destes riscos, esta é uma técnica de avaliação que traz alguns erros associados, uma vez que a obtenção de uma correcta avaliação está dependente da qualidade da amostra recolhida, no que diz respeito ao seu tamanho e local de recolha (74; 71; 70). Devido ao seu carácter invasivo, torna-se assim difícil o uso desta técnica para a realização de avaliações periódicas, que permitam um controlo e acompanhamento do progresso de patologias hepáticas (75).

Assim, no sentido de se complementar e substituir parcialmente a biopsia hepática, tem surgido nos últimos anos um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas não invasivas de análise da fibrose hepática (72; 76). Tanto a nível de imagiologia como a nível de testes bioquímicos, vários têm sido os métodos propostos (70; 71). Relativamente à imagiologia, a ultra-sonografia é uma das áreas em que se tem apostado no desenvolvimento de exames capazes de avaliar o nível de fibrose hepática, destacando-se a elastografia transitória² (*Transient Elastography* – TE) e mais recentemente a técnica de impulso de força de radiação acústica (*Acoustic Radiation Force Impulse* – ARFI) (70; 72; 73; 74; 77). Vários têm sido os estudos realizados, nos quais se comparam ambas as técnicas, e nos quais se observa que a eficácia de ambas é equivalente na caracterização de estados avançados de fibrose, e altamente correlacionada com os níveis de fibrose obtidos por biopsia. Nesses mesmos estudos, a técnica de TE mostra-se mais eficaz, comparativamente à técnica de ARFI, na caracterização de estados menos avançados de fibrose, concluindo-se que a técnica de ARFI não é superior à técnica de TE (33; 74; 76). Contudo a técnica de TE apresenta limitações de análise em pacientes obesos e a técnica de ARFI tem como vantagem o facto da sua implementação poder ser feita num equipamento de ultra-sonografia convencional, através da adição de um equipamento de controlo de *software* de imagem e de algoritmos de detecção (70; 74; 76). A técnica de ARFI torna-se assim mais apelativa em termos financeiros, já que a técnica de TE necessita de equipamento específico e de custo elevado (aproximadamente 80 mil euros) para que possa ser realizada (*FibroScan*) (74).

² A elastografia transitória é um método não invasivo de avaliação da fibrose hepática, baseia-se no cálculo da velocidade de propagação das ondas de cisalhamento provocadas pela vibração de uma sonda apropriada para o efeito. A sonda ultra-sonográfica utilizada nesta tecnologia é muito específica, encontrando-se o transdutor acoplado a um vibrador, que provoca a geração das ondas de cisalhamento. (77)

Segundo Cho et al. (78), os primeiros estudos *in vivo* a avaliar a eficácia da utilização de ARFI na caracterização hepática foram realizados em 2008, e desde então muitos têm sido os estudos realizados. Contudo a grande maioria deles avalia populações adultas, não havendo muitas referências a estudos em crianças ou adolescentes (68; 78).

As doenças hepáticas crônicas não são comuns em crianças, no entanto, com o aumento das taxas de excesso de peso e obesidade em crianças verificadas nas últimas duas décadas, tem havido ao aumento de incidência de patologias de fígado gordo não alcoólico (FGNA) (75; 79; 80; 81). Por todo o mundo, a doença do FGNA tem-se mostrado como a causa mais comum de patologias hepáticas em crianças, afectando 38% das crianças obesas nos países ocidentais (75; 82). Justifica-se, desde modo, a necessidade de avaliação de metodologias não invasivas para a caracterização fibrose hepática também em crianças (68).

Vários são os estudos, em adultos, que relatam uma boa eficácia da técnica de ARFI na caracterização de patologias hepáticas (70; 71; 74; 76; 78). Contudo, poucos são os que avaliam as variações na rigidez hepática ao longo das várias faixas etárias, em indivíduos saudáveis. Popescu et al. (72), num estudo realizado em adultos, relatam a não existência de variações de velocidade de propagação, para as mesmas circunstâncias em indivíduos saudáveis, entre género ou entre várias faixas etárias. O mesmo estudo faz referência a estudos, em adultos, nos quais são evidenciadas variações de velocidade de propagação entre lobos hepáticos bem como variações de acordo com a posição da sonda durante a realização do exame, intercostal ou subcostal, para um mesmo indivíduo (72). No que diz respeito a crianças, não foram encontrados, até ao momento, este tipo de estudos, o que constitui uma limitação ao uso desta técnica em crianças, visto não se poderem considerar os mesmos valores de velocidade padrão encontrados para adultos. Há, deste modo, necessidade de realização de estudos em crianças saudáveis de várias faixas etárias, de forma a serem estimados valores de velocidade padrão que tenham em conta a existência ou não de variações de rigidez hepática ao logo da maturação e crescimento da criança. Face ao que é encontrado em estudos em adultos, existe ainda a necessidade de avaliar, também em crianças, a existência ou não de variações da análise de acordo com o lobo hepático e com a posição da sonda durante a realização das medições.

4.2 Fígado

4.2.1 Anatomia & Fisiologia

O fígado é a maior glândula do corpo humano, apresenta uma cor castanha avermelhada e localiza-se abaixo do diafragma, no quadrante superior direito do abdómen (48; 50). É constituído por um total de quatro lobos hepáticos: dois lobos hepáticos principais, o lobo direito e o lobo esquerdo, que se encontram separados entre si pelo ligamento falciforme, e dois lobos hepáticos menores, o lobo caudado e o lobo quadrado (48). Através de uma vista anterior apenas é possível observar os lobos principais, sendo o lobo direito de dimensões muito superiores comparativamente ao lobo esquerdo (50). Os hepatócitos constituem a unidade estrutural do fígado, apresentando-se como estruturas hexagonais compostas por células hepáticas (83).

Os hepatócitos são células com capacidade de produzir diferentes enzimas, o que potencia que o fígado apresente importantes e diversas funções no organismo, fazendo deste órgão um órgão vital (49; 83). O fígado apresenta as seguintes funções: produção de biliar, essencial para a digestão e eliminação de gorduras; bio-transformação dos alimentos, transforma os nutrientes absorvidos pelo intestino delgado de modo a permitir que os mesmos possam ser utilizados pelas várias estruturas teciduais; fagocitose de glóbulos vermelhos e brancos, permite a renovação dos constituintes sanguíneos; síntese de novos componentes, como proteínas sanguíneas; desintoxicação do organismo, através da eliminação de elementos tóxicos e drogas; armazenamento de gorduras, vitaminas e minerais, que possibilitam também a regulação dos níveis de açúcar no sangue; produção de calor (48; 49).

4.2.2 Patologias hepáticas

Apesar das doenças hepáticas afectarem o normal funcionamento do fígado a sua presença nem sempre é sintomática, pelo que a maioria das mesmas só é detectada em estados já muito avançados. As doenças hepáticas crónicas caracterizam-se por se prolongarem por mais de seis meses e a sua existência está associada à formação de fibrose (84).

A fibrose hepática corresponde ao processo de cicatrização não uniforme do fígado, caracterizando-se pela deposição de matriz extra-celular nas regiões lesionadas (68; 85). É um processo que ocorre como resposta à existência de uma patologia hepática,

sendo característico de patologias crónicas, como por exemplo hepatite B, hepatite C, doença hepática alcoólica ou doença do fígado gordo não alcoólico (FGNA) (68; 85).

A progressão de patologias hepáticas crónicas conduz a uma crescente acumulação de matriz extra-celular que promove a formação de cicatrizes fibrosas e conduz à distorção da arquitectura hepática. Em estados avançados extremos, essa acumulação leva à perda dos hepatócitos (86). Estes estados avançados de fibrose são denominados de cirrose e caracterizam-se pelo aparecimento de nódulos fibrosos, consequentes da morte dos hepatócitos, que conferem ao fígado uma superfície rígida e nodular com uma coloração amarela acastanhada (48). A perda de hepatócitos tem como consequência a diminuição das funcionalidades do fígado, que em última instância pode conduzir à falha hepática e consequente morte (48).

O desenvolvimento de cirrose em crianças pode ter origem em diversas patologias, das quais se destacam a hepatite neonatal (hepatite B e C), a hepatite auto-imune, patologias biliares, doença de Wilson entre outras (87). Em crianças obesas a doença do FGNA, tem-se verificado como uma das principais causas de patologias hepáticas (75; 82).

4.3 Avaliação da rigidez hepática por ARFI

A rigidez hepática aumenta com o aumento do nível de fibrose, que, como já foi referido, está relacionado com a evolução de patologias hepáticas crónicas (88). Desta forma a avaliação da rigidez hepática permite aferir o nível evolutivo de patologias hepáticas. Uma das metodologias que pode ser utilizada para determinar a rigidez hepática é a ARFI. Para tal o médico começa por observar a imagem do fígado através de Ultra-sonografia em Modo-B, seleccionando uma região para a qual quer obter os valores de velocidade de propagação.

Ao seleccionar uma determinada região, o sistema dá indicação de qual a profundidade do fígado que está prestes a analisar. Seguidamente, o médico pede ao paciente para sustentar a respiração e activa então o processo de ARFI, sendo obtidos os valores de velocidade de propagação da região seleccionada (34).

Uma vez que a fibrose hepática não se encontra uniformemente espalhada pelo fígado, e tratando-se o fígado de um órgão de elevadas dimensões, as medições no mesmo podem ser feitas em diversas localizações. Assim, para um correcto diagnóstico de existência de fibrose, torna-se importante perceber se para diferentes regiões do fígado existem variações naturais e normais nos valores de velocidade de propagação.

Existem essencialmente 3 localizações possíveis de análise: avaliações no lobo esquerdo ou no lobo direito e, dentro do lobo direito, avaliações intercostais ou subcostais (de acordo com a localização do fígado, acima ou abaixo da linha das costelas). A profundidade a que as medições são realizadas em cada uma destas zonas pode ainda ser um factor que contribui para variações naturais dos valores de velocidade.

Além destes factores, associados à localização da análise, características específicas de cada indivíduo como idade ou género poderão ainda ter influência nos valores de velocidade de propagação.

5 Metodologia, Resultados & Discussão – Estudo I

5.1 Metodologia

A metodologia necessária à realização deste estudo encontra-se dividida em quatro partes: metodologia de aquisição, metodologia de tratamento, metodologia de estudo e metodologia de análise estatística dos dados, a apresentar seguidamente.

5.1.1 Metodologia de aquisição dos dados

Para que seja possível compreender a metodologia de aquisição de dados relativa a este estudo, é importante recordar que os objectivos do mesmo consistem na obtenção de parâmetros clínicos, que possibilitem uma correcta e uniforme utilização da técnica de SR, e na avaliação da implementação desta técnica, face à ultra-sonografia convencional em Modo-B, na caracterização de patologias da mama.

A população-alvo deste estudo consistiu em mulheres, de toda as faixas etárias, com algum tipo de lesão mamária. Uma amostra desta população foi obtida através de métodos de amostragem accidental, isto é, não houve uma pré-selecção dos sujeitos dado que os mesmos foram sendo incluídos na amostra por se deslocarem às

instalações médicas da Maternidade Bissaya Barreto para a realização de exames de rotina ou controlo mamário por ultra-sonografia (89).

Foram incluídos na amostra todos os sujeitos que se deslocaram às instalações médicas, no período compreendido entre Junho de 2011 e Maio de 2012, que apresentassem qualquer tipo de lesão mamária e que tenham realizado exames mamários por quatro tecnologias: ultra-sonografia em Modo-B, elastografia, SR e algum tipo de avaliação histológica (biopsia, citologia ou biopsia cirúrgica). A amostra final disponível para análise é constituída por 122 sujeitos com idades compreendidas entre os 26 e os 85 anos.

Para proceder à recolha de dados, de cada um dos sujeitos incluídos na amostra, foi criada uma ficha de aquisição (ver Anexo 2) a ser preenchida pelo médico responsável. Esta ficha contém 5 campos essenciais:

- O primeiro campo é relativo à informação pessoal do sujeito, no qual é registado o nome e a data de nascimento.
- O segundo campo é relativo às características da lesão. Neste campo é registada a profundidade e o diâmetro da lesão, o tipo de tecido seleccionado para o registo do primeiro ROI e a existência ou não de calcificações visíveis na ultra-sonografia em Modo-B. O registo da profundidade da lesão é essencial para que se possa ter em conta este factor, no sentido de se diminuir a sua possível influência nos valores de SR obtidos (ver capítulo 3.3.3). Para a obtenção deste valor considerou-se a distância da pele ao início da lesão. Relativamente ao registo do diâmetro da lesão, a necessidade de obtenção deste parâmetro teve por base um estudo encontrado, no qual é referido que as dimensões das lesões poderão ter influência na qualidade de diagnóstico por SR (8). Deste modo, considerou-se interessante a realização do mesmo tipo de análise, sendo que a obtenção deste parâmetro foi feita através da medição do maior diâmetro observável da lesão. Considerou-se ainda importante registar o tipo de tecido seleccionado no primeiro ROI, dado que tem sido concluído que a abordagem mais correcta de selecção do primeiro ROI era a de um tecido ao mesmo nível da lesão, e não a selecção de um tecido adiposo superficial à lesão (ver capítulo 3.3.3), deste modo, faz sentido tomar como nova variável o tipo de tecido seleccionado. Tal como foi evidenciado no capítulo 3.2.1, a mama é essencialmente composta por tecido adiposo e tecido fibroglandular, de forma que o tipo de tecido existente no primeiro ROI poderá ser uma fonte de variabilidade nos valores de SR obtidos. Esta questão já havia sido referida num estudo de Zhi et al. (7). Por último, o registo da existência ou não de calcificações visíveis na lesão

adveio do facto de terem sido encontrados artigos evidenciando que a existência de calcificações nas lesões poderá ter influência nos valores de SR, de forma que se considerou interessante ter este factor em conta (8; 7).

- O terceiro campo é relativo ao diagnóstico por ultra-sonografia em Modo-B, neste campo é atribuída uma classificação de BI-RADS através da observação e avaliação da imagem em Modo-B.
- O quarto campo é relativo ao diagnóstico elastográfico, sendo este campo composto por duas secções: uma na qual, através da observação da imagem elastográfica, é atribuída uma classificação de Score tendo em conta o mapa de cores disponível na ficha de aquisição (ver Anexo 2), e outra onde são registados os valores de SR obtidos em duas aquisições. Apesar de inicialmente não constar nos objectivos deste estudo avaliar a tecnologia de elastografia, optou-se por adquirir também uma avaliação através do Score elastográfico para a realização de uma análise mais completa das tecnologias de US disponíveis para o diagnóstico de patologias mamárias.
- O quinto e último campo é relativo à avaliação histológica, onde é registado o tipo de avaliação realizada (biopsia, citologia ou biopsia cirúrgica) e o resultado da mesma.

A recolha dos dados decorreu entre os meses de Janeiro e Maio de 2012 e foi realizada pela Doutora Luciana Barbosa e pela Doutora Ângela Moreira através do preenchimento das fichas de aquisição. Para o preenchimento das fichas foi seguida a orientação sequencial de cada um dos campos no que diz respeito aos vários diagnósticos, isto é, primeiro foi atribuído um diagnóstico por BI-RADS, depois um diagnóstico por Score elastográfico e só depois foram então registados os valores de SR e resultados histológicos. Deste modo, durante a atribuição das avaliações de BI-RADS e Score elastográfico as responsáveis clínicas não tinham conhecimento do resultado histológico de cada um dos sujeitos, evitando-se assim que as avaliações tivessem qualquer tipo de influência. De notar ainda que todos os dados necessários ao preenchimento das fichas se encontram registados em dois sistemas de informação do Parceiro Clínico, um no qual estão armazenadas todas as imagens e informações necessárias ao preenchimento dos campos 1, 2, 3 e 4 da ficha, e um segundo onde se encontram registados os dados relativos aos exames histológicos, necessários ao preenchimento do campo 5 da ficha.

Uma vez que para alguns sujeitos incluídos na amostra (31%) a realização dos seus exames têm datas anteriores ao início deste estudo, nem sempre foi possível a obtenção de duas aquisições de SR.

5.1.2 Metodologia de tratamento dos dados

No presente estudo foram consideradas 122 lesões, num total de 122 sujeitos. Desses 122 sujeitos foram excluídos 5, um por ter implantes mamários, um por estar a receber tratamento de quimioterapia na altura da aquisição dos dados, um por ter sido sujeito a uma operação prévia ao mesmo peito de onde se adquiriram os dados para este estudo e outros dois por não terem resultados histológicos conclusivos (tumores papilares³).

Foram assim analisadas 117 lesões num total de 117 sujeitos com idades médias de $53,79 \pm 12,31$ anos (idade máxima de 85 anos e idade mínima de 26 anos). Todos os indivíduos foram sujeitos a uma avaliação histológica, 68% dessas avaliações foram feitas com recurso à biopsia, 9% com recurso à biopsia cirúrgica e 23% com recurso à citologia.

Tal como já foi referido no capítulo 3.3.3, a profundidade das lesões aparenta ser um factor que influencia a qualidade da tecnologia elastográfica. Tendo por base este facto tentou minimizar-se esta potencial fonte de variabilidade nos dados. Deste modo, foram analisadas todas as profundidades das lesões e não se consideraram, para a obtenção dos valores médios de SR, lesões cujas profundidades fossem iguais ou superiores a 12 mm. A opção pelos 12 mm residiu no facto de que, dos estudos encontrados, o de Raza et al. (66), que referia os 12 mm como profundidade máxima para a qual a elastografia garantia qualidade na imagem, era o único que referia o método de medição da profundidade (distância da pele à superfície da lesão) (66). Deste modo, não foram incluídos no estudo principal 10 sujeitos, com profundidades médias de lesão de $16,21 \pm 2,30$ mm (mínimo de 12,5 mm e máximo de 19,3 mm).

Por haver a possibilidade de a existência de calcificações nas lesões poder influenciar os valores obtidos pela análise de SR, não foram ainda incluídas no estudo principal três lesões por apresentarem calcificações visíveis na ultra-sonografia convencional em Modo-B. Dessas três lesões constavam dois fibroadenomas com valores médios de SR de 4,10 e 3,30, e um quisto oleoso com um valor médio de SR de 2,11.

³ Uma avaliação histológica de tumor papilar pressupõe a incapacidade de distinção entre carcinoma papilar ou papiloma, sendo nestes casos necessária uma nova análise para confirmação de existência ou não de malignidade.

Tendo em conta que alguns dos sujeitos incluídos na amostra apenas apresentavam um valor de SR, para todos os restantes foi utilizada a média dos dois valores de SR, de forma que para cada sujeito apenas se utilizou um valor representativo de SR.

5.1.3 Metodologia de estudo dos dados

Inicialmente este estudo apresentava como objectivos a determinação de um ponto de corte e a comparação da capacidade de diagnóstico das tecnologias de SR e US em Modo-B. Contudo, no decorrer deste estudo estes objectivos foram alargados. Numa primeira fase foi não só estudado o melhor ponto de corte a implementar como foi feita uma análise de influência de alguns factores sobre as medições de SR. Numa segunda fase, comparou-se não só a técnica de SR à US em Modo-B como também à tecnologia de elastografia. Face a estas alterações este estudo foi dividido em duas grandes etapas, uma de “Parâmetros de implementação de SR” e outra de “Avaliação da implementação da tecnologia de SR”. Os parâmetros estudados em cada uma destas etapas encontram-se seguidamente descritos.

5.1.3.1 Parâmetros de implementação de SR

Nesta primeira etapa foram estudados vários parâmetros essenciais à utilização desta tecnologia, como valores médios de SR e um ponto de corte entre patologias benignas e malignas, e avaliados alguns potenciais factores que pudessem introduzir variabilidade aos valores de SR obtidos, tais como o tipo de tecido seleccionado e a profundidade. A lista que se segue evidencia todos os pontos estudados e obtidos nesta etapa:

1. Selecção do ponto de corte. Foi obtida uma curva ROC da qual se retirou o valor de área sob a curva (AUROC) e através da qual se seleccionou o melhor ponto de corte que permitisse a distinção entre patologias benignas e malignas. A escolha do ponto de corte foi feita tendo em conta a problemática deste estudo, ou seja a avaliação de patologias mamárias com especial destaque para a detecção de patologias malignas, assim optou-se por privilegiar tanto quanto possível o valor de sensibilidade. A selecção do ponto de corte foi feita pelas Doutoradas Ângela Moreira e Doutora Luciana Barbosa. Tendo por base o ponto de corte seleccionado, foram obtidos os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e valores de acurácia. Foram ainda registadas todas as lesões incorrectamente classificadas pela tecnologia de SR, consequente da atribuição desse valor de ponto de corte.

2. Valores médios de SR e análise da influência do tipo de tecido. Foram obtidos os valores médios de SR e desvio padrão para patologias benignas e malignas e simultaneamente foram realizados testes estatísticos que permitissem a conclusão de existência ou não de variações estatisticamente significativas entre estes dois grupos de dados. Foram seguidamente obtidos os valores médios de SR e desvio padrão para cada patologia existente na amostra de dados. Foi avaliada a influência do tipo de tecido seleccionado no primeiro ROI. Para tal analisou-se separadamente patologias benignas e malignas e em cada grupo foi verificado se existiam variações estatisticamente significativas nos valores de SR obtidos por comparação a tecido adiposo e fibroglandular. Realizou-se ainda o mesmo tipo de análise em cada patologia específica, sempre que o número de casos existentes possibilitou a realização desta análise. Paralelamente foram obtidos valores médios de SR e desvio padrão para patologias benignas e malignas e para cada tipo de patologia, tendo em conta o tipo de tecido seleccionado no primeiro ROI.
3. Avaliação da influência da profundidade. Por último, foi avaliada a influência da profundidade das lesões. Tendo em conta os dados que não foram incluídos na análise por apresentarem valores de profundidade iguais ou superiores a 12 mm, avaliou-se se a inclusão desses valores teria tido impacto nos resultados obtidos. Assim, através da análise dos 114 sujeitos existentes na amostra, independentemente da profundidade das lesões, obteve-se uma nova curva ROC e foram calculados valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e valores de acurácia. Tendo-se comparado estes resultados com os obtidos no ponto 1 desta lista.

5.1.3.2 Avaliação da implementação da tecnologia de SR

Esta segunda etapa teve como objectivo a recolha de dados suficientes para a conclusão de existência ou não de vantagens na implementação da tecnologia de SR, comparativamente às tecnologias ultra-sonográficas existentes para o mesmo fim. A lista que se segue evidencia todos os pontos estudados e obtidos nesta etapa:

1. Comparação da performance das tecnologias de US em Modo-B, elastografia e SR. Para tal começou por se considerar que diagnósticos de BI-RADS 2 e 3 correspondiam a diagnósticos negativos para existência de malignidade e BI-RADS 4 e 5 correspondiam a diagnósticos positivos para existência de malignidade. Da mesma forma, Scores elastográficos de 2 e 3

foram considerados como diagnósticos negativos para existência de malignidade e Scores de 4 e 5 foram considerados diagnósticos positivos para existência de malignidade. Estas considerações encontram-se em concordância com o que é feito na literatura encontrada (8; 64; 5; 67). Com base nestas considerações foram calculados, para cada uma das técnicas de diagnóstico, os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e valores de acurácia. Estes valores foram comparados com os obtidos para a técnica de SR na etapa anterior (ponto 1 da lista). Foi ainda obtida uma curva ROC representativa das três tecnologias, da qual se obteve os respectivos valores de AUROC.

2. Avaliação da influência das dimensões das lesões na qualidade de diagnóstico das tecnologias de US em Modo-B e SR. Foi avaliada a influência das dimensões da lesão, na capacidade de diagnóstico das duas tecnologias. Para tal as lesões foram agrupadas, de acordo com os seus diâmetros, em três grupos: pequenas, com diâmetros inferiores ou iguais a 10 mm; médias, com diâmetros compreendidos entre 10 e 20 mm; ou grandes, com diâmetros iguais ou superiores a 20 mm. A adopção desta metodologia vai de encontro à categorização utilizada no artigo que referia a possível existência de influência das dimensões das lesões (8). Para cada um destes grupos foi obtida uma curva ROC de onde se retiraram os valores de AUROC. Tendo ainda sido calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e valores de acurácia para cada um dos grupos em cada uma das tecnologias de diagnóstico.
3. Análise da performance da tecnologia de SR de acordo com a categoria de BI-RADS. À semelhança do que foi realizado num estudo de Anke et al. (64), decidiu-se estudar se a avaliação por SR teria uma maior utilidade em determinadas categorias de BI-RADS. Para tal as lesões foram divididas em quatro grupos, de acordo com a sua classificação de BI-RADS e para cada grupo foram obtidos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e valores de acurácia, tendo ainda sido registados o número de casos de verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos. A realização desta abordagem teria especial interesse no estudo dos BI-RADS 3 e 4 uma vez que correspondem às categorias nas quais os profissionais de saúde têm menor grau de certeza quanto ao diagnóstico de malignidade. Não se considerou relevante a

realização do mesmo tipo de análise para os Scores elastográficos, uma vez que, em prática clínica não só os diagnósticos por Modo-B se têm relevado mais precisos na detecção de patologias malignas, face aos diagnósticos por elastografia, como não seria exequível a realização de apenas um diagnóstico elastográfico, isto é sem ter em conta o diagnóstico por US em Modo-B.

4. Análise da performance da avaliação conjunta das tecnologias de US em Modo-B e SR. Tendo em conta o ponto anterior, no qual é determinado em que BI-RADS a avaliação de SR é útil, decidiu estudar-se, para esses BI-RADS, qual a utilidade de uma análise conjunta de SR e Modo-B. Para tal foi utilizada uma metodologia de análise encontrada num estudo, que sugere um *upstaging* do BI-RADS atribuído de acordo com o valor de SR obtido. Isto é, o aumento da categoria de BI-RADS (de 2 para 3, de 3 para 4a, 4a para 4b, 4b para 4c ou de 4c para 5) de cada vez que o valor de SR obtido for superior ao valor de ponto de corte (ver Figura 5.1) (90). Esta abordagem será futuramente referida como análise I. Tendo em conta os resultados obtidos na aplicação da análise I considerou-se interessante fazer uma reformulação à análise realizada e estudar se seria fiável permitir que a técnica de SR possibilitasse não só um *upstaging* do BI-RADS como permitisse também um *downstaging* do BI-RADS atribuído quando o valor de SR fosse inferior ao ponto de corte. Ou seja, a diminuição da categoria de BI-RADS (de 5 para 4c, de 4c para 4b, 4b para 4a, 4a para 3 ou de 3 para 2) de cada vez que o BI-RADS obtido fosse inferior ao ponto de corte. Deste modo foi adoptada uma nova metodologia de análise que se encontra descrita seguidamente (ver Figura 5.2). Esta abordagem será futuramente referida como análise II.

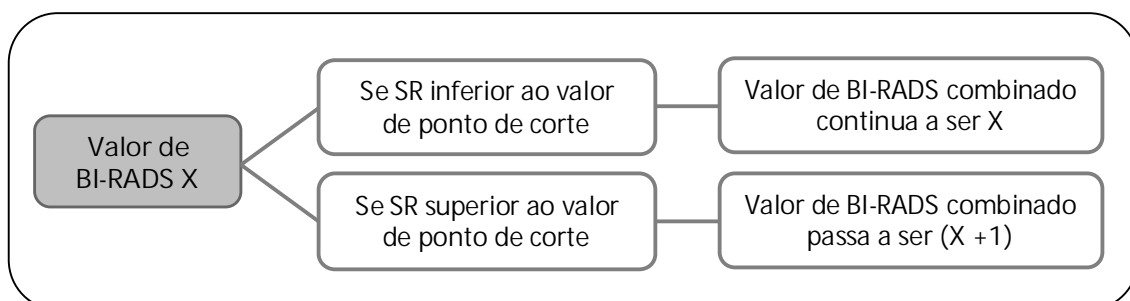


Figura 5.1 Metodologia de análise combinada de US em Modo-B e SR.

A categoria de BI-RADS sofre um *upstaging* sempre que o valor de SR é superior ao valor de ponto de corte. (90)

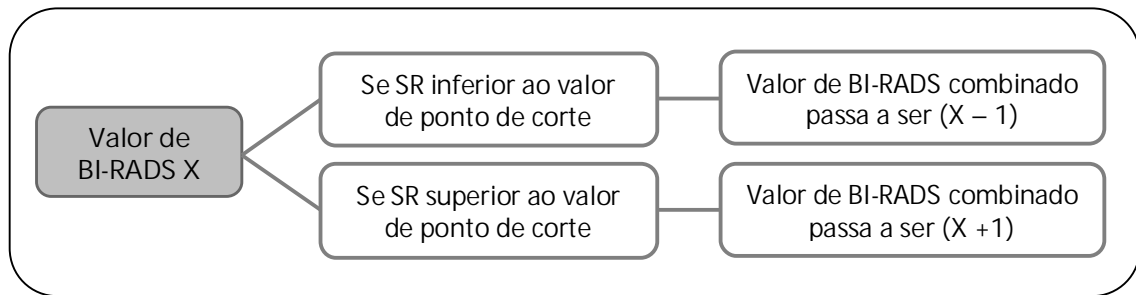


Figura 5.2 Metodologia de análise combinada de US em Modo-B e SR adaptada. A categoria de BI-RADS sofre um *upstaging* ou *downstaging* de acordo com o valor de SR.

5.1.4 Metodologia de análise estatística dos dados

Todos os dados recolhidos através das respectivas fichas de aquisição foram arquivados em ficheiros Excel e posteriormente organizados em ficheiros SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Toda a análise estatística foi realizada com recurso ao Software SPSS 20.0 e ao Microsoft Office Excel 2007.

Na realização e análise dos testes estatísticos foi considerado um intervalo de confiança de 95%, pelo que se rejeitou a hipótese nula sempre que se obteve um *p-value* inferior a 5%. A escolha do intervalo de confiança teve por base o facto da grande maioria dos artigos encontrados, que referenciavam estudos semelhantes aos realizados neste projecto, assumirem este valor (7; 8; 65; 67; 64). A adopção do mesmo intervalo de confiança permite uma maior facilidade na eventual necessidade de comparação de resultados.

A escolha do teste estatístico a implementar em cada situação foi precedida da análise de normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. A escolha deste teste residuiu no facto do mesmo ser considerado como o mais adequado para a análise de grupos com um número de casos inferiores a 50 (91). Outro parâmetro importante na escolha do teste a implementar, no caso de existência de normalidade, é a existência de homogeneidade de variâncias, que pode ser verificada através do teste de Levene. A utilização do *software* SPSS permite a realização automática do teste de Levene sempre que é pedida a realização de um teste que assume a normalidade dos dados. Em conjunto com o teste de Levene é ainda obtido um resultado estatístico através de um teste equivalente ao pedido, mas adaptado no caso de não se verificar a existência de homogeneidade de variâncias. Assim, para a selecção do teste estatístico a considerar apenas se teve que efectuar como primeiro passo a determinação de existência ou não de normalidade dos dados. A selecção do teste estatístico a adoptar em cada situação, após analisada a normalidade dos dados, foi feita através do seguimento da sequência descrita na figura

que se segue (ver Figura 5.3). De referir ainda que, sempre que um grupo de dados não apresentasse normalidade, requerendo assim a utilização de testes não paramétricos, por uma questão de coerência todos os dados associados a essa análise foram também estudados através de testes não paramétricos, independentemente de existência ou não de normalidade.

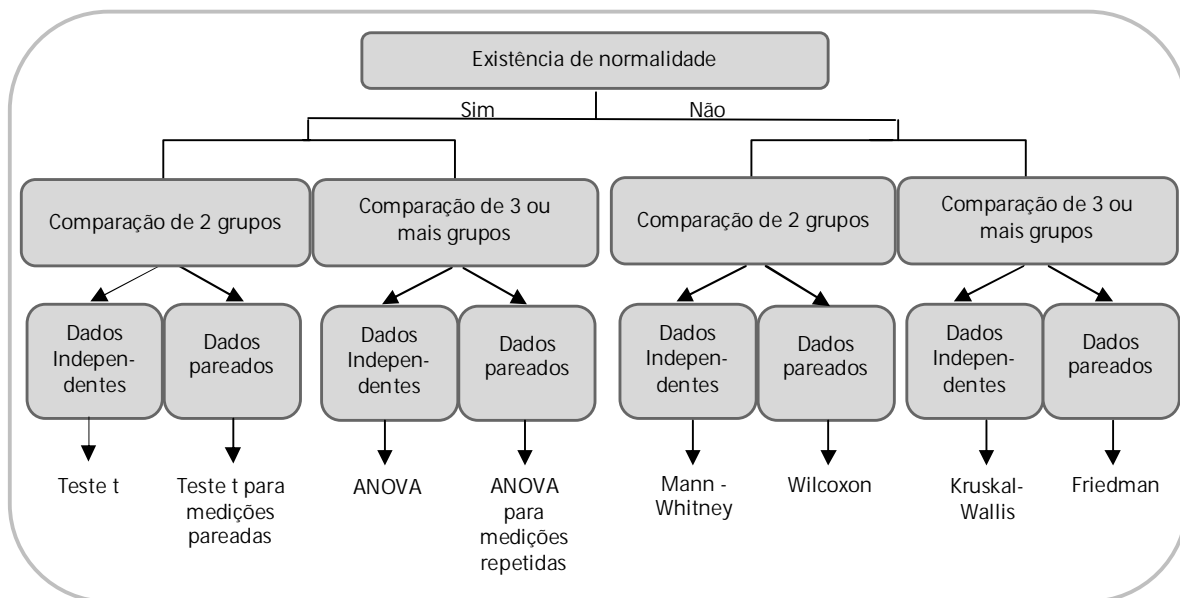


Figura 5.3 Processo de selecção do teste estatístico a implementar (92).

Sempre que o objectivo foi o de avaliar o desempenho de um determinado meio de diagnóstico foram determinados os seguintes parâmetros: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia. A obtenção destes parâmetros requereu que cada diagnóstico obtido pela tecnologia em estudo fosse classificado numa de quatro opções: verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP) ou falso negativo (FN). Esta classificação foi atribuída segundo o esquema apresentado na figura que se segue (ver Figura 5.4), na qual o resultado histológico foi considerado como o diagnóstico *Gold standard*.

		Diagnóstico <i>Gold Standard</i>	
		Positivo	Negativo
Diagnóstico obtido pelo meio de diagnóstico em estudo	Positivo	VP	FP
	Negativo	FN	VN

Figura 5.4 Processo de classificação do diagnóstico obtido.

A sensibilidade (Sen.) corresponde à probabilidade de um sujeito portador de doença ser classificado com um teste positivo para existência de doença. Este parâmetro foi obtido através da seguinte fórmula (93):

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (7)$$

A especificidade (Esp.) corresponde à probabilidade de um sujeito não portador de doença ser classificado com um teste negativo para existência de doença. Este parâmetro foi obtido através da fórmula que se segue (93):

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (8)$$

O valor preditivo positivo (VPP) corresponde à probabilidade de um sujeito diagnosticado com um teste positivo para existência de doença ser realmente portador da doença. Este parâmetro foi obtido através da seguinte fórmula (93):

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (9)$$

O valor preditivo negativo (VNP) corresponde à probabilidade de um sujeito diagnosticado com um teste negativo para existência de doença não ser realmente portador da doença. A obtenção deste parâmetro foi feita através de (93):

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \quad (10)$$

A acurácia (Ac.) de um teste de diagnóstico é um parâmetro que permite determinar a eficiência do teste. Este parâmetro foi obtido através da fórmula que se segue (93):

$$\text{Acurácia} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (11)$$

Tendo assim em conta, todas as abordagens metodológicas adoptadas, foram encontrados os resultados que se encontram descritos no subcapítulo que se segue.

5.2 Resultados

Após a selecção dos sujeitos, indicadas no subcapítulo 5.1.2, foram incluídos no estudo principal 104 lesões, com profundidades médias de $6,34 \pm 2,70$ mm (mínimo de 0 mm e máximo de 11 mm) e dimensões médias de $14,70 \pm 7,42$ (mínimo de 5,2 mm e máximo de 45 mm).

Esta secção de resultados encontra-se dividida em duas grandes partes: uma de Parâmetros de implementação de SR e outra de Avaliação da implementação de SR.

5.2.1 Parâmetros de implementação de SR

5.2.1.1 Selecção do ponto de corte

A curva ROC obtida para a selecção de um ponto de corte, que permita a distinção entre patologias benignas e malignas, pode ser visualizada na Figura 5.5. A partir da mesma e da observação dos valores de sensibilidade e especificidade obtidos em cada ponto da curva foi seleccionado um ponto de corte de 2,02. A tabela obtida pelo SPSS, onde são expostos os valores de sensibilidade e especificidade em cada ponto da curva, pode ser vista no Anexo 3.

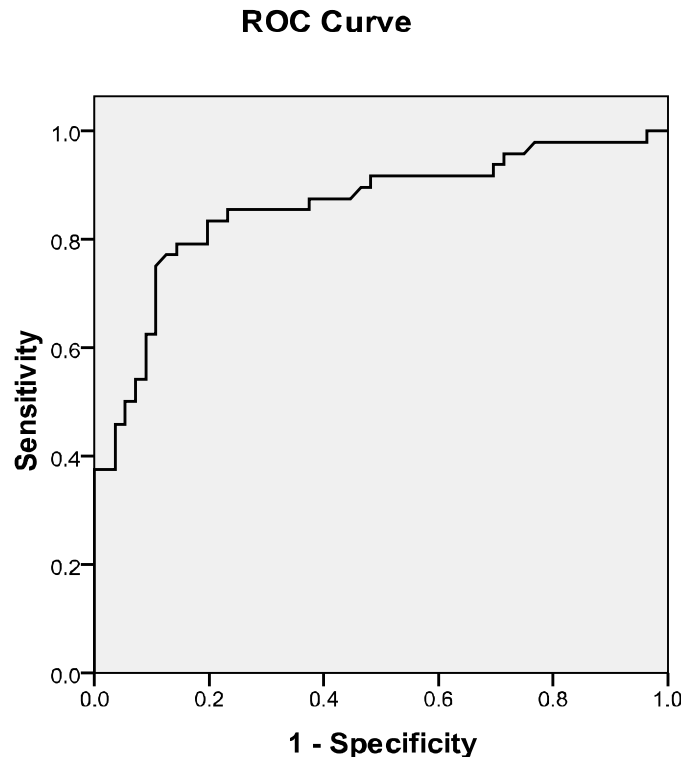


Figura 5.5 Curva ROC obtida para a selecção do ponto de corte de SR.

Tendo em conta o ponto de corte seleccionado foram calculados alguns parâmetros estatísticos, que se encontram na Tabela 5.1 e que permitem a quantificação da performance da tecnologia de diagnóstico de SR.

Tabela 5.1 Resultados da performance de diagnóstico da tecnologia de SR.

	AUROC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
<i>Strain Ratio</i>	0,860	85,4%	76,8%	75,9%	86,0%	80,8%

Atendendo ao ponto de corte de 2,02, a tecnologia de SR classificou incorrectamente 20 lesões de um total de 104, correspondendo 6,7% a falsos negativos e 12,5% a falsos positivos (ver Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Lista de patologias incorrectamente classificadas pela tecnologia de SR.

Falsos Positivos		
Resultado Histológico	n	Valor médio de SR
Papiloma	1	2,13
Ductos quistizados com metaplasia apócrina	1	3,02
Benigno indeterminado	1	2,53
Fibroadenoma	3	4,33±1,85
Quisto simples	1	2,49
Quisto de conteúdo proteico	2	5,03±0,59
Citoesteanecrose	1	3,10
Adenoma mioepitelial	1	2,08
Tumor de células granulares	1	5,74
Tumor filóide	1	5,82
Falsos Negativos		
Resultado Histológico	n	Valor médio de SR
Carcinoma Papilar invasivo	3	0,78±0,57
Carcinoma Ductal invasivo G1/G2	1	1,59
Carcinoma Ductal Invasivo G3	2	0,93±0,01
Carcinoma Lobular	1	1,38

No que diz respeito à patologia de fibroadenoma, os três casos classificados incorrectamente apresentam-se como sendo fibroadenomas com estroma marcadamente hialinizado⁴ (observações resultantes da avaliação histológica), o que justifica o facto destes três casos apresentarem valores de SR superiores aos demais (valores de SR de 2,67; 4,01 e 6,32).

No que diz respeito à patologia de papiloma, o caso mal classificado por SR, mostrou-se através dos resultados histológicos, tratar-se de um papiloma com hiperplasia ductal

⁴ A hialinização corresponde a um processo degenerativo, característico de mulheres mais velhas, no qual ocorre a deposição excessiva de material da membrana basal nos tecidos (62,94).

florida⁵ (SR de 2,13). A existência de outra patologia associada à lesão pode conferir à mesma uma maior rigidez, o que poderá justificar a existência de um valor de SR superior aos demais.

No que diz respeito à patologia de carcinoma papilar invasivo, dos três casos estudados, um deles corresponde a um carcinoma papilar invasivo com adenose esquisitante⁶, com um valor médio de SR de 1,32, os restantes dois carcinomas papilares apresentam valores de SR de 0,19 e 0,84. No caso do carcinoma papilar invasivo com adenose esquisitante, a co-existência de uma outra patologia associada à lesão poderá ser a causa da mesma apresentar uma maior rigidez comparativamente às outras duas lesões.

5.2.1.2 Valores médios de SR e análise da influência do tipo de tecido

Foram analisadas 56 lesões benignas, com um valor médio de SR de $1,73 \pm 1,48$, de entre estas lesões benignas encontravam-se 2 casos de ectasia ductal, 25 casos de fibroadenomas, 5 casos de papilomas, 11 casos de quistos simples, 3 casos de quistos de conteúdo proteico e 10 casos de outras patologias benignas (ductos quistizados com metaplasia apócrina, quistos/galactocelos, quisto oleoso, hiperplasia ductal/adenose, adenoma tubular, citoesteatose, adenoma mioepitelial, tumor de células granulares, tumor filóide e benigno indeterminado). Foram ainda analisadas 48 lesões malignas, com um valor médio de SR de $6,23 \pm 4,56$, de entre as lesões malignas encontravam-se 40 casos de carcinomas ductais invasivos, 3 casos de carcinomas lobulares invasivos, 3 casos de carcinoma papilar invasivo e 2 casos de outros carcinomas (carcinoma adenóide cístico invasivo de padrão cilindromatoso e carcinoma ductal e tubular invasivo G1). Os valores médios de SR obtidos para cada um dos grupos de patologias encontram-se na Tabela 5.3. Os valores médios de SR de cada patologia específica existente no grupo de outros benignos e outros malignos encontram-se na Tabela 5.4.

A análise dos valores de SR, através do teste Mann-Whitney, entre patologias benignas e malignas demonstrou existirem diferenças estatisticamente significativas (*p-value* de

⁵ A hiperplasia ductal corresponde ao processo proliferativo das células mioepiteliais ductais. A designação de florida é indicativo de um grau da proliferação moderado, geralmente associado à distensão dos ductos mamários. Este tipo de ocorrência surge normalmente associada à existência de uma outra patologia mamária. (62)

⁶ A adenose esquisitante corresponde ao processo proliferativo das unidades terminais mamárias, causado pelo aumento das células do estroma. Este tipo de ocorrência apresenta-se geralmente como uma massa palpável (rígida). (60)

0,000) entre os valores médios de SR encontrados para as patologias benignas e os valores encontrados para as patologias malignas.

Da análise da influência do tipo de tecido perilesional seleccionado para a obtenção dos valores de SR, constatou-se, pela análise do teste Mann-Whitney, que tanto no caso de patologias benignas como no caso de patologias malignas não existem diferenças estatisticamente significativas (*p-values* de 0,722 e 0,796, respectivamente) entre a selecção do tipo de tecido adiposo e a selecção do tipo de tecido fibroglandular. Em termos da influência do tipo de tecido em patologias específicas nem sempre foi possível a realização dessa análise devido à pequena amostra de dados, contudo comparou-se no caso de patologias de fibroadenomas e de carcinomas ductais invasivos. Observa-se, pela análise do teste Mann-Whitney, a não existência de diferenças significativas de acordo com o tipo de tecido seleccionado tanto na patologia de fibroadenoma como na patologia de carcinoma ductal invasivo (*p-values* de 0,403 e 0,963, respectivamente). Os valores médios de SR obtidos em cada patologia de acordo com o tipo de tecido seleccionado encontram-se na Tabela 5.3.

Tabela 5.3 Parâmetros obtidos de acordo com patologia e tipo de tecido.

Patologia	Tipo de tecido	Número de medições	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Patologias Benignas						
Benignos	Qualquer	56	1,73	1,48	0,10	6,32
	Adiposo	21	1,83	1,44	0,14	5,75
	Fibroglandular	35	1,66	1,51	0,10	6,32
Fibroadenoma	Qualquer	25	1,56	1,23	0,56	6,32
	Adiposo	11	1,61	0,96	0,85	4,01
	Fibroglandular	14	1,53	1,44	0,56	6,32
Papiloma	Qualquer	5	0,98	0,96	0,14	2,13
	Adiposo	2	0,35	0,29	0,14	0,55
	Fibroglandular	3	1,41	1,05	0,20	2,13
Quisto Simples	Qualquer	11	0,99	0,73	0,10	2,49
	Adiposo	3	1,03	0,54	0,62	1,65
	Fibroglandular	8	0,97	0,81	0,10	2,49
Quisto Conteúdo Proteico	Qualquer	3	3,82	2,13	1,41	5,45
	Adiposo	1	-	-	-	-
	Fibroglandular	2	3,43	2,86	1,41	5,45
Ectasia Ductal	Qualquer	2	0,99	0,21	0,84	1,13
	Adiposo	0	-	-	-	-
	Fibroglandular	2	0,99	0,21	0,84	1,13
Outros Benignos	Qualquer	10	2,85	1,80	0,95	6,26
	Adiposo	4	3,11	1,88	1,50	5,74
	Fibroglandular	6	2,67	1,91	0,95	6,26
Patologias Malignas						
Malignos	Qualquer	48	6,23	4,56	0,19	18,50
	Adiposo	30	6,45	4,60	0,84	18,50
	Fibroglandular	18	5,86	4,61	0,19	15,30
Carcinoma Ductal Invasivo	Qualquer	40	6,51	4,33	0,92	18,50
	Adiposo	28	6,74	4,61	0,92	18,50
	Fibroglandular	12	5,98	3,73	0,94	15,30
Carcinoma Lobular Invasivo	Qualquer	3	6,63	7,45	1,38	15,16
	Adiposo	0	-	-	-	-
	Fibroglandular	3	6,63	7,45	1,38	15,16
Carcinoma Papilar Invasivo	Qualquer	3	0,78	0,57	0,19	1,32
	Adiposo	1	-	-	-	-
	Fibroglandular	2	0,76	0,80	0,19	1,32
Outros Carcinomas	Qualquer	2	8,25	5,86	4,10	12,39
	Adiposo	1	-	-	-	-
	Fibroglandular	1	-	-	-	-

Tabela 5.4 Valores médios de SR das patologias existentes no grupo de outros benignos e outros malignos.

Patologia	Valor médio de SR
Outros Benignos	
Ductos quistizados com metaplasia apócrina	3,02
Quistos/galactocelos	0,95
Quisto oleoso	1,88
Hiperplasia ductal/Adenose	1,40
Adenoma tubular	1,50
Adenoma mioepitelial	2,08
Citoesteanecrose	3,10
Tumor de células granulares	5,74
Tumor filóide	6,26
Benigno indeterminado	2,53
Outros Malignos	
Carcinoma adenóide cístico invasivo de padrão cilindromatoso	4,10
Carcinoma ductal e tubular invasivo G1	12,39

5.2.1.3 Avaliação da influência da profundidade das lesões

Tendo em conta os dados que foram excluídos por apresentarem valores de profundidade superiores a 12 mm, avaliou-se se a retirada desses valores teria realmente tido ou não impacto nos resultados obtidos. Assim, através da análise de uma curva ROC, obtida com todas as medições independentemente das profundidades das lesões, constatou-se que caso não se tivesse tido em conta o factor profundidade, ter-se-ia obtido um valor de AUROC de 0,827. Calcularam-se ainda outros parâmetros estatísticos que podem ser observados na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 Resultados da performance de diagnóstico da tecnologia de SR tendo em conta a profundidade das lesões.

Medições consideradas	AUROC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Medições com profundidades <12mm	0,860	85,4%	76,8%	75,9%	86,0%	80,8%
Medições com qualquer profundidade	0,827	81,5%	75,0%	74,6%	81,8%	78,1%

5.2.2 Avaliação da implementação de SR

5.2.2.1 Comparação da performance das tecnologias de US em Modo-B, elastografia e SR

A curva ROC obtida para a análise das três tecnologias encontra-se seguidamente, na Figura 5.6. Para a comparação da performance das três tecnologias foram ainda calculados alguns parâmetros estatísticos para cada uma das técnicas, que podem ser observados na Tabela 5.6.

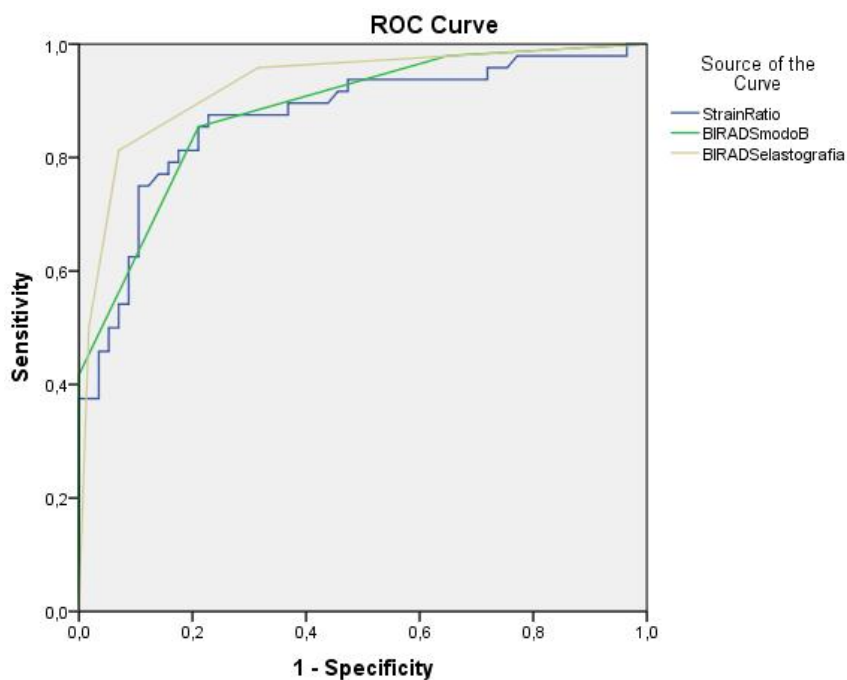


Figura 5.6 Curva ROC obtida para a análise de performance de diagnóstico das três tecnologias.

Tabela 5.6 Resultados da performance de diagnóstico das três tecnologias.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	AUROC	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	41	44	12	7	0,883	85,4%	78,6%	77,4%	86,3%	81,7%
Elastografia	39	50	6	9	0,920	81,3%	89,3%	86,7%	84,7%	85,6%
<i>Strain Ratio</i>	41	43	13	7	0,860	85,4%	76,8%	75,9%	86,0%	80,8%

5.2.2.2 Avaliação da influência das dimensões das lesões na qualidade de diagnóstico das tecnologias de US em Modo-B e SR

Para a avaliação de existência ou não de influência na capacidade de diagnóstico de cada uma das tecnologias de acordo com as dimensões das lesões, foram obtidas curvas ROC para cada um dos grupos de lesões, especificados no subcapítulo 5.1.3. As curvas ROC obtidas podem ser visualizadas no Anexo 3. Os valores de AUROC e alguns parâmetros estatísticos que permitem a avaliação da performance de cada uma das tecnologias de US em Modo-B e SR em cada um dos grupos encontram-se na tabela que se segue (ver Tabela 5.7).

Tabela 5.7 Resultados da performance das tecnologias de US em Modo-B e SR de acordo com cada grupo de dimensões.

Dimensão/ Tecnologia	AUROC	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
Pequenas (n = 24)						
US em Modo-B	0,882	83,3%	83,3%	83,3%	83,3%	83,3%
SR	0,753	83,3%	58,3%	66,7%	77,8%	70,8%
Médias (n = 64)						
US em Modo-B	0,886	83,3%	79,4%	78,1%	84,4%	81,3%
SR	0,892	86,7%	82,4%	81,3%	87,5%	84,4%
Grandes (n = 16)						
US em Modo-B	0,900	100%	70,0%	66,7%	100%	81,3%
SR	0,833	83,3%	80,0%	71,4%	88,9%	81,3%

5.2.2.3 Análise da performance da tecnologia de SR de acordo com a categoria de BI-RADS

Para avaliar a existência ou não de mais-valias no uso da quantificação por SR de acordo com a avaliação de ultra-sonografia convencional em Modo-B, analisou-se quais os parâmetros estatísticos que se obtinham em cada uma das classificações de BIRADS. A seguinte análise foi realizada tendo por base um ponto de corte de 2,02.

Na categoria de BI-RADS 2 foram analisadas 20 lesões, sendo 19 benignas, com um valor médio de SR de $1,43 \pm 1,19$ (mínimo de 0,10 e máximo de 5,45), e 1 maligna, um carcinoma papilar invasivo com um valor de SR de 0,19. Os parâmetros estatísticos encontrados neste subgrupo encontram-se na Tabela 5.8.

Tabela 5.8 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 2.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	0	19	0	1	-	100%	-	95,0%	95,0%
<i>Strain Ratio</i>	0	16	3	1	-	84,2%	-	94,1%	80,0%

Na categoria de BI-RADS 3 foram analisadas 31 lesões, sendo 25 benignas, com um valor médio de SR de $1,95 \pm 1,58$ (mínimo de 0,63 e máximo de 6,32), e 6 malignas, com um valor médio de SR de $4,06 \pm 3,83$ (mínimo de 0,84 e máximo de 11,44). Nesta categoria, a quantificação por SR permite a detecção de quatro dos seis casos de lesões malignas, com valores de SR de: 3,22; 3,35; 4,10 e 11,44. Os dois casos não detectados de lesão maligna correspondem a um carcinoma papilar invasivo com um valor de SR de 0,84 e a um carcinoma lobular invasivo com um valor de SR de 1,38. Os parâmetros estatísticos obtidos neste subgrupo de BI-RADS encontram-se na Tabela 5.9.

Tabela 5.9 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 3.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	0	25	0	6	-	100%	-	80,6%	80,6%
<i>Strain Ratio</i>	4	19	6	2	66,7%	76,0%	40,0%	90,5%	74,2%

Na categoria de BI-RADS 4 foram analisadas 32 lesões, sendo 12 benignas, com valores médios de SR de $1,74 \pm 1,68$ (mínimo de 0,14 e máximo de 5,74), e 20 malignas, com valores médios de SR de $6,04 \pm 3,91$ (mínimo de 1,32 e máximo de 15,30). Nesta categoria a tecnologia de SR detecta a existência de oito dos doze casos benignos, mas falha na detecção de duas das patologias malignas, caracterizando-as como benignas. Os parâmetros estatísticos obtidos para esta subcategoria de BI-RADS encontram-se na Tabela 5.10.

Tabela 5.10 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 4.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	20	0	12	0	100%	0	62,5%	-	62,5%
<i>Strain Ratio</i>	18	8	4	2	90,0%	66,7%	81,8%	80,0%	81,3%

Na categoria de BI-RADS 5 foram analisadas 21 lesões, sendo todas elas malignas com um valor médio de SR de $7,64 \pm 5,04$ (mínimo de 0,92 e máximo de 18,50). Nesta categoria a quantificação por SR falhou na identificação de dois casos de lesão maligna, dois carcinomas ductais invasivos G3 com valores de SR de 0,92 e 0,94. Os parâmetros estatísticos obtidos para esta categoria de BI-RADS encontram-se descritos na Tabela 5.11.

Tabela 5.11 Resultados da performance de diagnóstico na categoria de BI-RADS 5.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	21	0	0	0	100%	-	100%	-	100%
<i>Strain Ratio</i>	19	0	0	2	90,5%	-	100%	0	90,5%

5.2.2.4 Análise da performance da avaliação conjunta das tecnologias de US em Modo-B e SR

Na avaliação da análise conjunta das tecnologias de SR e US em Modo-B foram aplicadas ambas as análises descritas no capítulo 5.1.3. Os resultados obtidos para cada uma das categorias de BI-RADS 3 e 4 em cada uma das análises encontram-se descritos seguidamente.

Relativamente ao BI-RADS 3 na aplicação das Análises I e II obtiveram-se resultados semelhantes que se encontram na Tabela 5.12.

Tabela 5.12 Resultados da performance de diagnóstico das análises I e II na categoria de BI-RADS 3.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	0	25	0	6	0	100%	-	80,6%	80,6%
<i>Strain Ratio</i>	4	19	6	2	66,7%	76,0%	40,0%	90,5%	74,2%
Análise I	4	19	6	2	66,7%	76,0%	40,0%	90,5%	74,2%
Análise II	4	19	6	2	66,7%	76,0%	40,0%	90,5%	74,2%

Relativamente à categoria de BI-RADS 4 os resultados da aplicação das análises I e II encontram-se na Tabela 5.13. A utilização da análise II permitiu a detecção de cinco dos doze casos benignos existentes neste grupo, por outro lado falha na detecção de um caso maligno – carcinoma Ductal G1/G2 com um SR médio de 1,59.

Tabela 5.13 Resultados da performance de diagnóstico das análises I e II na categoria de BI-RADS 4.

Tecnologia	VP	VN	FP	FN	Sen.	Esp.	VPP	VPN	Ac.
US em Modo-B	20	0	12	0	100%	0	62,5%	-	62,5%
<i>Strain Ratio</i>	18	8	4	2	90,0%	66,7%	81,8%	80,0%	81,3%
Análise I	20	0	12	0	100%	0	62,5%	-	62,5%
Análise II	19	5	7	1	95,0%	41,7%	73,1%	83,3%	75,0%

5.3 Discussão

Conforme já referido, na literatura encontram-se descritas duas metodologias de obtenção dos valores de SR de acordo com a localização escolhida do primeiro ROI, isto é, selecção de tecido saudável adjacente à lesão ou a selecção de tecido adiposo superficial. Nesta discussão apenas foi considerada a comparação com estudos que consideraram a determinação do valor de SR pela comparação com tecido adjacente à lesão, ou seja, nas mesmas condições de realização do presente estudo.

5.3.1 Parâmetros de implementação de SR

5.3.1.1 Selecção do ponto de corte

No presente estudo, a tecnologia de *Strain Ratio* apresentou um valor de AUROC de 0,860. Hasan et al. (67), num estudo em 71 lesões mamárias, número de lesões semelhante ao número de casos aqui estudados, relatam um valor de AUROC de 0,840. Outro estudo, levado a cabo por Zhi et al. (8), realizado com base numa amostra superior de lesões, 559 lesões, relatam um valor de AUROC de 0,944 (8). Este valor é superior ao registado neste estudo, contudo, o mesmo é obtido tendo por base uma maior amostra de dados.

A selecção de um ponto de corte de 2,02, permitiu a obtenção de valores de sensibilidade de 85,4%, especificidade de 76,8%, valores preditivos positivos e negativos de 75,9% e 86,0%, respectivamente, e valores de acurácia de 80,8%. Foram encontrados dois estudos que relatam valores de ponto de corte superiores. Zhi et al. (7), num estudo realizado em 254 lesões, referem a escolha de um ponto de corte de 3,12, tendo por base o facto de ser o valor mínimo de SR existente no grupo de lesões malignas, não referem contudo quais os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos ou valores de acurácia resultantes da atribuição desse ponto de corte. Hasan et al. (67), num estudo realizado em 71 lesões, relatam a escolha de um ponto de corte de 3,52, não referindo quais os critérios de atribuição do mesmo, resultando em valores de sensibilidade de 80%, especificidade de 93%, valores preditivos positivos e negativos de 93% e 80%, respectivamente, e valores de acurácia de 90%. A utilização do valor de ponto de corte de Hasan et al. (67), apesar de resultar em valores de acurácia superiores aos obtidos no presente estudo, resulta também em valores de sensibilidade e valores preditivos negativos inferiores, o que denota uma capacidade inferior na detecção de patologias malignas.

A selecção de um ponto de corte de 2,02 resultou no diagnóstico incorrecto de 19,2% das lesões, 6,7% de falsos negativos e 12,5% de falsos positivos. Hasan et al. (67)

relatam a existência de 5,6% de falsos positivos e 5,6% de falsos negativos. Zhi et al. (7) relatam a existência de 0% de falsos negativos e 6,3% de falsos positivos. Tendo em conta esta literatura, as taxas de falsos negativos obtidas são semelhantes às relatadas no estudo de Hasan et al., por outro lado as taxas de falsos positivos encontrados no presente estudo são superiores às registadas tanto no estudo de Hasan et al. como no estudo de Zhi et al. A maior taxa de falsos positivos registada no presente estudo pode estar associada à existência de uma maior diversidade de patologias benignas no presente grupo de dados, verificando-se a existência de tumores benignos com elevados valores de SR (ver Tabela 5.2).

5.3.1.2 Valores médios de SR e análise da influência do tipo de tecido

No presente estudo verificou-se a existência de variações estatisticamente significativas (*p-value* de 0.000) entre os valores de SR encontrados para patologias benignas (SR médio de $1,73 \pm 1,48$) e malignas (SR médio de $6,23 \pm 4,56$). Denotando assim a capacidade da tecnologia em distinguir as patologias benignas das malignas. Os valores médios de SR aqui obtidos são semelhantes aos observados em três estudos encontrados.

Hasan et al. (67), num estudo de 71 lesões, relatam um valor médio de SR de lesões benignas de $2,03 \pm 2,67$ e um valor médio de SR de lesões malignas de $5,97 \pm 4,45$. Zhi et al. (8), num estudo de 559 lesões, relatam um valor médio de SR de lesões benignas de $1,83 \pm 1,22$, e um valor médio de SR de lesões malignas de $8,38 \pm 7,65$. Todos estes valores médios encontrados são bastante próximos dos obtidos no presente estudo, havendo contudo, pequenas oscilações. Isto pode dever-se ao facto de no presente estudo não terem sido incluídas lesões que apresentassem calcificações visíveis, ao passo que no estudo de Zhi et al. (8) é relatada a existência de lesões com calcificações no seu conjunto de dados, o que pode ter influência nos valores médios obtidos. Por outro lado, o estudo de Hasan et al. (67), não refere a existência ou não de lesões com calcificações no seu conjunto de dados, desconhecendo-se este aspecto.

Dentro do grupo de patologias benignas e malignas, é possível verificar, pela observação da Tabela 5.3, que existe uma grande variabilidade dos valores de SR de acordo com cada tipo de patologia. Relativamente às patologias de fibroadenoma e carcinoma ductal invasivo, Zhi et al. (8) relatam valores médios de SR de $1,79 \pm 1,01$ e $8,65 \pm 7,85$ para cada tipo patologia, respectivamente. Apesar de estes valores serem superiores aos encontrados no presente estudo (valores médios de SR de $1,56 \pm 1,23$ e $6,51 \pm 4,33$ para cada patologia, respectivamente), não são muito discrepantes, sendo

que mais uma vez as variações observáveis podem estar relacionadas com a existência de lesões com calcificações no conjunto de dados de Zhi et al (8).

Da análise da influência do tipo de tecido perilesional seleccionado, fibroglandular ou adiposo, não se encontraram variações estatisticamente significativas tanto no grupo de lesões benignas como no grupo de lesões malignas (*p-values* de 0,722 e 0,796, respectivamente). Uma vez que, tal como já foi referido, existe uma grande variabilidade nos valores de SR de acordo com cada patologia, considerou-se importante a realização do mesmo tipo de estudo dentro de cada patologia específica. Esta análise, por falta de dados suficientes, só foi possível nas patologias de fibroadenoma e carcinoma ductal invasivo, para as quais se observa a não existência de variações estatisticamente significativas de acordo com o tipo de tecido seleccionado (*p-values* de 0,403 e 0,963, respectivamente). Estes resultados encontram-se coerentes com um estudo, levado a cabo por Zhi et al. (7), que referem que a selecção do tipo de tecido (fibroglandular, adiposo ou misto) leva à obtenção de resultados semelhantes. Estas afirmações de Zhi et al. (7) têm por base um estudo, realizado por Samani et al. (95), no qual é revelado que as taxas de elasticidade do tecido mamário glandular e do tecido mamário adiposo são semelhantes.

Contudo, por observação da Tabela 5.3, numa primeira análise, verifica-se que os valores de SR aparentam ser superiores sempre que o tecido perilesional seleccionado é do tipo adiposo. É de notar ainda que o valor de *p-value* obtido para a patologia de fibroadenoma é menor que os valores obtidos através da simples análise dos grupos de benignos e malignos. Esta diminuição no valor de *p-value* pode ser indicadora de existência de variações, contudo observa-se também a existência de uma grande dispersão nos dados (ver Tabela 5.3), com elevados valores de desvio padrão. Para ser possível concluir acerca da eventual influência do tipo de tecido, seria necessária uma maior amostra de dados, de modo a ser possível uma análise de cada tipo de patologia em particular. Esta análise poderá ser interessante no sentido de determinar se a tecnologia de SR permite não só a distinção de patologias benignas e malignas, mas também a categorização do tipo de patologia específica, em especial nas patologias benignas. A análise dos valores de SR só por si não poderá levar à conclusão de qual o tipo de patologia. Contudo, a análise da imagem ultra-sonográfica em Modo-B e a avaliação das características de cada lesão, permite aos profissionais de saúde experientes estabelecer, com algumas limitações, de que patologia se trata. Desta forma, sabendo o intervalo de valores de SR associados a uma determinada patologia, e

qual a influência do tipo de tecido nesse valor, os profissionais de saúde poderiam utilizar essa informação para corroborar o diagnóstico.

Tendo em conta que para a obtenção dos valores médios de SR, para cada uma das patologias, não foram incluídas lesões que apresentassem calcificações visíveis pela US em Modo-B, pode agora comparar-se os valores de SR excluídos com os valores de SR médios obtidos sem calcificações. Verifica-se que no caso dos dois fibroadenomas excluídos, com valores de SR de 4,10 e 3,30, estes casos apresentam, com efeito, valores de SR superiores à média de SR obtida para esta patologia (SR médio de $1,56 \pm 1,23$). Por outro lado, o caso de quisto oleoso excluído, com um valor de SR de 2,11, não apresenta um valor de SR muito discrepante do obtido no outro quisto oleoso existente na amostra de dados (SR de 1,88). Desta forma, a existência de calcificações aparenta ser um factor que pode inflacionar os valores de SR, contudo a pequena amostra deste tipo de lesão existente no conjunto de dados não permite tirar ilações conclusivas. Um estudo, levado a cabo por Zhi et al. (7), afirmam que a existência de calcificações interfere nos resultados obtidos, alterando a verdadeira rigidez da lesão.

5.3.1.3 Avaliação da influência da profundidade

Relativamente às profundidades das lesões, observa-se que a qualidade de diagnóstico por SR teria sido influenciada pelo uso de todas lesões independentemente das suas profundidades (ver Tabela 5.5). Estes resultados encontram-se assim em concordância com estudos que relatam que a qualidade da elastografia é influenciada pela profundidade das lesões (5; 66; 65). No presente estudo não foi estudada qual a influência da profundidade, apenas a influência da inclusão ou não de determinados valores de profundidade. Contudo, a necessidade de estudos relacionados com o factor de profundidade é bastante importante, visto que lesões profundas aparentam ter maior probabilidade de apresentar valores de SR inferiores aos reais, o que se torna preocupante no caso de se tratarem de lesões malignas.

5.3.2 Avaliação da implementação da tecnologia de SR

5.3.2.1 Comparação da performance das tecnologias de US em Modo-B, elastografia e SR

Relativamente à avaliação da implementação da tecnologia de SR, comparando as tecnologias de US em Modo-B, elastografia e SR, a que apresentou melhor capacidade de diagnóstico foi a elastografia, seguida da US em Modo-B e só então a tecnologia de SR (valores de AUROC de 0,920, 0,883 e 0,860, respectivamente). Contudo, as

tecnologias que apresentaram melhores valores de sensibilidade e valores preditivos negativos foram as tecnologias de US em Modo-B e SR (ver Tabela 5.6), demonstrando estas melhor capacidade de detecção de patologias malignas. Este desempenho é positivo, uma vez que constitui o principal objectivo da utilização destas tecnologias numa vertente de rastreio do cancro da mama. A bibliografia analisada e referida seguidamente suporta a constatação anterior: apesar de a elastografia apresentar melhor performance de diagnóstico global, a tecnologia de US em Modo-B é a que permanece como tendo uma melhor capacidade de detecção de patologias malignas. Verifica-se ainda que a tecnologia de SR é a que apresenta melhor potencial para vir a complementar o diagnóstico de US, sempre no sentido do aumento da detecção do número de casos de patologias malignas.

Hasan et al. (67) realizam a mesma comparação das três tecnologias e obtêm resultados semelhantes. Das três técnicas, a que apresenta melhor capacidade global de diagnóstico é a elastografia (valores de acurácia de 91%, 90% e 75,5%, para a elastografia, SR e US em Modo-B, respectivamente), contudo é a ultra-sonografia em Modo-B que regista a melhor capacidade de detecção de patologias malignas (valores de sensibilidade de 87,5%, 80% e 80, respectivamente para US em Modo-B, elastografia e SR; valores preditivos negativos de 95,7%, 93% e 93%, respectivamente para as tecnologias de US em Modo-B, elastografia e SR).

Anke et al. (5), na comparação das tecnologias de US em Modo-B e elastografia, relatam valores de sensibilidade e valores preditivos negativos superiores para a avaliação de US em Modo-B (valores de sensibilidade e valores preditivos negativos respectivos de 91,8% e 92%, para a tecnologia de US em Modo-B; este artigo tem o registo de dois observadores, existindo por isso dois valores de sensibilidade e especificidade para a tecnologia de elastografia, assim são relatados valores de sensibilidade de 77,6% e 79,6%, e valores preditivos negativos de 83,1% e 83,3%). Outro estudo, levado a cabo por Anke et al. (96), relatam as mesmas conclusões, registando valores de sensibilidade de 94% e 82%, respectivamente para as tecnologias de US em Modo-B e elastografia, e valores preditivos negativos de 95% e 86%, respectivamente para a US em Modo-B e elastografia.

Zhi et al. (8) realizam a comparação da performance das tecnologias de SR e elastografia, na qual conclui que a tecnologia de SR apresenta não só uma melhor performance de diagnóstico como uma melhor capacidade de detecção de patologias malignas (valores de acurácia de 91,4% e 87,1%, sensibilidades de 92,4% e 70,1% e

valores preditivos negativos de 97,2% e 90,0%, respectivamente para as tecnologias de SR e elastografia).

5.3.2.2 Avaliação da influência das dimensões das lesões na qualidade de diagnóstico das tecnologias de US em Modo-B e SR

A análise da influência das dimensões das lesões, na capacidade de diagnóstico das tecnologias de US em Modo-B e SR, demonstra que a utilização da tecnologia de SR como meio complementar de diagnóstico à US em Modo-B, parece ter mais impacto quando as lesões são de dimensões médias (ver Tabela 5.7). O artigo que teve por base a realização desta análise constata que a tecnologia de SR pode ser mais vantajosa quando as lesões são de dimensões superiores a 10 mm (8). Uma comparação directa dos dois estudos não é possível, uma vez que o estudo encontrado faz comparação da performance da tecnologia de SR e da tecnologia de elastografia, o que no presente estudo não seria relevante uma vez que já se constatou que a US em Modo-B apresenta melhor capacidade de diagnóstico de lesões malignas comparativamente à elastografia (8). No presente estudo observa-se alguma discrepância no número de casos existentes em cada grupo de dados, verificando-se contudo que, no caso de lesões grandes, o valor de AUROC obtido é superior ao obtido no grupo de lesões pequenas, tendo este um número de casos inferiores ao existente no grupo de lesões grandes (ver Tabela 5.7). Deste modo, tendo em conta os resultados encontrados não se pode concluir se as dimensões das lesões são um factor significativo na qualidade de diagnóstico de SR. Contudo, seria interessante explorar esta questão, uma vez que existem de facto variações e as mesmas são expectáveis, uma vez que, segundo Zhi et al. (8), lesões de maiores dimensões apresentam maior probabilidade de degenerar, tornando-se mais organizacionais, comparativamente a lesões mais pequenas, o que permite à lesão adquirir a sua rigidez característica. A corroborar estes factos, foi ainda encontrado um estudo, de Ji et al. (90), que realiza a análise de lesões pequenas (inferiores a 1 mm) e no qual não houve capacidade de distinção entre patologias benignas e malignas (90).

5.3.2.3 Análise da performance da tecnologia de SR de acordo com a categoria de BI-RADS

No presente estudo, da análise da performance de diagnóstico por SR em cada categoria de BI-RADS, verifica-se que tanto no BI-RADS 2 como no BI-RADS 5 a utilização da quantificação por SR não traz vantagens acrescidas ao diagnóstico realizado por US em Modo-B. Na categoria de BI-RADS 2, a tecnologia de SR classifica incorrectamente como malignas 15% das lesões existentes neste grupo e não apresenta capacidade de

detectar a única lesão maligna existente (ver Tabela 5.8). No que diz respeito à categoria de BI-RADS 5, a tecnologia de SR classifica incorrectamente duas lesões como sendo benignas (ver Tabela 5.8). Já nas categorias de BI-RADS 3 e 4 a utilização da tecnologia de SR como metodologia de diagnóstico complementar à avaliação por US em Modo-B apresenta potencialidade para trazer melhorias ao diagnóstico. Na categoria de BI-RADS 3 a tecnologia de SR detectou 4 dos 6 casos malignos existentes, contudo, apresentou também um elevado número de falsos positivos, 19,4%. Assim, no BI-RADS 3 a tecnologia de SR apresentou capacidade de obtenção de uma maior sensibilidade, com a detecção de um maior número de casos de malignidade, por outro lado, conduziu à diminuição da especificidade levando à realização de um maior número de biopsias. Contudo, uma vez que o objectivo principal da implementação destas tecnologias é a de detecção do maior número de casos malignos, a tecnologia de SR pode considerar-se vantajosa. Na categoria de BI-RADS 4 a tecnologia de SR classificou correctamente 8 dos 12 casos de lesões benignas, o que poderá ser uma mais-valia na diminuição do número de biopsias desnecessárias. Contudo, nesta categoria, a utilização do diagnóstico complementar por SR necessita de ser bem avaliada, uma vez que se verifica também a existência de alguns casos de falsos negativos (2 em 32). Anke et al. (64) constata resultados idênticos, relatando que a tecnologia de SR tem potencial impacto na melhoria da avaliação por US em Modo-B nas categorias de BI-RADS 3 e 4.

5.3.2.4 Análise da performance da avaliação conjunta das tecnologias de US em Modo-B e SR

Na aplicação das análises I e II às categorias de BI-RADS 3 e 4, os resultados e aplicabilidades de cada uma das análises diferem.

Na categoria de BI-RADS 3, a aplicação das análises I e II permitiu a obtenção dos mesmos resultados, que consistem numa melhoria da sensibilidade de 0% para 66,7%, com a detecção de 4 dos 6 casos malignos e um aumento dos valores preditivos negativos de 80,6% para 90,5%, por outro lado levou também ao aumento no número de falsos positivos (ver Tabela 5.12). Apesar de as análises I e II remeterem para os mesmos resultados, é importante perceber que, devido à existência de falsos negativos, quando aplicada a Análise II as lesões classificadas com BI-RADS 3 passam a BI-RADS 2. Apesar de ambas serem consideradas como categorias benignas, os cuidados aplicados a cada uma delas é distinto. No caso da categoria de BI-RADS 3, o acompanhamento da lesão é feito de forma muito mais restrita, sendo realizados exames de rotina de 6 em 6 meses para controlo de existência de uma lesão estável, o que não se aplica à categoria

de BI-RADS 2. Desta forma, a atribuição de um BI-RADS 2 a uma lesão maligna pode potenciar o desenvolvimento da mesma sem que haja conhecimento da sua existência, tendo como consequência um aumento da probabilidade de que quando a lesão seja detectada esta já se encontre em estados mais avançados, diminuindo as hipóteses de recuperação. Desta forma, na categoria de BI-RADS 3 poderá ser vantajosa e segura a aplicação da Análise I, ou seja, a realização de um *upstaging* do BI-RADS 3 sempre que a tecnologia de SR classifique a lesão como maligna.

Na categoria de BI-RADS 4, a aplicação da análise I não trouxe como consequências uma melhoria quantitativa do diagnóstico (ver Tabela 5.13), no entanto o *upstaging* da categoria de BI-RADS pode transmitir mais certeza do diagnóstico ao Médico responsável, justificando-se a necessidade de biopsia. Por outro lado, a aplicação da análise II, permitiu um aumento da especificidade, através da correcta classificação de 5 dos 12 casos benignos, contudo levou à incorrecta classificação de uma lesão maligna, contribuindo para uma diminuição da sensibilidade. A aplicação da análise II tem assim todas as vantagens da análise I, com o acréscimo de que poderá permitir a diminuição do número de biopsias desnecessárias. A existência de um falso negativo pode ser um entrave a utilização desta metodologia, contudo mais uma vez se relembra, que a atribuição de um BI-RADS 3 pressupõe o acompanhamento da lesão de forma periódica, pelo que os riscos associados à atribuição desta categoria poderão vir a ser potencialmente aceitáveis. Um factor adicional que poderá ser tido em conta na realização do *downstaging* da categoria poderá ser a dimensão das lesões, visto que este aparenta ser um factor influente na performance de diagnóstico de SR.

Ji et al. (90), na realização do artigo que teve por base a aplicação da análise I, relatam também um aumento da sensibilidade e valores preditivos negativos, quando aplicado o *upstaging* à categoria de BI-RADS (valores de sensibilidade de 95,8% e 97,9%, valores preditivos negativos de 97,3% e 98,3%, respectivamente para a avaliação por US em Modo-B e avaliação conjunta de US em Modo-B e SR).

6 Metodologia, Resultados & Discussão – Estudo II

6.1 Metodologia

Este capítulo, à semelhança do que aconteceu no estudo I, encontra-se dividido em 4 partes: metodologia de aquisição, metodologia de tratamento, metodologia de estudo e metodologia de análise estatística dos dados.

6.1.1 Metodologia de aquisição de dados

Para que seja possível compreender a metodologia de aquisição de dados relativa a este estudo, é importante recordar que os objectivos do mesmo consistem na caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis, com o intuito de avaliar a influência de diversos factores: idade, género, lobo hepático, localização da sonda e profundidade analisada.

Deste modo a população-alvo deste estudo consistiu em crianças dos 0 aos 18 anos, sem patologias hepáticas conhecidas. Uma amostra desta população foi obtida através de métodos de amostragem accidental, isto é, não houve uma selecção prévia dos sujeitos, os mesmos foram sendo incluídos na amostra à medida que se deslocavam às

urgências do Hospital Pediátrico de Coimbra e que daí eram encaminhados para a radiologia, a fim de realizarem exames ultra-sonográficos requisitados no sentido de avaliar órgãos ou estruturas que não o fígado (89).

Foram assim incluídas na amostra todas as crianças sem patologias hepáticas conhecidas que se deslocaram às urgências do Pediátrico de Coimbra, no período compreendido entre Julho e Dezembro de 2011, e cujos pais ou responsáveis tenham consentido a realização do exame ultra-sonográfico ao fígado através da tecnologia de ARFI. A amostra final disponível para análise é constituída por 93 crianças, 56 do sexo feminino e 37 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos.

Para proceder à recolha dos dados de cada um dos sujeitos incluídos na amostra, foi criada uma ficha de aquisição (ver Anexo 4) a ser preenchida pelo médico responsável. Esta ficha contém 4 campos essenciais:

- O primeiro campo é referente a alguma informação pessoal do sujeito como nome, data de nascimento, género, altura e peso. Considerou-se interessante a obtenção dos parâmetros de altura e género, uma vez que, tal como foi evidenciado no capítulo 4.2.2, a obesidade tem-se mostrado como uma das principais causas de patologias hepáticas em crianças. Desta forma seria interessante avaliar se dentro da amostra haveria algum tipo de tendência nos valores de velocidade obtidos em crianças que estivessem acima do índice de massa corporal recomendado.
- O segundo campo é dedicado ao registo dos valores de velocidade obtidos pela análise do lobo hepático direito em duas abordagens de acordo com a colocação da sonda, subcostal ou intercostal. Em cada uma das abordagens é necessária a obtenção de dois valores de velocidade para várias profundidades especificadas na ficha e que se encontram categorizadas em superficial, pouco profundo, profundo e muito profundo. Esta categorização foi adoptada pelo facto de este estudo ser a continuação de um trabalho anterior, para o qual o parceiro clínico tinha pedido adopção desta abordagem.
- O terceiro campo é dedicado ao registo dos valores de velocidade obtidos pela análise do lobo esquerdo. Para o preenchimento deste campo é necessária a obtenção de duas aquisições de velocidade para várias profundidades, as mesmas consideradas no campo anterior. De notar que na análise do lobo esquerdo não existe a subdivisão subcostal e intercostal.
- O quarto, e último, campo destina-se ao registo das condições de respiração do sujeito na altura do exame. Neste campo o médico responsável deverá classificar a

respiração do sujeito como sustida, calma ou agitada. Considerou-se importante o registo desta informação uma vez que, tal como já foi evidenciado no capítulo 4.3, a realização do exame de ARFI pressupõe que o sujeito sustenha a respiração. Sendo este estudo realizado a partir de uma amostra composta unicamente por crianças, o cumprimento deste requisito nem sempre será possível, podendo assim o estado de respiração da criança ser uma fonte de variabilidade dos valores de velocidade obtidos.

A recolha dos dados decorreu durante os meses de Novembro e Dezembro de 2011 e foi realizada pela Doutora Maria José Noruegas. Idealmente esta recolha foi planeada para ser sistematizada através do preenchimento das fichas de aquisição na altura de realização dos exames a cada sujeito. Contudo, uma vez que a grande maioria dos dados utilizados têm datas de aquisição anteriores à data de início deste estudo, não foi possível o preenchimento das fichas no acto de realização dos exames. Como tal, a informação disponível ao preenchimento das fichas fica limitada à informação existente no *software* clínico de cada paciente. Isto implica a impossibilidade do preenchimento de informações como peso e altura da criança no campo 1 e a impossibilidade de preenchimento do campo 4. Além disso, uma vez que não existiu um planeamento prévio à grande maioria das aquisições realizadas, não existe um padrão de aquisições coerentes nos campos 2 e 3. Isto é, idealmente para cada sujeito deveriam ser adquiridas duas medições em cada uma das condições descritas na ficha de aquisição (ver Anexo 4) e tal não aconteceu, pelo menos de uma forma sistemática. O que se verifica nos dados disponíveis para este estudo é que em cada sujeito foram realizadas medições em lobos e profundidades aleatórias, sem haver um padrão uniforme para todos eles.

Deste modo a metodologia de recolha dos dados teve que ser ajustada aos dados existentes, tendo-se para tal criado uma nova ficha de aquisição (ver Anexo 5). A nova ficha de aquisição de dados é composta apenas por dois campos. O primeiro campo é relativo aos dados pessoais do sujeito, onde apenas é registado o nome, género e data de nascimento. O segundo campo é relativo às várias medições disponíveis, sendo aqui registados os valores de velocidade de propagação e as respectivas condições em que foram obtidos: lobo hepático, posição da sonda (sempre que aplicável) e profundidade. Para cada sujeito incluído no estudo foi então preenchida uma destas fichas de aquisição, por parte da Doutora Maria José Noruegas, através da observação das imagens e informação disponível de cada sujeito no *software* hospitalar.

6.1.2 Metodologia de tratamento de dados

No presente estudo foram analisadas 93 crianças saudáveis, 56 do sexo feminino e 37 do sexo masculino com idades compreendidas entre os zero e os dezoito anos. Trinta das crianças incluídas no estudo tinham idades compreendidas entre os 0 e os 6 anos, outras trinta tinham idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos e as restantes trinta e três crianças tinham idades compreendidas entre os 12 e os 18.

Tendo em conta que aquisição de dados não foi realizada segundo a metodologia ideal, cada sujeito apresenta diferentes números de aquisições e em diferentes condições. Deste modo foi necessário um reajuste na organização dos dados e na forma como os mesmos foram estudados.

Assim, para o estudo dos factores de idade e género, uma vez que, segundo a literatura, o lobo hepático analisado influencia os valores de velocidade adquiridos (72; 97), foram consideradas três condições: medições obtidas independentemente de quaisquer condições, medições obtidas só por análise do lobo hepático direito e medições obtidas só por análise do lobo hepático esquerdo. Para cada uma destas condições obteve-se um único valor médio de velocidade de propagação por sujeito, isto é, de todas as aquisições existentes em cada condição obteve-se um valor médio e foi com esse valor que foram realizadas as análises da influência da idade e género.

Para a análise dos lobos hepáticos, obteve-se para cada sujeito um único valor médio de velocidade de propagação para cada um dos lobos analisados, tendo sido apenas considerados nesta análise sujeitos que tivessem pelo menos um valor de velocidade de propagação por cada lobo hepático.

Para a análise da localização da sonda, obteve-se para cada sujeito um único valor médio de velocidade de propagação para cada uma das localizações da sonda e, tal como na análise anterior, apenas se consideraram sujeitos com pelo menos um valor de velocidade de propagação por cada localização da sonda.

Para o estudo da profundidade, a análise foi separada por lobos, mais uma vez devido ao facto de existirem estudos a relatar a existência de influência da velocidade obtida devido ao lobo analisado (72; 97).

Assim, considerando apenas medições obtidas pelo lobo direito, foram realizadas duas análises distintas. Para a realização da primeira obteve-se, para cada sujeito, um valor médio de velocidade de propagação para cada grupo de profundidades: superficial, pouco profundo, profundo e muito profundo. Esta primeira análise considerou três

vertentes distintas, envolvendo comparações biunívocas para os seguintes grupos: superficial e pouco profundo; pouco profundo e profundo; profundo e muito profundo. Considerando cada uma destas três fases individualmente, só foi incluído em cada uma das fases sujeitos que tivessem pelo menos um valor de velocidade de propagação por cada grupo de profundidade existente na respectiva fase. Para a realização da segunda análise seleccionou-se aleatoriamente, com recurso ao Microsoft Office Excel, uma única velocidade de propagação e respectiva profundidade de análise para cada sujeito.

Na análise da profundidade no lobo esquerdo, por falta de dados suficientes, apenas foi possível a realização de um estudo, sendo que para a realização do mesmo, com recurso ao Microsoft Office Excel, obteve-se aleatoriamente um valor de velocidade de propagação e respectivo valor de profundidade analisada por cada sujeito.

6.1.3 Metodologia de estudo dos dados

Tendo em conta que os objectivos deste estudo consistiam na avaliação da influência dos factores de idade, género, lobo analisado, posição da sonda e profundidade na obtenção dos valores de velocidade de propagação, todos estes parâmetros foram estudados e a lista que se segue demonstra as etapas seguidas para a concretização destes objectivos.

1. Avaliação da influência da idade. Foi analisada a influência da idade. Tal como já foi referido, esta análise foi realizada em três condições: considerando qualquer condição de aquisição, considerando apenas dados obtidos pela análise do lobo hepático direito e considerando apenas análises obtidas por análise do lobo hepático esquerdo. Para cada uma destas condições foram realizadas duas análises. Numa primeira, os sujeitos existentes na amostra foram separados em três grupos etários: grupo dos 0 aos 6, grupo dos 6 aos 12 e grupo dos 12 aos 18, tendo sido realizados testes estatísticos a fim de determinar se existiam ou não variações estatisticamente significativas nas velocidades de propagação entre cada grupo etário consecutivo. Foram ainda registados os valores médios de velocidade de propagação, valores de desvio padrão e valores máximos e mínimos de velocidade de propagação de cada grupo. A segunda análise consistiu na realização de uma análise de correlação da velocidade de propagação em função da idade.
2. Avaliação da influência do género. Foi analisada a influência do género. Para a realização desta análise foram consideradas três abordagens: medições obtidas

em qualquer condição, medições obtidas apenas pela análise do lobo hepático direito e medições obtidas apenas pela análise do lobo hepático esquerdo. Para cada uma destas abordagens foram considerados quatro grupos de dados, três grupos correspondendo a cada um dos grupos etários, referidos anteriormente, e um último grupo referente a todos os dados, independentemente da idade. Em cada um destes grupos foram realizados testes estatísticos com a finalidade de concluir sobre a existência ou não de variações estatisticamente significativas entre géneros. Para cada grupo foram obtidos os valores médios de velocidade de propagação, valores de desvio padrão e valores máximos e mínimos de velocidade de propagação de acordo com o género.

3. Avaliação da influência do lobo hepático analisado. Foi analisada a influência do lobo hepático analisado, para tal foram, mais uma vez, considerados quatro grupos de dados, três correspondentes a cada um dos grupos etários e um último contemplando todos os dados independentemente da idade. Em cada um dos grupos foram realizados testes estatísticos com a finalidade de se concluir sobre a existência ou não de variações estatisticamente significativas nas velocidades de propagação obtidas entre os lobos hepáticos. Mais uma vez, para cada grupo foram registados os valores médios de velocidade de propagação, valores de desvio padrão e valores máximos e mínimos obtidos pela análise de cada lobo hepático.
4. Avaliação da influência da localização da sonda. Foi analisada a influência da zona de colocação da sonda, tendo esta análise sido realizada de forma equivalente à análise de influência do lobo hepático.
5. Avaliação da influência da profundidade. Foi analisada a influência da profundidade das medições, tendo-se considerado duas condições: medições obtidas por análise do lobo direito e medições obtidas por análise do lobo esquerdo. Na primeira condição foram realizadas duas análises distintas, ao passo que na segunda condição, por falta de dados suficientes, apenas foi realizada a segunda análise, que será mais à frente evidenciada. Na primeira análise consideraram-se três grupos, de acordo com as profundidades das medições: superficial e pouco profundo; pouco profundo e profundo; profundo e muito profundo. Dentro de cada um destes grupos de dados foram realizados testes estatísticos a fim de se concluir se existiam ou não variações estatisticamente significativas entre as profundidades neles contidas, foram ainda registados valores médios, desvio padrão e valores máximos e mínimos.

Na segunda análise foi realizada uma análise de correlação entre os valores de velocidade de propagação e as profundidades.

6.1.4 Metodologia de análise estatística

A metodologia de análise estatística adoptada neste estudo é equivalente à adoptada no estudo I (ver capítulo 5.1.4). Existem contudo dois parâmetros que não foram referenciados nesse capítulo e que se descrevem seguidamente.

O nível de significância considerado foi de 5%, mais uma vez devido ao facto de ser o valor adoptado em estudos semelhantes (72; 97; 98). Devido à complexidade da organização dos dados verificada deste estudo, este valor foi ajustado através da correcção de Bonferroni⁷ sempre que necessário.

Sempre que foi necessária a realização de análises de correlação, foram utilizados um de dois coeficientes de correlação⁸: o teste de Pearson, no caso dos dados apresentarem normalidade, ou o teste de Spearman, no caso de não existência de normalidade nos dados.

Tendo assim em conta todas as considerações metodológicas apresentadas neste capítulo de metodologias, são seguidamente apresentados os resultados obtidos através da aplicação das mesmas.

⁷ A correcção de Bonferroni é um método utilizado para ajustar o valor do nível de significância (α) sempre que são realizadas, ao mesmo conjunto de dados, múltiplas comparações. Tendo em conta o número de comparações realizadas (k), o valor corrigido do nível de significância (α') é obtido através da seguinte equação: $\alpha' = \alpha/k$. (91)

⁸ O cálculo dos coeficientes de correlação permite a obtenção de um valor que determina o grau de relação entre duas variáveis. Os valores dos coeficientes variam entre -1 e 1, sendo que um coeficiente de -1 indica uma relação inversa perfeita, um coeficiente de 1 indica uma relação perfeita e um coeficiente de 0 indica a não existência de relação entre as duas variáveis. Na análise do valor dos coeficientes quanto mais próximo de zero for o coeficiente menor será o grau de relação. Os coeficientes de Pearson são denotados de r e os coeficientes de Spearman denotados de ρ . (91)

6.2 Resultados

Foram analisadas 93 crianças saudáveis, 56 do sexo feminino e 37 do sexo masculino, com um valor de velocidade de propagação média de $1,10 \pm 0,10$ m/s, mínimo de 0,57 m/s e máximo de 1,50 m/s. As crianças incluídas no estudo tinham idades médias de 108 meses, compreendidas entre os 2 e os 215 meses.

A análise estatística, cujos resultados podem ser vistos seguidamente, foi precedida da realização de testes de normalidade, o resultado dos mesmos e outros parâmetros relativos a esta análise, como box-plot's dos dados, encontram-se no Anexo 6.

6.2.1 Avaliação da influência da idade

Na avaliação da influência da idade foram estudadas três condições para todos os grupos etários. Os valores médios de velocidade de propagação obtidos para cada grupo etário em cada condição encontram-se na Tabela 6.1. Nesta, as medições referidas como "Medições: Todas", correspondem aos resultados obtidos pela análise de todos os dados, as medições referidas como "Medições: Lobo Direito" e "Medições: Lobo Esquerdo", correspondem aos resultados obtidos apenas pela análise dos dados obtidos pela avaliação de cada um dos lobos respectivamente.

Tabela 6.1 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade.

Avaliação da influência da idade	Número de casos	Velocidade	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Medições: Todas					
Grupo: 0 aos 6	30	1,14	0,09	0,98	1,31
Grupo: 6 aos 12	30	1,09	0,09	0,83	1,22
Grupo: 12 aos 18	33	1,07	0,11	0,68	1,24
Medições: Lobo Direito					
Grupo: 0 aos 6	30	1,11	0,08	0,94	1,31
Grupo: 6 aos 12	30	1,05	0,09	0,83	1,20
Grupo: 12 aos 18	33	1,05	0,15	0,63	1,55
Medições: Lobo Esquerdo					
Grupo: 0 aos 6	23	1,19	0,16	0,93	1,47
Grupo: 6 aos 12	26	1,19	0,15	0,85	1,50
Grupo: 12 aos 18	26	1,17	0,15	0,77	1,46

Em cada uma das condições, foram realizados testes estatísticos para a verificação de variações estatisticamente significativas entre os grupos etários. Os *p-values* obtidos e os respectivos testes realizados para a obtenção dos mesmos, em cada condição, encontram-se na Tabela 6.2. Na mesma tabela encontram-se ainda os valores de nível de significância considerados em cada teste para a análise dos *p-values* obtidos.

Tabela 6.2 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.

Avaliação da influência da idade	<i>p-value</i>	Nível de significância
Medições: todas		
Kruskal-Wallis	0,040	5%
Mann-Whitney entre 0-6 e 6-12	0,053	1,7%
Mann-Whitney entre 6-12 e 12-18	0,486	1,7%
Mann-Whitney entre 0-6 e 12-18	0,019	1,7%
Medições: Lobo Direito		
Kruskal-Wallis	0,050	2,5%
Medições: Lobo Esquerdo		
Kruskal-wallis	0,768	2,5%

Para a avaliação da influência da idade foram ainda realizados testes de correlação de Spearman, em cada uma das três condições já referenciadas. Os resultados obtidos pela análise de correlação bem como os respectivos *p-values* associados encontram-se na Tabela 6.3.

Tabela 6.3 Resultados da análise de correlação na avaliação da influência da idade.

Avaliação da influência da idade	ρ	<i>p-value</i>
Medições: Todas	- 0,271	0,009
Medições: Lobo Direito	- 0,250	0,016
Medições: Lobo Esquerdo	-0,180	0,355

6.2.2 Avaliação da influência do género

Da análise entre géneros foram novamente consideradas três condições: medições obtidas independentemente de quaisquer condições, medições obtidas apenas pela análise do lobo direito e medições obtidas pela análise do lobo esquerdo. Para cada uma destas condições foram obtidos valores médios de velocidade de propagação de cada um dos géneros em cada grupo. Os valores médios obtidos para cada situação encontram-se na Tabela 6.4.

Tabela 6.4 Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero.

Avaliação da influência do gênero	Número de casos	Velocidade	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Grupo Etário: Todos					
Medições: todas					
Grupo: Feminino	56	1,08	0,11	0,68	1,31
Grupo: Masculino	37	1,11	0,09	0,94	1,25
Medições: Lobo Direito					
Grupo: Feminino	56	1,07	0,13	0,63	1,55
Grupo: Masculino	37	1,07	0,10	0,94	1,25
Medições: Lobo Esquerdo					
Grupo: Feminino	44	1,16	0,17	0,77	1,50
Grupo: Masculino	31	1,22	0,10	0,97	1,38
Grupo Etário: 0 aos 6					
Medições: todas					
Grupo: Feminino	17	1,13	0,09	0,98	1,31
Grupo: Masculino	13	1,15	0,08	1,01	1,25
Medições: Lobo Direito					
Grupo: Feminino	14	1,11	0,08	0,99	1,31
Grupo: Masculino	9	1,12	0,09	0,94	1,25
Medições: Lobo Esquerdo					
Grupo: Feminino	14	1,18	0,18	0,93	1,47
Grupo: Masculino	9	1,21	0,14	0,97	1,36
Grupo Etário: 6 aos 12					
Medições: todas					
Grupo: Feminino	18	1,08	0,09	0,83	1,18
Grupo: Masculino	12	1,11	0,09	0,94	1,22
Medições: Lobo Direito					
Grupo: Feminino	18	1,05	0,09	0,83	1,17
Grupo: Masculino	12	1,05	0,10	0,84	1,20
Medições: Lobo Esquerdo					
Grupo: Feminino	14	1,16	0,18	0,85	1,50
Grupo: Masculino	12	1,23	0,10	1,04	1,38
Grupo Etário: 12 aos 18					
Medições: todas					
Grupo: Feminino	21	1,06	0,12	0,68	1,24
Grupo: Masculino	12	1,09	0,09	0,94	1,24
Medições: Lobo Direito					
Grupo: Feminino	21	1,05	0,17	0,63	1,55
Grupo: Masculino	12	1,05	0,11	0,92	1,23
Medições: Lobo Esquerdo					
Grupo: Feminino	16	1,13	0,18	0,77	1,46
Grupo: Masculino	10	1,22	0,06	1,16	1,34

A avaliação de existência de variações estatisticamente significativas, entre cada grupo considerado, para cada situação foi obtida através dos testes estatísticos descritos na Tabela 6.5, na qual se encontram também os respectivos resultados de *p-value* e o nível de significância considerado em cada situação para a interpretação dos mesmos.

Tabela 6.5 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do género.

Avaliação da Influência do Género	<i>p-value</i>	Nível de significância
Grupo Etário: Todos		
Mann-whitney com todas as medições	0,136	5%
Mann-whitney com medições no lobo direito	0,660	2,5%
Mann-whitney com medições no lobo esquerdo	0,073	2,5%
Grupo Etário: 0 aos 6		
Mann-whitney com todas as medições	0,432	5%
Mann-whitney com medições no lobo direito	0,483	2,5%
Mann-whitney com medições no lobo esquerdo	0,688	2,5%
Grupo Etário: 6 aos 12		
Mann-whitney com todas as medições	0,267	5%
Mann-whitney com medições no lobo direito	0,755	2,5%
Mann-whitney com medições no lobo esquerdo	0,193	2,5%
Grupo Etário: 12 aos 18		
Mann-whitney com todas as medições	0,471	5%
Mann-whitney com medições no lobo direito	0,868	2,5%
Mann-whitney com medições no lobo esquerdo	0,121	2,5%

6.2.3 Avaliação da influência do lobo hepático analisado

Na avaliação da influência do lobo hepático analisado, foram comparados os valores de velocidade de propagação em cada um dos lobos hepáticos, tanto para a globalidade dos dados como para cada um dos grupos etários. Os valores médios obtidos em cada situação encontram-se na Tabela 6.6 e os resultados da análise estatística encontram-se resumidos na Tabela 6.7.

Tabela 6.6 Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático.

Avaliação da influência do lobo hepático	Número de casos	Velocidade	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Grupo Etário: Todos					
Grupo: Lobo direito	75	1,06	0,10	0,63	1,23
Grupo: Lobo esquerdo	75	1,18	0,15	0,77	1,50
Grupo Etário: 0 aos 6					
Grupo: Lobo direito	23	1,08	0,06	0,94	1,17
Grupo: Lobo esquerdo	23	1,19	0,16	0,93	1,47
Grupo Etário: 6 aos 12					
Grupo: Lobo direito	26	1,06	0,09	0,84	1,20
Grupo: Lobo esquerdo	26	1,19	0,15	0,85	1,50
Grupo Etário: 12 aos 18					
Grupo: Lobo direito	26	1,04	0,13	0,63	1,23
Grupo: Lobo esquerdo	26	1,17	0,15	0,77	1,46

Tabela 6.7 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do lobo hepático.

Avaliação da influência do lobo hepático	<i>p-value</i>	Nível de significância
Grupo Etário: Todos		
Wilcoxon	0,000	5%
Grupo Etário: 0 aos 6		
Wilcoxon	0,003	5%
Grupo Etário: 6 aos 12		
Wilcoxon	0,001	5%
Grupo Etário: 12 aos 18		
Wilcoxon	0,000	5%

6.2.4 Avaliação da influência da localização da sonda.

Na análise de existência de variações de acordo com a posição da sonda, intercostal ou subcostal, no lobo hepático direito, obtiveram-se valores médios para todos os dados independentemente das idades e em cada grupo etário. Os valores médios obtidos encontram-se na Tabela 6.8 e os resultados da análise estatística encontram-se sumariados na Tabela 6.9.

Tabela 6.8 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da localização da sonda.

Avaliação da influência da localização da sonda	Número de casos	Velocidade	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Grupo Etário: Todos					
Grupo: Zona Intercostal	73	1,08	0,12	0,62	1,34
Grupo: Zona Subcostal	73	1,06	0,15	0,64	1,50
Grupo Etário: 0 aos 6					
Grupo: Zona Intercostal	26	1,09	0,12	0,81	1,33
Grupo: Zona Subcostal	26	1,12	0,12	0,82	1,34
Grupo Etário: 6 aos 12					
Grupo: Zona Intercostal	24	1,10	0,12	0,79	1,34
Grupo: Zona Subcostal	24	1,01	0,12	0,79	1,25
Grupo Etário: 12 aos 18					
Grupo: Zona Intercostal	23	1,04	0,12	0,62	1,19
Grupo: Zona Subcostal	23	1,05	0,20	0,64	1,50

Tabela 6.9 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da localização da sonda.

Avaliação da influência da localização da sonda	<i>p-value</i>	Nível de significância
Grupo Etário: Todos		
Wilcoxon	0,385	5%
Grupo Etário: 0 aos 6		
Wilcoxon	0,501	5%
Grupo Etário: 6 aos 12		
Wilcoxon	0,007	5%
Grupo Etário: 12 aos 18		
Wilcoxon	0,819	5%

6.2.5 Avaliação da influência da profundidade

Na avaliação da influência da profundidade, devido à falta de dados suficientes para a realização de testes estatísticos de comparação de velocidades de acordo com a profundidade, apenas foram consideradas as profundidades obtidas pela análise do lobo direito. Foram apenas utilizados dados que permitissem a análise pareada em cada uma das seguintes condições: superficial e pouco profundo, pouco profundo e profundo, e profundo e muito profundo. Os casos utilizados, para a análise de cada uma das comparações, não são necessariamente os mesmos. Isto é, por exemplo na comparação de superficial e pouco profundo e na comparação de pouco profundo e profundo, o conjunto de dados que se encontra nos grupos pouco profundo de cada comparação não é necessariamente o mesmo, dependendo dos valores pareados existentes em cada sujeito. Os valores médios de velocidade de propagação obtidos em cada situação encontram-se resumidos na Tabela 6.10, os resultados obtidos da análise estatística encontram-se na Tabela 6.11.

Tabela 6.10 Parâmetros obtidos na avaliação da influência da profundidade.

Avaliação da influência da profundidade	Número de casos	Velocidade	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Comparação 1					
Superficial	27	1,13	0,10	0,82	1,25
Pouco Profundo	27	1,13	0,10	0,94	1,27
Comparação 2					
Pouco Profundo	28	1,11	0,13	0,81	1,26
Profundo	28	1,08	0,13	0,74	1,28
Comparação 3					
Profundo	20	1,13	0,13	0,74	1,27
Muito Profundo	20	1,09	0,13	0,82	1,28

Tabela 6.11 Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da profundidade.

Avaliação da influência da profundidade	<i>p-value</i>	Nível de significância
Comparação 1		
Wilcoxon	0,156	1,7%
Comparação 2		
Wilcoxon	0,402	1,7%
Comparação 3		
Wilcoxon	0,259	1,7%

Ainda relativamente à análise da influência da profundidade das medições, foi realizada uma análise de correlação, a partir da selecção aleatória de um único valor de velocidade e respectiva profundidade por sujeito. Esta análise foi feita para cada um dos lobos hepáticos. Os resultados da análise de correlação podem ser visualizados na Tabela 6.12.

Tabela 6.12 Resultados da análise de correlação na avaliação da influência da profundidade.

Avaliação da Influência da Profundidade	ρ	p -value
Lobo Direito		
Grupo etário: todos	- 0,071	0,500
Grupo etário: 0 aos 6	+ 0,038	0,840
Grupo etário: 6 aos 12	- 0,085	0,654
Grupo etário: 12 aos 18	+ 0,019	0,918
Lobo Esquerdo		
Grupo etário: todos	- 0,249	0,031
Grupo etário: 0 aos 6	- 0,386	0,069
Grupo etário: 6 aos 12	- 0,341	0,088
Grupo etário: 12 aos 18	- 0,232	0,255

Em última análise, foram ainda colocados em gráfico todos os valores de velocidade e respectivas profundidades, tanto para o lobo esquerdo como para o lobo direito, Gráfico 6.1 e Gráfico 6.2, respectivamente.

Gráfico 6.1 Gráfico obtido através do registo de todos os valores de velocidade e respectivas profundidades, através da análise do lobo direito.

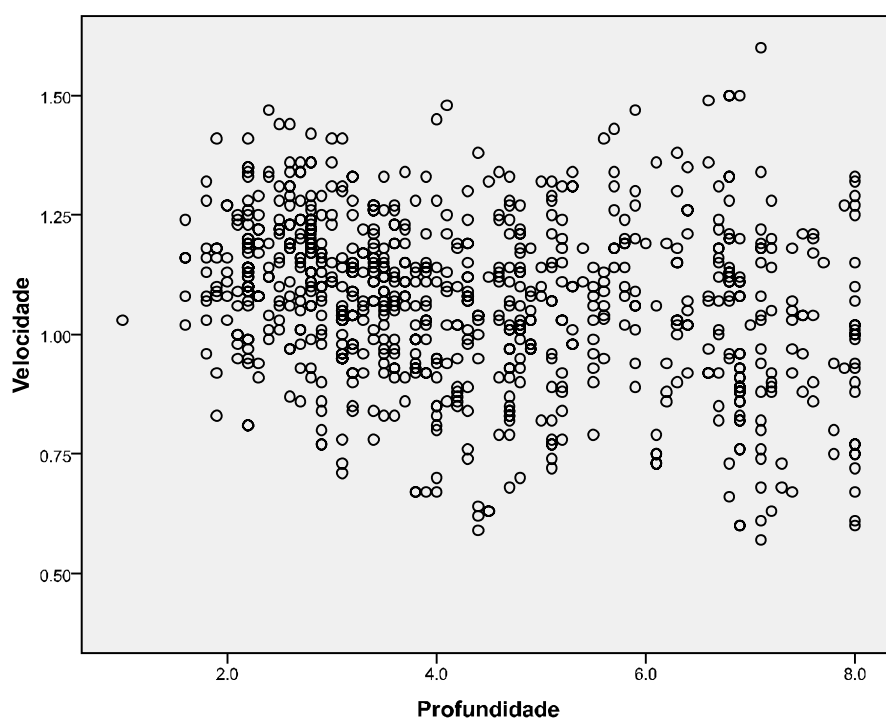
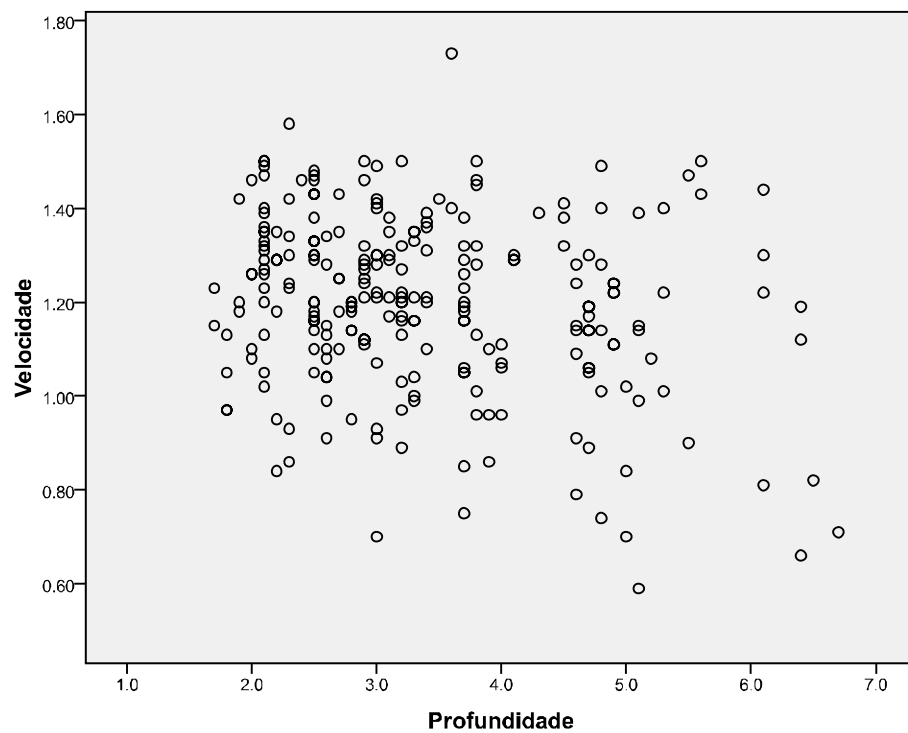


Gráfico 6.2 Gráfico obtido através do registo de todos os valores de velocidade e respectivas profundidades, através da análise do lobo esquerdo.



6.3 Discussão

A tecnologia de ARFI é relativamente recente, sendo poucos os estudos que realizam análises em indivíduos saudáveis e menos ainda os que analisam crianças. Contudo, foram encontrados alguns estudos que registam resultados que vão de encontro aos que foram obtidos na presente análise.

A velocidade média de propagação obtida no presente estudo foi de $1,11 \pm 0,12$ m/s. Este valor é inferior ao encontrado num estudo realizado em crianças, no qual foi utilizado um grupo de controlo de 43 crianças com um valor médio de velocidade de propagação de $1,18 \pm 0,28$ m/s (99). Paralelamente foram encontrados três artigos realizados com base na análise de populações adultas que revelam grupos de controlo com valores médios de velocidade de propagação muito próximos dos obtidos no presente estudo. Goertz et al. (100), relatam um grupo de controlo de 20 adultos saudáveis com valores médios de velocidade de propagação de 1,09 m/s. Rifai et al. (97), relatam um grupo de controlo de 23 adultos saudáveis com valores médios de velocidade de propagação de $1,10 \pm 0,17$ m/s. Por fim, Friedrich-Rust et al. (101), relatam um grupo de controlo de 20 adultos saudáveis com velocidades médias de $1,13 \pm 0,23$ m/s.

6.3.1 Avaliação da influência da idade

Na avaliação da influência da idade, quando analisados todos os dados independentemente das condições das suas aquisições, verifica-se, através do teste de Kruskal-Wallis, a existência de variações estatisticamente significativas (*p-value* de 0,040) entre os três grupos etários. No entanto, ao ser realizada a análise entre cada dois grupos, através do teste Mann-Whitney, não se encontram variações estatisticamente significativas, verificando-se contudo valores muito baixos de *p-value* nas comparações entre os seguintes grupos etários: 0-6 e 6-12; 0-6 e 12-18. Finalmente, observam-se valores médios de velocidade de propagação superiores no grupo etário dos 0-6, comparativamente com os restantes dois grupos (ver Tabela 6.1).

Ainda na avaliação da influência da idade, quando observadas as velocidades obtidas pela análise do lobo direito e do lobo esquerdo separadamente verifica-se, em cada um dos casos, a não existência de variações estatisticamente significativas entre os vários grupos etários (ver Tabela 6.2). Contudo, o valor de *p-value* obtido na análise do lobo direito é muito inferior ao obtido pela análise do lobo esquerdo (ver Tabela 6.2), verificando-se, no caso da análise do lobo direito, que o grupo etário dos 0 aos 6 anos

apresenta valores superiores aos registados nos outros dois grupos etários (ver Tabela 6.1). Isto poderá dever-se ao facto de que em crianças mais novas não é possível que as mesmas sustentem a respiração, o que constitui um dos requisitos para uma correcta utilização da tecnologia de ARFI. Assim, aquando da realização dos exames, os valores de velocidade poderão ser influenciados pelos movimentos musculares respiratórios, podendo resultar em compressões adicionais que se traduzam no aumento dos valores de velocidade de propagação registados. De notar ainda que o lobo hepático direito, estando em contacto com as costelas e diafragma, poderá ser mais passível de ser influenciado pelos movimentos respiratórios, nomeadamente pelos músculos intercostais e diafragmáticos. Além disso, movimentos involuntários das crianças associados à sua maior agitação poderão ainda ser um factor de compressões adicionais, sendo que mais uma vez este tipo de movimento poderá ter maior impacto no lobo hepático direito.

Por fim, a análise de correlação realizada para a avaliação da influência da idade confirma uma correlação entre a idade e os valores de velocidade de propagação, correlação essa que apenas é significativa na análise do lobo hepático direito (ver Tabela 6.3). Assim, da avaliação da influência da idade, constata-se que existe influência nos valores obtidos apenas quando a avaliação é feita pela análise do lobo hepático direito e apenas no grupo etário dos 0 aos 6 anos. Relativamente aos grupos etários dos 6 aos 12 anos e dos 12 aos 18 anos não se observam variações nos valores de velocidade de propagação, em qualquer uma das análises, o que está de acordo com o que foi registado em dois estudos realizados em adultos, que relatam a não existência de variações de velocidade de propagação com a idade (72; 98).

6.3.2 Avaliação da influência do género

Relativamente à avaliação da influência do género, quando avaliadas as velocidades de propagação para todos os dados da amostra e entre cada grupo etário verifica-se a não existência de variações estatisticamente significativas entre o género feminino e masculino (ver Tabela 6.5). Contudo, observa-se que o grupo masculino apresenta em cada situação valores de velocidade ligeiramente superiores aos observados no grupo feminino (ver Tabela 6.4). Quando estudadas apenas as velocidades obtidas pela análise do lobo direito e esquerdo separadamente, verifica-se ainda que este aumento de velocidade no grupo masculino só se observa nos valores obtidos pela análise do lobo hepático esquerdo. Constatando-se ainda que estas variações poderão ter especial impacto nos grupos etários dos 6 aos 18, uma vez que é nestes grupos que se observa

uma diminuição acentuada do valor de p-value quando comparados os géneros no lobo hepático esquerdo (ver Tabela 6.5).

Em suma, verifica-se que não existe influência significativa de acordo com o género, observando-se contudo valores superiores de velocidade de propagação no género masculino apenas quando o exame é realizado pela análise do lobo hepático esquerdo, em especial quando a criança tem idades compreendidas entre os 6 e os 18. No que diz respeito a esta análise foram encontrados dois artigos que relatam a não existência de variações estatisticamente significativas entre géneros e nos quais se observam também valores de velocidade superiores nos grupos masculinos (72; 98).

6.3.3 Avaliação do lobo hepático analisado

Quando comparadas as medições realizadas no lobo esquerdo e no lobo direito em todos os grupos etários, verifica-se a existência de variações estatisticamente significativas nas velocidades de propagação (ver Tabela 6.7), sendo que os valores obtidos através da análise do lobo hepático esquerdo significativamente superiores aos obtidos pela análise do lobo hepático direito (ver Tabela 6.6). O aumento de velocidade de propagação no lobo hepático esquerdo pode estar relacionado com a influência do movimento cardíaco, impossível de controlar. Lupsor et al. (33), num estudo encontrado, já haviam evidenciado a potencial influência dos movimentos cardíacos como fonte de variação dos valores de velocidade obtidos (33). Os resultados obtidos no presente estudo estão assim coerentes com os observados em adultos. Dois estudos encontrados relatam a existência de um aumento significativo nos valores de velocidade de propagação em medições obtidas por análise do lobo esquerdo, por comparação com a análise do lobo direito (72; 102).

6.3.4 Avaliação da influência da localização da sonda

Da análise de avaliação da influência da posição da sonda, verifica-se que apenas existem variações estatisticamente significativas no grupo etário dos 6 aos 12 (ver Tabela 6.9), registando-se valores de velocidade superiores quando o exame é realizado pela análise na posição intercostal (ver Tabela 6.8). A avaliação pela localização intercostal, comparativamente à posição subcostal, poderá ser mais predisposta ao aumento de velocidade de propagação, não só devido à potencial influência respiratória, uma vez que a porção do fígado localizado na zona intercostal se encontra em contacto com o diafragma e músculos intercostais, como devido à potencial influência do movimento cardíaco. Contudo, não foram encontradas quaisquer razões

que justificassem a existência de variações apenas neste grupo etário. Quando analisados os restantes grupos etários e quando analisados todos os dados independentemente da idade não se verificam variações estatisticamente significativas (ver Tabela 6.9). Estes últimos resultados estão de acordo com Horster et al. (98) que, num estudo realizado em adultos, relatam a não existência de variações estatisticamente significativas na avaliação de acordo com a posição da sonda.

6.3.5 Avaliação da influência da profundidade

Da análise em profundidade, relativamente à análise do lobo direito, não foram encontradas variações estatisticamente significativas nas várias profundidades estudadas (ver Tabela 6.11). Da análise de correlação não foram também encontradas correlações significativas (ver Tabela 6.12) e quando colocados em gráfico todos os valores de profundidade e respectivas velocidades não parece de facto existir qualquer relação (ver Gráfico 6.1).

Relativamente à avaliação da profundidade no lobo hepático esquerdo, através da análise de correlação de Spearman verifica-se a existência de uma correlação negativa significativa entre a profundidade e os valores de velocidade obtidos, quando analisados todos os dados (ver Tabela 6.12). Verifica-se ainda que, quando realizada a análise separadamente para cada grupo etário, não existe correlação significativa em nenhum dos grupos. Contudo registam-se valores de *p-value* inferiores nos grupos etários dos 0 aos 6 e no grupo dos 6 aos 12, podendo assim estes grupos ser mais passíveis de registar diminuições dos valores de velocidade de propagação com o aumento da profundidade. Analisando o gráfico onde se encontram todos os valores de velocidade e respectivas profundidades (ver Gráfico 6.2) não parece existir correlação.

No que diz respeito à análise em profundidade foi encontrado um estudo, de D´Onofrio et al. (102) realizado em adultos, que evidencia a existência de variações estatisticamente significativas de acordo com a profundidade apenas quando a análise é feita pela avaliação do lobo hepático esquerdo, estando estes resultados em concordância com os obtidos no presente estudo.

7 Conclusões

7.1 Estudo I

7.1.1 Conclusões

Com a realização do presente trabalho conclui-se que o diagnóstico através da implementação da quantificação por *Strain Ratio* apresenta capacidade de distinção entre patologias mamárias benignas e malignas. Por outro lado, constata-se a existência de diversos factores com potencial impacto nas medições obtidas através desta técnica, levando a que o diagnóstico através da mesma nem sempre seja trivial.

Conclui-se que, na realização do presente estudo, a selecção de um valor de ponto de corte de 2,02, permitiu o melhor equilíbrio entre a detecção do maior número de patologias malignas e o número de falsos positivos. Contudo, o estabelecimento de um valor clínico conclusivo para o ponto de corte não pode ser feito, uma vez que não foram encontrados estudos realizados nas mesmas condições, que permitissem corroborar estes resultados. Deste modo, conclui-se a necessidade de realização de estudos a larga escala que avaliem qual o valor de ponto de corte mais adequado à aplicação em prática clínica.

Relativamente às tecnologias e US em Modo-B, elastografia e SR, conclui-se que a que apresentou melhor performance de diagnóstico global foi a elastografia, seguida da ultra-sonografia convencional em Modo-B e SR. Apesar disto, as tecnologias de US em Modo-B e SR foram as que apresentaram melhor capacidade de diagnóstico de patologias malignas.

Conclui-se ainda que a utilização da tecnologia de SR como meio de diagnóstico complementar à ultra-sonografia convencional em Modo-B, no presente trabalho, apenas mostrou existência de potencial melhoria no diagnóstico quando aplicada a lesões classificadas com categorias de BI-RADS 3 e 4. Nestas categorias, o uso conjunto das duas tecnologias aparenta ser promissora tanto no sentido da detecção de um maior número de casos malignos, na categoria de BI-RADS 3, como na identificação de um maior número de casos benignos, na categoria de BI-RADS 4. Este benefício é conseguido pela aplicação de uma abordagem de *upstaging* ao diagnóstico na categoria de BI-RADS 3 e de uma abordagem de *upstaging* e *downstaging* na categoria de BI-RADS 4.

Justifica-se assim a existência de mais-valias na implementação da tecnologia de SR à ultra-sonografia convencional, evidenciando-se a existência de melhorias, em determinadas condições, tanto na potencial identificação de uma maior percentagem de patologias malignas como na potencial diminuição do número de biopsias necessárias. Constata-se ainda que, atendendo às elevadas percentagens de valores preditivos negativos observados em cada uma das técnicas, um diagnóstico de não malignidade através da análise das duas tecnologias poderá vir a mostrar-se como suficiente para evitar o recurso à biopsia. De notar, contudo, que existem ainda alguns factores que necessitam de ser estudados e avaliados para a correcta e uniforme utilização da tecnologia de SR.

7.1.2 Limitações & trabalho futuro

Na realização deste trabalho, tendo por base a bibliografia encontrada, não foram à partida incluídas na análise lesões cuja profundidade fosse superior a 12 mm. Apesar de se ter feito uma comparação da inclusão dessas lesões, o patamar a partir da qual as lesões foram excluídas teve apenas base na bibliografia encontrada. Uma melhor abordagem teria sido a realização de um estudo de profundidade, prévio à realização da análise dos valores de SR, de modo a perceber a partir de que valores de profundidade a qualidade da elastografia demonstrava uma perda na capacidade de diagnóstico. A realização deste tipo de estudo requer que a aquisição dos dados seja feita de um modo

mais cuidado, por exemplo seria necessário que as aquisições elastográficas tivessem sido realizadas sempre pelo mesmo profissional de saúde, no sentido de se tentar que a compressão aplicada fosse similar entre as várias lesões. A realização deste tipo de estudo é de especial importância para que a capacidade de detecção de patologias malignas não seja comprometida.

A realização deste trabalho não permitiu a retirada de ilações conclusivas acerca da existência ou não de variações no diagnóstico de SR de acordo com as dimensões das lesões. Contudo existem evidências de que a qualidade de SR possa diminuir quando as lesões são de menores dimensões. A realização de estudos a larga escala que permitam a conclusão sobre este tipo de questão seria interessante no sentido de se complementar a avaliação conjunta de US em Modo-B e SR. Em particular no que diz respeito ao *downstaging* das lesões classificadas com BI-RADS 4a, a informação sobre a influência das dimensões das lesões poderia trazer mais confiança ao profissional de saúde no diagnóstico a atribuir.

Evidencia-se ainda a necessidade de realização de estudos que estabeleçam condições de aquisição standard no que diz respeito tanto a profundidades máximas de lesão, como a inclusão ou não de lesões com calcificações visíveis.

De referir, por último, que no presente estudo não houve capacidade de detecção da patologia de carcinoma papilar invasivo, o que constitui uma limitação aqui observada. Verifica-se ainda neste estudo uma incidência desta patologia superior ao expectável. Note-se que, a literatura relata percentagens de incidência do carcinoma papilar invasivo de 1 a 2%, de entre todos os casos malignos (ver capítulo 3.2.2), e na presente amostra de dados registou-se uma incidência de 6,3%. Não foram encontradas razões que justificassem a existência de uma incidência superior ao esperado, contudo, encontramos-nos perante uma amostra de dados pequena (48 casos malignos) pelo que pequenas variações no número de casos serão suficientes para fazer alterar significativamente as percentagens obtidas.

7.2 Estudo II

7.2.1 Conclusões

Com a realização deste estudo conclui-se que todos os parâmetros estudados influenciam de algum modo os valores de velocidade obtidos. Contudo, apenas apresentam variações estatisticamente significativas as avaliações entre lobos hepáticos e as avaliações de acordo com a posição da sonda no grupo etário dos 6 aos 12 anos.

Verifica-se que a avaliação da rigidez hepática por análise do lobo hepático direito está mais sujeita a influências resultantes dos movimentos respiratórios, no caso de crianças mais novas ou mais irrequietas, observando-se neste lobo hepático valores de velocidade de propagação superiores em crianças mais novas (0 aos 6 anos), comparativamente com as restantes.

Por razões desconhecidas, conclui-se que o lobo hepático esquerdo está mais sujeito à influência dos factores de género e profundidade, pelo que a obtenção de valores reprodutíveis entre crianças, pela avaliação deste lobo torna-se mais complexa sendo necessário ter em conta a potencial influência destes factores.

Deste modo, conclui-se que para a obtenção de uma análise mais facilmente reprodutível entre crianças deverá ser adoptada uma avaliação pelo lobo hepático direito, sendo isto válido mesmo para crianças mais novas. Isto porque, apesar da avaliação pelo lobo hepático direito ser potencialmente influenciada pelos movimentos respiratórios em crianças mais novas, e de este factor parecer influenciar os valores de velocidade obtidos, verifica-se simultaneamente que a avaliação pelo lobo hepático esquerdo, para o mesmo grupo etário (0 aos 6 anos), apresenta uma maior variabilidade nas velocidades obtidas ($1,11 \pm 0,08$ m/s, para o lobo direito, e $1,19 \pm 0,16$ m/s, para o lobo esquerdo). Desta forma, a obtenção de uma análise reprodutível entre crianças poderá ser conseguida através da avaliação do lobo hepático direito, tendo que para tal, ter que se ter em consideração o factor de respiração ou inquietação da criança.

Com a realização deste trabalho verificou-se ainda a existência de variações estatisticamente significativas na análise de acordo com a posição da sonda apenas quando analisadas crianças dos 6 aos 12 anos.

Deste modo, para garantir uma análise uniforme, quaisquer medições deverão ser realizadas pela avaliação do lobo hepático direito. Em crianças dos grupos etários dos 0 aos 6 e dos 12 aos 18, as medições são independentes da posição da sonda, sendo

esperados valores médios de velocidade de propagação de $1,11 \pm 0,08$ m/s e $1,05 \pm 0,15$ m/s, respectivamente. Para crianças dos 6 aos 12 anos, a colocação da sonda apresentou influência nas medições, sendo esperados valores médios de velocidade de propagação de $1,01 \pm 0,12$ m/s, quando a análise é feita através de uma abordagem subcostal, e valores médios de $1,10 \pm 0,12$ m/s, quando a análise é feita através de uma abordagem intercostal.

Conclui-se assim, que apesar de não existirem variações intrínsecas na rigidez hepática de acordo com a idade, existem outros factores associados à evolução da criança que limitam ou condicionam as análises realizadas, levando à obtenção de diferentes valores de velocidade de propagação. De forma a evitar a influência dessas variações, deverá ser adoptada uma abordagem pela análise do lobo hepático direito, devendo ter-se em conta que será expectável a obtenção de valores de velocidade de propagação superiores sempre que a criança for mais irrequieta ou o factor respiração não for passível de ser controlado.

7.2.2 Limitações & trabalho futuro

A inexistência de uma metodologia de estudo prévia à obtenção da maioria dos dados existentes para a realização deste estudo constituiu uma das limitações do mesmo. Uma grande percentagem dos dados disponíveis não pôde ser utilizada devido a este facto, conduzindo à perda de informação que poderia ter dado mais relevo aos resultados aqui obtidos.

No presente estudo é concluído que a análise de crianças é mais facilmente reprodutível quando feita através da avaliação do lobo hepático direito, apresentando o lobo hepático esquerdo mais factores de variabilidade, como profundidade e género. Contudo, a avaliação do lobo hepático esquerdo é igualmente reprodutível, sendo apenas mais complexa a sua análise. Existe um estudo encontrado que afirma que a análise pela avaliação do lobo hepático esquerdo é igualmente fiável e poderá ser vantajosa no caso de indivíduos com excesso de peso ou obesos (97). Neste sentido, seria importante perceber em que medida é que a profundidade influencia os valores de velocidade obtidos na análise deste lobo hepático. A obtenção de um conjunto de valores de velocidade padrão para cada profundidade potenciará uma avaliação mais completa através desta tecnologia. A realização deste tipo de análise não foi possível no presente estudo, devido à indisponibilidade de dados standardizados.

Seria ainda importante a realização de estudos que corroborassem ou não a existência de variações de acordo com a localização da sonda no caso de crianças dos 6 aos 12 anos, uma vez que não foi encontrada qualquer razão que justificasse este tipo de variação apenas neste grupo etário. Seria importante perceber se estas variações foram ocasionais ou se de facto existe uma razão para a existência das mesmas.

Bibliografia

1. *Quo vadis medical ultrasound?* **Lewin Peter.** s.l. : Elsevier, 2004, Ultrasonics, Vol. 42, pp. 1-7.
2. *Toward an ultrasound curriculum for critical care medicine.* **Neri Luca, Storti Enrico, Lichtenstein Daniel.** s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2007, Critical Care Medicine, Vol. 35, pp. S290-S304.
3. *Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts.* **Kelly Kevin, Dean Judy, Comulada Scott, Lee Sung-jae.** Ultrasound, s.l. : Springer, 2010, European Society of Radiology, Vol. 20, pp. 734-742.
4. *Ultrasonic biomedical technology; marketing versus clinical reality.* **Forsberg F.** s.l. : Elsevier, 2004, Ultrasonics, Vol. 42, pp. 17-27.
5. *Real-time elastography – an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions.* **Thomas A, Fisher T, Ohlingers R, Grunwalds S, Blohmer J, Winzer K, Weber S, Kristiansen G, Ebert B, Kummel S.** s.l. : John Wiley & Sons, 2006, Ultrasound Obstetrics and Gynecology, Vol. 28, pp. 335-340.
6. *Breast Lesions: Evaluation with US Strain Imaging - Clinical Experience of Multiple Observers.* **Regner Dawn, Hesley Gina, Hangiandreou Nicholas, Morton Marilyn, Nordland Michelle, Meixner Duane, Hall Timothy, Farreli Michael, Mandrekar Jayawant, Harmesen Scott, Charboneau William.** Breast Imaging, 2006, Radiology, Vol. 238, pp. 425-437.
7. *Semi-quantitating Stiffness of Breast Solid Lesions in Ultrasonic Elastography.* **Zhi Hui, Xiao Xiao-Yun, Yang Hai-Yun, Wen Yan-Ling, Ou Bing, Luo Bao-Ming, Liang Bi-ling.** 2008, Academic Radiology, Vol. 15, pp. 1347-1353.
8. *Ultrasonic Elastography in Breast Cancer Diagnosis: Strain Ratio vs 5-Point Scale.* **Zhi Hui, Xiao Xiao-Yun, Yang Hai-Yun, Ou Bing, Wen Yan-Ling, Luo Bao-Ming.** s.l. : AUR, 2010, Academic Radiology, Vol. 17, pp. 1227-1233.
9. *Automated breast cancer detection and classification using ultrasound images: a survey.* **Cheng H, Shan Juan, Ju Wen, Guo Yanhui, Zhang Ling.** s.l. : Elsevier, 2010, Pattern Recognition, Vol. 43, pp. 299-317.
10. Eurostat - European Commission. [Online]
<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>.

11. **Siemens S.A., Sector Healthcare.** *Apresentação da Empresa, Portugal, 2012.*
12. **Pope Jean.** *Medical Physics: Imaging.* s.l. : Heinemann, 1999.
13. **Bushberg Jecrold, Seibert Anthony, Leidholdt Edwin, Boone John.** *The Essential Physics of Medical Imaging.* Second. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
14. **Gupta LC, Sahu UC.** *Diagnostic Ultrasound.* New Dalhi : Jaypee, 2007.
15. **Szabo Thomas.** *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out.* USA : Elsevier, 2004.
16. **Hoskins Peter, Martin Kevin, Thrush Abigail.** *Diagnostic Ultrasound Physics and Equipment.* United Kingdom : Cambrigde University Press, 2010.
17. *Elastography: ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo.* **Ophir J, Cespedes I, Garra B, Ponnekanti H, Huang Y, Makald N.** s.l. : Elsevier, 1996, European Journal of Ultrasound, Vol. 3, pp. 49-70.
18. *Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results.* **Nightingale Kathryn, McAleavey Stephen, Trahey Gregg.** s.l. : Elsevier, 2003, Ultrasound in Medice & Biology, Vol. 29, pp. 1715-1723.
19. *Axial-Shear strain elastography for breast lesion classification: Further results from in vivo data.* **Thittai Arun, Yamal Jose-Miguel, Mobbs Louise, Kraemer-Chant Christina, Chekuri Srinivasa, Garra Brian, Ophir Jonathan.** s.l. : Elsevier, 2010, Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 37, pp. 189-197.
20. **Azhari Haim.** *Basics of biomedical ultrasonography for engineers.* New Jersey : Wiley, 2010.
21. **Sofferman Robert, Ahuja Anil.** *Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands.* London : Springer, 2012.
22. **Askeland Donald, Fulay Pradeep, Wright Wendelin.** *The Science and Engineering of Materials.* USA : Cengage Learning, 2010.
23. *Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound.* **Ophir Jonathan, Alam Kaisar, Garra Brian, Kallel Faouzi, Konofagou Elisa, Krouskop Thomas, Merritt Christopher, Righetti Raffaella, Souchon Remi, Srinivasan Seshadri, Varghese Tomy.** s.l. : Elsevier, 2002, Medical Ultrasonics, Vol. 29, pp. 155-171.
24. *Elastography for the Characterization of Breast Lesions: Initial Clinical Experience.* **Kumm Todd, Szabunio Margaret.** 2010, Cancer control, Vol. 17, pp. 156-161.

25. *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: In Vivo Demonstration of Clinical Feasibility.* **Nightingale Kathryn, Soo Mary, Nightingale Roger, Trahey Gregg.** 2, s.l. : Elsevier, 2002, *Ultrasound in Medicine & Biology* , Vol. 28, pp. 227-235 .
26. *Sonoelastographic strain index for diferenciation of benign and malignant nonpalpable breast masses.* **Cho Nariya, Moon Woo, Kim Young, Chang Jung, Park Sang, Lyou Chae.** s.l. : American Institute of Ultrasound in Medicine, 2010, *Ultrasound Medicine*, Vol. 29, pp. 1-7.
27. **Hewiit Paul.** *Conceptual Physics.* USA : Addison Wesley, 2001.
28. **D'Onofrio Mirko.** *Ultrasonography of the Pancreas: Imaging and Pathologic Correlations.* Milan : Springer, 2012.
29. **Vaezy Shahram, Zderic Vesna.** *Image - Guided: Theraphy Systems.* USA : Artech House, 2009.
30. *Factors that influence the correlation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography with liver fibrosis.* **Bota Simona, Sporea Ioan, Sirli Roxana, Popescu Alina, Danila Mirela, Sendroiu Madalina.** 2011, *Medical Ultrasonography*, Vol. 13, pp. 135-140.
31. *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Mechanical Properties of arteries: in vivo and ex vivo results.* **Trahey Gregg, Palmeri Mark, Bentley Rex, Nightingale Kathryn.** s.l. : Elsevier, 2004, *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 30, pp. 1163-1171.
32. **Stefanescu Dan.** *Handbook of Force Transducers, Principles and components.* Berlin : Springer, 2011.
33. *Performance of a New Elastographic Method (ARFI technology) Compared to Unidimensional Transient Elastography in the Noninvasive Assessment of Chronic Hepatitis C. Preliminary Results.* **Lupsor Monica, Badea Radu, Stefanescu Horia, Sparchez Zeno, Branda Horatiu, Serban Alexandru, Maniu Anca.** 2009, *Gastrointestinal and Liver Diseases*, Vol. 18, pp. 303-310.
34. *White Paper : Tissue Strain Analytics, Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification.* s.l. : Siemens, 2008.
35. *Cancer Statistics, 2010.* **Jemal Ahmedin, Siegel Rebecca, Xu Jiaquan, Ward Elizabeth.** s.l. : Cancer Journal, 2010, Vol. 60, pp. 277-300.

36. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008.* **Ferlay J., Parkin D., Steliarova-Foucher E.** s.l. : Elsevier, 2009, European Journal of Cancer, Vol. 46, pp. 765-781.
37. *Breast cancer detection : radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound.* **Kelly Kevin, Dean Judy, Lee Sung-Jae, Comulada Scott.** Breast, s.l. : Springer, 2010, European Society of Radiology, Vol. 20, pp. 2557-2564.
38. *Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis - analysis of 102,577 diagnostic procedures.* **Schaefer Fritz, Waldman A., Katalinic A., Wefelnberg C., Heller M., Jonat W., Schreer I.** Breast, s.l. : Springer, 2009, European Society of Radiology, Vol. 20, pp. 1085-1092.
39. *Performance of First Mammography Examination in Women Younger than 40 Years.* **Yankaskas Bonnie, Haneuse Sebastien, Kapp Julie, Kerlikowske Karla, Geller Berta, Buist Diana.** 10, s.l. : Oxford University Press, 2010, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 102, pp. 692-701.
40. *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative Sensivity and Specificity of Mammography and Sonography in Young Women with Symptoms.* **Houssami Nehmat, Irwig Les, Simpson Judy, McKessar Merran, Bome Steven, Noakes Jennie.** s.l. : American Roentgen Ray Society, 2003, American Journal of Roentgenology, Vol. 180, pp. 935-940.
41. *Breast Mass Lessons: Computer-aided Diagnosis Model with Mammographic and Sonographic Descriptions.* **Jesneck Jonathan, Lo Joseph, Baker Jay.** 2, s.l. : RSNA, 2007, Radiology, Vol. 244, pp. 390-398.
42. *Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer.* **Berg Wendie, Blume Jeffrey, Cormack Jean, Mendelson Ellen, Lehrer Daniel, Bohm-Velez Marcela, Pisano Etta, Jong Roberta, Evans Phil, Morton Marilyn, Mahoney Mary, Larsen Linda, Barr Richard, Farria Dione, Marques Helga, Baparaí Karan.** s.l. : JAMA, 2008, Journal of American Medical Association, Vol. 299, pp. 2151-2164.
43. *Specificity of Mammography and US in the Evaluation of a Palpable Abnormality: Retrospective Review.* **Moy Linda, Slanetz Priscilla, Moore Richard, Satija Sameer, Yeh Eren, McCarthy Katheleen, Hall Deborah, Staffa Mary, Rafferty Elizabeth, Halpern Elkan, Kopans Daniel.** s.l. : RSNA, 2002, Radiology, Vol. 225, pp. 176-181.

44. *Current improvements in breast ultrasound with a special focus on elastography.* **Ueno Ei, Tohno Eriko.** New trends in breast diagnostic imaging, s.l. : Springer, 2008, Breast Cancer, Vol. 15, pp. 200-204.
45. *Significant Differentiation of Focal Breast Lesions: Calculation of Strain Ratio in breast Sonoelastography.* **Thomas Anke, Degenhardt Friedrich, Farrokin André, Wojcinsji Sebastian, Slowinski Torsten, Fisher Thomas.** Strain Ratio in Breast Sonoelastography, s.l. : AUR, 2010, Academic Radiology, Vol. 17, pp. 558-563.
46. **Highnman Ralph, Brady Michael.** *Mammographic image analysis.* Netherlands : Kluwer Academic Publishers, 1999.
47. **Torrance Colin, Serginson Eve.** *Surgical nursing.* China : Elsevier, 2004.
48. **Seeley Rodney, Stephens Trent, Tate Philip.** *Anatomy and Physiology.* s.l. : McGraw - Hill, 2003.
49. **McGuinness Helen.** *Anatomy & Physiology: therapy basics.* Italy : Hodder Education, 2010.
50. **Saladin Kenneth.** *Anatomy & Physiology: The unity of form and function.* USA : McGraw-Hill, 2003.
51. **Dixon Michael, Sainsbury Richard.** *Handbook of diseases of the breast.* London : Churchill Livingstone, 1998.
52. **Pilnik Samuel.** *Common Breast Lesions: a photographic guide to diagnosis and treatment.* Singapore : Cambridge University Press, 2003.
53. **Madjar Helmut, Mendelson Ellen.** *The practice of breast ultrasound: techniques, findings, diferencial diagnosis.* Germany : Thieme, 2008.
54. **Sanders Roger, Winter Tom.** *Clinical Sonography: a practical guide.* USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
55. **Lauwers Judith, Swisher Anna.** *Counseling the nursing mother: a lactation consultant's guide.* USA : Jones & Bartlett Learning, 2011.
56. **Shockney Lillie, Tsangaris Theodore.** *The Jonhs Hopkins Breast Cancer Handbook for health care professionals.* USA : Jonhs Hopkins, 2008.
57. **Jatoi Ismail, Kaufmann Manfred.** *Management of breast diseases.* Berlin : Springer, 2010.
58. **Hayat M.** *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis: breast carninoa.* USA : Springer, 2009.

59. **Morris Elizabeth, Liberman Laura.** *Breast MRI diagnosis and intervention.* USA : Springer, 2005.
60. **Chinyama Catherine.** *Benign breast diseases: radiology, pathology, risk assessment.* Germany : Springer, 2004.
61. **Volker Barth.** *Diagnosis of Breast Diseases: integrating the findings of clinical presentation, mammography and ultrasound.* China : Thieme, 2010.
62. **Baert Albert.** *Encyclopedia of Diagnostic Imaging.* New York : Springer, 2008.
63. *Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis.* **Itoh Ako, Ueno Ei, Tohno Eriko, Kamma Hiroshi, Takahashi Hideto, Shiina Tsuyoshi Shiina, Yamakawa Makoto, Matsumura Takeshi.** s.l. : RSNA, 2006, Radiology, Vol. 239, pp. 341-350.
64. *Tissue doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions.* **Thomas Anke, Warm Mathias, Hoopmann Markus, Diekmann Felix, Fischer Thomas.** s.l. : AUR, 2007, Academic Radiology, Vol. 15, pp. 522-529.
65. *Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography.* **Chang Jung, Moon Woo, Cho Nariya, Kim Seung.** s.l. : RSNA, 2011, Radiology, Vol. 259, pp. 59-64.
66. *Using Real-time Elastography for Breast Lesion Evaluation.* **Raza Sughra, Odulate Ayodule, Ong Eugene, Chikarmene Sona, Harston Chad.** s.l. : American Institute of Ultrasound in Medicine, 2010, Ultrasound Medicine, Vol. 29, pp. 551-563.
67. *Qualitative and Semiquantitative Evaluations of Solid Breast Lesions by Sonoelastography.* **Hasan Yerli, Tugbahen Yilmaz, Toga Kaskati, Huseyin Gulay.** . s.l. : American Institute of ultrasound in Medicine, Ultrasound Medicine, Vol. 30, pp. 179-186.
68. *Clinical value of transforming growth factor beta as a marker of Fibrosis in adolescents with Chronic Liver Diseases.* **Nawar Elham, Abul-fadl Azza, Hassanin Bahaa, Haie Omima.** s.l. : AmericanScience, 2011, Journal of American Science, Vol. 7, pp. 464-472.
69. *Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends.* **Jemal Ahmedin, Center Melissa, DeSantis Carol, Ward Elizabeth.** s.l. : American Association for Cancer Research, 2010, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, Vol. 19, pp. 1893-1907.

70. *Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis*. **Fierbinteanu-Braticevici Carmen, Andronescu Dan, Usvat Radu, Cretoiu Dragos, Baicus Cristian, Marinoschi Gabriela**. s.l. : WJG Press and Baishideng, 2009, World Journal of Gastroenterology, Vol. 15, pp. 5525-5532.
71. *Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study*. **Takahashi Hirokazu, Ono Naofumi, Eguchi Yuichiro, Eguchi Takahisa, Kitajima Yoichiro, Kawaguchi Yasunori, Nakashita Shunya, Ozaki Iwata, Mizuta Toshihiko, Toda Shuji, Kudo Sho, Miyoshi Atsushi, Miyazaki Kohji, Fujimoto Kazuma**. Liver fibrosis and ARFI, s.l. : Wiley, 2010, Liver International, Vol. 30, pp. 538-545.
72. *The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects*. **Popescu Alina, Sporea Ioan, Sirli Roxana, Bota Simona, Focsa Mircea, Danila Mirela, Nicolita Diana, Martie Alina, Sendroiu Madalina, Juchis Ana**. 2011, Medical Ultrasonography, Vol. 13, pp. 33-37.
73. *noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. **Palmeri Mark, Wang Michael, Rouze Ned, Abdelmalek Manal, Guy Cynthia, Moser Barry, Diehl Anna, Nightingale Kathryn**. s.l. : Elsevier, 2011, Journal of Hepatology, Vol. 55, pp. 666-672.
74. *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - a new modality for the evaluation of liver fibrosis*. **Sporea Ioan, Sirli Roxana, Popescu Alina, Danila Mirela**. 2010, Medical Ultrasonography, Vol. 12, pp. 26-31.
75. *T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. **Pacifico Lucia, Martino Michele, Catalano Carlo, Panebianco Valeria, Bezzi Mario, Anania Caterina, Chiesa Claudio**. 25, s.l. : Baishideng, 2011, World Journal of Gastroenterology, Vol. 17, pp. 3012-3019.
76. *Liver cirrhosis noninvasive assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*. **Lupsor Monica**. 2011, Medical Ultrasonography, Vol. 13, pp. 183-184.
77. *Transient elastography (FibroScan)*. **Lédinghen V, Vergniol J**. s.l. : Elsevier , 2008, Gastroentérol Clin Bio, Vol. 32, pp. 58-67.
78. *Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Evaluation of Focal Solid Hepatic Lesions: Preliminary Findings*. **Cho Seung, Lee Jae, Han Joon, Choi Byung**. s.l. : Elsevier, 2010, Ultrasound in Medicine & Biology, Vol. 36, pp. 202-208.

79. *Pediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role in imaging in the diagnosis of fibrosis.* **Pariente Daniele, Franchi-Abella Stephanie.** s.l. : Springer, 2010, *Pediatric Radiology*, Vol. 40, pp. 906-919.
80. *Treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children: swim at your own risk.* **Fischer Ryan, Shneider Benjamin.** 1, s.l. : Wiley, 2009, *Pediatric Diabetes*, Vol. 10, pp. 1-4.
81. *Glucose Dysregulation and Hepatic Steatosis in Obese Adolescents: Is there a link?* **Cali Anna, Oliveira Ana, Kim Hyeonjin, Chen Shu, Reyes-Mugica Miguel, Escalera Sandra, Dziura James, Taksali Sara, Kursawe Romy, Shaw Melissa, Savoye Mary e Pierpont Bridget, Constable Todd, Caprio Sonia.** s.l. : wiley, 2009, *Hepatology*, Vol. 49, pp. 1896-1903.
82. *Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance.* **Schwenzer Nina, Springer Fabian, Schraml Christina, Stefan Norbert, Machann Jurgen, Schick Fritz.** s.l. : Elsevier, 2009, *Journal of Hepatology*, Vol. 51, pp. 433-445.
83. **Scanlon Valerie, Sanders Tina.** *Essentials of Anatomy and Physiology.* USA : F.A. Davis, 2007.
84. **Worman Howard.** *The liver disorders sourcebook.* USA : Lowell House, 1999.
85. *Resolving fibrosis in the disease liver: Translating the scientific promise to the clinic.* **Muddu Ajay, Guha Indra, Elsharkawy Ahmed, Mann Derek.** s.l. : Elsevier, 2006, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Vol. 39, pp. 695-714.
86. **Arias Irwin.** *The liver: biology and pathobiology.* Singapore : John Wiley & Sons, 2009.
87. **Suriawinata Arief, Thung Swan.** *Liver Pathology: an atlas and concise guide.* USA : Demos Medical, 2011.
88. **Siegel Marilyn.** *Pediatric Sonography.* Philadelphia : Lippicott Williams & Wilkins, 2011.
89. **Bowers David.** *Medical statistics from scratch: an introduction for health professionals.* Great Britain : John Wiley & Sons, 2008.
90. *Role and Clinical Usefulness of Elastography in Small Breast Masses.* **Ji Lee, Sung Kim, Bong Kang, Jae Choi, Seung Jeong, Hyeon Yim, Byung Song.** s.l. : Elsevier, 2011, *Academic Radiology*, Vol. 18, pp. 74-80.
91. **Riffenburgh Robert.** *Statistics in Medicine.* USA : s.n., 2006.

92. **Dytham, Calvin.** *Choosing and using statistics - a biologist's guide.* UK : Wiley-Blackwell, 2011.
93. **Heavey Elizabeth.** *Statistics for Nursing: a practical approach.* USA : Jones & Bartlett Learning, 2011.
94. **Ashton Actor.** *Viscosupplementation Agents: advances in research and application.* Georgia : ScholarlyEditions, 2011.
95. *Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples.* **Samani A, Zubovits J, Plewes D. .** s.l. : IOP Publishing, 2007, Physics in Medicine and Biology, Vol. 52, pp. 1565-1576.
96. *Real-time sonoelastography performed in addition to B-Mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions?* **Thomas Anke, Kummel Sherko, Fritzsche Florian, Warm Mathias, Ebert Bernd, Hamm Bernd, Fischer Thomas.** s.l. : AUR, 2006, Academic Radiology, Vol. 13, pp. 1496-1504.
97. *Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI).* **Rifai Kinan, Comberg Janet, Mederacke Ingmar, Bahr Matthias, Wedemeyer Heiner, Malinski Philipp, Bantel Heike, Boozari Bit, Potthoff Andrej, Manns Michael, Gebel Michael.** s.l. : Elsevier, 2011, Digestive and Liver Disease, Vol. 43, pp. 491-497.
98. *Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to asses liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre.* **Horster S, Mandel P, Zachoval R, Clevert DA.** s.l. : IOS Press, 2010, Clinical Hemorheology and Microcirculation, Vol. 46, pp. 159-168.
99. *Evaluarea segmentala a structurii hepatice la copii prin elastografie în timp real.* **Margiean Oana, Branzaniuc Klara, Marginean Claudiu, Azamfirei Leonard, Pitea Ana.** 2011, Clujul Medical, Vol. 84, pp. 34-39.
100. *Measurements of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis.* **Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T.** 2010 : Thieme, Ultraschall Med, Vol. 2, pp. 151-155.
101. *Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography.* **Friedrich-Rust Mireen, Wunder Katrin, Kriener Susanne, Sotoudeh Fariba, Richter Swantje, Bojunga Joerg, Herrmann Eva, Poynard Thierry, Dietrich Christoph, Vermehren Johannes,**

Zeuzem Stefan, Sarrazin Christoph. s.l. : RSNA, 2009, Radiology, Vol. 252, pp. 595-604.

102. *Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: measurement repeatability and normal values in the healthy liver.* **D'Onofrio Mirko, Gallotti Anna, Mucelli Roberto.** s.l. : AJR, 2010, American Roentgen Ray Society, Vol. 195, pp. 132-136.

103. **Dahnert Wolfgang.** *Radiology Review Manual.* China : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Anexo 1 - Classificação BI-RADS

Neste anexo encontram-se descritos em detalhe quais os parâmetros tidos em consideração em prática clínica para a atribuição de cada uma das classificações de BI-RADS.

Categoria 0 – Necessidade de uma Avaliação imagiológica Adicional. Quando o profissional de saúde atribui esta classificação é sinónimo de que a avaliação realizada não permitiu a retirada de conclusões (103). Esta categoria, no sentido de evitar a realização de exames desnecessários, só deverá ser aplicada após uma análise exaustiva dos exames já existentes, após a qual o profissional de saúde deverá então especificar que exames são necessários de realizar.

Categoria 1 – Negativo. A atribuição desta categoria, quando correctamente atribuída, pressupõe uma probabilidade de existência de malignidade de 0%. O profissional de saúde deverá constatar a não existência de calcificações ou lesões suspeitas (103).

Categoria 2 – Lesão benigna. Esta categoria é aplicada quando o profissional de saúde verifica a existência de uma lesão ou massa sem evidências de malignidade. Sendo uma categoria de avaliação negativa, pressupõe uma probabilidade de existência de patologia maligna de 0% (61). São aplicáveis nesta categoria patologias que apresentem as características típicas de lesões como fibroadenomas, quistos simples, lipomas, alterações pós-cirúrgicas estáveis ou implantes mamários (103).

Categoria 3 – Provável Lesão Benigna (sugestão de uma nova avaliação num curto espaço de tempo). Esta categoria é aplicada quando o profissional de saúde observa a existência de uma lesão que não sendo maligna, apresenta algum tipo de anormalidade que a distingue das lesões tipicamente benignas (61). Esta é uma avaliação negativa para malignidade, pelo que quando correctamente aplicada, a probabilidade de se tratar de uma lesão maligna é inferior a 2% (61; 103). São aplicáveis nesta categoria lesões não palpáveis, como por exemplo fibroadenomas ou quistos complexos, sendo o acompanhamento da lesão recomendado dentro de um intervalo de 6 meses (103).

Categoria 4 – Anormalidade Suspeita (biopsia aconselhada). Enquadram-se nesta categoria lesões palpáveis que não apresentem características típicas de cancro, mostrando-se contudo suspeitas (61; 103). A aplicação desta categoria pressupõe uma probabilidade de existência de malignidade que vai dos 3 aos 90% (103). Por esta razão esta categoria é frequentemente dividida em 3 subcategorias, 4a, 4b e 4c, de acordo

com o nível de probabilidade de existência de malignidade (103). A atribuição de uma categoria de 4a pressupõe uma probabilidade de malignidade de 3 a 50% (103). A atribuição de uma categoria de 4b pressupõe uma probabilidade de malignidade de 50 a 80%. Por fim, a atribuição de uma categoria 4c pressupõe a existência de uma probabilidade de malignidade de 80 a 90% (103).

Categoria 5 – Altamente Sugestivo de Malignidade (deverão ser tomadas as medidas apropriadas). Enquadram-se nesta categoria lesões com aparência clássica de cancro. A probabilidade de existência de lesões malignas nesta categoria é superior a 90% (61; 103).

Categoria 6 – Malignidade Comprovada por Biopsia (deverão ser tomadas as medidas apropriadas). Enquadram-se nesta categoria lesões malignas, cuja malignidade já foi comprovada por biopsia, existindo assim uma lesão maligna 100% comprovada (61; 103).

Anexo 2 - Ficha de Aquisição de Dados – Estudo I

Ficha de Aquisição de Dados Strain Ratio na Detecção de Patologias da Mama

SIEMENS

Caso de estudo número (ID): _____

1 – Informação pessoal do utente

Nome: _____

Data de nascimento: _____

2 – Características da lesão

Tipo de tecido perilesional no 1º ROI:	Adiposo	Fibroglandular	
Existem calcificações?	Sim	Não	
Profundidade da lesão:	(mm)	Diâmetro da lesão:	(mm)

3 – Diagnóstico por ultra-sonografia convencional em Modo – B (BI-RADS)

BI-RADS 2 – Benigno	BI-RADS 4 – Anormalidade suspeita
BI-RADS 3 – Provavelmente benigno	BI-RADS 5 – Provavelmente maligno
Observações:	

4 – Diagnóstico por elastografia

Avaliação visual – Escala de 5 pontos*				Quantificação por Strain Ratio	
				1ª Aquisição	2ª Aquisição
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ROI 1	ROI 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ROI 2	ROI 2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Strain Ratio	Strain Ratio

Observações: _____

*Escala 2: Benigno; Escala 3: Provavelmente benigno; Escala 4: Anormalidade suspeita; Escala 5: Provavelmente maligno.

5 – Avaliação histológica

Tipo de avaliação:	Biopsia	Biopsia cirúrgica	Citologia
Diagnóstico histológico:			
Observações:			

Data de realização do exame: _____

Médico responsável: _____

Ficha de Aquisição de Dados | © Siemens SA 2011. Todos os Direitos Reservados. | Sector Healthcare

1/1

Anexo 3 - Outros Resultados da Análise Estatística – Estudo I

Neste anexo encontram-se alguns resultados obtidos relativos às análises das curvas ROC e às análises dos testes de normalidade, necessários à realização do estudo I.

A curva ROC obtida para a selecção de um ponto de corte pode ser visualizada na tabela que se segue.

Tabela A3.1 Tabela obtida pelo SPSS, na qual estão registados os valores de ponto de corte para cada ponto da curva ROC.

Coordinates of the Curve					
Test Result Variable(s): StrainRatio					
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity			
-.9000	1.000	1.000	1.3300	.896	.482
.1200	1.000	.982	1.3600	.896	.464
.1650	1.000	.964	1.3900	.875	.446
.1950	.979	.964	1.4050	.875	.429
.3350	.979	.946	1.4550	.875	.411
.5100	.979	.929	1.5250	.875	.393
.5550	.979	.911	1.5700	.875	.375
.5900	.979	.893	1.6200	.854	.375
.6250	.979	.875	1.6950	.854	.357
.6400	.979	.857	1.7550	.854	.339
.6750	.979	.839	1.8250	.854	.321
.7650	.979	.786	1.8850	.854	.304
.8350	.979	.768	1.9250	.854	.286
.8450	.958	.750	1.9650	.854	.268
.8750	.958	.732	2.0200	.854	.232
.9100	.958	.714	2.0750	.833	.232
.9250	.938	.714	2.1050	.833	.214
.9350	.938	.696	2.1550	.833	.196
.9450	.917	.696	2.1850	.813	.196
.9650	.917	.661	2.3400	.792	.196
.9950	.917	.643	2.5100	.792	.179
1.0150	.917	.625	2.6000	.792	.161
1.0400	.917	.571	2.6800	.792	.143
1.0800	.917	.554	2.8550	.771	.143
1.1100	.917	.536	3.0600	.771	.125
1.1250	.917	.518	3.1600	.750	.107
1.1850	.917	.500	3.2850	.729	.107
1.2800	.917	.482	3.4050	.708	.107
			3.4650	.688	.107
			3.7000	.667	.107
			3.9450	.646	.107
			3.9850	.625	.107

A realização dos testes estatísticos, levados a cabo no subcapítulo de “valores médios de SR e análise da influência do tipo de tecido”, foi precedida da análise de normalidade de cada um dos grupos. Os resultados da análise de normalidade podem ser visualizados na tabela que se segue.

Tabela A3.2 Resultados da análise de normalidade no estudo I.

<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk	
Na comparação do grupo de benignos com malignos	
Benignos	0,000
Malignos	0,000
Avaliação do tipo de tecido perilesional: lesões benignas	
Adiposo	0,002
Fibroglandular	0,000
Avaliação do tipo de tecido perilesional: fibroadenomas	
Adiposo	0,004
Fibroglandular	0,000
Avaliação do tipo de tecido perilesional: lesões malignas	
Adiposo	0,001
Fibroglandular	0,086
Avaliação do tipo de tecido perilesional: carcinoma ductal invasivo	
Adiposo	0,004
Fibroglandular	0,067

Na avaliação de variações na capacidade de diagnóstico das tecnologias de US em Modo-B e SR de acordo com as dimensões das lesões, foram obtidas curvas ROC para cada um dos grupos de lesões, as mesmas podem ser visualizadas seguidamente.

Gráfico A3.1 Curva ROC obtida na análise de performance das tecnologias de Modo-B e SR no grupo de dimensões pequenas.

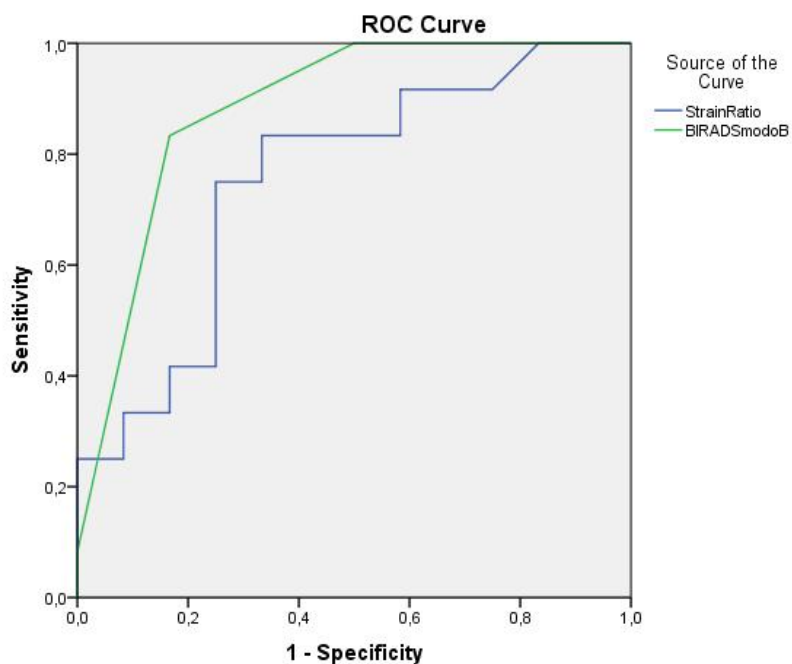


Gráfico A3.2 Curva ROC obtida na análise de performance das tecnologias de Modo-B e SR no grupo de dimensões médias.

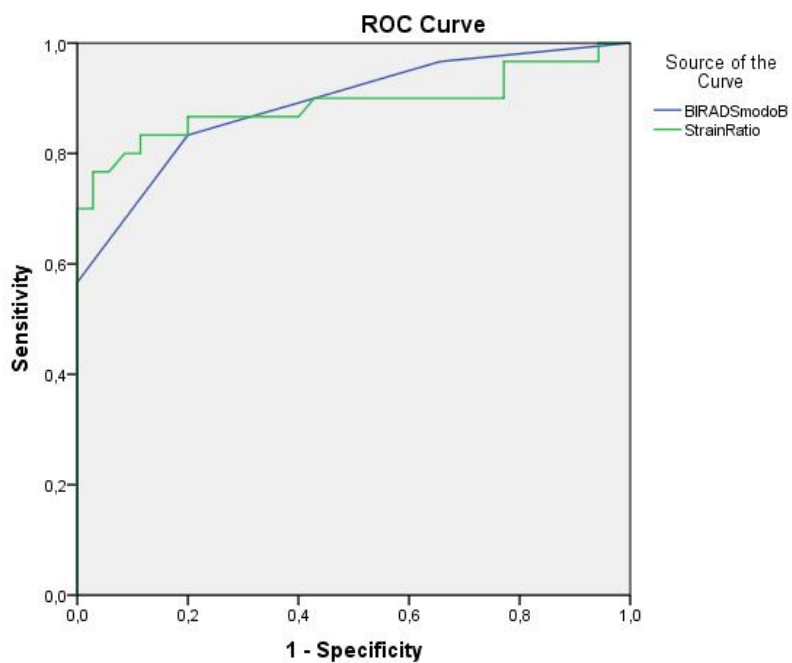
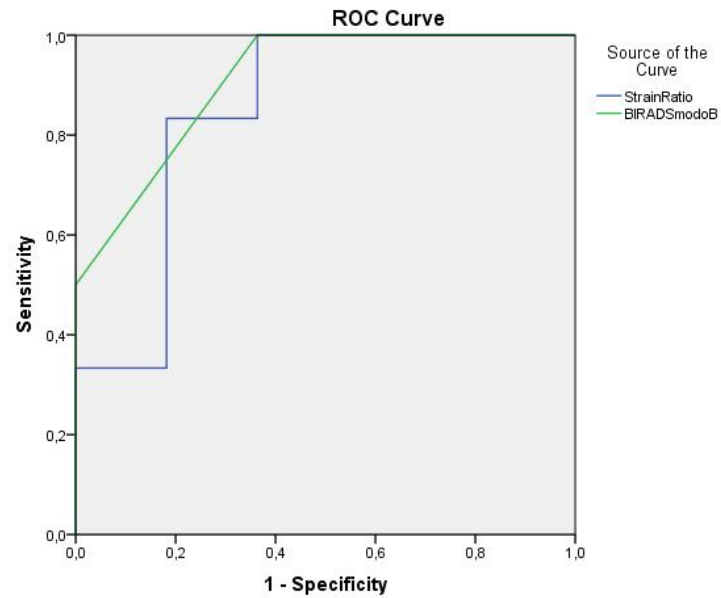


Gráfico A3.3 Curva ROC obtida na análise de performance das tecnologias de Modo-B e SR no grupo de dimensões grandes.



Anexo 4 - Ficha de Aquisição de Dados – Estudo II

Ficha de Aquisição de Dados

Caracterização da Rigidez Hepática em Crianças

SIEMENS

Caso de estudo número (ID): _____

1 – Informação pessoal do utente

Nome:		Data de nascimento:	
Género:	Peso: (kg)	Altura:	(cm)

2 – Análise do lobo hepático direito

Localização Intercostal

Profundidades

Superficial (1 – 2.75cm)	(m/s)	(m/s)
Pouco profundo (2.75 – 4.5cm)	(m/s)	(m/s)
Profundo (4.5 – 6.25cm)	(m/s)	(m/s)
Muito profundo (6.25 – 8cm)	(m/s)	(m/s)

Localização Subcostal

Profundidades

Superficial (1 – 2.75cm)	(m/s)	(m/s)
Pouco profundo (2.75 – 4.5cm)	(m/s)	(m/s)
Profundo (4.5 – 6.25cm)	(m/s)	(m/s)
Muito Profundo (6.25 – 8cm)	(m/s)	(m/s)

3 – Análise do lobo hepático esquerdo

Profundidades

Superficial (1 – 2.75cm)	(m/s)	(m/s)
Pouco profundo (2.75 – 4.5cm)	(m/s)	(m/s)
Profundo (4.5 – 6.25cm)	(m/s)	(m/s)
Muito profundo (6.25 – 8cm)	(m/s)	(m/s)

4 – Outros

Condições de respiração do utente:	Sustida	Calma	Agitada
Observações:			

Data de realização do exame: _____

Médico responsável: _____

SIEMENS

1/1

Anexo 6 - Outros Resultados da Análise Estatística – Estudo II

Neste anexo encontram-se alguns resultados que não se consideraram relevantes para serem incluídos no corpo da dissertação, mas que poderão ser interessantes de serem consultados caso se pretenda uma compreensão mais detalhada dos resultados obtidos. Os resultados aqui apresentados encontram-se separados de forma equivalente aos subcapítulos apresentados no capítulo 6.2 desta dissertação.

Avaliação da influência da idade

Na avaliação da influência da idade obtiveram-se os seguintes *box-plot's* e os seguintes resultados da análise de normalidade.

Gráfico A6.1 Box-plot das velocidades de acordo com a classe etária, gráfico obtido pela análise de todos os dados.

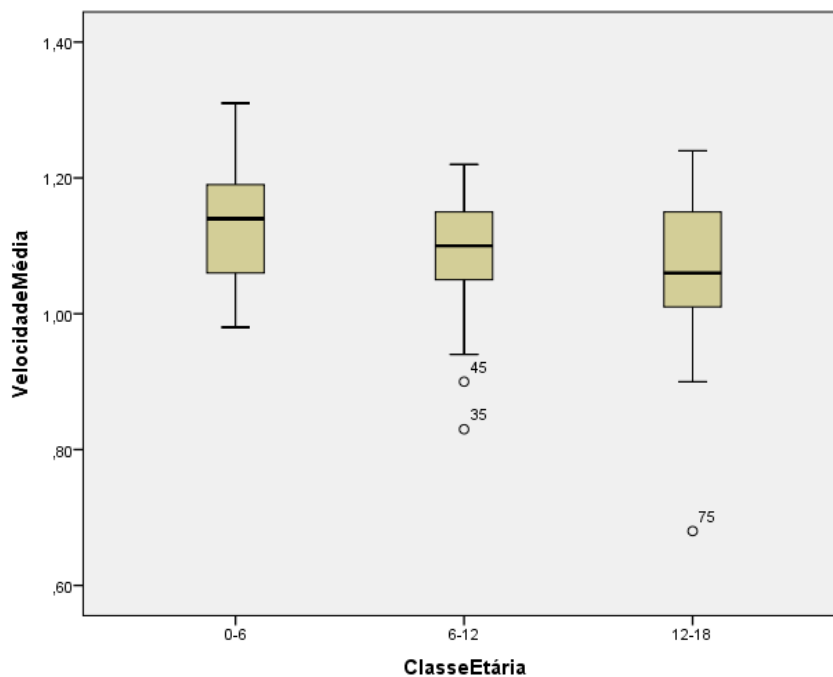


Gráfico A6.2 Box-plot das velocidades de acordo com a classe etária, gráfico pela análise do lobo direito.

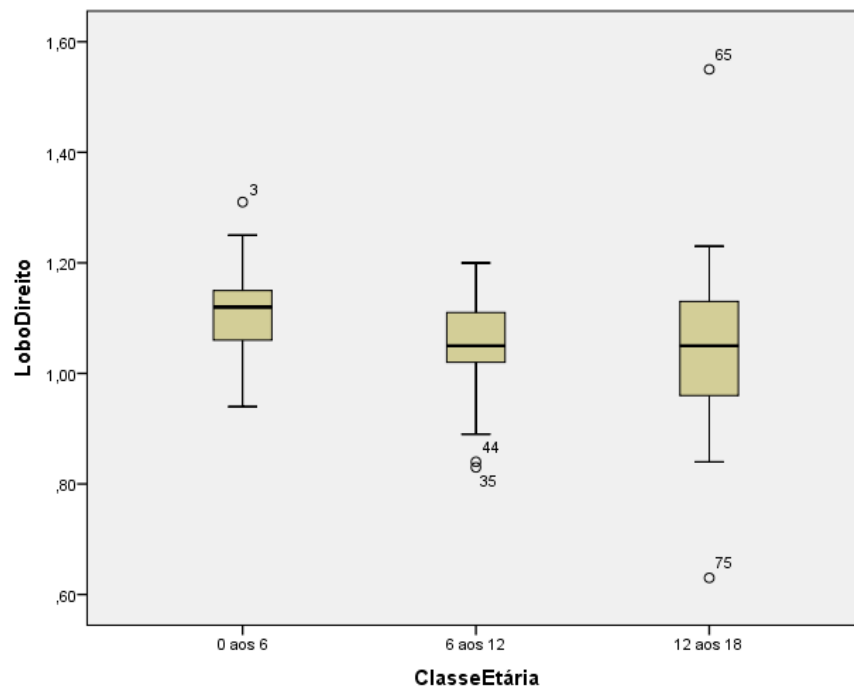


Gráfico A6.3 Box-plot das velocidades de acordo com a classe etária, gráfico obtido pela análise do lobo esquerdo.

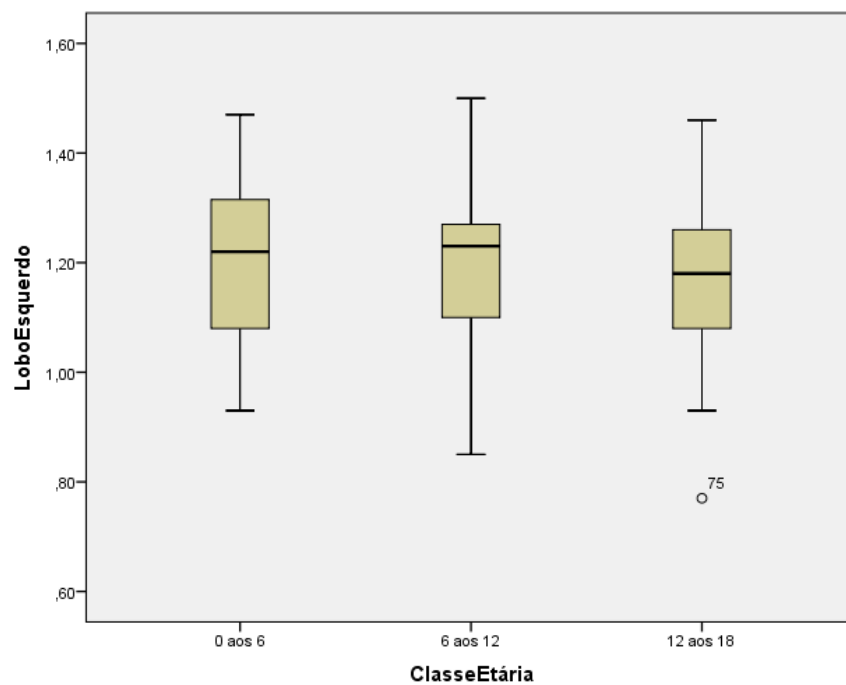


Tabela A6.1 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da idade.

Avaliação da influência da idade	<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Medições: Todas	
Grupo: 0 aos 6	0,527
Grupo: 6 aos 12	0,032
Grupo: 12 aos 18	0,015
Medições: Lobo Direito	
Grupo: 0 aos 6	0,951
Grupo: 6 aos 12	0,092
Grupo: 12 aos 18	0,024
Medições: Lobo Esquerdo	
Grupo: 0 aos 6	0,259
Grupo: 6 aos 12	0,770
Grupo: 12 aos 18	0,702

Tabela A6.2 Resultados da análise de normalidade na avaliação de correlação da influência da idade

Avaliação da influência da idade	<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Medições: Todas	0,002
Medições: Lobo Direito	0,000
Medições: Lobo Esquerdo	0,398

Avaliação da influência do género

Na avaliação da influência do género obtiveram-se os seguintes *box-plot's* e os seguintes resultados da análise de normalidade.

Gráfico A6.4 Box-plot das velocidades de acordo com o género, gráfico obtido pela análise de todos os dados.

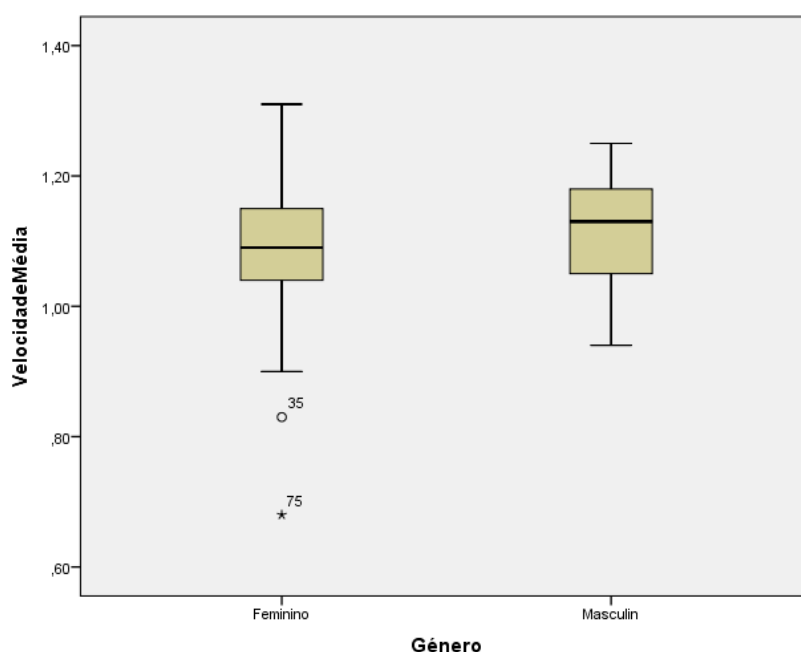


Gráfico A6.5 Box-plot das velocidades de acordo com o género, gráfico obtido pela análise do lobo hepático direito.

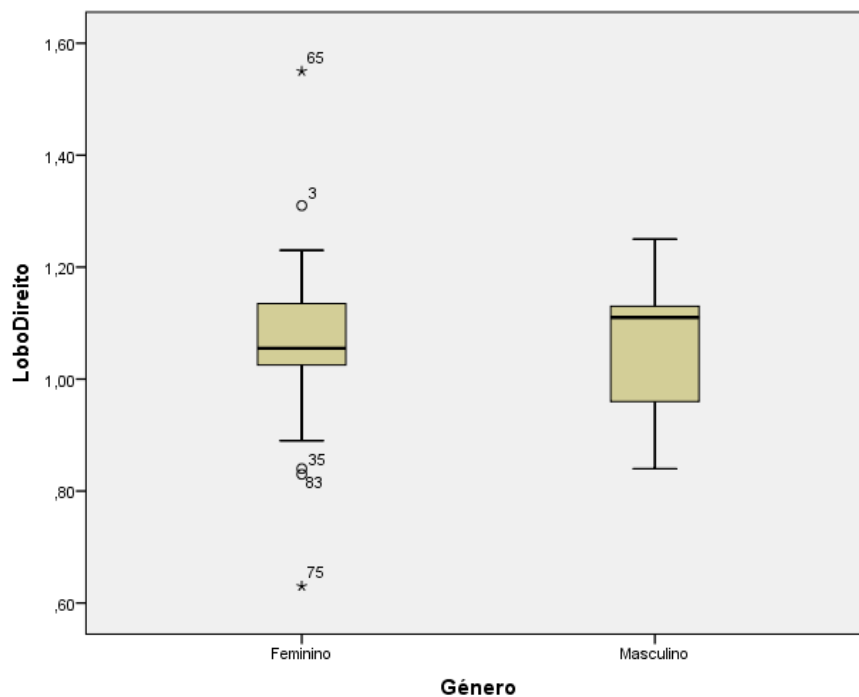


Gráfico A6.6 Box-plot das velocidades de acordo com o género, gráfico obtido pela análise do lobo hepático esquerdo.

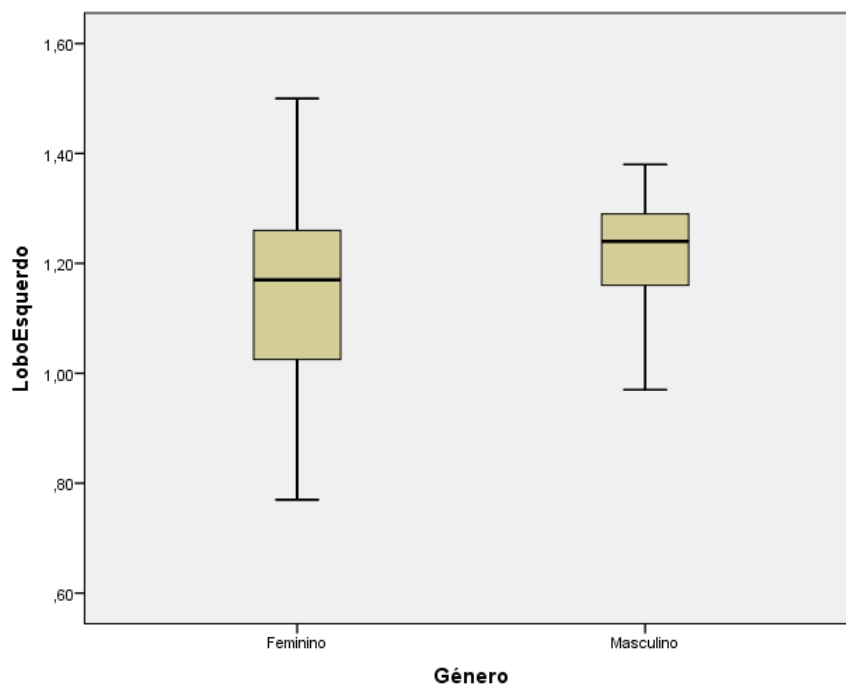


Tabela A6.3 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência do género.

Avaliação da influência do género	<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Grupo Etário: Todos	
Medições: todas	
Grupo: Feminino	0,006
Grupo: Masculino	0,111
Medições: Lobo Direito	
Grupo: Feminino	0,000
Grupo: Masculino	0,109
Medições: Lobo Esquerdo	
Grupo: Feminino	0,757
Grupo: Masculino	0,378
Grupo Etário: 0 aos 6	
Medições: todas	
Grupo: Feminino	0,797
Grupo: Masculino	0,220
Medições: Lobo Direito	
Grupo: Feminino	0,601
Grupo: Masculino	0,054
Medições: Lobo Esquerdo	
Grupo: Feminino	0,349
Grupo: Masculino	0,255
Grupo Etário: 6 aos 12	
Medições: todas	
Grupo: Feminino	0,010
Grupo: Masculino	0,155
Medições: Lobo Direito	
Grupo: Feminino	0,095
Grupo: Masculino	0,167
Medições: Lobo Esquerdo	
Grupo: Feminino	0,905
Grupo: Masculino	0,447
Grupo Etário: 12 aos 18	
Medições: todas	
Grupo: Feminino	0,042
Grupo: Masculino	0,200
Medições: Lobo Direito	
Grupo: Feminino	0,045
Grupo: Masculino	0,158
Medições: Lobo Esquerdo	
Grupo: Feminino	0,993
Grupo: Masculino	0,206

Avaliação da influência do lobo hepático analisado

Na avaliação da influência do lobo hepático analisado obtiveram-se os seguintes *box-plot's* e os seguintes resultados da análise de normalidade.

Gráfico A6.7 Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático analisado, gráfico obtido independentemente das idades.

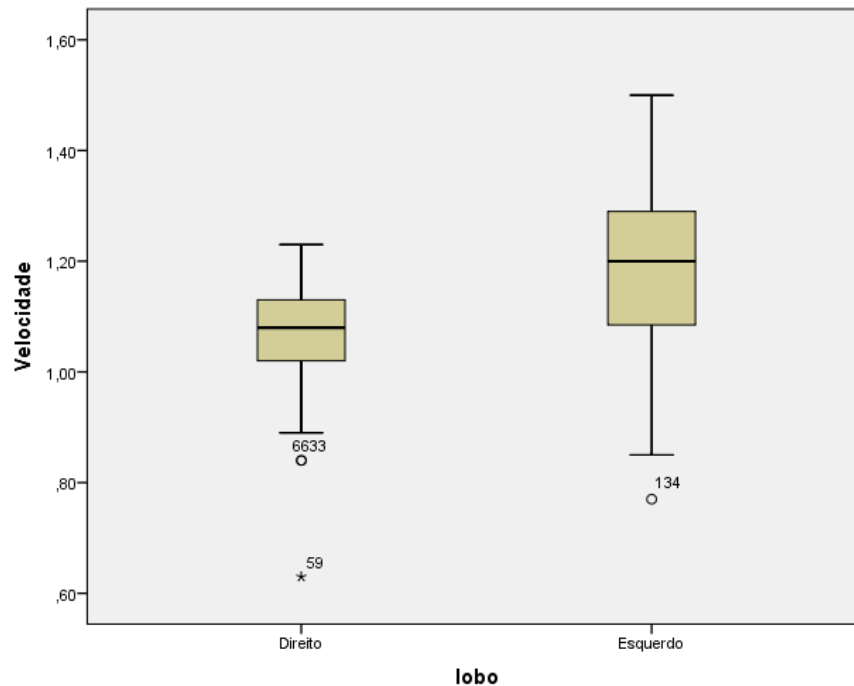


Tabela A6.4 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência do lobo hepático analisado.

Avaliação da influência do lobo hepático	<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Grupo Etário: Todos	
Grupo: Lobo direito	0,000
Grupo: Lobo esquerdo	0,398
Grupo Etário: 0 aos 6	
Grupo: Lobo direito	0,096
Grupo: Lobo esquerdo	0,259
Grupo Etário: 6 aos 12	
Grupo: Lobo direito	0,247
Grupo: Lobo esquerdo	0,770
Grupo Etário: 12 aos 18	
Grupo: Lobo direito	0,044
Grupo: Lobo esquerdo	0,702

Avaliação da influência da localização da sonda

Na avaliação da influência da localização da sonda obtiveram-se os seguintes *box-plot's* e os seguintes resultados da análise de normalidade.

Gráfico A6.8 Box-plot das velocidades de acordo com a localização da sonda, gráfico obtido independentemente das idades.

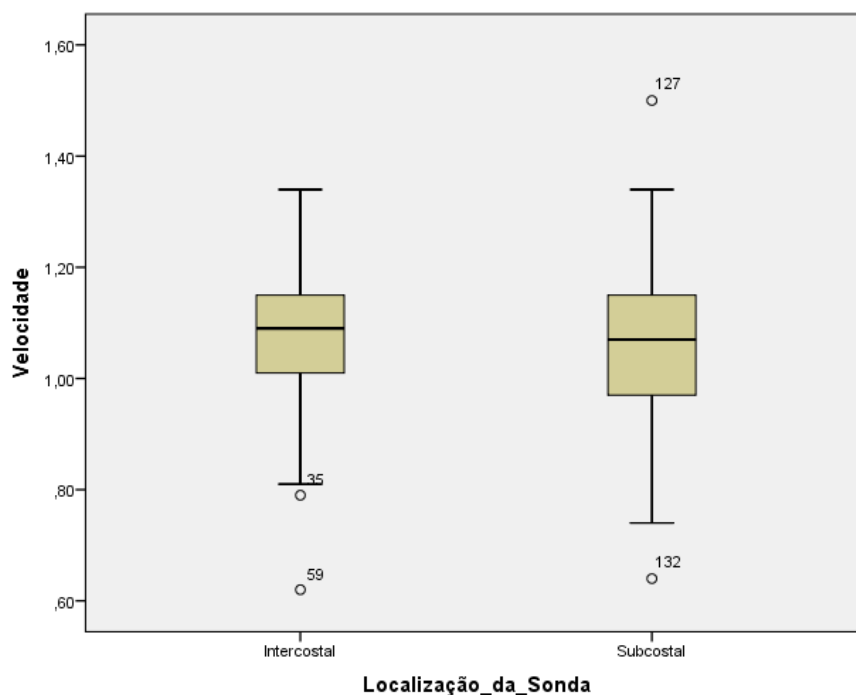


Tabela A6.5 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da localização da sonda.

Avaliação da influência da localização da sonda	p-value obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Grupo Etário: Todos	
Grupo: Zona Intercostal	0,031
Grupo: Zona Subcostal	0,472
Grupo Etário: 0 aos 6	
Grupo: Zona Intercostal	0,929
Grupo: Zona Subcostal	0,829
Grupo Etário: 6 aos 12	
Grupo: Zona Intercostal	0,646
Grupo: Zona Subcostal	0,962
Grupo Etário: 12 aos 18	
Grupo: Zona Intercostal	0,003
Grupo: Zona Subcostal	0,328

Avaliação da influência da profundidade

Na avaliação da influência da profundidade obtiveram-se os seguintes *box-plot's* e os seguintes resultados da análise de normalidade.

Gráfico A6.9 Box-plot das velocidades de acordo com a profundidade (superficial e pouco profundo), gráfico obtido pela análise do lobo direito.

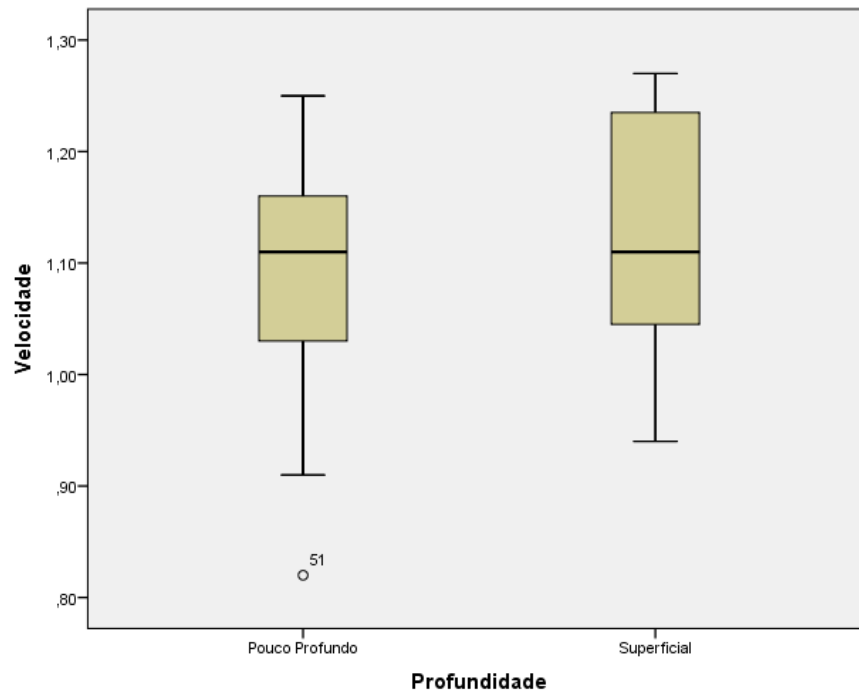


Gráfico A6.10 Box-plot das velocidades de acordo com a profundidade (pouco profundo e profundo), gráfico obtido pela análise do lobo direito.

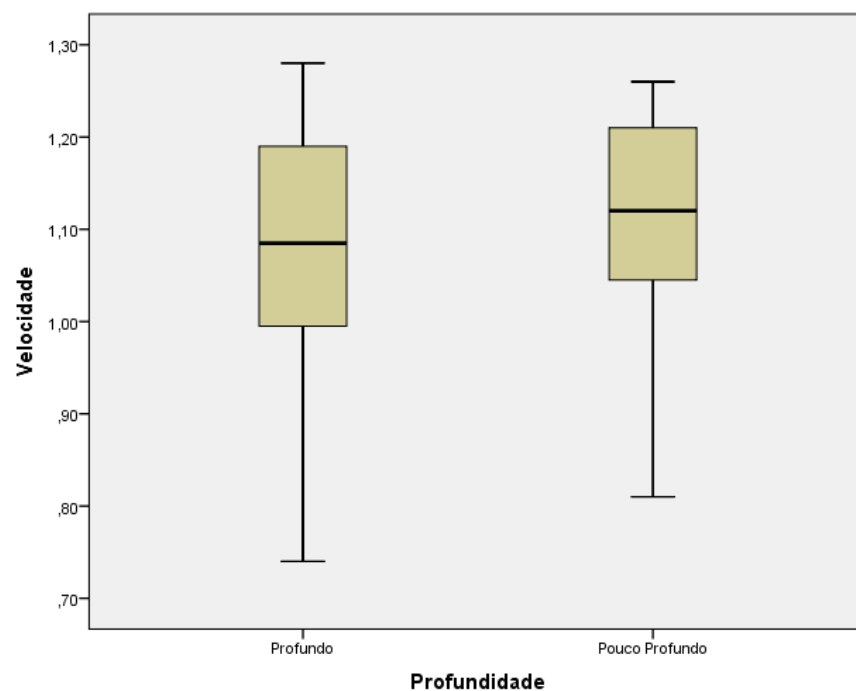


Gráfico A6.11 Box-plot das velocidades de acordo com a profundidade (profundo e muito profundo), gráfico obtido pela análise do lobo direito.

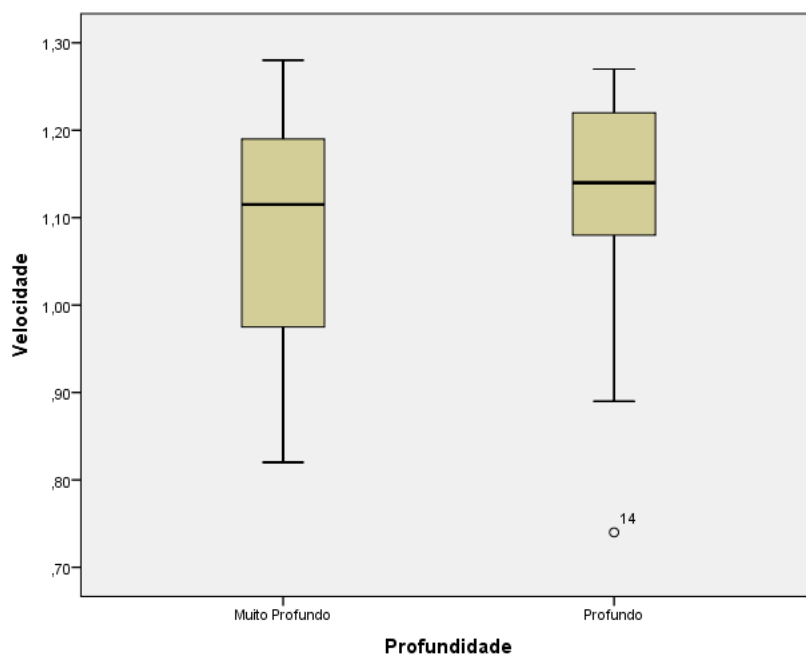


Tabela A6.6 Resultados da análise de normalidade na avaliação da influência da profundidade.

Avaliação da influência da profundidade	<i>p-value</i> obtido pelo teste de Shapiro-Wilk
Comparação 1	
Superficial	0,533
Pouco Profundo	0,008
Comparação 2	
Pouco Profundo	0,089
Profundo	0,425
Comparação 3	
Profundo	0,006
Muito Profundo	0,430