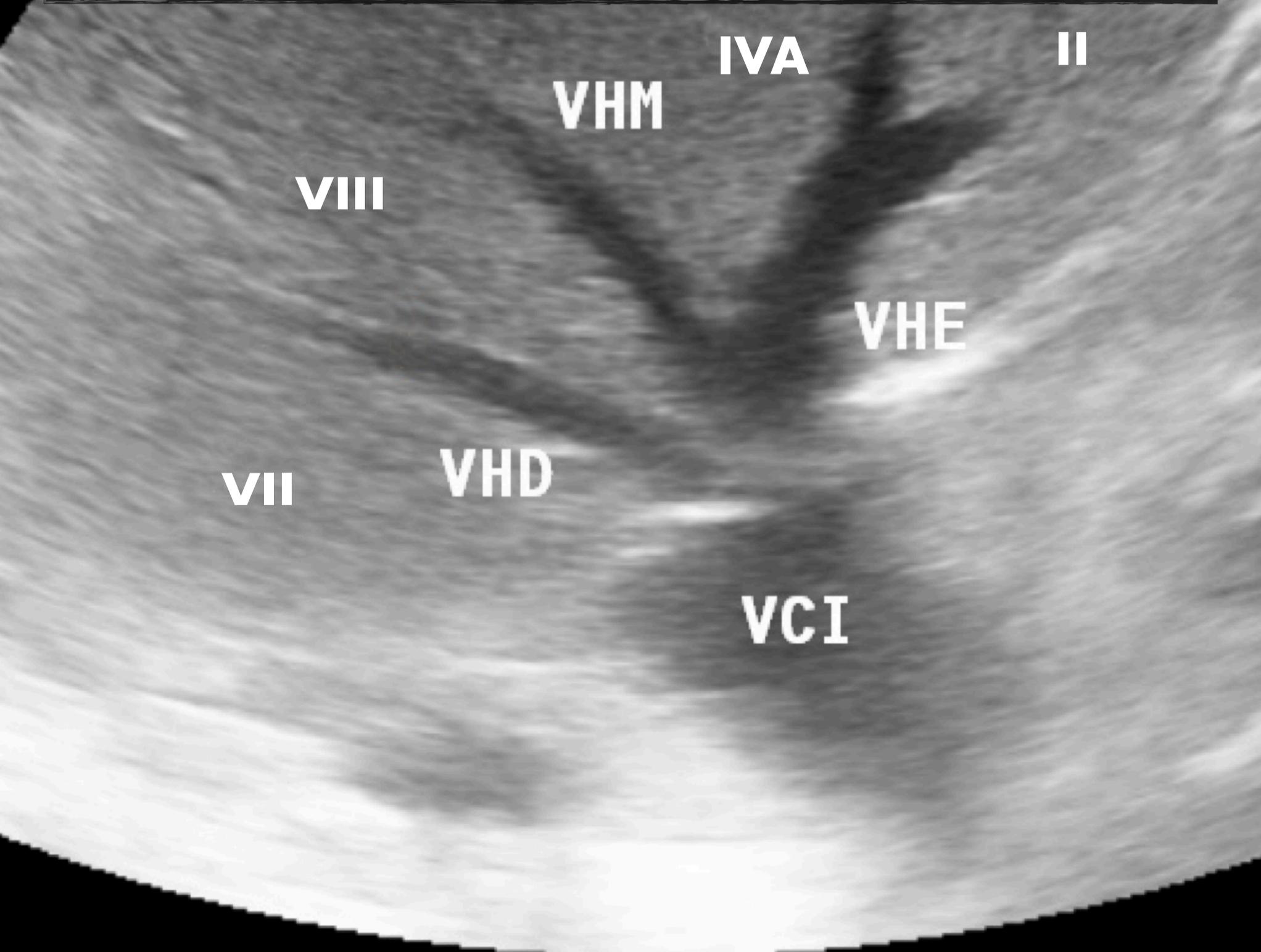


P



# ULTRASSONOGRRAFIA E ELASTOGRRAFIA HEPÁTICA



VIII

VHM

IVA

II

VHE

VII

VHD

VCI

# ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA HEPÁTICA



## ORGANIZAÇÃO:

**Giovanni Faria Silva**

Professor Associado da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Livre-docente em Gastroenterologia

Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia - 2022-2023

## AUTORES:

**Alexandre Andrade Ferraz**

Título de Especialista em Diagnóstico por Imagem com área de atuação em Ultrassonografia Geral pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, Gerente Médico(a) da Faculdade CETRUS – Centro de Treinamento em Ultrassonografia – São Paulo – SP

**Aline Chagas**

Médica Assistente do ICESP do HC-FMUSP

**Ana Carolina Cardoso**

Médica do Serviço de Hepatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professora da Universidade Estácio de Sá

Fellow Universidade de Paris VII

**Augusto Batagin-Neto**

Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Campus de Itapeva, Rua Geraldo Alckmin, 519, Itapeva, SP, Brasil

**Maria Christina dos Santos Rizzi**

Título de Especialista em Diagnóstico por Imagem com área de atuação em Ultrassonografia Geral pelo Colégio Brasileiro de Radiologia / AMB, Mestre em Ciências da Saúde pelo Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (USP), Professora Coordenadora dos cursos de Medicina Interna, Doppler em Medicina Interna da Faculdade Cetrus – Centro de Treinamento em Ultrassonografia – São Paulo – SP

**Cristiane A. Villela Nogueira**

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo**

Professora Colaboradora do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

**Fernanda Branco**

Mestre e Doutora em Hepatologia pela UFCSPA, Título de Especialista em Diagnóstico por Imagem com área de atuação em Ultrassonografia Geral, Fellow BCLC Hospital Clínic Barcelona e Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia, Professora Coordenadora dos cursos de pós-graduação em Hepatologia e Imagem, Ultrassonografia Hepática e Elastografia da Faculdade CETRUS – Centro de Treinamento em Ultrassonografia – São Paulo – SP

**Fernanda Fernandes Souza**

Gastroenterologista

Mestrado e Doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Pós-doutorado pela Yale University

Docente Faepa da Divisão de Gastroenterologia - Departamento de Clínica Médica da FMRP USP

Supervisora Clínica do Programa de Transplantes Multidisciplinares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

**Flair José Carrilho**

Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

**Giovana Sartori**

Especialista em Medicina Interna pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição POA-RS, Médica Residente em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA) – RS

**Giovanni Faria Silva**

Professor Associado da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Livre-docente em Gastroenterologia

Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia - 2022-2023

**Gleicy Reinoso**

Pós Graduanda do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

**José Eymard Moraes Medeiros Filho**

Médico Gastroenterologista e Hepatologista

Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Professor Adjunto de Gastroenterologia da Universidade Federal da Paraíba

Coordenador dos Programas de Residência Médica em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal da Paraíba

Coordenador Clínico dos Programas de Transplante de Fígado do Estado da Paraíba

**Leonardo Trevizan Monici**

Mestre em Ciências pelo Departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp

Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia da FCM-Unicamp

**Marlone Cunha da Silva**

Mestre em Ciências pelo Departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp

Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia e da Unidade de Transplante Hepático do HC-Unicamp

**Mônica Salum Valverde Borsoi Viana**

Coordenadora do Grupo de Fígado do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Doutoranda em Hepatologia pela UNIFESP

Mestre em Hepatologia pelo IAMSPE

Coordenadora da Pós Graduação de Gastroenterologia - ART MED

Preceptora da Residência de Gastroenterologia do IAMSPE

Formação em Elastografia no Hóspital Clinic - Barcelona

**Nilton Francelosi Azevedo Neto**

Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais

Faculdade de Tecnologia de Bauru, Rua Manoel Bento da Cruz, 330, Bauru, SP, Brasil

**Raquel Dias Greca**

Pós-Graduanda do Departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp

**Rafael Plana Simões**

Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Faculdade de Ciências Agrônômicas, Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia, Avenida Universitária, 3780, Botucatu, SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Faculdade de Medicina, Avenida Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, Botucatu, SP, Brasil

**Rodrigo Sebba Aires**

Mestre e Doutor em Hepatologia

Professor adjunto do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da UFG

**Thalita Teodoro**

Coordenadora da Monitoria da Faculdade Cetrus – Centro de Treinamento em Ultrassonografia – São Paulo – SP

**Tirzah de Mendonça Lopes Secundo**

Pós-Graduanda do Departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp

**Walnei Fernandes Barbosa**

Prof Adjunto Faculdade de Medicina UNIFAA, prof assistente doutor Faculdade de Medicina UNITAU e Assistente Doutor Faculdade de Medicina UNESP

**Wagner Costa**

Doutor em Ciência e Tecnologia de Materiais

Faculdade de Tecnologia de Bauru, Rua Manoel Bento da Cruz, 330, Bauru, SP, Brasil

**Winnie Bastos Ocké**

Título de Especialista em Diagnóstico por Imagem com área de atuação em Ultrassonografia Geral pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, Gerente Médico(a) da Faculdade CETRUS – Centro de Treinamento em Ultrassonografia – São Paulo – SP

**EDITORAÇÃO E DIAGRAMAÇÃO:**

Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651*

Silva, Giovanni Faria.

Ultrassonografia e elastografia hepática / Alexandre Andrade Ferraz ... et al. ; Organização: Giovanni Faria Silva ; Editoração e diagramação: Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira. - Botucatu : NEAD.TIS/FMB 2021  
ePub

ISBN: 9786586433456

1. Fígado – Doenças. 2. Diagnóstico por imagem. 3. Elastografia hepática. 4. Ultrassonografia. I. Título. II. Ferraz, Alexandre Andrade. III. Ferreira, Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra. IV. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". V. Núcleo de Educação à Distância e Tecnologias da Informação em Saúde.

CDD 616.075

**Título:** ULTRASSONOGRÁFIA E ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

**Formato:** Livro Digital

**Veiculação:** Digital

**ISBN:** 978-65-86433-45-6

# AUTORES:



# PREFÁCIO

Hoje parece impossível imaginar um ambiente médico sem exames de imagem, mas até o início da década de 70 o diagnóstico de muitas doenças dependia quase exclusivamente da habilidade propedêutica do médico assistente. Como diferenciar hepatite colestática de coledocolitíase se o colangiograma endovenoso ou oral, só poderia ser realizado se as bilirrubinas estivessem  $\leq 2\text{mg/dL}$ ? Diagnosticar apendicite aguda com RX simples de abdome? Cintilografia hepática não diferenciava tumores hepáticos, carcinoma hepatocelular só quando a alfafetoproteína indicasse ou houvesse tumoração manifesta. Para uma angiografia cerebral tinha que puncionar a carótida, com todo risco decorrente. Todas estas situações atualmente podem ser resolvidas com um simples ultra-som, tomografia ou ressonância magnética que modificaram tremendamente o dia-a-dia dos médicos em todo mundo, além das inúmeras possibilidades diagnósticas e de amplificação do conhecimento com novos softwares.

Naquela época, e ainda mesmo depois que os exames de imagem foram se tornando realidade, a biópsia hepática era peça fundamental no diagnóstico e seguimento dos pacientes hepatopatas e a ela devemos os conhecimentos da nova hepatologia que surgiu na mesma década. De um simples livro de algumas páginas (o famoso livro da Prof Sheila Sherlock), passamos a ter tratados e compêndios de Hepatologia. Mas suas imperfeições e riscos clamavam para um uso mais comedido e selecionado do procedimento que ainda tem seu lugar no estudo das doenças do fígado. A elastografia, pouco a pouco, foi vencendo o descrédito inicial e, aliado ao conhecimento de suas limitações, permitiram que o método fosse aceito e largamente utilizado no selecionamento dos pacientes para biópsia e no seguimento da doença. A redução drástica do número de biópsias hepáticas nos hospitais e serviços de referência atestam essa afirmação e todos nós hepatologistas que vivemos a era pré-imagem e pré-elastografia somos testemunhas disso.

Mas apesar de todo avanço existe um inaceitável MAS nessa história. Enquanto em vários locais do mundo o hepatologista, e até mesmo o gastroenterologista, já incorporou ao seu arsenal terapêutico o ultra-som e a elastografia, continuamos no Brasil a ter que referenciar o paciente para centros de radiologia e ultrassonografia que não sabem as peculiaridades do paciente e de sua doença hepática e apenas analisam números de kPa fora do contexto médico do paciente. Para mudarmos essa situação precisamos inicialmente preparar nossos hepatologistas ensinando as técnicas básicas do exame de imagem que lhes permita incorporar essa metodologia na avaliação do seu paciente, sem precisar que nos tornemos ultrassonografistas ou radiologistas. Para esse primeiro passo torna-se fundamental um livro como este, organizado pelo Dr Giovanni Faria e escrito por hepatologistas que já percorreram esse caminho de integração entre hepatologia e imagem, e são eles os mais capazes para nos nortear e ensinar no início dessa jornada. Ele se constitui em um marco inicial de outras atividades que certamente ainda serão implementadas para atingir esse objetivo maior de nos tornarmos mais aptos, ágeis e completos no atendimento de nosso paciente com doença hepática. Parabéns a todos envolvidos nessa tarefa, a Hepatologia agradece.

**Edison R Parise, Hepatologista ex Presidente da SBH e Professor Associado da Unifesp**

# PRÓLOGO

Este livro tem o objetivo de apresentar a prática do exame de ultrassonografia e elastografia do fígado ao hepatologista. É a primeira fase de um projeto desenhado para oferecer a este especialista, o treinamento e domínio destas tecnologias.

O hepatologista, com seu conhecimento da clínica, ao incorporar estas metodologias de imagem, certamente oferecerá aos seus pacientes resultados ímpares com domínio e precocidade no diagnóstico das doenças do fígado.

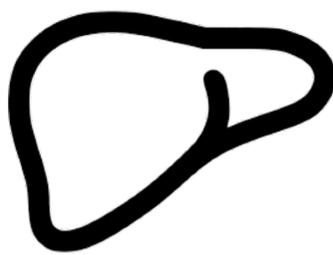
Esta publicação apenas foi possível pelo compromisso e envolvimento dos autores, e em especial os hepatologistas que já transitam neste território. Portanto, registro o agradecimento. Do mesmo modo, sou grato à Sociedade Brasileira de Hepatologia, em especial ao Presidente Carlos Eduardo Brandão Mello e a Ana Paula Firmino.

Outrossim, a atuação da equipe do NEAD.TIS da Faculdade de Medicina de Botucatu (Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira, Gabriel Benicá Rodrigues Negrisoni e Thiago Candido Pareschi Soares) foi imprescindível. Como também a colaboração da Dra Renata de Medeiros Dutra e do amigo sempre presente Walnei Barbosa.

**Giovanni Faria Silva**

# SUMÁRIO

- ▶ **Ultrassonografia e elastografia por US: bases físicas**  
Rafael Plana Simões; Nilton Francelosi Azevedo Neto; Wangner Costa; Augusto Batagin-Neto
- ▶ **Anatomia do Fígado**  
Giovanni Faria Silva; Walnei Fernandes Barbosa
- ▶ **Segmentação hepática: visualização ao US**  
Giovanni Faria Silva; Walnei Fernandes Barbosa; Ana Carolina Cardoso
- ▶ **Morfologia hepática**  
Marlone Cunha da Silva; Leonardo Trevizan Monici; Tirzah de Mendonça Lopes Secundo; Raquel Dias Greca
- ▶ **Ultrassonografia na Hipertensão Portal**  
Walnei Fernandes Barbosa; Giovanni Faria Silva
- ▶ **Ultrassonografia das Lesões Hepáticas Focais**  
Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo; Aline Chagas; Gleicy Reinoso; Flair José Carrilho
- ▶ **Ultrassonografia da Vesícula Biliar e Vias Biliares**  
Fernanda Branco; Maria Christina dos Santos Rizzi; Thalita Teodoro
- ▶ **Elastografia Hepática por US**
  - Modalidades de Elastografia Hepática por US**  
Monica Salum Valverde Borsoi Viana
  - Elastografia Hepática por US na Hepatite C**  
Rodrigo Sebba Aires
  - Elastografia Hepática por US na Hepatite B**  
Fernanda Fernandes Souza
  - Elastografia Hepática por US na Doença Gordurosa Hepática**  
José Eymard Moraes Medeiros Filho
  - Elastografia Hepática por US na Doença Alcoólica Hepática**  
Fernanda Branco; Giovana Sartori; Winnie Bastos Ocké; Alexandre Andrade Ferraz
  - Elastografia Hepática por US nas Doenças Colestáticas e na Hepatite Auto Imune**  
Ana Carolina Cardoso; Cristiane A. Villela Nogueira
  - Elastografia Hepática po US nas Lesões Hepáticas Focais**  
Denise Cerqueira Paranagua Vezozzo; Gleicy Reinoso; Flair José Carrilho
  - Elaboração do laudo de Elastografia Hepática**  
Ana Carolina Cardoso



# **ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA POR US:** **BASES FÍSICAS**

Rafael Plana Simões

Nilton Francelosi Azevedo Neto

Wagner Costa

Augusto Batagin-Neto

## **INTRODUÇÃO**

A prevalência de doenças crônicas do fígado é elevada em todo o planeta: cerca de 70 a 100 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus da hepatite C (VHC), aproximadamente 250 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus da hepatite B (VHB), por volta de 3,5 milhões de pessoas no mundo morrem anualmente devido ao abuso de álcool e a doença hepática gordurosa acomete 20% a 30% da população geral (1–4). Desta forma, é extremamente importante o rastreamento de possíveis causas de doença hepática crônica, em razão tanto de sua evolução para a cirrose hepática (CH) e suas complicações como também para o câncer de fígado. As doenças crônicas do fígado apresentam uma característica em comum, que é a ausência de sintomas, os quais evoluem de fenômenos inflamatórios com aparecimento de fibrose podendo até culminar na CH.

Dentre as tecnologias utilizadas para o diagnóstico de doenças hepáticas crônicas, sobressai-se o uso de exames de imagem. A técnica de Ultrassonografia (US) pode avaliar a presença de sinais de doença crônica e é o método de eleição para o diagnóstico de esteatose. *Softwares* para mensuração da elasticidade do fígado podem ser acoplados a aparelhos de US, medindo com boa precisão a fibrose hepática e compondo o que é denominado técnica de elastografia (5).

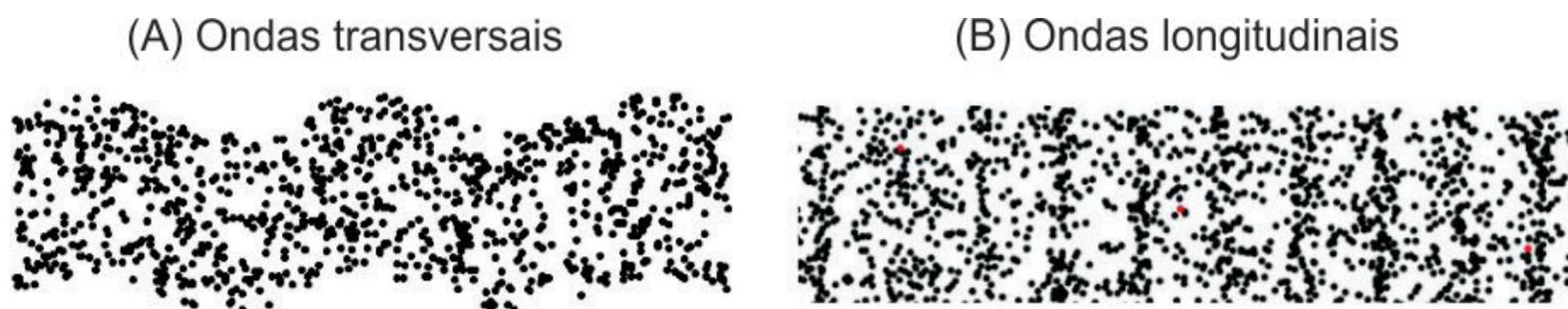
As técnicas de elastografia foram desenvolvidas considerando o fato de que muitos tipos de câncer provocam o surgimento de nódulos e/ou alterações significativas na densidade e propriedades mecânicas dos tecidos vivos. Dessa maneira, o uso conjunto de US e elastografia se constitui como método mais apropriado para o diagnóstico do câncer de fígado pelo rastreamento de lesões nodulares hepáticas e para estadiamento da fibrose.

O treinamento em US do fígado não é prática habitual nos diversos serviços e centros universitários que oferecem residência em Hepatologia no Brasil. Adicionalmente, o exame de elastografia hepática mais difundido entre a comunidade médica é a Elastografia Transitória, entretanto, esta tecnologia não proporciona o exame ultrassonográfico do fígado. Sendo assim, entende-se que o exame de US do fígado deve ser ampliado e estendido aos hepatologistas e gastroenterologistas clínicos, pois apresenta a grande vantagem de proporcionar a visão ultrassonográfica do fígado, além de poder estadiar a fibrose.

Tanto a US quanto a técnica de elastografia foram desenvolvidas utilizando basicamente conceitos físicos e mecânicos e, nesse sentido, acreditamos que o entendimento desses conceitos pode colaborar para a correta interpretação dos resultados obtidos pelo uso dessa técnica. Por todo o exposto, o presente capítulo tem como objetivo elucidar os principais conceitos físicos que fundamentam as técnicas de US e de elastografia, assim como discorrer sobre o modo de funcionamento e os resultados apresentados pelos principais equipamentos/métodos dessas técnicas.

## **ONDAS MECÂNICAS**

Nesta seção é apresentada uma breve revisão acerca dos fundamentos físicos básicos que envolvem a técnica de ultrassom com enfoque em modelo ondulatório. Uma onda progressiva pode apresentar dois movimentos diferentes durante o seu deslocamento: transversal e longitudinal. Em uma onda transversal, os deslocamentos produzidos no meio são perpendiculares ao seu sentido de propagação (Figura 1(A)). Em uma onda longitudinal, por outro lado, as partículas do meio se movimentam paralelamente ao sentido de propagação da onda, como apresentado na Figura 1(B).



**Figura 1.** Representação de propagação das ondas mecânicas, sendo: (A) Propagação de pulsos de onda transversal; (B) Propagação de pulsos de onda longitudinal.

Em ondulatória, o meio de propagação é a substância por meio da qual a onda se desloca. Um meio de propagação deve ter um comportamento elástico, de modo que deve existir uma força restauradora que tende a restabelecer o equilíbrio do sistema após o mesmo sofrer uma perturbação inicial. Imagine, por exemplo, uma onda mecânica se propagando através de um determinado meio material. Os átomos que compõem este meio são deslocados de suas posições de equilíbrio, resultando numa perturbação local, a qual tende a ser anulada por uma força de coesão do material elasticamente deformado.

É de especial interesse no presente trabalho tratar das ondas sonoras. O deslocamento relativo da membrana de um alto-falante, por exemplo, promove variações locais na densidade de moléculas no ar ao seu redor, gerando regiões de maior e menor densidade, denominadas regiões de compressão e rarefação. Uma vez gerada, a perturbação pode se propagar, distanciando-se da fonte através do meio com uma velocidade de onda  $v$ , a qual depende de características específicas do meio. Considerando o ar em temperatura ambiente (20 °C), a velocidade destas ondas ( $v_{som}$ ) é da ordem de 343 m/s. Dada a menor compressibilidade dos líquidos e sólidos, é esperado que a velocidade de propagação do som ( $v_{som}$ ) nestes meios seja maior do que no ar.

Além da velocidade de propagação, existem outras grandezas que permitem caracterizar uma onda: o comprimento de onda ( $\lambda$ ); a amplitude ( $A$ ) e a frequência ( $f$ ), tendo como unidade internacional de medida o Hertz ( $\text{Hz} = 1/\text{s}$ ). Uma observação importante é que a frequência de uma onda sempre permanece inalterada quando a onda atravessa a interface entre dois meios diferentes. Rotineiramente é comum observar os valores de frequência representados por prefixos decimais. Frequências mais altas são medidas em quilohertz (kHz,  $10^3$  Hz), megahertz (MHz,  $10^6$

Hz), gigahertz (GHz,  $10^9$  Hz), etc. Tipicamente, osciladores que vibram com frequências da ordem de MHz são responsáveis pela geração das ondas ultrassônicas (6).

É interessante ressaltar que tais parâmetros simples permitem estimar características relevantes do uso de ondas mecânicas no diagnóstico de enfermidades. Por exemplo, considerando-se o uso de uma onda mecânica com frequência de 5 MHz e assumindo que a  $v_{som}$  no fígado é da ordem de 1550 m/s (7), obtemos um comprimento de onda de aproximadamente 0,3mm. É este pequeno comprimento de onda que nos permite obter imagens de objetos muito pequenos utilizando ondas ultrassônicas.  $\lambda$  é um parâmetro importante durante uma medida utilizando a técnicas de detecção baseadas em ondas ultrassônicas, pois o menor tamanho de um objeto que pode ser detectado está relacionado à metade do comprimento de onda ( $\lambda/2$ ) na frequência de utilização (8). Portanto, um conhecimento prévio do tamanho do objeto a ser detectado é uma informação importante para ajudar a selecionar uma frequência apropriada a ser empregada.

## **ULTRASSOM**

Conforme anteriormente apresentado, ondas mecânicas com frequências entre 20 Hz e 20 kHz correspondem à faixa do espectro de audibilidade do ouvido humano e, por isso, são comumente denominadas ondas sonoras. Tais ondas ainda podem ser classificadas em infrassom, quando apresentam frequências abaixo de 20 Hz, ou ultrassom, quando apresentam frequências acima de 20 kHz.

Nos equipamentos médico-hospitalares utilizados em ultrassonografia e para fins terapêuticos (fisioterapia), as ondas ultrassônicas são geradas por transdutores ultrassônicos, ou simplesmente transdutores (9). Os transdutores são fabricados com materiais que apresentam um fenômeno denominado efeito piezoelétrico (10). Esse efeito consiste na mudança das dimensões físicas de certos materiais quando submetidos a campos elétricos, sendo que o inverso também pode ocorrer, ou seja, geração de campos elétricos pelos materiais quando estes são sujeitos à aplicação de pressões. Em especial, o surgimento de campos elétricos pode ocorrer devido a

variações nas dimensões de materiais piezoelétricos causados, por exemplo, por pressões acústicas.

Como anteriormente visto, as ondas ultrassônicas são ondas sonoras de alta frequência. A velocidade de propagação destas ondas depende da densidade do meio e da rigidez, sendo diretamente proporcional à rigidez e inversamente proporcional à densidade do meio. Normalmente, o meio mais denso também é mais rígido, entretanto as diferenças de rigidez entre os materiais são fatores dominantes em relação às diferenças de densidade, sendo assim, a velocidade de propagação das ondas ultrassônicas é geralmente maior em meios mais densos.

Ao se propagar em tecidos biológicos, as ondas ultrassônicas sofrem um decaimento exponencial na sua intensidade devido a três fatores: 1) Dispersão: ocorre quando a superfície refletora apresenta dimensões inferiores ou irregularidades em sua superfície de dimensões semelhantes, ao comprimento da onda ultrassônica incidente; 2) Divergência do feixe: ocorre em transdutores que não possuem focalização acústica e; 3) Absorção: o fenômeno de maior predominância na atenuação da intensidade das ondas ultrassônicas, onde ocorre a conversão da energia sonora em calor. Isso se dá em função do grau de dificuldade de transferência de energia entre as partículas que constituem o meio. Para descrever a capacidade de atenuação de um meio homogêneo utiliza-se o coeficiente de atenuação, conforme a Equação 1:

$$\alpha = a \cdot f^b \quad (\text{Equação 1})$$

onde  $a$  e  $b$  são coeficiente dependentes do meio e  $f$  é a frequência dada em MHz. Deste modo, maiores frequências tendem a ser mais fortemente atenuadas.

Quando uma onda ultrassônica se propaga através de um determinado meio, sua intensidade pode sofrer uma atenuação em função da distância de propagação ou profundidade de penetração, indicando uma diminuição da amplitude da onda incidente (8). A profundidade de penetração é determinada pela frequência aplicada, pois o coeficiente de atenuação depende da frequência de operação (Equação 1). Frequências da ordem de 2 MHz devem ser utilizadas em exames que requerem uma maior profundidade de penetração, enquanto em abordagens mais superficiais podem ser aplicadas frequências na faixa de 5 a 10 Mhz, visando a uma melhor resolução da imagem. De maneira resumida, quanto maior a frequência, menor é o comprimento de onda e melhor é a resolução da imagem obtida, o que significa uma imagem mais clara e com maiores

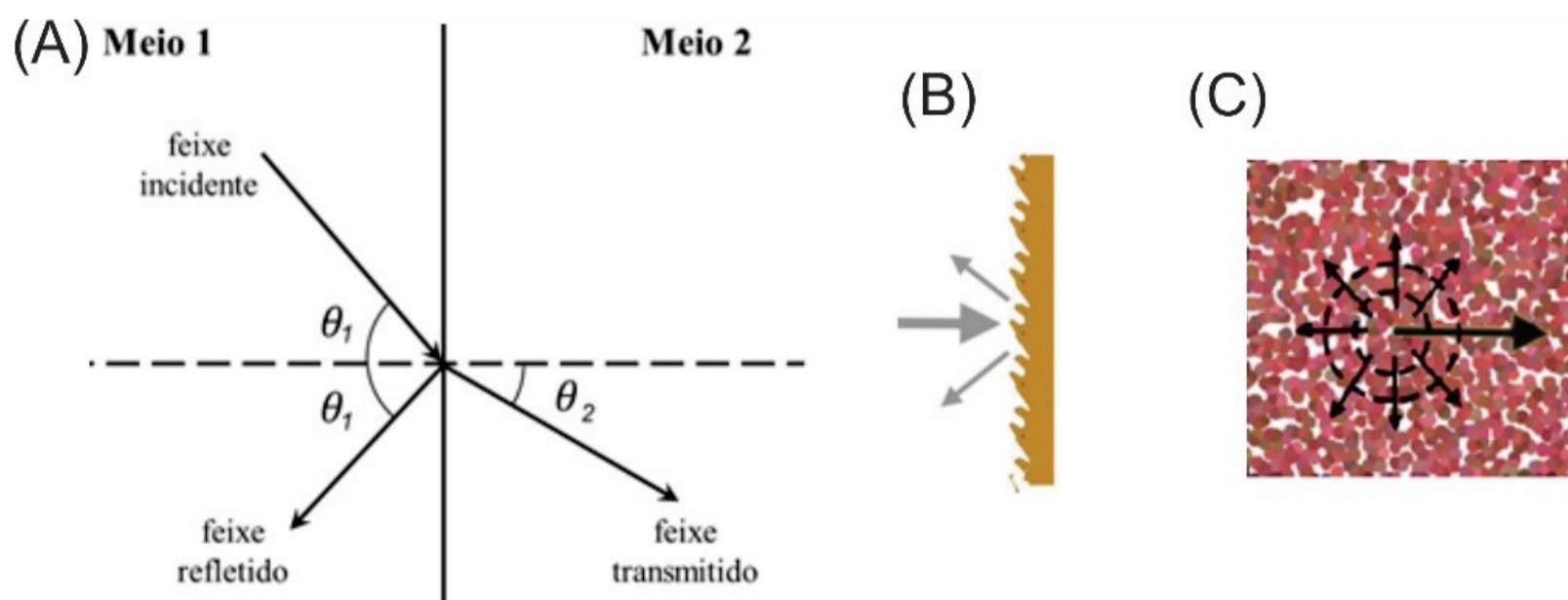
detalhes. No entanto, quanto maior a frequência, maior é a atenuação sofrida, de modo que se deve buscar um compromisso entre resolução e profundidade de alcance para aplicações diversas, ou seja, o emprego de frequências suficientemente altas para uma boa resolução, mas, ao mesmo tempo, suficientemente baixas para permitir a detecção dos ecos das estruturas em estudo.

Os dois fenômenos associados à atenuação da onda são a absorção e reflexão (9,11). A amplitude de uma onda ( $A$ ) em função da sua distância de propagação ( $x$ ) pode ser quantificada a partir da equação:

$$A = A_0 e^{-\alpha x} \quad (\text{Equação 2})$$

onde:  $A_0$  é a amplitude inicial do pico e  $\alpha$  é o coeficiente de atenuação em  $(\text{dB/m})^3$ .

Outro aspecto físico muito importante no contexto de obtenção de imagens por ultrassom é o comportamento do feixe de ondas ultrassônicas ao incidir em interfaces (12). A Figura 2(A) ilustra os fenômenos de reflexão e refração de uma onda se propagando entre dois meios homogêneos com interfaces planas. Na Figura 2(B) ilustra-se uma reflexão difusa, que ocorre quando a interface é rugosa, com rugosidades de dimensões próximas ao  $\lambda$  (comprimento de onda) da onda sonora, e a Figura 2(C) representa o espalhamento do som em todas as direções que ocorre em meios não homogêneos, constituídos de estruturas com dimensões comparáveis ou menores que  $\lambda$ . Este é o caso do sangue, por exemplo.



**Figura 2.** Representação da onda sonora em interfaces. (A) Reflexão e refração de uma onda entre dois meios homogêneos com interfaces planas. (B) Reflexão difusa, quando a interface é

rugosa. Neste caso, o som é disperso em um certo intervalo angular. (C) No interior de meios não homogêneos, ocorre o espalhamento das ondas em todas as direções. Adaptado de Papaléo e Souza (7).

O uso de ultrassom na obtenção de imagens está associado à sua capacidade de ser parcialmente refletido e/ou espalhado nos contornos dos órgãos e em tecidos não homogêneos. A intensidade do feixe de ultrassom refletido por um determinado contorno de órgão ou tecido é diretamente proporcional ao seu coeficiente de reflexão, estando associado à diferença de impedâncias acústicas ( $Z$ ) entre os tecidos biológicos envolvidos. A impedância é produto da densidade do tecido biológico pela velocidade de propagação da onda ultrassônica no mesmo, dada por:

$$Z = \rho \cdot v \quad (\text{Equação 3})$$

onde:  $\rho$  é a densidade do material e  $v$  é a velocidade de propagação da onda ultrassônica no tecido (7).

Para um dado ângulo de incidência do feixe de ondas ultrassônicas em uma interface de separação entre dois tecidos e/ou órgãos distintos, quanto maior a diferença de impedância acústicas entre os tecidos mais intenso será o eco observado, portanto maior o contraste entre as duas estruturas na imagem obtida. De acordo com Papaléo e Souza (7), numa interface gás-tecido a intensidade refletida do feixe incidente é de aproximadamente 99%, o que torna o ar uma barreira à propagação do som no corpo. Entre interfaces osso-músculo, a intensidade refletida é de ~30%, enquanto que, entre as interfaces da maioria dos tecidos moles, a intensidade do feixe refletido é inferior a 1%. Diante disso, justifica-se a utilização de gel entre o transdutor e a pele, para que o feixe gerado seja praticamente todo transmitido para o corpo humano, obtendo assim um bom acoplamento, também comumente conhecido como “casamento de impedâncias”.

Para exemplificação, a Tabela 1 apresenta alguns parâmetros acústicos típicos de alguns materiais e tecidos biológicos: a velocidade da onda ultrassônica ( $v$ ), a densidade ( $\rho$ ), o módulo volumétrico de elasticidade ( $B$ ) e a impedância acústica do meio ( $Z$ ).

**Tabela 1.** Parâmetros acústicos típicos de alguns meios biológicos e não biológicos (7).

| Meio         | Velocidade (m/s) | B (Pa)               | $\rho$ (Kg/m <sup>3</sup> ) | Z (Kg/m <sup>2</sup> s) |
|--------------|------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Ar           | 330              | 1,42x10 <sup>5</sup> | 1,29                        | 430                     |
| Água (20 °C) | 1482             | 2,15x10 <sup>9</sup> | 1000                        | 1,48x10 <sup>6</sup>    |
| Sangue       | 1580             | 2,2x10 <sup>9</sup>  | 1040                        | 1,61x10 <sup>6</sup>    |
| Fígado       | 1550             | 2,5x10 <sup>9</sup>  | 1080                        | 1,65x10 <sup>6</sup>    |
| Osso         | 3200             | 9x10 <sup>9</sup>    | 1650                        | 5,3x10 <sup>6</sup>     |

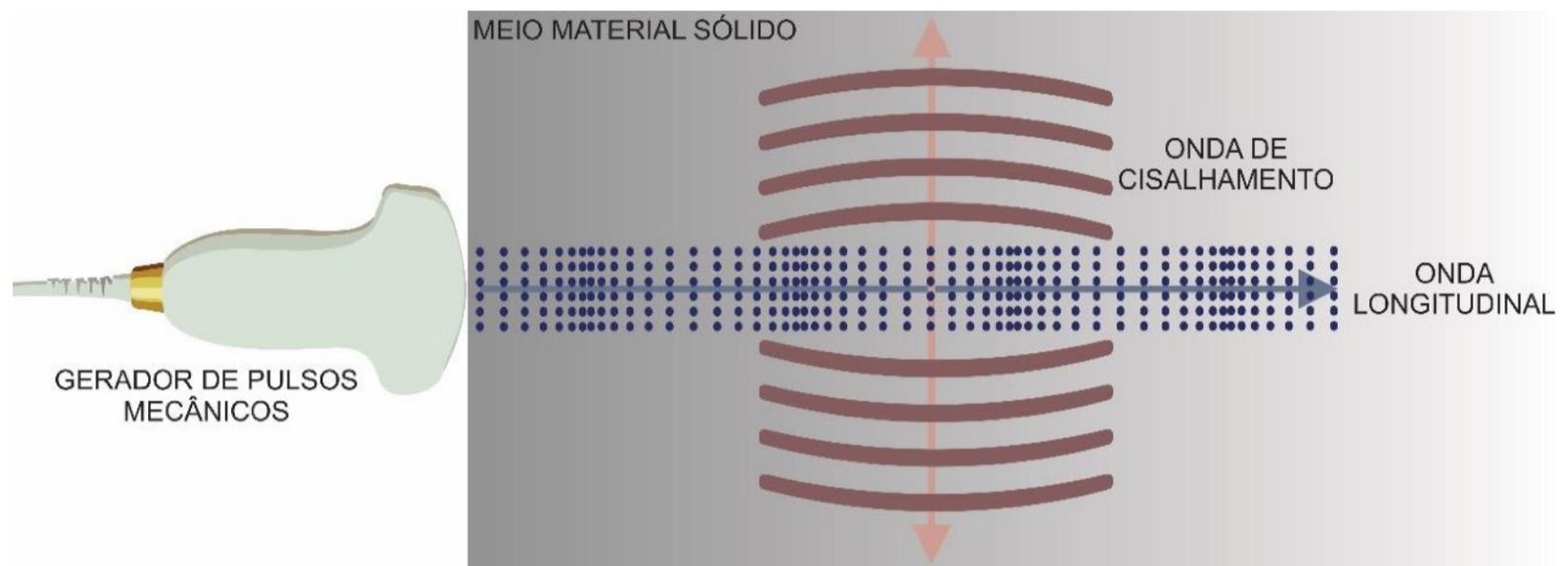
## **ONDAS DE CISALHAMENTO E ELASTICIDADE DO MEIO MATERIAL**

As ondas de cisalhamento se caracterizam como um efeito secundário associado à propagação de uma onda longitudinal em um meio material sólido. As ondas de cisalhamento (ou *shear waves*, do termo em inglês) se propagam com deslocamento perpendicular à direção de propagação da onda que as geraram e, por tal fato, podem ser classificadas como ondas transversais. Em outras palavras, as ondas de cisalhamento são ondas transversais resultantes da aplicação de ondas longitudinais em meios materiais.

A Figura 3 ilustra como são geradas as ondas de cisalhamento no contexto da técnica de elastografia. Nesta figura está ilustrada a produção de pulsos mecânicos e a consequente geração de ondas de compressão/rarefação de um meio material sólido, representadas pelos pontos azuis (o que a caracteriza como onda longitudinal). Como efeito secundário, estas compressões/rarefações do meio material geram ondas transversais que se propagam na direção perpendicular às ondas longitudinais, sendo chamadas de ondas de cisalhamento (representadas na cor vermelha). A velocidade de propagação das ondas de cisalhamento depende da rigidez elástica do meio. Adicionalmente, em meios não homogêneos, a velocidade de propagação pode ser alterada diversas vezes.

Conforme mencionado, as ondas de cisalhamento se propagam mais lentamente que as ondas longitudinais e apresentam comprimentos de onda menores que as ondas longitudinais de mesma frequência (13). A velocidade de propagação da onda de cisalhamento está associada às

propriedades mecânicas do meio, mais especificamente à elasticidade do meio material (sólido) no qual ela se propaga (14). Em fígado saudável, a velocidade da onda de cisalhamento é da ordem de 1 m/s (15).



**Figura 2.** Representação esquemática de ondas longitudinais e ondas transversais. As ondas longitudinais são representadas na cor azul e, nesta ilustração, são geradas por pulsos ultrassônicos. Os pulsos ultrassônicos produzem um efeito de compressão/rarefação periódica do meio material, que, por consequência, geram as ondas de cisalhamento (representadas em vermelho) na direção transversal ao eixo das ondas longitudinais.

A técnica de elastografia é amplamente baseada na rigidez ao cisalhamento do tecido que compõe o fígado, sendo que essa rigidez é alterada quando ocorre a fibrose. Dessa forma, o aumento da rigidez do fígado, causado pela fibrose, altera a velocidade de propagação de uma onda de cisalhamento sobre o tecido. A relação entre a velocidade de propagação da onda de cisalhamento ( $v_c$ ), rigidez ao cisalhamento e densidade do material é dada por:

$$v_c = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (\text{Equação 4})$$

onde  $\rho$  ( $\text{kg/m}^3$ ) é a densidade e  $\mu$  (Pa) é a rigidez ao cisalhamento do meio material (16). O módulo de Young ( $E$ ) é um parâmetro comumente utilizado na área de engenharia para determinar a elasticidade de materiais, sendo dado por:

$$E = \frac{\mu(3l + 2\mu)}{l + \mu} \quad (\text{Equação 5})$$

onde  $l$  é o coeficiente de Lamé, o qual depende das propriedades mecânicas do meio material. Em meios pouco rígidos (como é o caso do fígado),  $l$  é da ordem de  $10^6$  vezes maior que  $\mu$  (16), de modo que  $E$  pode ser aproximado por:

$$E \approx 3\mu. \quad (\text{Equação 6})$$

Combinando as equações 6 e 8, pode-se reescrever o módulo de Young (ou a elasticidade do meio material) em função da velocidade da onda de cisalhamento (16).

$$E \approx 3\rho v_c^2 \quad (\text{Equação 7})$$

Assumindo que a densidade do fígado é constante ( $1000 \text{ kg/m}^3$ ), a única variável necessária para determinar a elasticidade do meio é a velocidade de propagação da onda de cisalhamento (17). Os atuais equipamentos de elastografia operam de forma justamente a determinar  $v_c$ , o que permite, de forma indireta, obter uma boa estimativa da elasticidade do fígado.

## **ELASTOGRAFIA HEPÁTICA**

A elastografia é uma técnica para determinação da elasticidade de meios materiais utilizando os conceitos de propagação de ondas de cisalhamento apresentados anteriormente. Essa técnica tem sido empregada com sucesso para a identificação de nódulos ou outras alterações morfológicas em tecidos (18). Em hepatologia, a elastografia permite quantificar a fibrose hepática medindo a velocidade de propagação das ondas de cisalhamento no fígado. Neste contexto, à medida que a fibrose progride, o tecido do fígado tende a se enrijecer (ou seja, diminuir sua elasticidade) fazendo com que as ondas tendam a se propagar mais rapidamente (19). Dessa maneira, com base na velocidade de propagação da onda de cisalhamento, é possível determinar o grau de rigidez do órgão.

Atualmente existem, comercialmente, diferentes tipos de equipamento que empregam diferentes técnicas de elastografia, sendo as principais: *i*) elastografia transitória (TE, do termo em inglês *transient elastography*); *ii*) elastografia de onda de cisalhamento gerada por pulso (p-SWE, do termo em inglês *pulse shear wave elastography*) e; *iii*) elastografia bidimensional de onda de

cisalhamento (2D-SWE, do termo em inglês 2D *shear wave elastography*). Na sequência, apresentaremos mais detalhes sobre cada uma dessas técnicas.

## ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA (TE)

Apesar dessa técnica não possuir o termo “onda de cisalhamento” em sua denominação, ela utiliza conceitos associados a esse fenômeno para determinar a elasticidade do fígado. O dispositivo FibroScan® (Echosens, Paris) é o primeiro e mais popular aparelho de elastografia utilizado exclusivamente para determinar de forma indireta a elasticidade do fígado (20). O equipamento é composto por um computador acoplado a um sistema de controle e aquisição de dados, um vibrador mecânico (*shaker*) e um transdutor ultrassônico. Nesta técnica, o transdutor ultrassônico é acoplado à ponta do pistão do vibrador mecânico. A Figura 3 apresenta uma ilustração do equipamento evidenciando seus principais componentes.



**Figura 3.** Ilustração do equipamento denominado FibroScan®, evidenciando os principais componentes do equipamento de TE. **Adaptado de:** <https://www.echosens.com/fibroscan/>

O oscilador mecânico movimenta um eixo pistão, o qual é o responsável por gerar as ondas mecânicas longitudinais no corpo do paciente. Tais ondas longitudinais se propagam na mesma direção do eixo pistão. O vibrador mecânico opera tipicamente com frequência de 50 Hz (50 ciclos completos de deslocamento por segundo) (21). Como exposto previamente, essas ondas mecânicas longitudinais geradas pelo pistão induzem o surgimento de ondas de cisalhamento no

fígado do paciente, as quais se propagam na direção perpendicular à direção do eixo pistão. O transdutor ultrassônico monitora como as ondas de cisalhamento se propagam no fígado do paciente. A frequência de amostragem dos sinais ultrassônicos (emissão/detecção) é significativamente maior que a frequência do pulso gerado pelo *shaker*, sendo da ordem de 5 MHz (21). Por intermédio do monitoramento da propagação das ondas de cisalhamento, é então possível estimar a velocidade dessas ondas e, por consequência, determinar o módulo de Young do meio que está sendo analisado (Equação 7) (22).

O exame utilizando a técnica de TE é indolor, rápido (levando, em geral, menos de 5 minutos) e de fácil execução. Nos exames, o *shaker* é posicionado sobre a pele do paciente, entre as costelas, ao mesmo nível que seria realizada a incisão para se obter uma amostra de biópsia no lóbulo direito do fígado (22). Em um exame de TE, a rigidez do fígado é medida em um volume cilíndrico de aproximadamente 10mm de diâmetro de base e 40mm de altura, a uma profundidade entre 25mm a 65mm abaixo da superfície da pele (22). Essas dimensões resultam em um volume de amostragem da ordem de 3.000mm<sup>2</sup>, o que é pelo menos 100 vezes maior do que uma amostra de biópsia e, portanto, muito mais representativa do parênquima hepático (23). As medidas devem ser realizadas em uma área de parênquima sem vasos ou osso, uma vez que essas regiões possuem diferente elasticidade e alteram a velocidade de propagação das ondas mecânicas (23). Para evitar uma amostragem equivocada, o FibroScan® possui um sistema autônomo para deleção/seleção de medidas. Para validar as medidas realizadas, o *software* do aparelho usa os seguintes critérios: 1- são realizadas 10 medidas válidas no aparelho para que o sistema calcule um valor médio correspondente da elasticidade de meio; 2- a razão entre as medidas válidas e o número total de medidas deve ser maior que 60%; 3- a variação entre as medidas deve ser menor que 30% da média dos valores entre todas as medidas (24).

O equipamento pode apresentar dois valores principais como resultado do exame: 1- a velocidade de propagação da onda de cisalhamento sobre o fígado (em unidade m/s) e; 2- a elasticidade do fígado (em unidade kPa). Mais recentemente, o Parâmetro de Atenuação Controlada, (CAP do termo em inglês *controlled attenuation parameter*), também tem sido proposto como uma metodologia para estadiamento da fibrose. O CAP avalia a esteatose de acordo com o

grau de atenuação dos ecos de ultrassom no fígado e os resultados são, portanto, expressos em atenuação de energia acústica (dB/m). Os valores de CAP variam de 100 dB/m a 400 dB/m (17).

Os valores obtidos para a elasticidade do tecido do fígado podem ser classificados de acordo com a escala METAVIR. Existem muitas pesquisas que buscaram estabelecer os intervalos de referência associando os valores de elasticidade do fígado e o estadiamento da fibrose hepática de acordo com a escala METAVIR. Alguns estudos consideram ser melhor usar um intervalo de valores em vez de um único ponto de corte. Por exemplo, quando os valores de elasticidade do fígado variam entre 2,5 e 7 kPa é provável a presença de fibrose leve ou ausente, enquanto a cirrose é mais provável quando os valores são maiores que 13 kPa (20).

Um fator que pode ocasionar erro na estimativa da elasticidade do tecido do fígado pelo método da elastografia é a obesidade. O estudo de De Ledinghen et al. (25) mostra que exames em pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> tendem a apresentar erros. Isso ocorre porque a presença de gordura pode alterar os parâmetros de propagação das ondas longitudinais (24). Para esses casos, têm sido desenvolvidas ponteiras equipadas com vibradores que operam com menor frequência e maior amplitude de vibração. O transdutor ultrassônico a ser utilizado também tem sido adaptado, com distâncias focais maiores que a sonda padrão, ou seja, capaz de monitorar as ondas de cisalhamento em uma maior profundidade. O Fibroscan® é equipado com 3 tipos de sondas diferentes: 1- a sonda M, que opera com frequência de 3,5 MHz e tem distância focal de 2,5 a 6,5 cm; 2- a sonda XL, que opera com frequência de 2,5 MHz e tem distância focal de 3,5 a 7,5 cm e; 3- a sonda S, que opera com frequência de 5 MHz e tem distância focal de 1,5 a 5 cm (17). Como limitação, estudos mostram que os diagnósticos inferidos pela técnica de TE apresentam perda de acurácia para classificação entre as classes de fibrose leve e ausência de fibrose (F0, F1 e F2) e fibrose avançada (F3 e F4) (26).

## **ELASTOGRAFIA DE ONDA DE CISALHAMENTO GERADA POR PULSO (PSWE)**

A técnica p-SWE se difere da técnica de TE pelo modo como o estímulo vibratório (ou pulsos mecânicos) responsável pela geração das ondas de cisalhamento é feito. Enquanto na TE o estímulo é obtido por meio de um vibrador mecânico (*shaker*), na técnica de p-SWE os estímulos

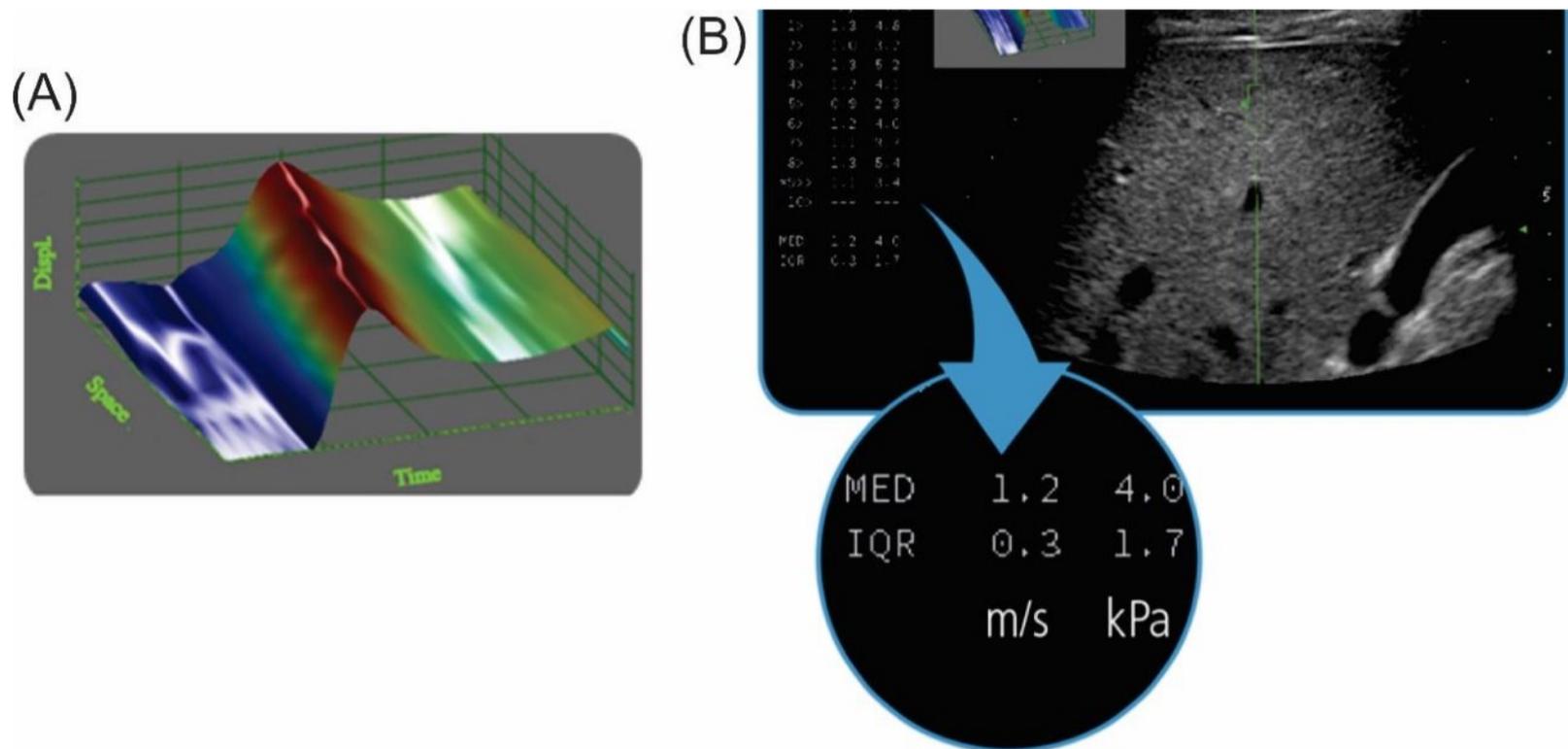
mecânicos são gerados por pulsos acústicos (ARFI, do termo em inglês *acoustic radiation force impulse*) (23). Nesta técnica, as ondas de cisalhamento se propagam com velocidade entre 1 e 10 m/s e são rapidamente atenuadas pelo tecido do fígado (27).

Nessa técnica, o transdutor ultrassônico monitora cortes (ou superfícies planas) do fígado, tendo estas superfícies a forma de retângulos de aproximadamente 10mm por 5mm, resultando em uma amostragem bidimensional de aproximadamente 50 mm<sup>2</sup> (23). A profundidade na qual a medida é feita pode ser ajustada pelo usuário, podendo atingir uma profundidade máxima de 8 cm abaixo da superfície da pele (23). Diante de tal fato, por meio desta técnica é possível o diagnóstico de pacientes obesos sem a necessidade de troca da sonda, como é requerido na técnica de TE.

Além disso, como o p-SWE é uma técnica acoplada a equipamentos convencionais de ultrassom, é possível também avaliar a morfologia do fígado durante a operação do equipamento, o que permite ao usuário escolher a melhor área para aferição da medida, evitando áreas como vasos e outras estruturas que poderiam comprometer o procedimento (27). É possível também distinguir entre áreas enrijecidas e preservadas ao se utilizar uma escala de cinza ou escala de cores, permitindo, assim, uma avaliação mais abrangente do fígado em comparação com a técnica TE (28). Tais possibilidades/funções adicionais, no entanto, trazem graus de liberdade para o aparelho cuja adequada operação depende do operador e de sua experiência no uso da técnica. Alguns equipamentos comerciais de ultrassom possuem a função de p-SWE, sendo eles: 1- VTQ (Siemens Healthcare, Alemanha); ElastPQ (Philips Healthcare, Holanda); SWM (Hitachi Ltd, Japão), QElaXto (Esaote, Itália), S-shearwave (Samsung, Coreia do Sul), STQ® (Mindray, China) (29).

Como exemplo para a técnica de pSWE, serão apresentadas informações sobre a função QElaXto disponível no *scanner* Plataforma MyLab Eight (Esaote, Itália). A função QElaXto é equipada com um *software* que avalia a qualidade do monitoramento da onda de cisalhamento de forma instantânea, o que permite ao usuário verificar a qualidade das medidas em tempo real. Nesse *software*, um modelo matemático é aplicado sobre os dados de propagação das ondas de cisalhamento para ajuste desses dados e para seleção autônoma das medidas confiáveis (23). O *software* apresenta um gráfico 3D com um modelo para exibição qualitativa da propagação da

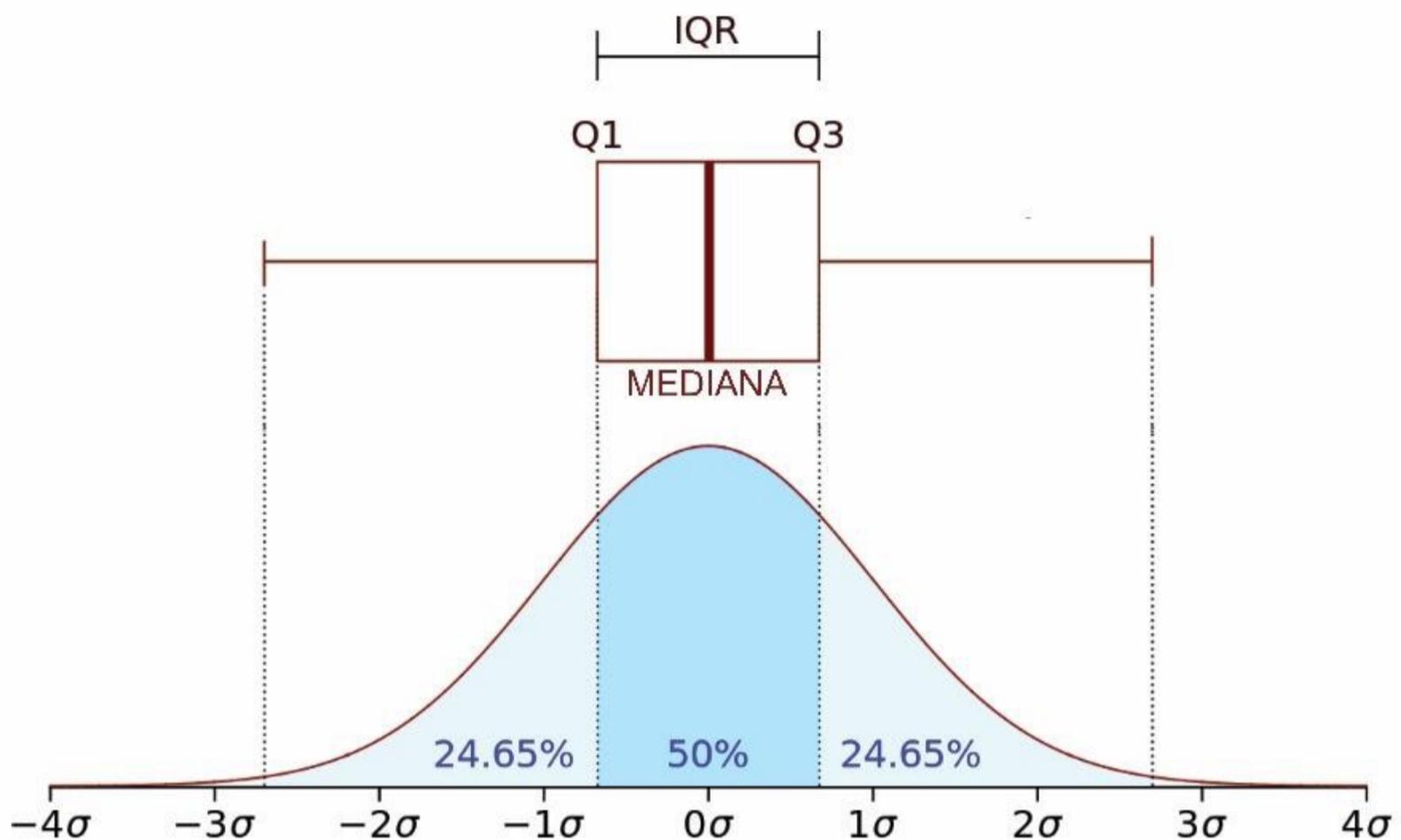
perturbação gerada pela onda de cisalhamento (Figura 4(A)). Subsequentemente, uma análise estatística é aplicada sobre os dados obtidos, sendo que o equipamento apresenta: 10 valores de medidas de velocidade de propagação da onda de cisalhamento (representada por V); 10 medidas do módulo de Young (representados por YM) e, ao final, a mediana e variação interquartil (IQR) dos resultados obtidos.



**Figura 4.** (A) Representação gráfica do modelo matemático aplicado para ajuste dos dados de velocidade de propagação das ondas de cisalhamento. (B) Ilustração dos resultados/análises estatísticas aplicadas sobre os resultados obtidos pelo uso da técnica. **Adaptado de:** <https://www.esaote.com/clinical-solutions/diagnosis/shear-wave-elastography/>

Os dados de mediana e da variação interquartil (IQR) podem ser utilizados para avaliar a qualidade dos resultados obtidos, identificando possíveis *outliers* (ou seja, dados fora de uma variância esperada) de um conjunto de dados. Mais especificamente, supondo que os dados obtidos apresentem uma distribuição normal, o valor de IQR indica qual é a variação correspondente a 50% dos valores entre os quartis Q1 e Q3, ou seja, a metade dos valores mais próximos à mediana dos dados (Figura 5). Estatisticamente, quanto maior o valor de IQR, maior a variância (e dispersão) dos dados. De maneira intuitiva, o operador do equipamento pode considerar que um maior valor de IQR indica menor precisão nas medidas; contudo, deve-se considerar que esse resultado também pode indicar uma menor homogeneidade do tecido do

fígado analisado. Nesse sentido, é importante que o operador saiba interpretar os resultados obtidos e como esses dados são processados (30).



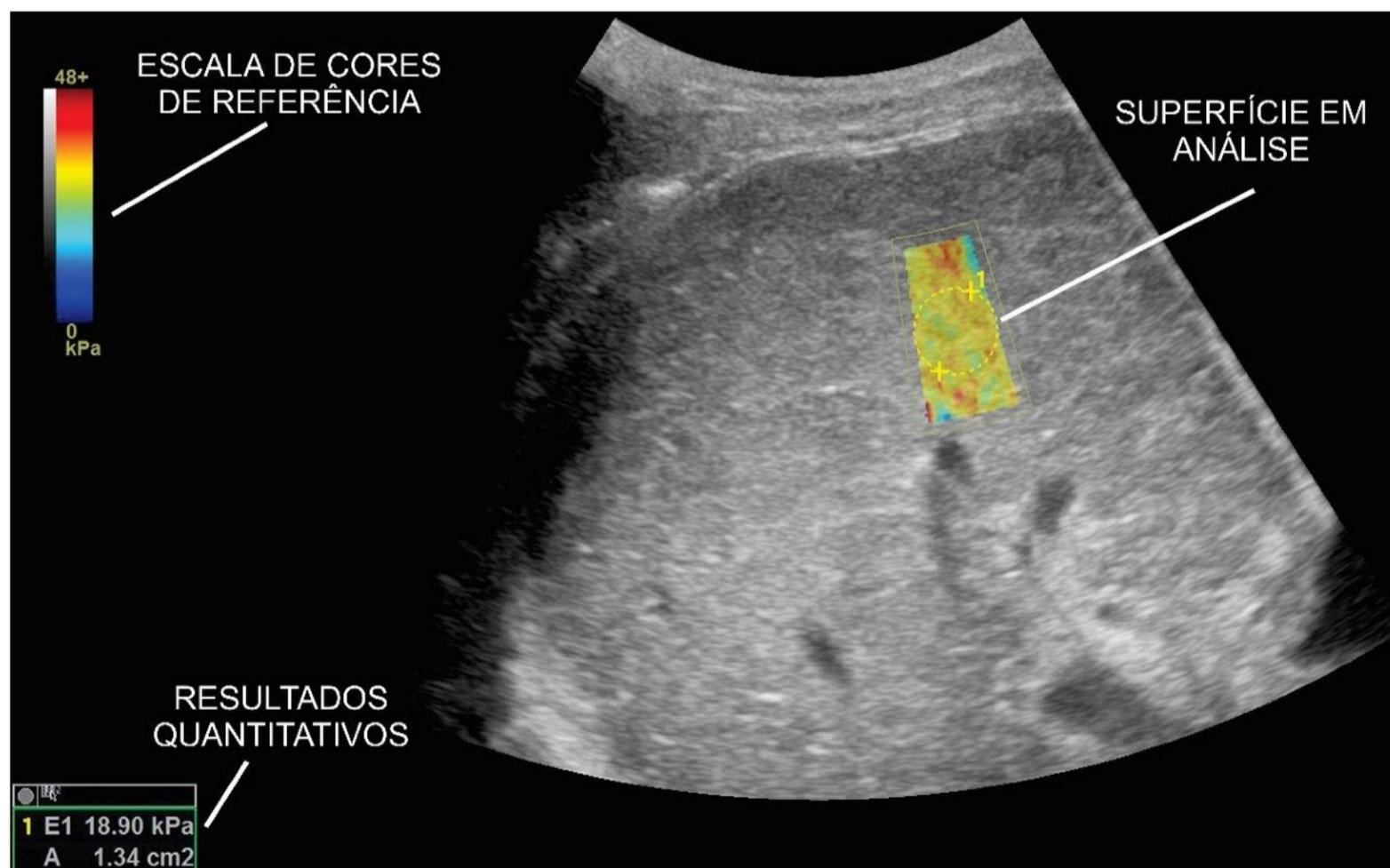
**Figura 5.** Representação da distribuição de um conjunto ajustado por uma curva gaussiana (distribuição normal). O intervalo da IQR corresponde ao intervalo entre os quartis Q1 e Q3, ou seja, à variação dos dados 50% mais próximos da mediana de todo o conjunto de dados. **Adaptado de:** [https://pt.wikipedia.org/wiki/Amplitude\\_interquartil](https://pt.wikipedia.org/wiki/Amplitude_interquartil)

O alto custo dos equipamentos que dispõem da técnica de p-SWE restringe a aplicação dela fora dos centros de referência. Porém, em alguns sistemas de ultrassom, é possível atualizar o *software* e/ou o *hardware* para implementação da ferramenta de elastografia sem a substituição do equipamento (23).

## **ELASTOGRAFIA BIDIMENSIONAL DE ONDA DE CISALHAMENTO (2D-SWE)**

Na técnica 2D-SWE, os pulsos mecânicos que estimulam o surgimento das ondas de cisalhamento também são induzidos por ondas ultrassônicas (ARFI). A diferença é que, na técnica

2D-SWE, um número grande de medidas pode ser feito simultaneamente em uma grande área do tecido em análise, o que gera uma imagem bidimensional, em tempo real, com área significativamente maior que na técnica de p-SWE (23). Isso ocorre porque a região de foco dos pulsos ARFI pode ser deslocada na direção do eixo acústico mais rápido do que a velocidade de propagação das ondas de cisalhamento, o que permite gerar ondas de cisalhamento quase simultâneas (na casa das dezenas de micrômetros) em diferentes profundidades. O monitoramento dessas ondas de cisalhamento em diferentes profundidades pela sonda ultrassônica pode, então, ser convertido em uma imagem bidimensional com informações sobre a rigidez elástica do tecido do fígado. Em geral, esse tipo de equipamento fornece imagens de ultrassom com a quantificação da elasticidade (em kPa) ou da velocidade de onda de cisalhamento (m/s) sobrepostas em escala de cores sobre essas imagens, conforme ilustrado na Figura 6 (31). O *software* do equipamento ainda faz um cálculo dos valores médios de rigidez elástica da área sob análise (32).



**Figura 6.** Imagem obtida pela técnica de 2D-SWE. Nesta imagem é possível observar uma região do fígado com área de 1,34 cm<sup>2</sup> sobreposta por uma escala de cores que representa a rigidez elástica do fígado (medida em kPa). A figura revela que a região em análise não é homogênea, possuindo diferentes valores de elasticidade. Como resultado quantitativo, o equipamento

apresenta a elasticidade média da região analisada, representada por E1. Adaptado de Petzold et. al. (32).

Como o 2D-SWE é realizado em tempo real, ele pode avaliar várias regiões do fígado e as medidas da elasticidade do órgão podem ser visualizadas cumulativamente no monitor do equipamento (33). O operador pode determinar a rigidez elástica de diferentes regiões do fígado, podendo obter uma grande amostragem do tecido analisado. Desse modo, é possível realizar um mapeamento do fígado do paciente. Contudo, ao mesmo tempo que mais informações do fígado podem ser obtidas, essa técnica apresenta maior dependência do operador/avaliador na interpretação dos resultados. Alguns equipamentos comerciais que utilizam essa técnica são: SSI (SuperSonic Imagine, França); Siemens (Healthcare, Alemanha); ElastQ (Philips, Holanda); 2D-SWE.GE (GE Healthcare, EUA); ToSWE (Toshiba Medical Systems, Japão) e STE (Mindray, China) (29).

Em pacientes com doença hepática crônica, a técnica 2D-SWE demonstrou maior acurácia na detecção dos estágios iniciais e intermediários da fibrose que a técnica TE (23). Embora estudos mostrem que a 2D-SWE seja minimamente dependente do operador, deve-se tomar cuidado para minimizar a pressão do transdutor para evitar a superestimativa da rigidez durante a imagem do tecido de superfície (23).

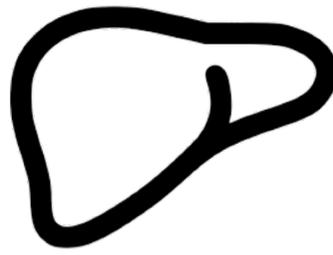
## **REFERÊNCIAS**

1. Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. fevereiro de 2020;71(2):686–721.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 1º de março de 2012;30(12):2212–9.

3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* julho de 2018;69(1):154–81.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–57.
5. Cardoso AC, A Villela-Nogueira C, de Figueiredo-Mendes C, Leão Filho H, Pinto Silva RA, Valle Tovo C, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Ann Hepatol.* junho de 2021;22:100341.
6. Hewitt PG, Ricci TF, Gravina MH. *Fundamentos de Física Conceitual.* 1ª edição. Porto Alegre: Bookman; 2008.
7. Papaléo RM, Souza DS de. *Ultrassonografia: Princípios Físicos e Controle da Qualidade.* *Revista Brasileira de Física Médica.* 1º de setembro de 2019;13(1):14–23.
8. Ihara I. *Ultrasonic Sensing: Fundamentals and its Applications to Nondestructive Evaluation.* In: Mukhopadhyay SC, Huang RYM, organizadores. *Sensors: Advancements in Modeling, Design Issues, Fabrication and Practical Applications [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [citado 15 de julho de 2021]. p. 287–305. (Lecture Notes Electrical Engineering). Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69033-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69033-7_14)
9. Szabo TL, Lewin PA. Ultrasound transducer selection in clinical imaging practice. *J Ultrasound Med.* abril de 2013;32(4):573–82.
10. Manbachi A, Cobbold RSC. Development and Application of Piezoelectric Materials for Ultrasound Generation and Detection. *Ultrasound.* 1º de novembro de 2011;19(4):187–96.
11. Christianne Xavier Peixoto G, Araújo Lira R, Dutra Alves N, Rodrigues Silva A. BASES FÍSICAS DA FORMAÇÃO DA IMAGEM ULTRASSONOGRÁFICA. *Acta Veterinaria Brasilica.* 2010;4(1):15–24.
12. Narouze SN, organizador. *Atlas of Ultrasound-Guided Procedures in Interventional Pain Management [Internet].* New York: Springer-Verlag; 2011 [citado 15 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9781441916815>

13. Lucassen J, Van Den Tempel M. Longitudinal waves on visco-elastic surfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*. 1º de dezembro de 1972;41(3):491–8.
14. Chen S, Fatemi M, Greenleaf JF. Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1º de junho de 2004;115(6):2781–5.
15. Chang S, Kim M-J, Kim J, Lee M-J. Variability of Shear Wave Velocity using Different Frequencies in Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography: A Phantom and Normal Liver Study. *Ultraschall Med*. junho de 2013;34(3):260–5.
16. Song P. Ultrasound Transient Shear Wave Elasticity Imaging for Tendon Tissue. 22 de junho de 2010;
17. Ferraioli G, Wong VW-S, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1º de dezembro de 2018;44(12):2419–40.
18. Nenadic IZ, Urban MW, Greenleaf JF, Gennisson J-L, Bernal M, Tanter M. *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine*. John Wiley & Sons; 2019. 613 p.
19. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 1º de maio de 2008;48(5):835–47.
20. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan®). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1º de setembro de 2008;32(6, Supplement 1):58–67.
21. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Fink M. 2D Transient Elastography. In: Halliwell M, Wells PNT, organizadores. *Acoustical Imaging [Internet]*. Boston, MA: Springer US; 2000 [citado 12 de julho de 2021]. p. 485–92. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/0-306-47107-8\\_68](https://doi.org/10.1007/0-306-47107-8_68)
22. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. dezembro de 2003;29(12):1705–13.
23. Silva L de CM da, Oliveira JT de, Tochetto S, Oliveira CPMS de, Sigrist R, Chammas MC. Análise da elastografia por ultrassonografia em pacientes com esteatose hepática. *Radiologia Brasileira*. 2020;53(1):47–55.

24. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 28 de agosto de 2014;20(32):11033–53.
25. de Lédinghen V, Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chu SH-T, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol*. abril de 2012;56(4):833–9.
26. Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 1º de abril de 2008;134(4):960-974.e8.
27. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. maio de 2013;94(5):515–34.
28. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. agosto de 2010;256(2):640–7.
29. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja O, Dietrich C. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun. *Digestive and Liver Disease*. 1º de dezembro de 2017;50.
30. Valente G, Rinaldi L, Moggio G, Piai G. Point shear wave elastography and vibration controlled transient elastography for estimating liver fibrosis in a cohort of liver transplant patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. julho de 2020;24(13):7357–65.
31. Mulabecirovic A, Vesterhus M, Gilja OH, Havre RF. In Vitro Comparison of Five Different Elastography Systems for Clinical Applications, Using Strain and Shear Wave Technology. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1º de novembro de 2016;42(11):2572–88.
32. Petzold G, Hofer J, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S. Liver Stiffness Measured by 2-Dimensional Shear Wave Elastography: Prospective Evaluation of Healthy Volunteers and Patients With Liver Cirrhosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(7):1769–77.
33. Osman AM, El Shimy A, Abd El Aziz MM. 2D shear wave elastography (SWE) performance versus vibration-controlled transient elastography (VCTE/fibroscan®) in the assessment of liver stiffness in chronic hepatitis. *Insights Imaging*. 10 de março de 2020;11:38.



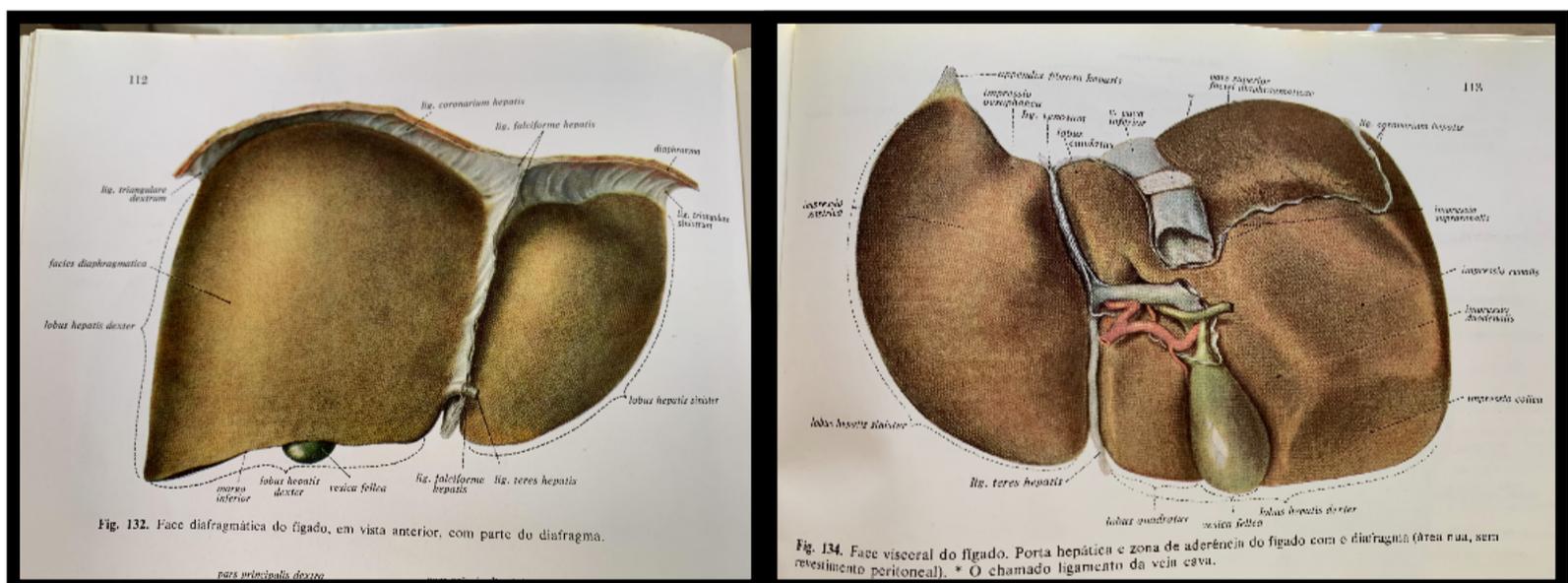
# ANATOMIA DO FÍGADO

Giovanni Faria Silva

Walnei Fernandes Barbosa

O fígado é o maior órgão maciço do organismo humano, localiza-se no quadrante superior direito do abdômen (hipocôndrio direito), abaixo do diafragma, e é sustentado por ligamentos (triangulares direito e esquerdo, falciforme e redondo). É bastante volumoso, pesando entre 1300 a 1500 gramas no homem adulto e um pouco menos na mulher adulta. A anatomia do fígado apresenta diferenças quando a avaliamos sob os aspectos morfológicos ou funcionais (1).

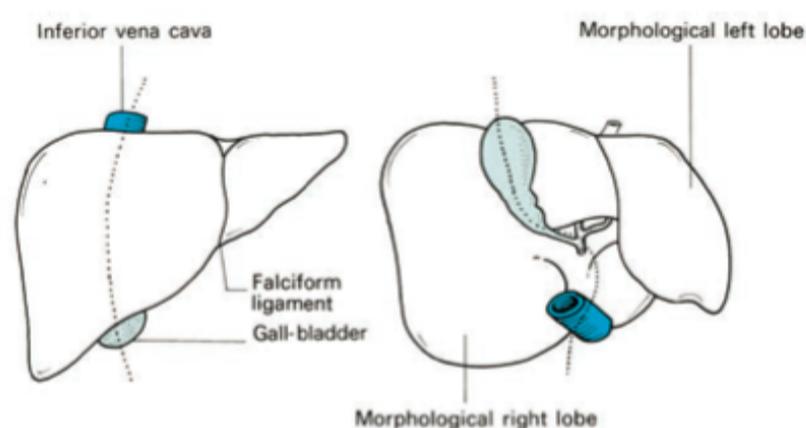
Anatomicamente, o fígado apresenta 4 lobos, sendo dois maiores (direito e esquerdo) e dois menores (caudado e quadrado). Os lobos direito e esquerdo são separados pela fissura umbilical na face inferior e pelo ligamento falciforme na face anterossuperior. Na face inferior do lobo direito, a fissura transversa ou hilar - região onde penetram no parênquima hepático os ramos da veia porta, da artéria hepática e os ductos biliares (*porta hepatis*) - delimita os outros dois lobos, o anterior é o quadrado e o outro, posterior, é o caudado (1,2) (Figura 1).



**Figuras 1A e 1B:** Face diafragmática do fígado (A); Face visceral do fígado (B).

Adaptado de Sobotta/Becher. Atlas de Anatomia Humana, 17 ed, 1977, Guanabara Koogan.

Funcionalmente, o fígado é dividido em dois lobos, direito e esquerdo (LD e LE), os quais são subdivididos em 8 segmentos, sendo os limites definidos pelos ramos portais e pelas veias hepáticas. Diferentes dos lobos direito e esquerdo da anatomia morfológica, apresentam individualização quanto aos fluxos portal e arterial, drenagem biliar e drenagem venosa, sendo, portanto, funcionalmente distintos. Os lobos D e E, anteriormente, são separados pela cissura portal principal, linha imaginária denominada “linha de Cantlie”, que se origina no ponto médio do leito vesicular, anteriormente, e se dirige, posteriormente, até a face lateral esquerda da veia cava inferior (VCI) na sua porção supra-hepática (1-3) (Figura 2).

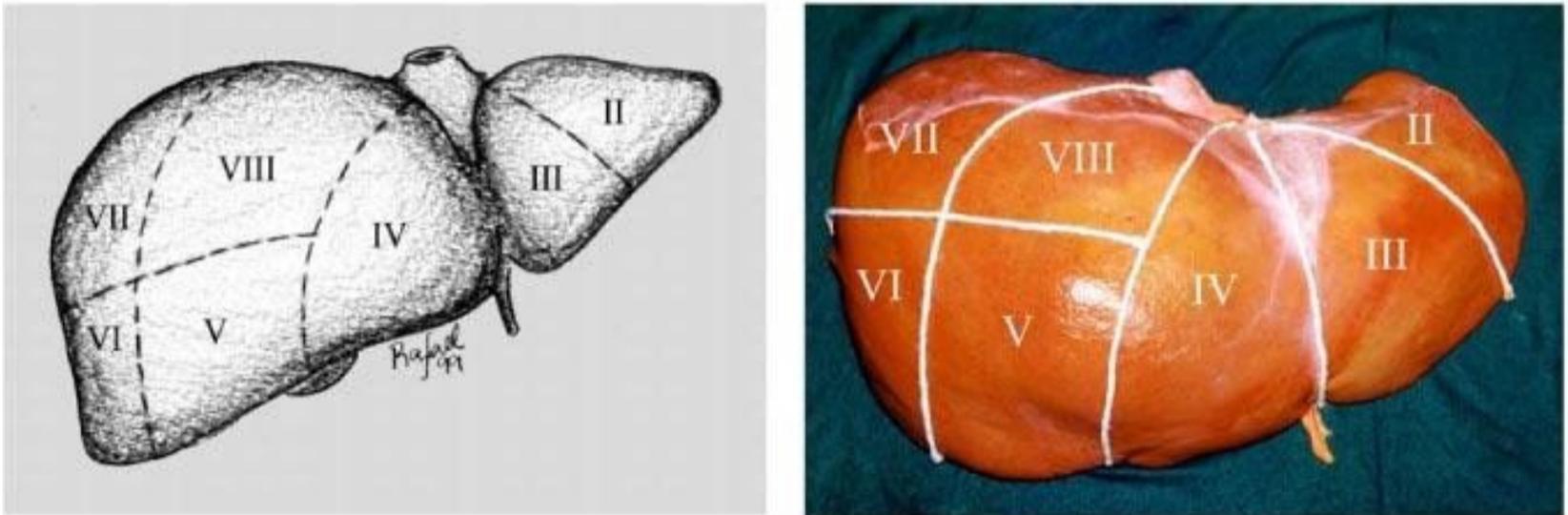


**Figura 2:** Face anterior do fígado com a “linha de Cantlie” pontilhada. Modificado de Triviño T, Abib SCV (1).

Os segmentos hepáticos, segundo os critérios propostos por Couinaud, recebem numeração de 1 a 8, em algarismos romanos, no sentido horário, e são assim caracterizados: a primeira divisão, na face inferior, é através da *porta hepatis*, em LE (segmentos de I a IV) e LD (segmentos de V a VIII).

No LE, temos o lobo caudado, que é o segmento I. O segmento IV, cujo limite dos segmentos II (posterior) e III (anterior) é a veia hepática esquerda, é representado anatomicamente pelo ligamento falciforme e medialmente se separa dos segmentos V e VIII pela veia hepática média (representada anatomicamente pela cissura portal principal ou linha de Cantlie). Os segmentos II e III se dividem entre si através de uma linha imaginária transversal, na altura da porta hepática, que interiormente corresponde ao ramo esquerdo da veia porta.

Anatomicamente, o LE é dividido pela cissura portal esquerda, linha imaginária de trajeto arciforme, que se origina a meia distância entre a extremidade do fígado esquerdo e a fissura umbilical (ligamento teres ou redondo) e se dirige anteroposteriormente para a face lateral esquerda da VCI, onde recebe a veia hepática esquerda (Figuras 3A e 3B).

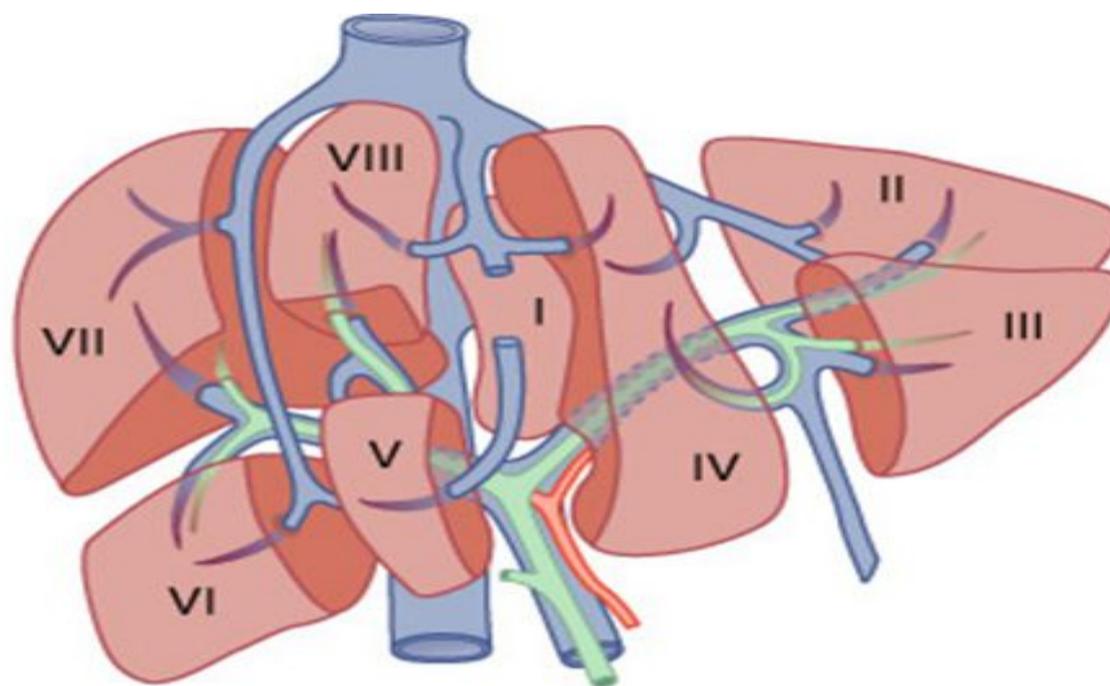


*Figuras 3A e 3B: Modificado de Triviño T, Abib SCV (1). Fígado com as linhas anatômicas de suas segmentações correspondentes.*

No LD, os segmentos se encontram divididos por meio de uma linha transversal na parte média, que se projeta no nível do hilo hepático, demarcando estes setores em segmentos superiores e inferiores, o que corresponde interiormente ao ramo direito da veia porta (segmentos VII/VIII e V/VI, respectivamente), cada um deles albergando no seu interior uma tríade portal. A veia hepática direita subdivide o LD em segmentos anteriores e posteriores (segmentos V/VIII e VI/VII, respectivamente).

Anatomicamente, a veia hepática direita é representada pela cissura portal direita, uma linha que se origina, anteriormente, a meia distância entre o lado direito da fossa vesicular e o ângulo direito da borda hepática, dirigindo-se, anteroposteriormente, até a VCI supra-hepática, onde esta recebe a veia hepática direita (Figuras 3A e 3B).

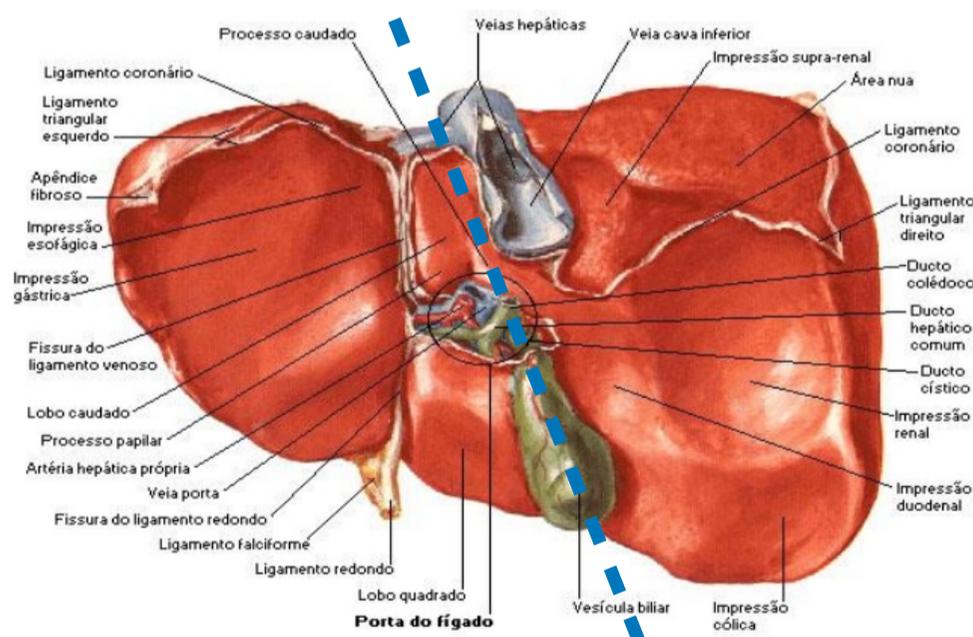
Cada segmento hepático constitui uma unidade funcional do fígado, recebe uma tríade portal individualizada e é drenado pelos ramos de uma das veias hepáticas.



**Figura 4: Segmentação hepática de acordo com Couinaud:** O segmento I é o lobo caudado, os segmentos II e III formam o lobo esquerdo (LE) anatômico. Ao LE funcional acrescenta-se o segmento IV, onde fica a vesícula biliar e o lobo quadrado. Os segmentos V, VI, VII e VIII pertencem ao lobo direito (LD) funcional.

*Adaptado de: Martins, A.C.A. e Machado, M.A.C. (2).*

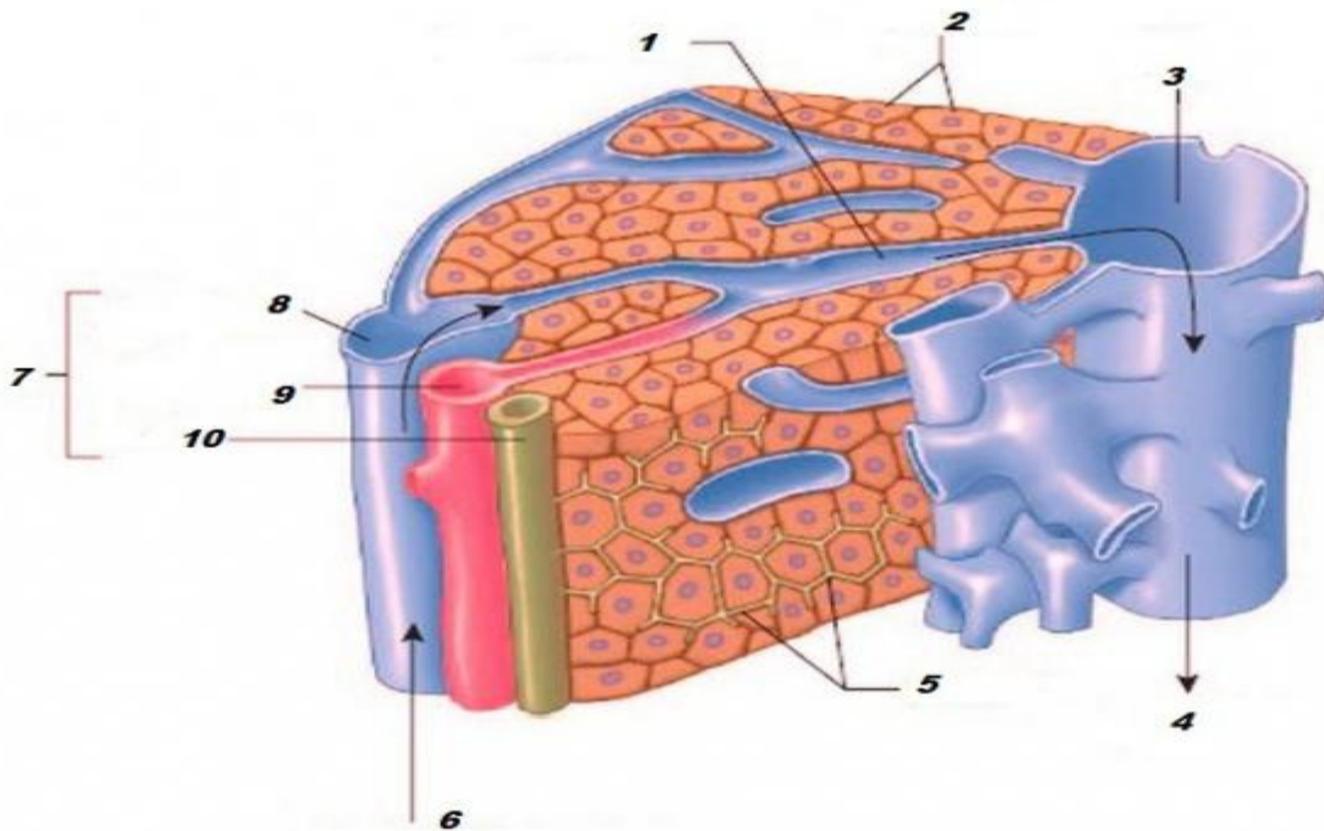
Na face inferior, a linha que divide os dois lobos funcionais D e E se origina, anteriormente, no ponto médio do leito vesicular e, posteriormente, passa pela borda direita da fissura hilar (*porta hepatis*), atingindo o lobo caudado no nível do processo caudado.



**Figura 5: Fígado face inferior.** Subdivisão em lobos funcionais D e E. Linha imaginária que se origina no ponto médio da vesícula biliar atingindo o lobo caudado ao nível da borda direita da Porta Hepatis.

*Adaptado de Netter FH. (4).*

O fígado é um órgão extremamente vascularizado, recebe de 25% a 30% do débito cardíaco e seu suprimento sanguíneo acontece pela veia porta e artéria hepática. A veia porta responde por 75% do volume sanguíneo ofertado, é este um sangue venoso rico em nutrientes absorvidos no nível intestinal carreados pela veia mesentérica superior, a qual se une com a veia esplênica e forma a veia porta. O fígado filtra o sangue proveniente do intestino antes que ele regresse ao coração. Portanto, a veia porta resulta da união da veia mesentérica superior com a veia esplênica e se divide em dois ramos, o esquerdo e o direito, antes de entrar no fígado (ao nível da *porta hepatis*). A veia porta, por sua vez, ramifica-se em diversas veias que se abrem nos sinusóides hepáticos, circulando em direção à veia cava inferior por meio das veias hepáticas. A artéria hepática fornece sangue rico em oxigênio ao fígado, correspondendo ao 25% do débito sanguíneo hepático restante (3,4).

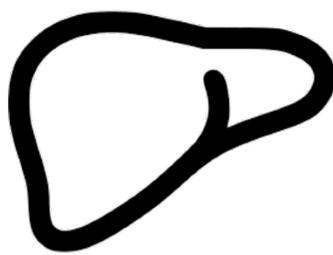


**Figura 6: Lóbulo hepático.** Figura adaptada de *Histologia Interativa – UNIFAL-MG*. 1: sinusóide hepático; 2: hepatócitos; 3 e 4: veia centrolobular; 5: hepatócitos; 6 e 8: ramo veia porta; 9: ramo artéria hepática; 10: canalículo biliar; 7: (8,9 e 10): triade portal (espaço-porta).

O fígado é constituído por cerca de 50.000 a 100.000 lóbulos hepáticos, que são minúsculos agregados celulares formados pelos hepatócitos que se organizam em cordões dispostos em volta da veia chamada de centrolobular. A veia porta contém muitas pequenas ramificações, ligadas aos sinusóides, que são espaços compreendidos entre as diversas camadas de células hepáticas. Além dos hepatócitos, o lóbulo hepático é formado por estruturas vasculares, células endoteliais e macrófagos, além de tecido reticular. Uma das estruturas vasculares são os espaços-porta; nestes, encontramos uma vênula, uma arteríola e um ducto biliar (tríade portal), além de vasos linfáticos e nervos. O sangue dos espaços-porta se dirige para uma rede de capilares, os sinusóides hepáticos, cujas paredes são revestidas por células endoteliais e células fagocitárias (células de Kupffer). Os sinusóides se encontram separados dos hepatócitos por uma rede de fibras reticulares, este espaço de separação é denominado “Espaço de Disse”. Uma outra estrutura vascular é a veia centrolobular, que recebe o sangue oriundo dos sinusóides e formam as veias hepáticas, que terminam na veia cava inferior e, finalmente, no átrio direito (3).

## **REFERÊNCIAS**

1. Tarcisio Triviño · Simone de Campos Vieira Abib. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 18 (5) 2003 – 407.*
2. Martins, A.C.A. e Machado, M.A.C. (2007). The intra-hepatic glissonian approach for liver resections. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 45-50.
3. Pina, J.A.E. (2010). Anatomia Humana. Lidel – Edições Técnicas, Lda. Lisboa.
4. Netter, F.H. (2007). Atlas de anatomia humana. 4ª edição, Elsevier-Masson. New Jersey.



## **SEGMENTAÇÃO HEPÁTICA: VISUALIZAÇÃO AO US**

Giovanni Faria Silva

Walnei Fernandes Barbosa

Ana Carolina Cardoso

A ultrassonografia (US) como método diagnóstico das doenças hepáticas nos facilita a aquisição de imagens anatômicas do fígado e do sistema porta em tempo real. Para a obtenção de imagens mais precisas, são necessárias algumas regras (1).

- Colocar o paciente em posição supina, em jejum e com uso prévio de medicações para diminuir os gases intestinais;
- Orientar o paciente sobre as características do exame: indolor, colaboração com movimentos respiratórios;
- Certificar o motivo do exame solicitado;
- Escolher o transdutor adequado e ajustar o equipamento de US;
- Descrever no laudo os achados anatômicos com detalhamento.

Para o exame do fígado, os transdutores convexos são os mais utilizados, rotineiramente os com frequência de 3,5 MHz e excepcionalmente em pessoas muito magras os de 5 MHz. Os transdutores convexos possuem a vantagem de mínimo contato com a pele, em razão da forma ovalada, e permitem a obtenção de cortes intercostais. O transdutor converte a onda ultrassônica que se reflete do tecido em sinal elétrico (2).

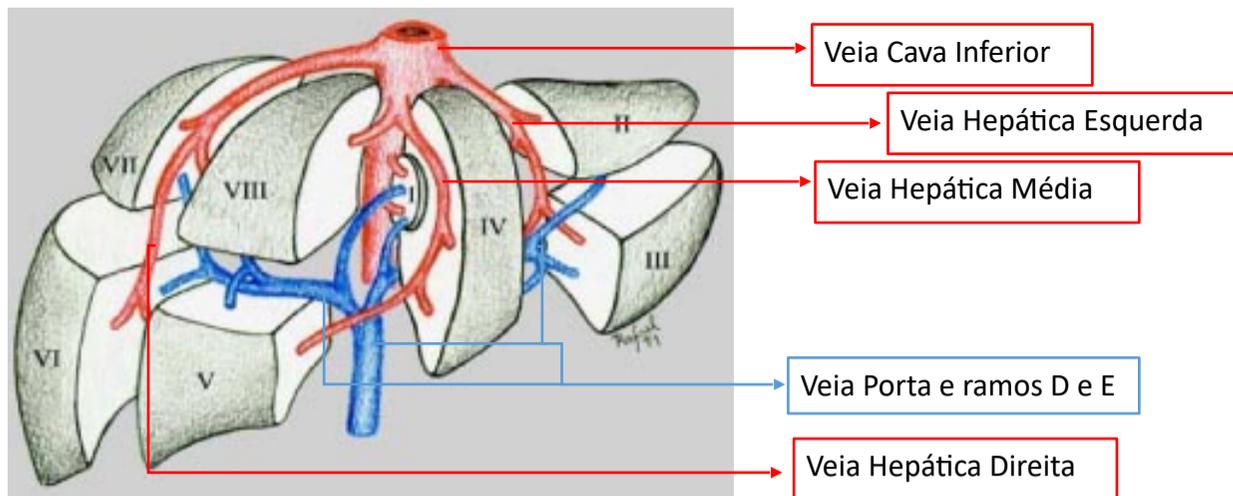
As imagens ultrassonográficas sofrem variações entre os pacientes, estas estão associadas às características físicas de cada pessoa. O exame do fígado deve ser iniciado com os ajustes de ganho e da curva de compensação do ganho. O ganho é utilizado para ajustar a amplificação do sinal elétrico, para aquisição de imagem nítida do fígado em toda sua extensão e em padrão intermediário entre o preto e o branco (escala de cinza). A compensação de ganho é necessária para o equilíbrio do sinal elétrico, pois o ganho é maior na superfície e débil na zona profunda. Para tal, existe um amplificador que faz os ajustes necessários.

Outra técnica de refinamento utilizada é o dispositivo da “imagem harmônica”, isto é, o recurso que propicia um aumento do contraste entre tecidos e do detalhamento anatômico com melhora da relação sinal-ruído e, ao mesmo tempo, redução dos artefatos. A imagem harmônica também fornece uma penetração superior do feixe sonoro quando comparada às técnicas convencionais. Nesta técnica de obtenção de imagens, são utilizadas frequências harmônicas secundárias, produzidas pelo próprio tecido do indivíduo ao receber a energia sonora. Este avanço mostrou-se útil tanto no estudo de órgãos de avaliação ultrassonográfica mais difícil, por exemplo o pâncreas, como também na definição de certas características de cistos hepáticos e da vesícula biliar (3). Desta forma, os aparelhos com esta tecnologia podem melhorar as imagens obtidas.

Para o exame ultrassonográfico do fígado é essencial o conhecimento da anatomia hepática e sua segmentação, pois, para otimizar o diagnóstico de lesão focal, é fundamental o conhecimento de sua localização, tamanho, características e relação com outras estruturas, principalmente as vasculares (4).

## **I. SEGMENTAÇÃO HEPÁTICA**

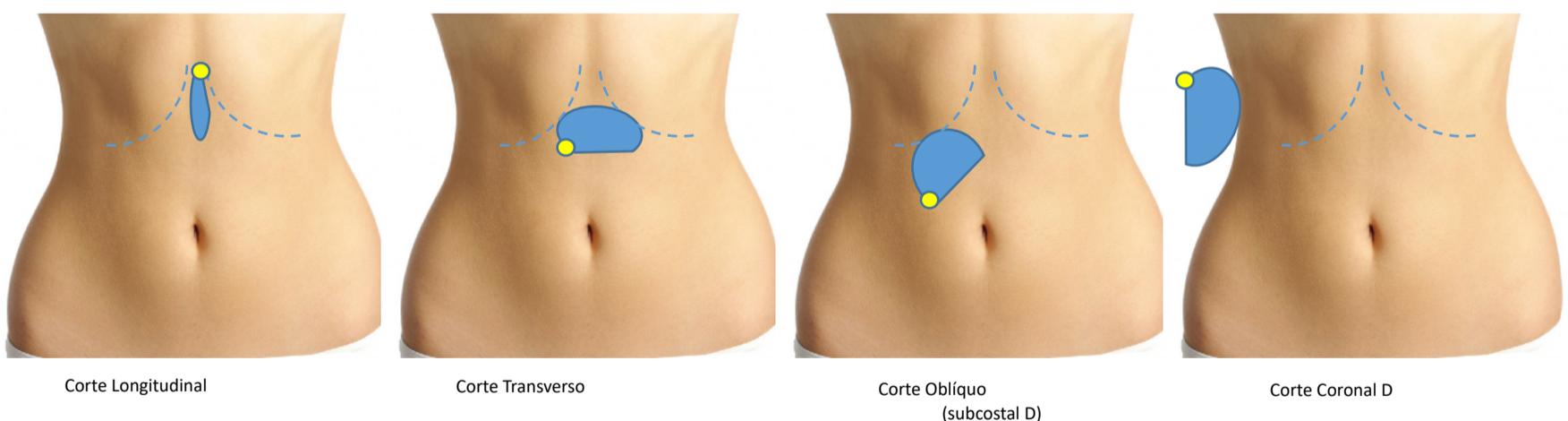
Os segmentos hepáticos, segundo os critérios propostos por *Couinaud*, recebem numeração de 1 a 8, no sentido horário, em algarismos romanos. A segmentação hepática é feita pela anatomia das veias do fígado. As veias hepáticas originam-se da veia cava inferior e são em número de 3: esquerda, média e direita. As três veias apresentam um posicionamento interlobar e intersegmentar, separando os lobos e segmentos. No nível da confluência da veia hepática venosa com a veia cava inferior, a veia hepática direita (VHD) separa o segmento posterior direito (VII) do segmento anterior direito (VIII). A veia hepática esquerda (VHE) separa o segmento medial esquerdo do segmento lateral esquerdo. A veia hepática média (VHM) separa os lobos direito e esquerdo. Logo, a VHE delimita os segmentos laterais (II e III) do segmento médio (IV). O segmento médio do lobo esquerdo é subdividido em IVA e IVB. A VHM delimita os segmentos anteriores (V e VIII) e a VHD delimita os anteriores dos posteriores (VI e VII). Os ramos direito e esquerdo da veia porta delimitam os segmentos superiores (II, IVa, VIII e VII) e inferiores (III, IVb, V e VI) (5). O lobo caudado representa o segmento I, vide figura 1.



**Figura 1:** Segmentação hepática segundo *Couinaud*. Adaptado de Tarcisio Triviño, Simone de Campos Vieira Abib (5).

Para o exame ultrassonográfico do fígado é necessário seguir uma técnica com a padronização de cortes, ou seja, tipos de planos anatômicos para total visualização do órgão e suas estruturas, assim como a segmentação do fígado. Nestes diversos cortes é importante utilizar o movimento de báscula, ou seja, mover o transdutor de modo que uma de suas partes se levante e a outra se abaixe. O movimento de báscula nos permite a aquisio de cortes em diferentes planos, proporcionando uma varredura nos segmentos avaliados; portanto, esta técnica  fundamental para o rastreamento de lesões focais.

Os transdutores apresentam uma marcao que orienta a direo em que deve ser apontada, no corte longitudinal o transdutor deve estar voltado cranialmente e no corte transversal, voltado para a direita do paciente. Na figura abaixo (2), apresentamos a sequência dos cortes com suas respectivas denominaes.



**Figura 2:** Cortes utilizados para a avaliao ultrassonográfica do fígado.

A segmentao hepática possui outras classificaes além de *Couinaud*. A tabela 1 mostra as correspondências dos segmentos entre elas.

**Tabela 1:** Segmentação anatômica do fígado com as nomenclaturas mais utilizadas e os cortes ultrassonográficos para visualizar os respectivos segmentos hepáticos. Adaptado de Rodrigues MB, Amaro Jr E, Kodaira SK (4).

| Segmento Anatômico                    | Couinaud | Bismuth   | Goldsmith                    | Cortes ao US                           |
|---------------------------------------|----------|-----------|------------------------------|--|
| - Lobo caudado                        | I        | I         | - Lobo caudado               | Corte longitudinal com báscula D       |
| - Segmento superior lateral esquerdo  | II       | II        | - Segmento lateral esquerdo  | Corte longitudinal e Corte transversal |
| - Segmento inferior lateral esquerdo  | III      | III       |                              |  |
| - Segmento Medial Esquerdo            | IV       | IVA / IVB | - Segmento medial esquerdo   | Corte longitudinal e Corte transversal |
| - Segmento inferior anterior direito  | V        | V         | - Segmento anterior direito  | Corte oblíquo (subcostal D)            |
| - Segmento superior anterior direito  | VIII     | VIII      |                              |  |
| - Segmento inferior posterior direito | VI       | VI        | - Segmento posterior direito | Corte coronal D                        |
| - Segmento superior posterior direito | VII      | VII       |                              |  |

## II. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DO FÍGADO

O exame ultrassonográfico do fígado, como o de outros órgãos,  dinâmico, ou seja,  necessária a realizao de movimentos do transdutor, deslizamento e báscula em sincronia com os movimentos respiratórios do paciente.

A seguir, ilustraremos com figuras os principais cortes para visualizao do fígado e as imagens correspondentes no US.

- 1) Corte longitudinal com báscula direita (D): este corte   realizado na linha mediana, com discreto movimento de báscula para a direita (do paciente).



Figura 3: Corte longitudinal com báscula a D.

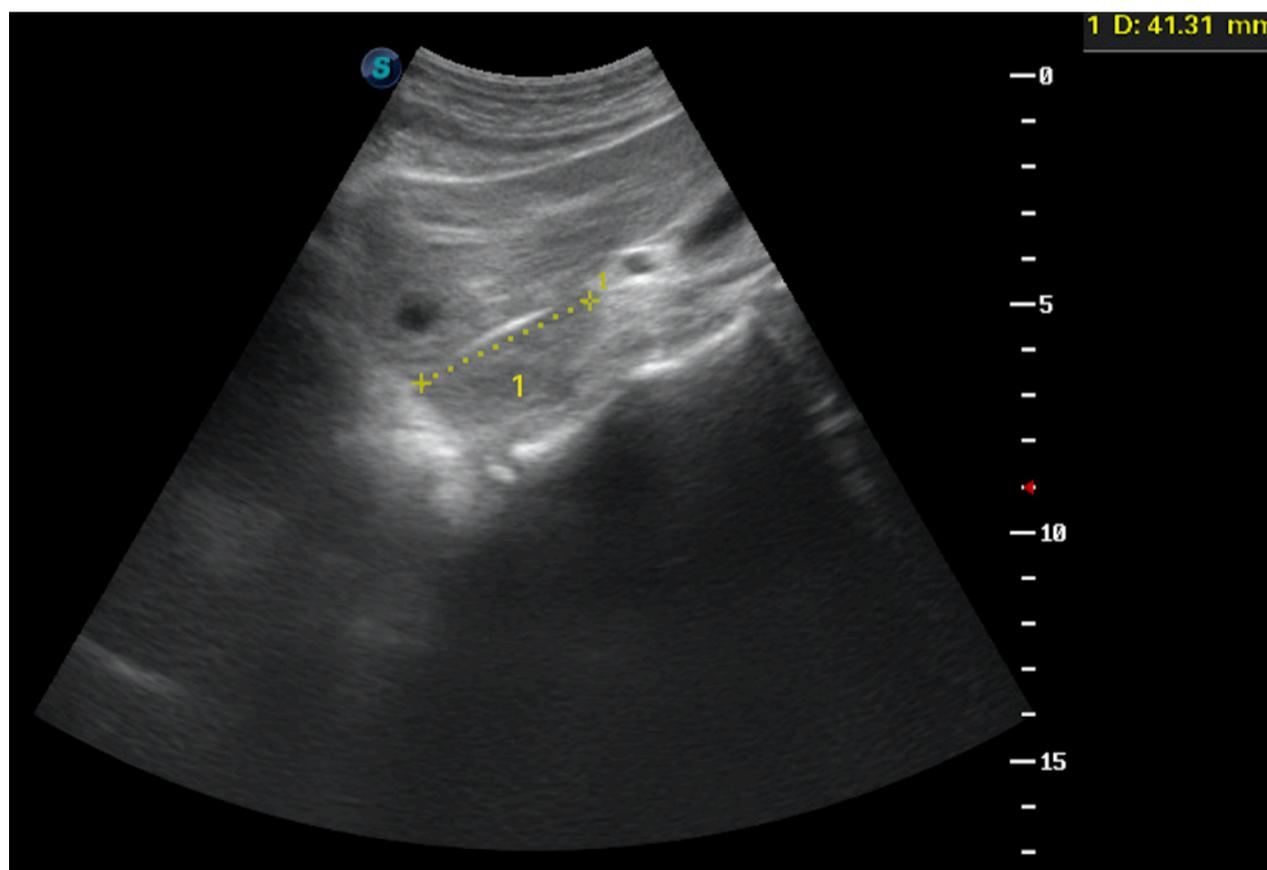
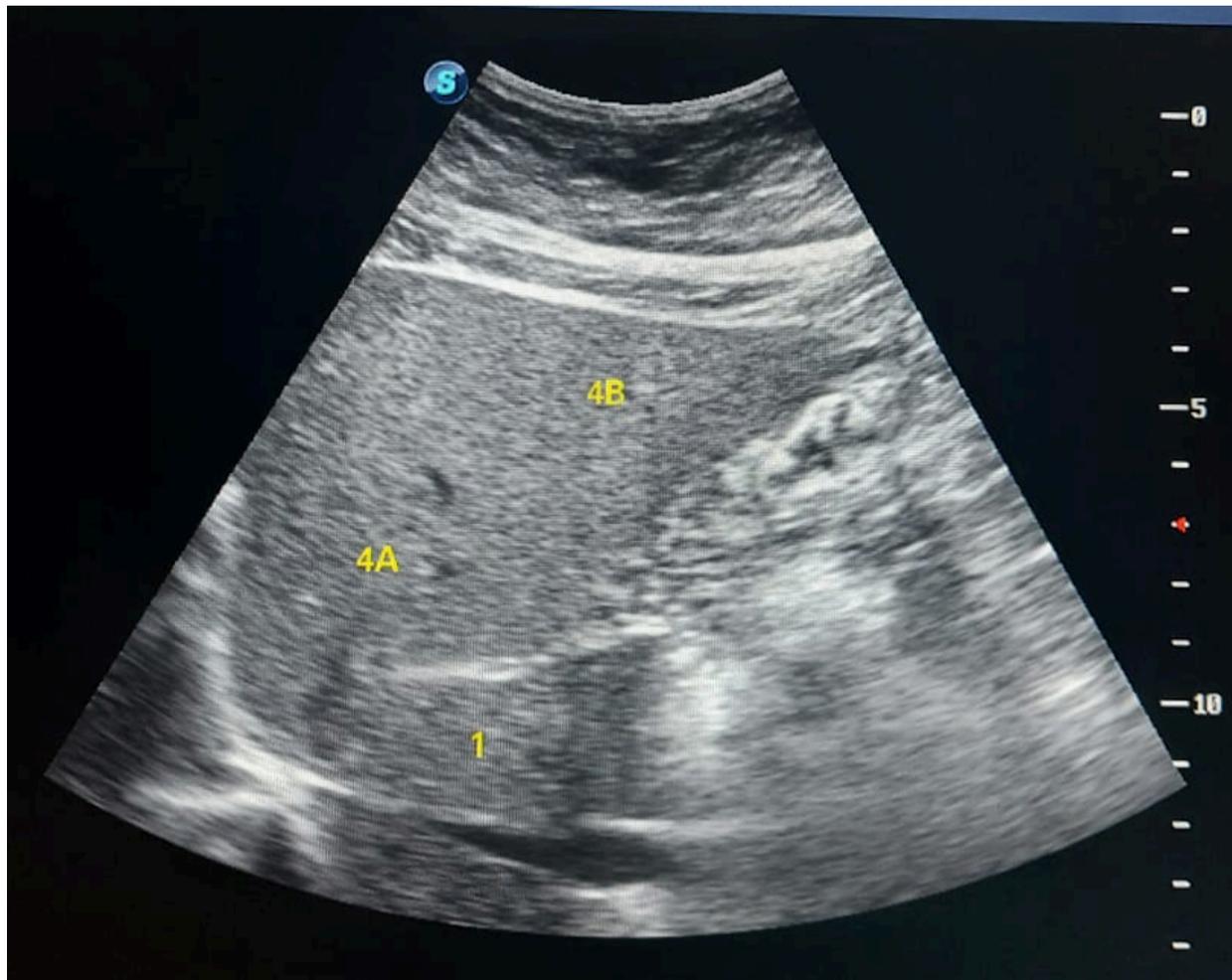
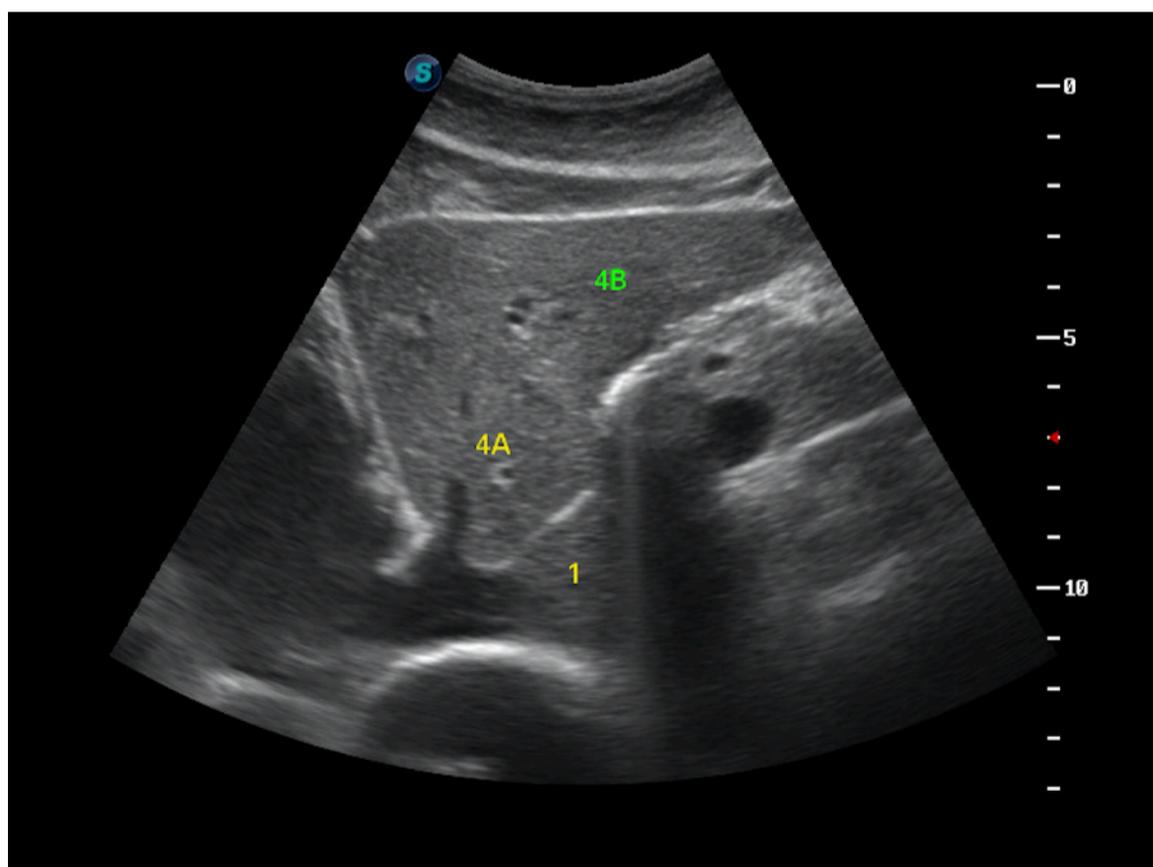


Figura 4: Corte longitudinal com báscula a D, segmento I (lobo caudado).



**Figura 5:** Corte longitudinal com báscula a D, segmento I (lobo caudado) e segmentos mediais (IVA e IVB) em fígado cirrótico: observa-se a hipertrofia do segmento I.



**Figura 6:** Corte longitudinal com báscula a D, segmento I (lobo caudado) e segmentos mediais (IVA e IVB) em fígado normal.

- 2) Corte longitudinal com báscula para a esquerda (E). Neste corte, avaliamos os segmentos laterais (II e III). A medida do lobo esquerdo do fígado é realizada neste corte.



Figura 7: Corte longitudinal com báscula para a esquerda.

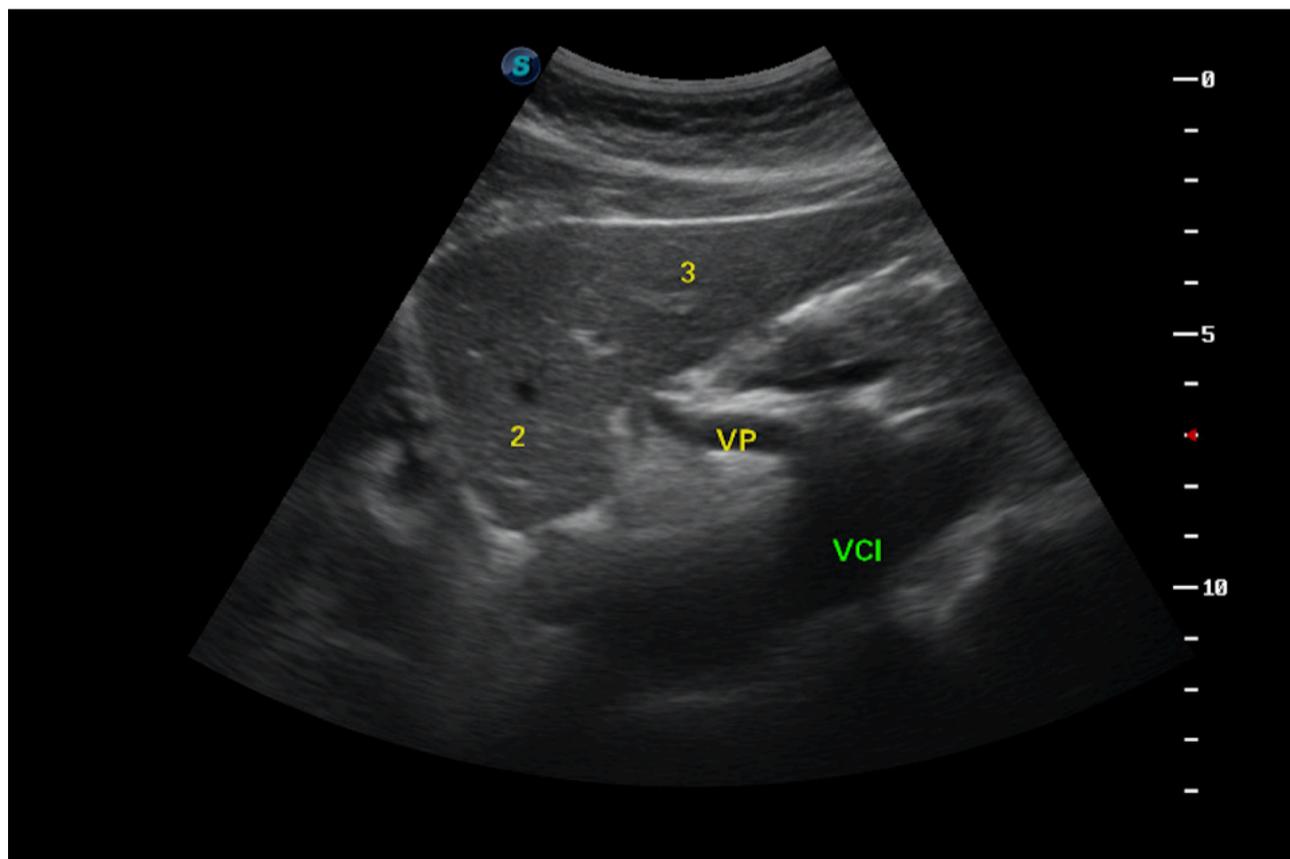
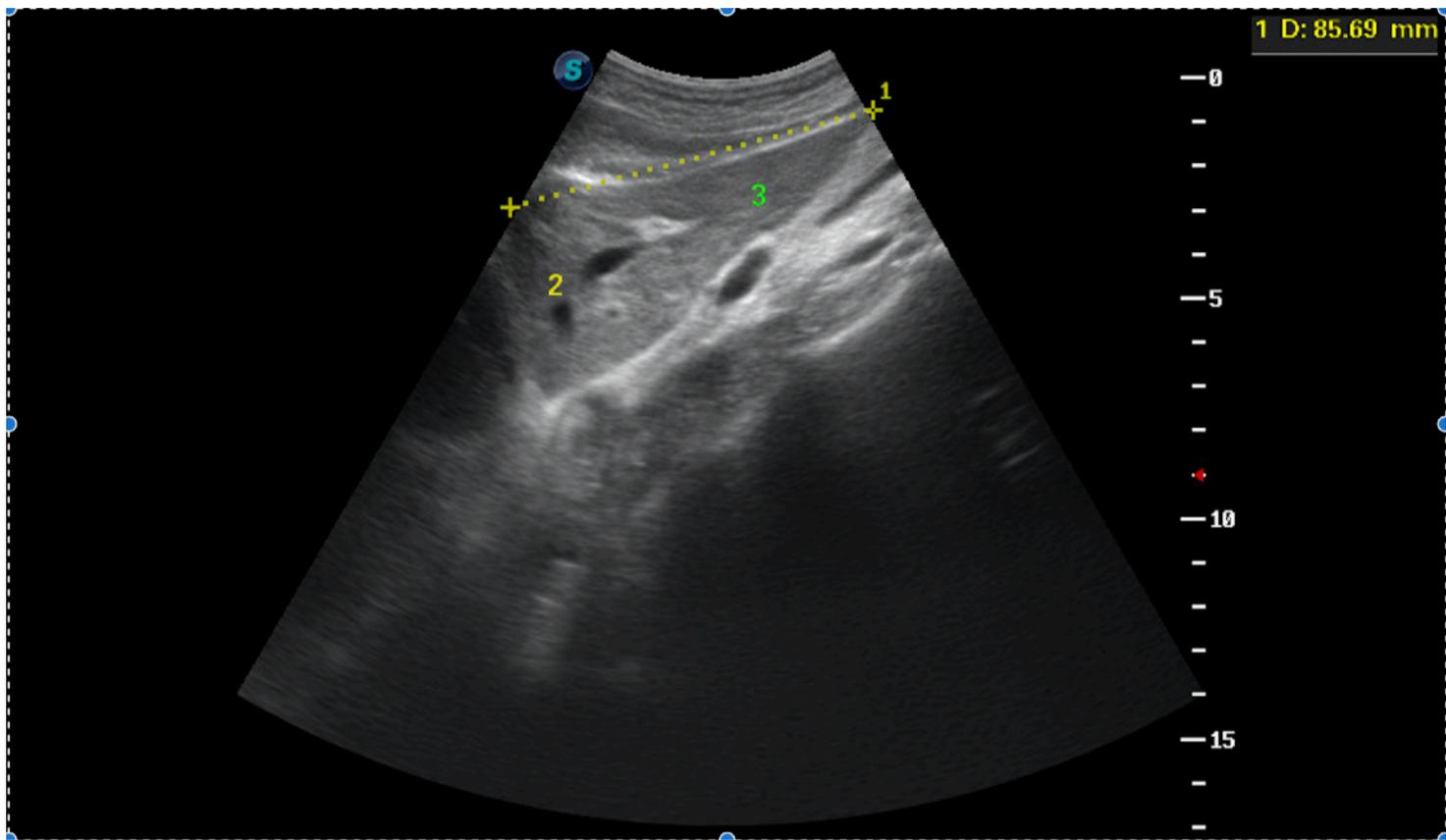


Figura 8: Corte longitudinal com báscula para a E. Segmentos II e III. Neste corte, observamos a veia porta (VP) e veia cava inferior (VCI).



**Figura 9:** Corte longitudinal com báscula para a E. Medida do lobo E (segmentos II e III).

- 3) Corte Transversal com deslocamento para a esquerda. O transdutor é colocado transversalmente com a marcação voltada para a direita do paciente. Corte para avaliar os segmentos superiores (II, IVA, VIII e VII).



Figura 10: Corte transversal com deslocamento para a esquerda.

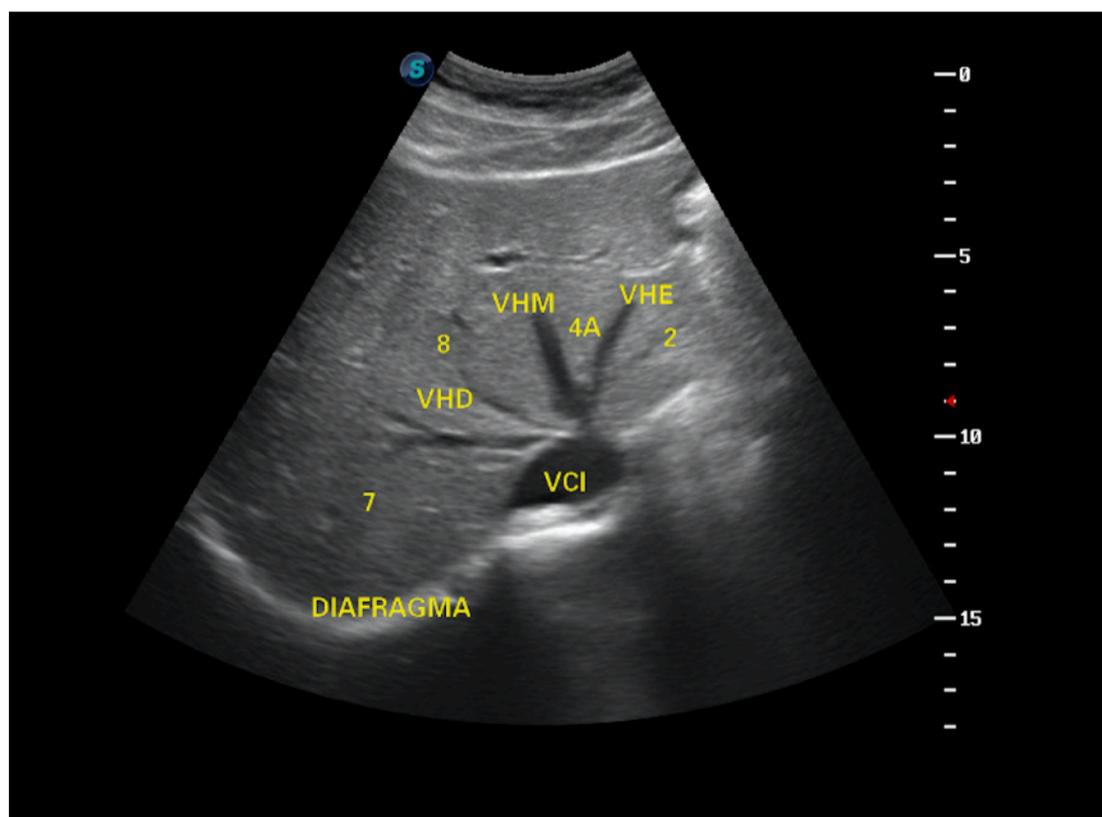


Figura 11: Corte transversal com deslocamento para a E. Segmentos superiores (II, IVA, VIII e VII). Neste corte, observamos a VCI com a confluência das 3 veias hepáticas: VHE), VHM) e a VHD.

**Obs:** A visão das 3 veias hepáticas nem sempre é possível no mesmo corte.

- 4) Corte transversal com deslocamento para a direita. O transdutor na posição transversal com discreto movimento em deslize para a direita, com a marcação voltada para a direita do paciente. Neste corte, avaliamos os segmentos laterais (II e III).



Figura 12: Corte transversal com deslocamento para a D.

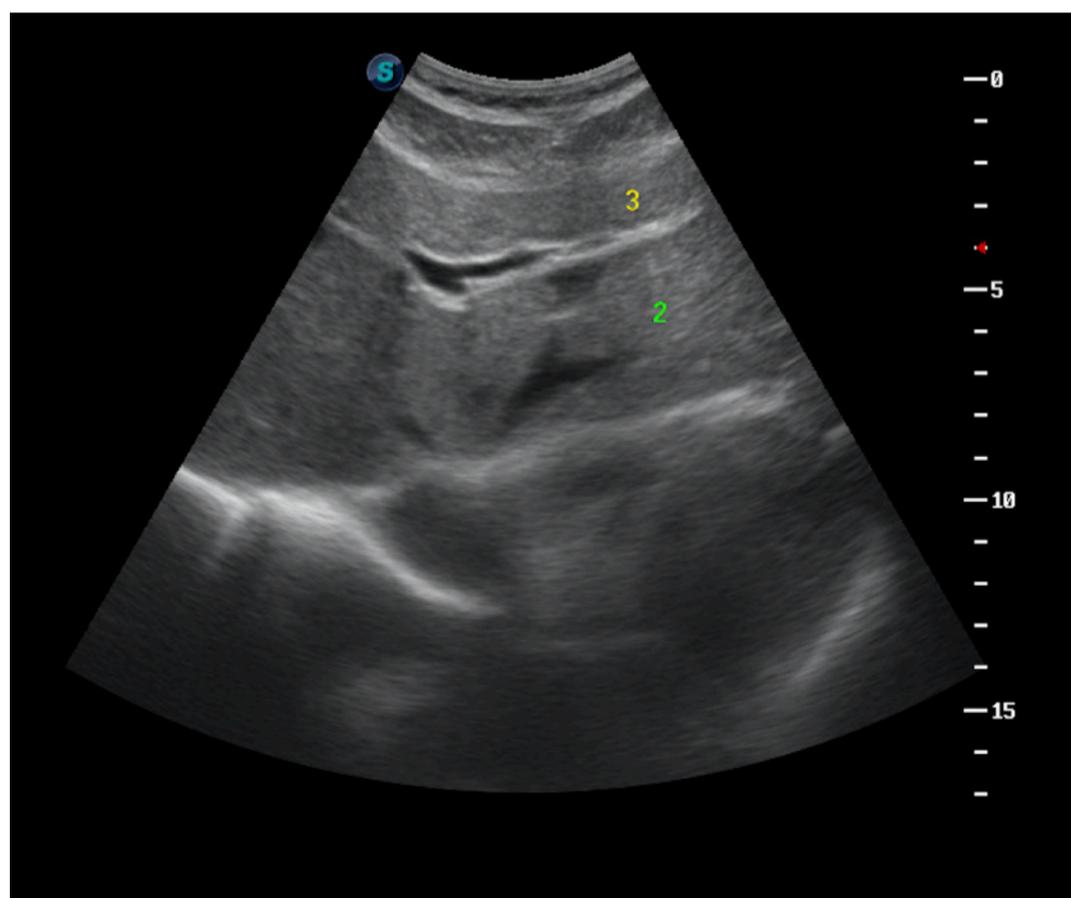


Figura 13: Corte transversal com deslocamento para a direita. Segmentos laterais (II e III) avaliados transversalmente. O limite entre os segmentos II e o III é o ramo esquerdo da VP (vaso com parede hiperecogênica).

5a) Corte transversal com deslocamento mais acentuado para a direita. Neste corte, avaliamos o segmento medial (IV).



Figura 14: Corte transversal com deslocamento mais acentuado para a D.

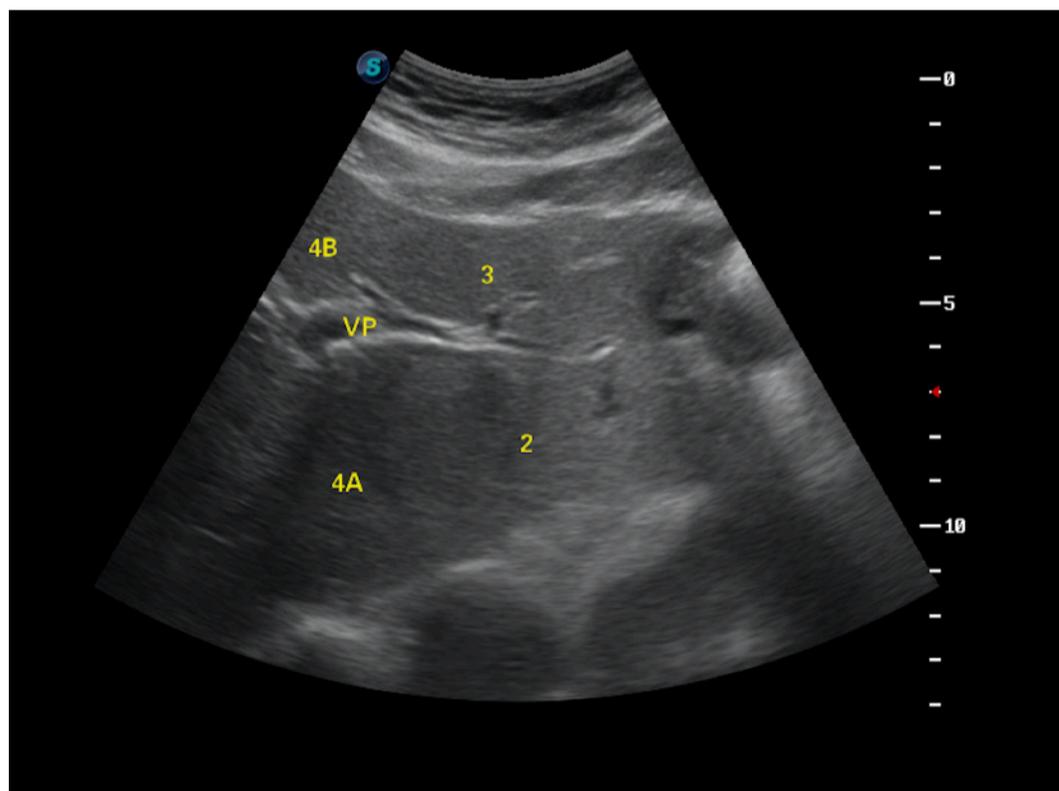
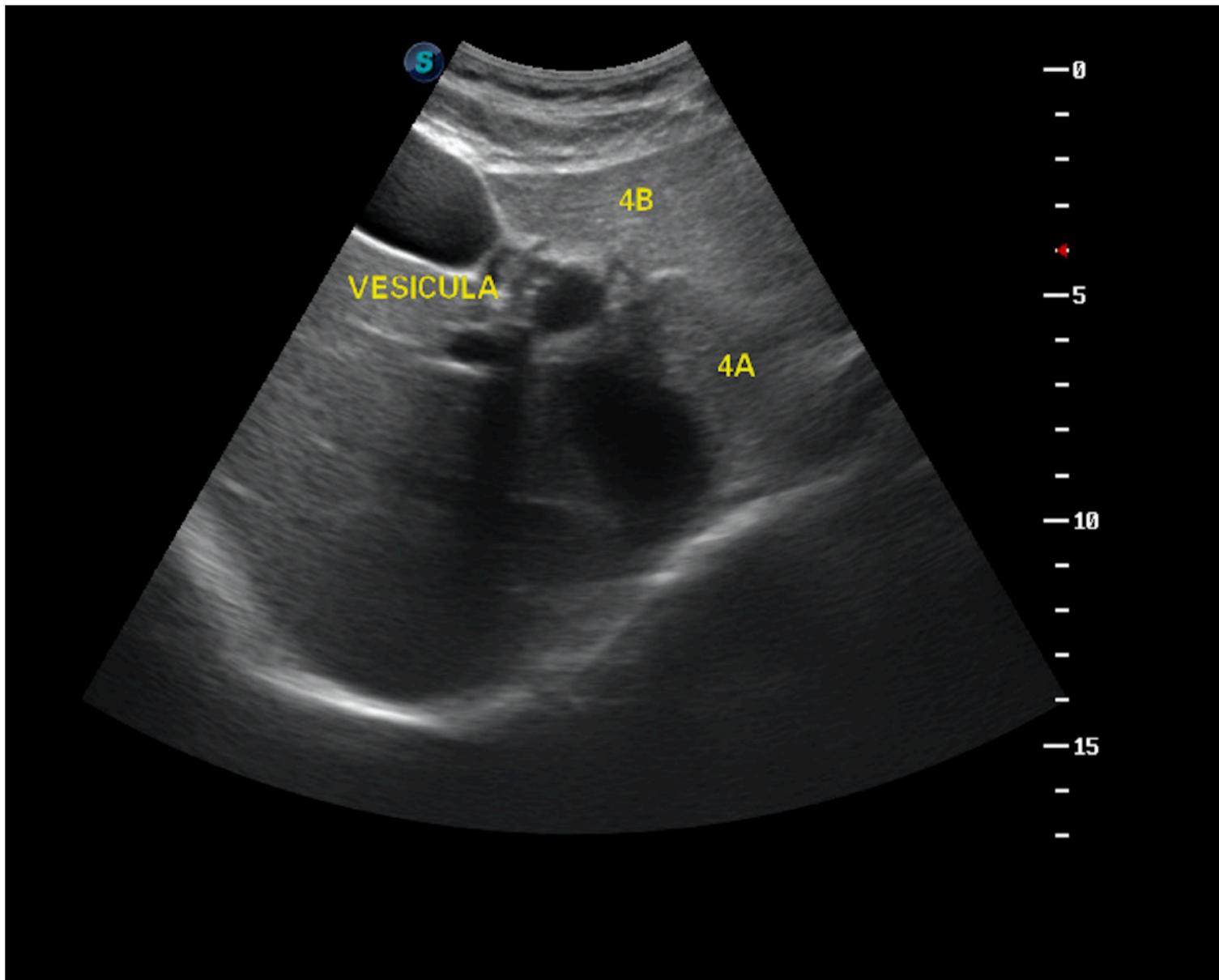


Figura 15: Corte transversal com deslocamento mais acentuado para a D. Este corte propicia a imagem do segmento IV com os limites dos segmentos laterais (II e III). Observamos o ramo esquerdo da VP que delimita no lobo E os segmentos superiores (II e IVA) e os inferiores (III e IVB).

5b) Corte transversal acentuando mais o deslocamento para a direita. Neste corte, temos a visualização do segmento IV com visão da vesícula biliar (VB).



**Figura 16:** Corte transversal acentuando mais o deslocamento para a direita. Corte que propicia a imagem do segmento IV com os limites à direita, visão da VB.

- 6) Corte oblíquo: deslocamento mais acentuado para a direita na posição subcostal. Neste corte, avaliamos o segmento medial (IV) e os segmentos anteriores (V e VIII).

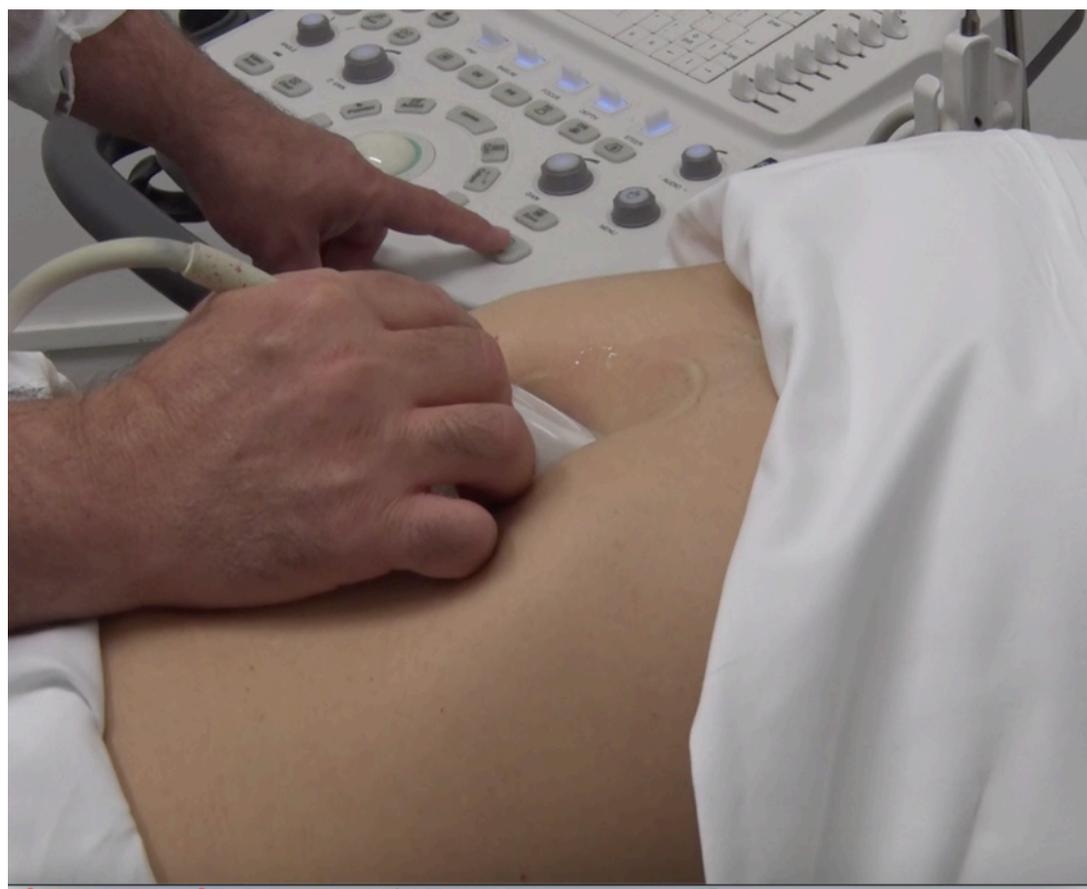


Figura 17: Corte oblíquo com deslocamento mais acentuado para a D na posição subcostal.

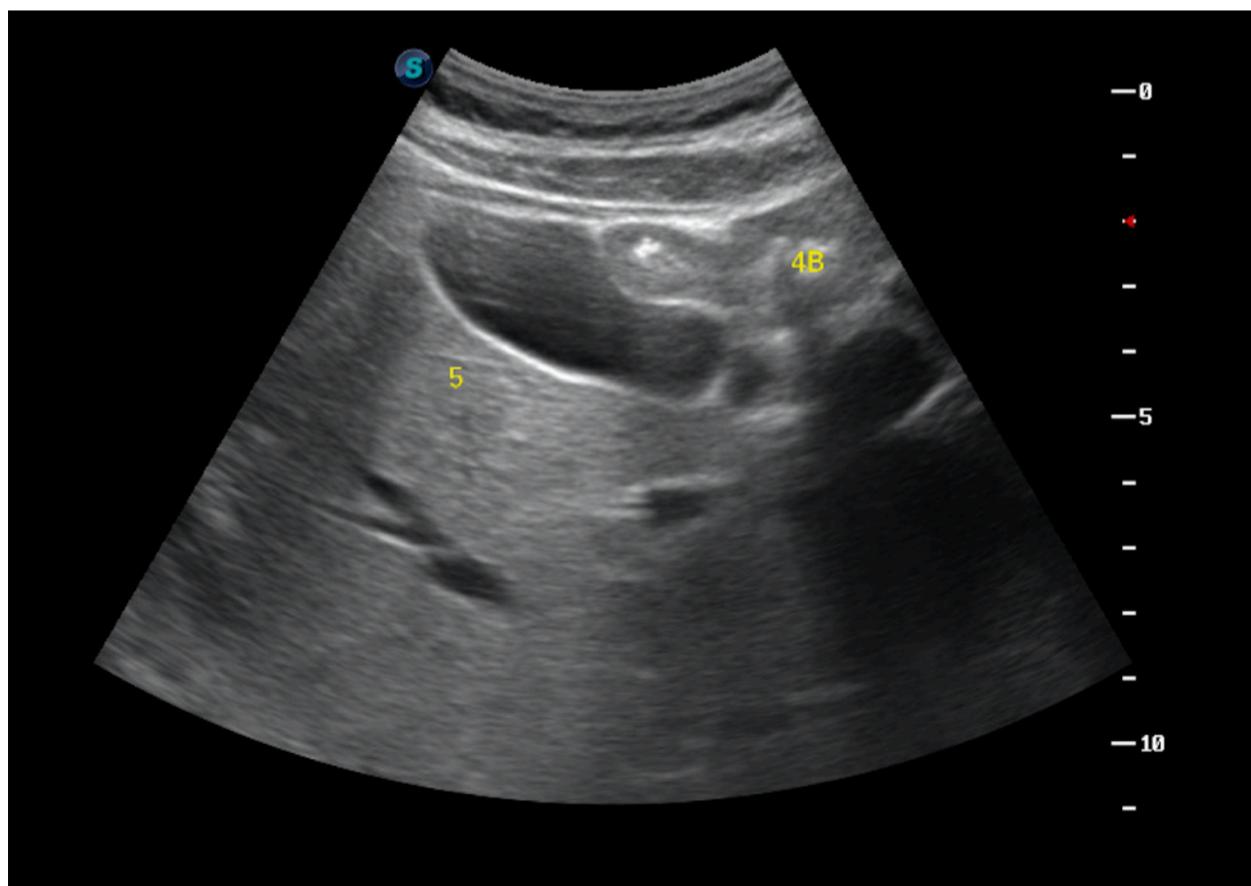
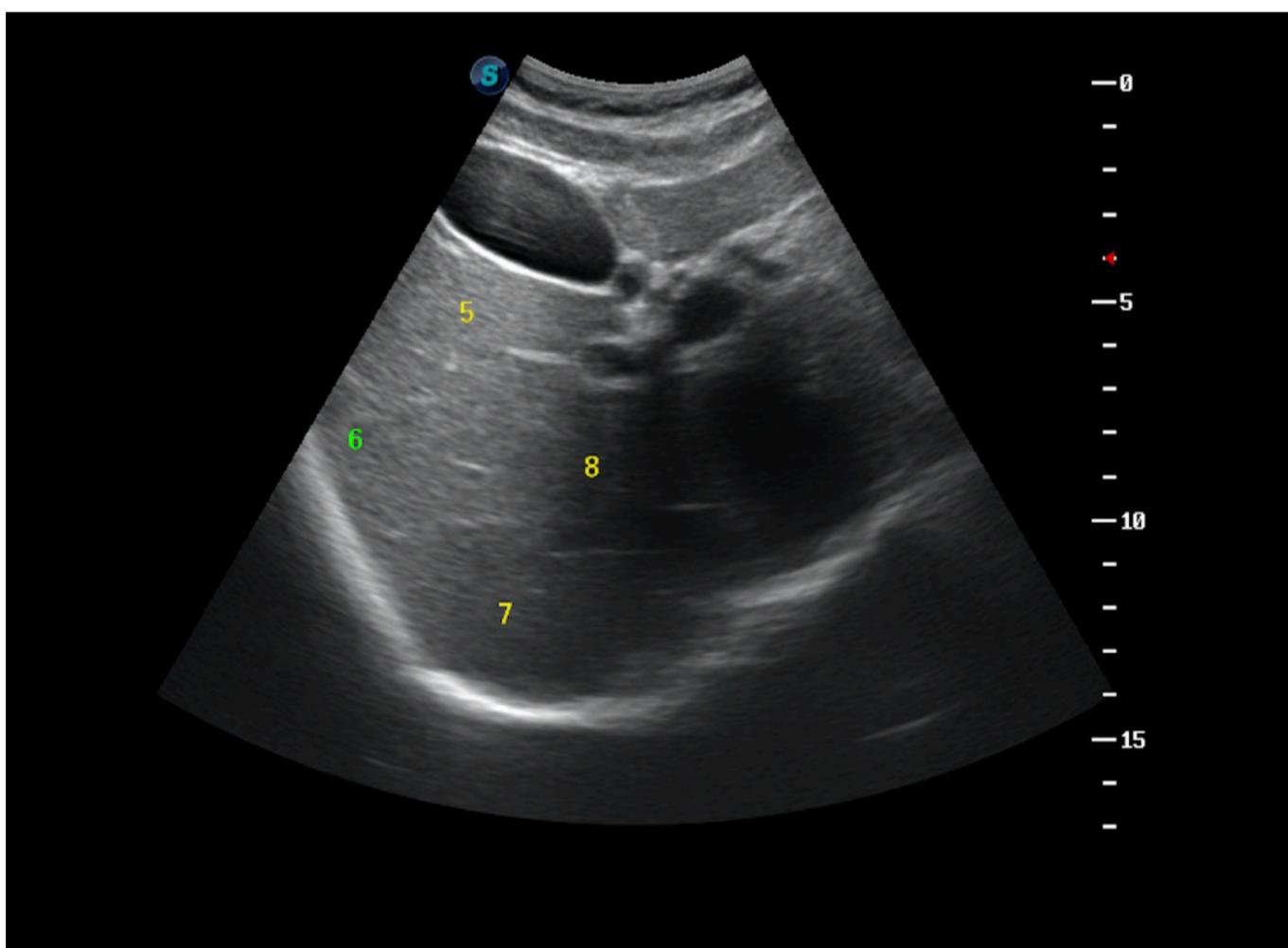


Figura 18: Corte oblíquo com deslocamento mais acentuado para a D na posição subcostal. Observamos a vesícula biliar (localizada no recesso interlobular, que delimita os lobos E e D), o segmento V e o segmento IVB.

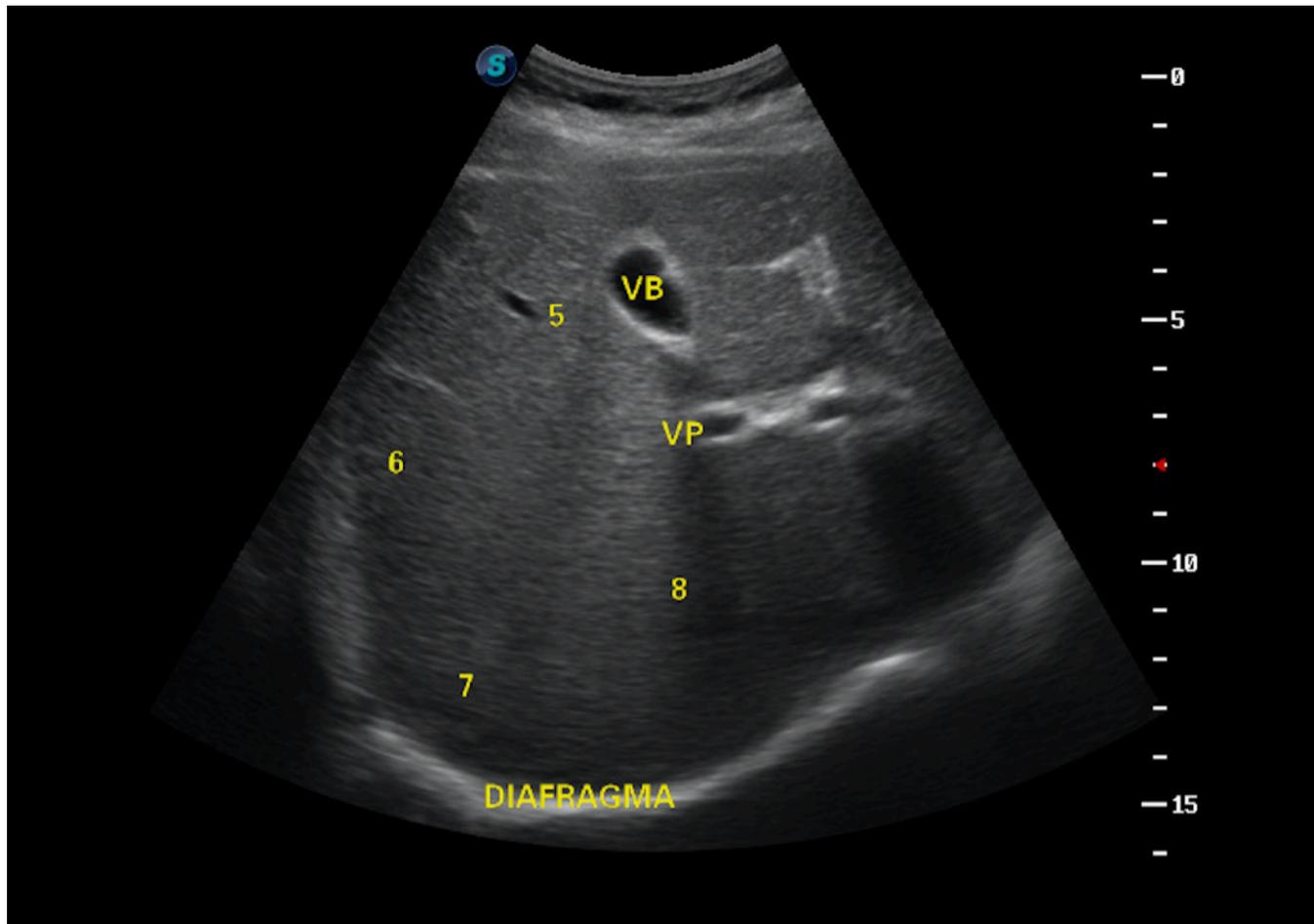
- 7) Corte oblíquo com deslocamento ainda mais acentuado para a direita. Neste corte, avaliamos os segmentos anteriores (V e VIII) e posteriores (VI e VII).



**Figura 19:** Corte oblíquo com deslocamento ainda mais acentuado para a D.



**Figura 20a:** Corte oblíquo com deslocamento ainda mais acentuado para a D. Observamos os segmentos anteriores (V e VIII) e os posteriores (VI e VII).



**Figura 20b:** Corte oblíquo com deslocamento ainda mais acentuado para a D. Observamos os segmentos anteriores (V e VIII) e os posteriores (VI e VII), a VB, e o ramo da VP que delimita no lobo D os segmentos superiores (VII e VIII) e os inferiores (V e VI).

- 8) Corte coronal direito. Este corte é longitudinal ao nível da linha axilar posterior, com o marcador voltado para cima. Neste corte, avaliamos os segmentos posteriores (VI e VII).



Figura 21: Corte coronal D



Figura 22: Corte coronal direito. Observamos os segmentos posteriores (VI e VII). Este corte é necessário para a visualização do rim direito e sua relação com o fígado.

- 9) Corte intercostal direito. Este é um corte oblíquo no espaço intercostal na posição do corte coronal. Neste corte, visualizamos os segmentos anteriores e posteriores (lobo direito).

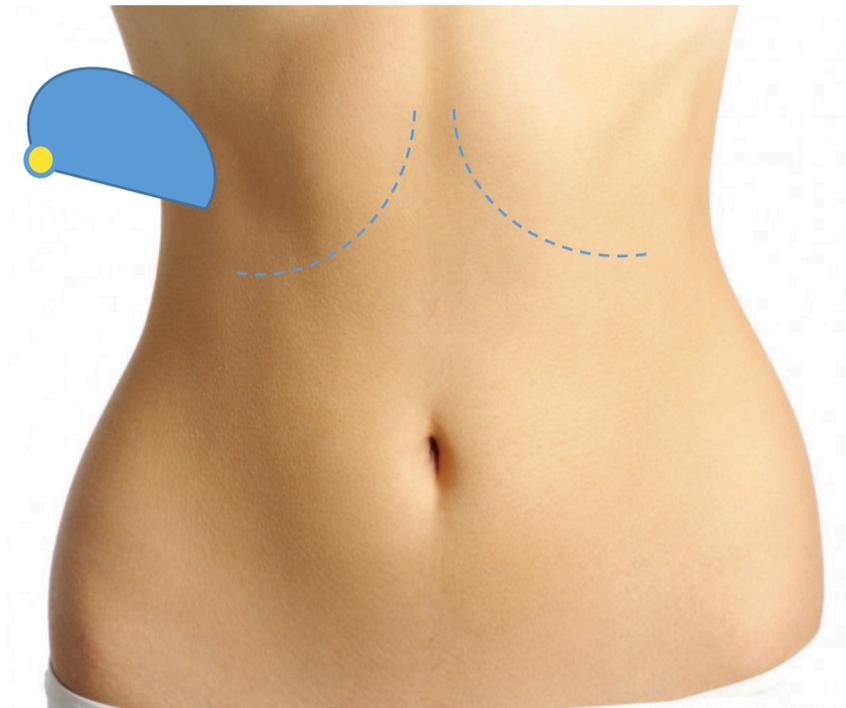
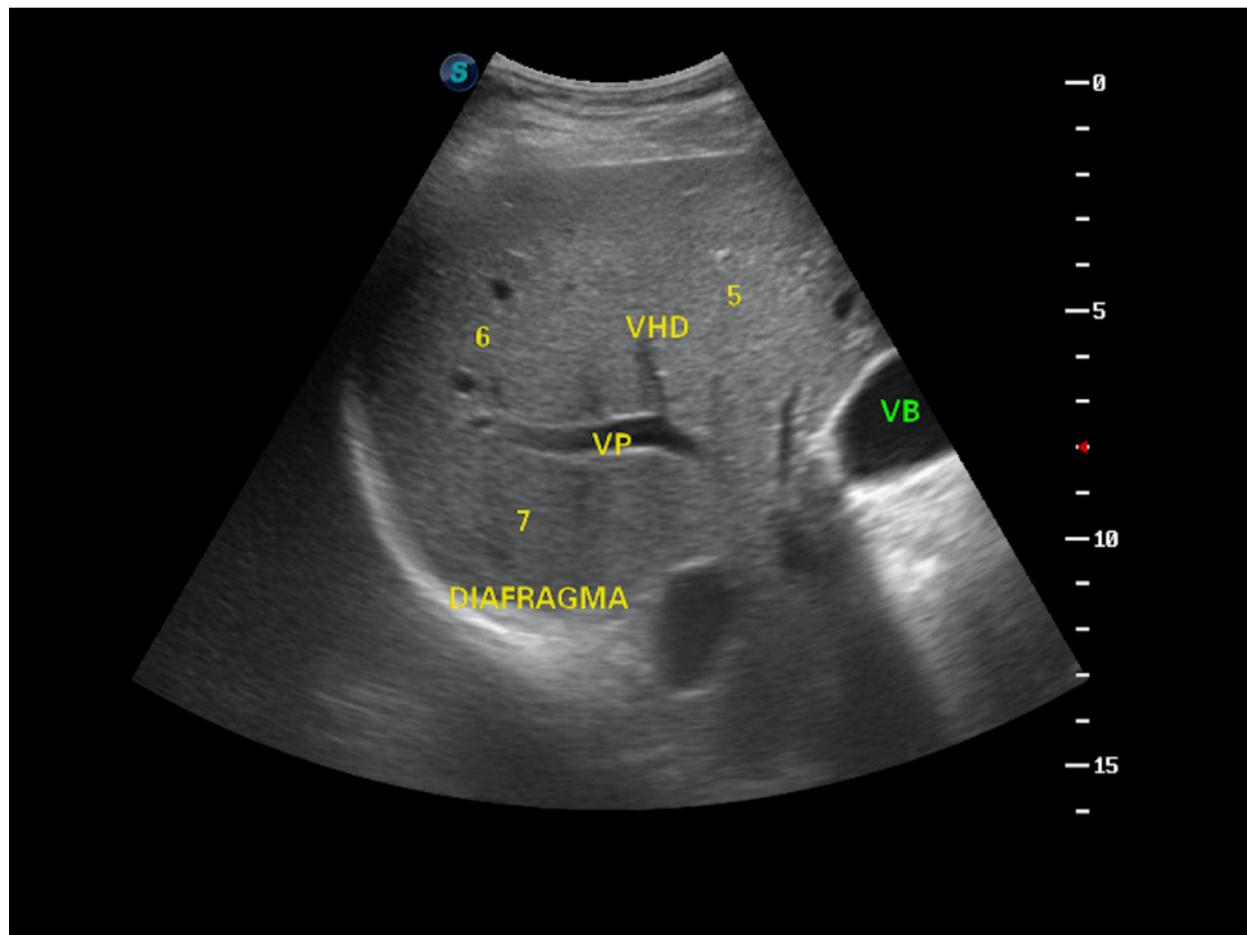


Figura 23A: Corte intercostal direito.



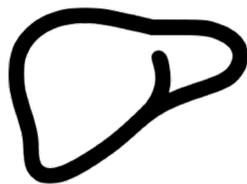
Figura 23B: Corte Intercostal D: corte oblíquo no espaço intercostal na posição do corte coronal.



**Figura 24:** Corte intercostal direito. Observamos os segmentos V, VI e VII, o ramo direito da VP - que delimita os segmentos superiores (VII e VIII) dos inferiores (V e VI) - e a VHD, que delimita os segmentos anteriores (V e VIII) dos posteriores (VI e VII).

## REFERÊNCIAS

1. Yamanaka A, Orihara T, Tanaka M, Almeida JRS. Atlas de Ultra-Sonografia Abdominal. Uniéme Editora, Unicamp – Campinas – SP Brasil.
2. Ochs A. Ultrasonography of the Liver. Falk Foundation – 8<sup>th</sup> edition 2014.
3. Racy DJ, Leao Filho HM, D'Ippolito G. Ultrassonografia. In D'Ippolito G e Caldana RP Gastrointestinal. Elsevier 2011 RJ.
4. Rodrigues MB, Amaro Jr E, Kodaira SK. In Ultra-Sonografia Abdominal Cerri G. & Oliveira SRI. Editora Revinter Rio de Janeiro RJ 2002.
5. Tarcisio Triviño, Simone de Campos Vieira Abib. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 18 (5) 2003 - 407*



## **MORFOLOGIA HEPÁTICA**

Marlone Cunha da Silva

Leonardo Trevizan Monici

Tirzah de Mendonça Lopes Secundo

Raquel Dias Grea

O fígado é o maior órgão intra-abdominal e a ultrassonografia (USG) é frequentemente o exame inicial na avaliação de pacientes com suspeita de doença hepática. É um método operador-dependente e pode apresentar artefatos de imagem; apesar disso, oferece muitas vantagens, pois está facilmente disponível, tem custo baixo e é isento de radiação ionizante [1, 2]. O hepatologista com experiência em USG usa o probe como se fosse o seu estetoscópio.

### **AVALIAÇÃO DO FÍGADO NORMAL**

#### ▶ Ecogenicidade e textura hepáticas

As graduações da cor cinza são usadas para representar a amplitude variável dos ecos, que podem ser hiperecoides (alta amplitude), isoecoides (amplitude semelhante) ou hipoecoides (baixa amplitude), sempre se considerando a região adjacente ao tecido normal [2]. O parênquima hepático normal apresenta ecotextura homogênea, com cinza médio de padrão esponjoso uniforme, interrompido por vasos [1, 3] (Fig. 1).

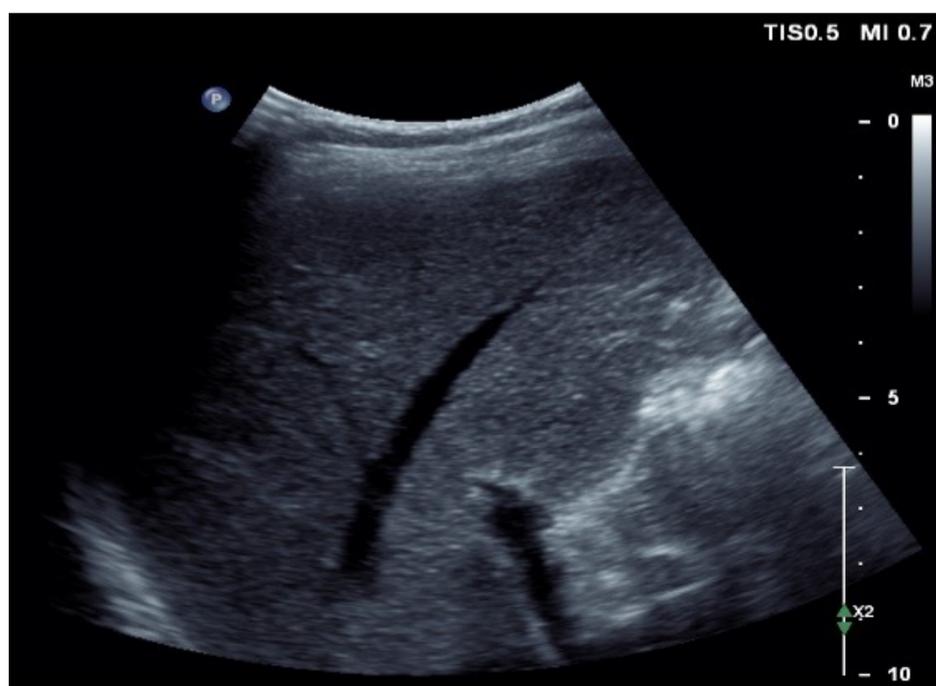
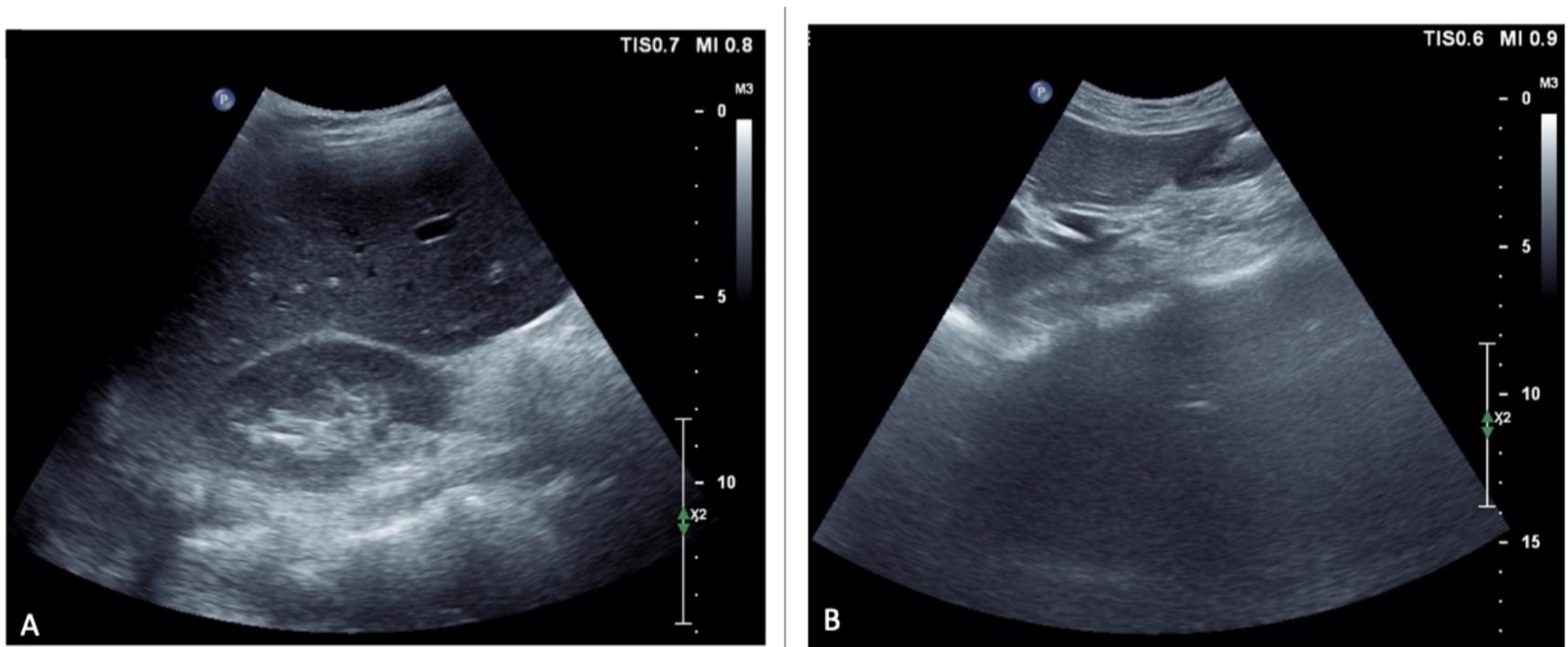


Figura 1: Ultrassonografia de fígado com parênquima homogêneo.

A ecogenicidade deve ser comparada à de órgãos vizinhos. O fígado normal é isoecoico em relação ao córtex renal, hipoecoico em relação ao pâncreas e ao baço [1, 4] (Fig. 2). Deve-se destacar que algumas doenças renais podem alterar a ecogenicidade do córtex renal, o que faz com o que o baço forneça uma comparação mais confiável [1].

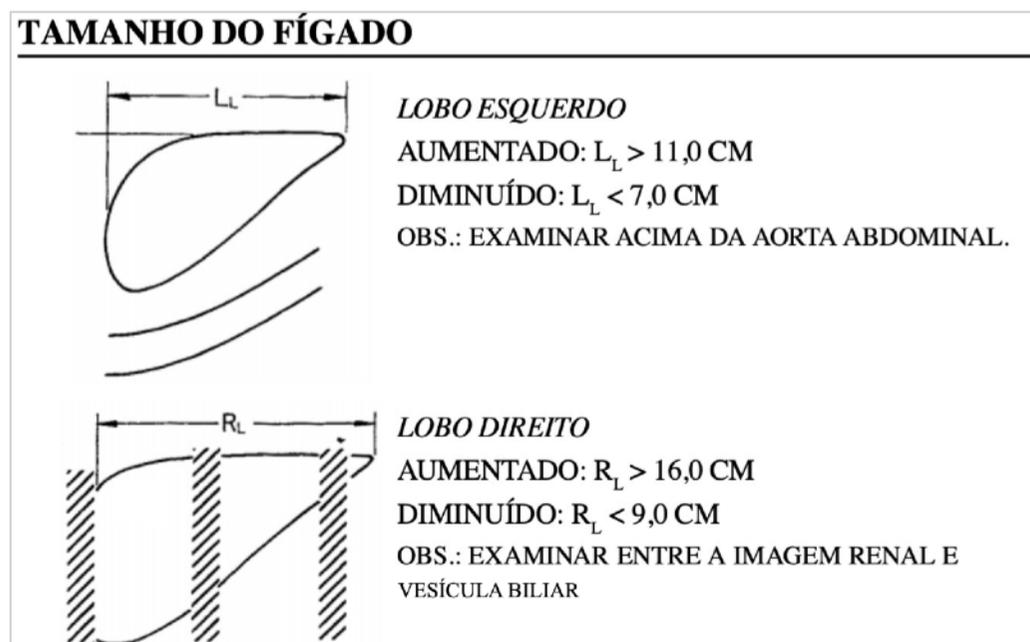
Figura 2 A: Relação de ecogenicidade entre fígado normal e rim. 2B: Relação de ecogenicidade entre fígado normal e pâncreas.



\*Acervo – Gastrocentro- Unicamp.

### ► Dimensões hepáticas

Figura 3: Esquematização das dimensões hepáticas. LL – left lobe (lobo esquerdo) ; RL – right lobe (lobo direito).



Fonte: Yamanaka et al. Doenças hepáticas difusas. in: Atlas de Ultrassonografia Abdominal: achados normais e patológicos; procedimentos ambulatoriais invasivos e terapêuticos. 2ª edição.

### ► Superfícies e bordas

A superfície hepática corresponde à cápsula de Glisson. Podemos encontrar quatro tipos de superfície: lisa, irregular serrilhada, irregular ondulada e ondulada. No fígado normal, caracteristicamente, observamos uma superfície lisa e regular.

As bordas hepáticas são resultantes da confluência das superfícies anterior e posterior; podem ser caracterizadas como: fina, variantes normal, semirromba e romba, conforme representado na figura 4. No fígado normal, as bordas apresentam ângulo menores que  $45^\circ$ , caracterizando a borda aguda ou fina [2, 5]. As bordas dos lobos direito e esquerdo precisam ser avaliadas [6].

Figura 4: Esquemática da superfície hepática.

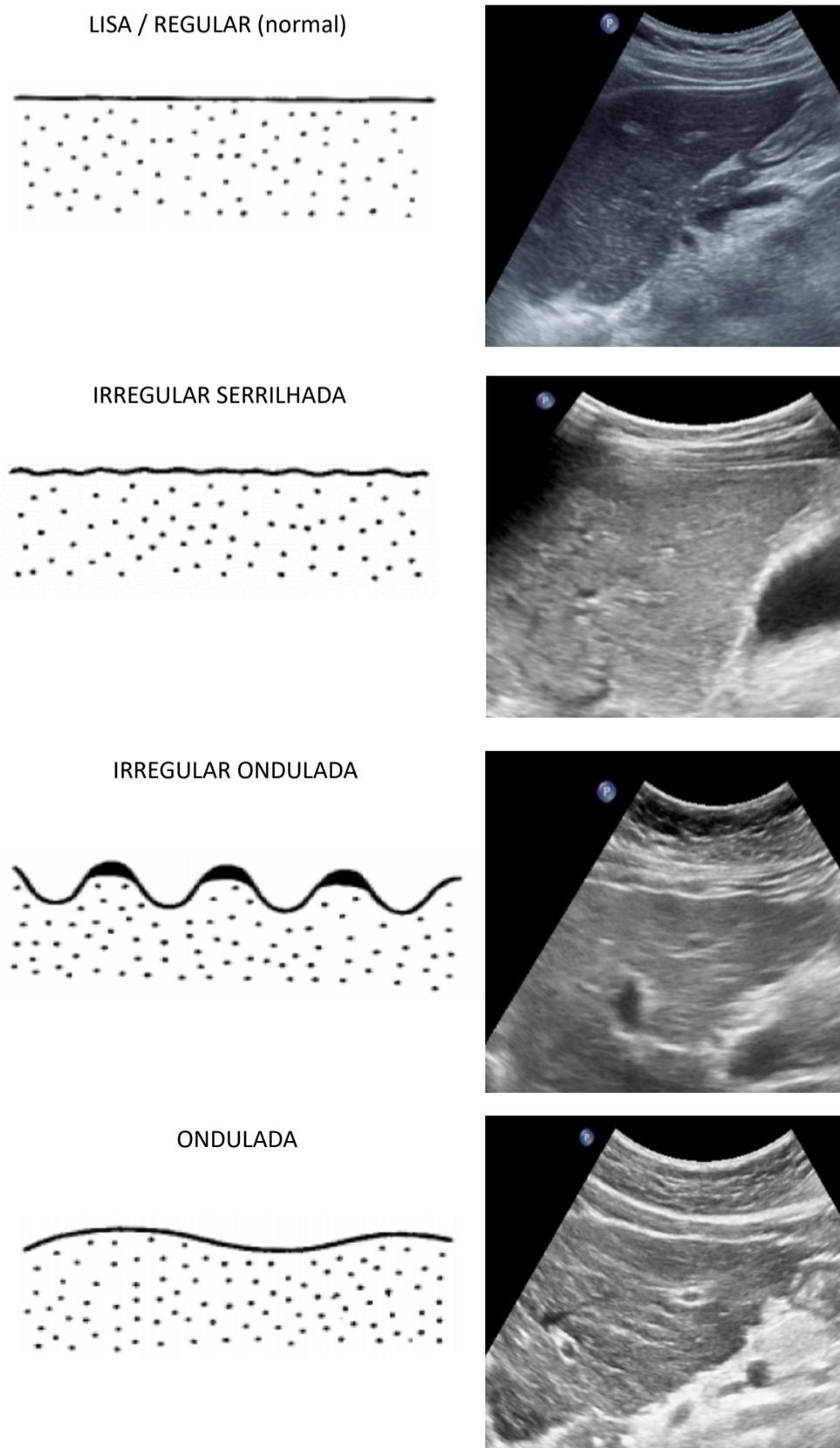
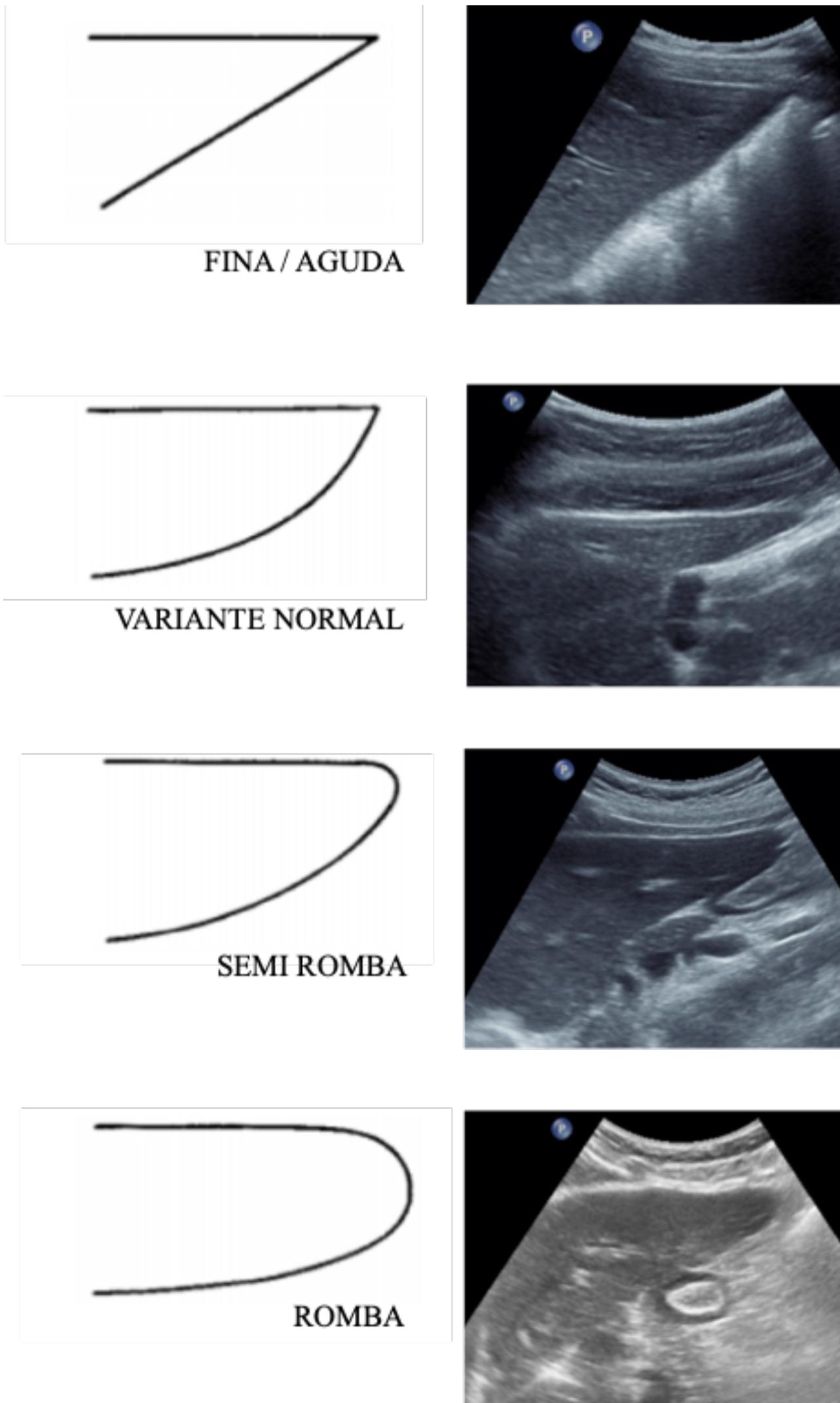


Figura 5: Esquematização das bordas hepáticas.



## ESTEATOSE HEPÁTICA

Fígado gorduroso, ou esteatose hepática, refere-se ao acúmulo anormal de triglicerídeos dentro dos hepatócitos, podendo ter principalmente causa metabólica (MAFLD) e/ou alcoólica. Alguns pacientes têm uma doença mais grave, com fibrose progressiva e evolução para cirrose [7, 8].

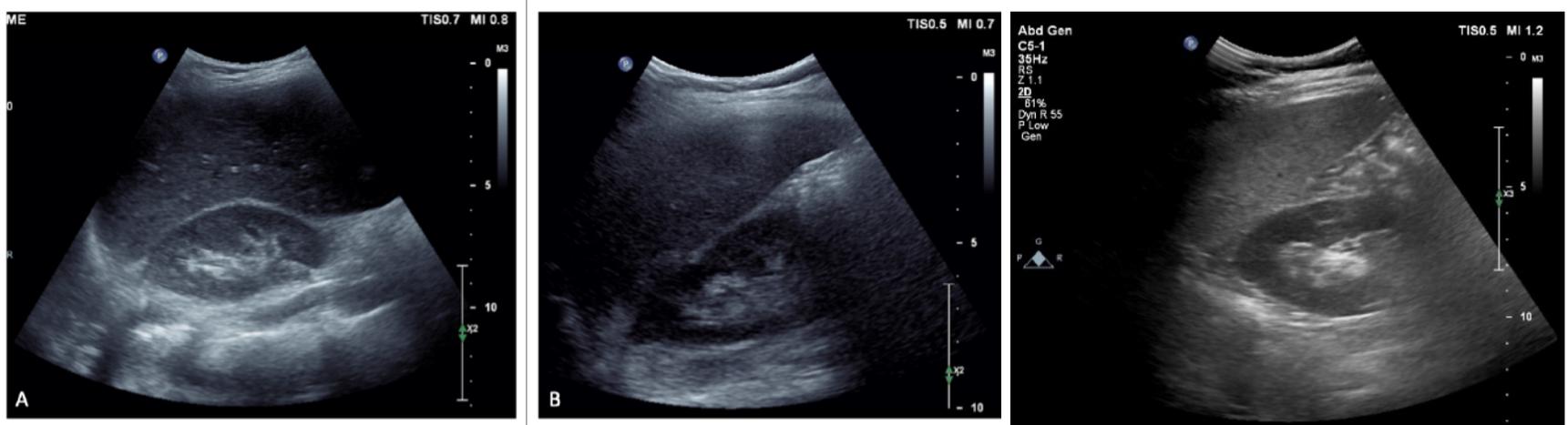
A esteatose hepática é geralmente difusa pelo órgão e atenua a onda sonora, pois os triglicerídeos nos hepatócitos provocam uma certa “barreira” [5], então mais sinais do eco retornam ao transdutor, criando a aparência de um fígado "brilhante", “esbranquiçado” ou hiperecoico [5, 9].

A gordura também atenua o feixe, diminuindo sua penetração no tecido, o que dificulta a avaliação das estruturas dentro do parênquima hepático esteatótico - como vasos intra-hepáticos, ductos biliares e, em alguns casos, lesões hepáticas - e de estruturas mais profundas, como o diafragma [7]. Nota-se ainda mudança no contraste entre o fígado, a camada cortical renal e o baço, em que o fígado passa a ter uma aparência mais clara (hiperecoica) em relação ao córtex renal, o que chamamos de contraste hepatorenal [5].

Quanto mais intensa é a deposição de gordura, mais hiperecoico é o parênquima hepático (Fig. 6), mais acentuado é o contraste hepatorenal e também podem ser observadas irregularidades discretas na superfície do órgão e nas bordas, que ficam progressivamente mais rombas [5, 7]. A esteatose pode ser graduada pela USG em:

- **Leve:** há aumento discreto e difuso da ecogenicidade hepática, sendo possível visibilizar normalmente o diafragma e as bordas da veia porta e dos vasos intra-hepáticos;
- **Moderada:** aumento moderado e difuso da ecogenicidade hepática, sendo possível visibilizar com pouca dificuldade o diafragma e as bordas da veia porta e dos vasos intra-hepáticos;
- **Acentuada:** aumento acentuado da ecogenicidade hepática, sendo muito difícil ou praticamente impossível visibilizar os vasos hepáticos, a parede da veia porta, diafragma e parte posterior do lobo hepático direito.

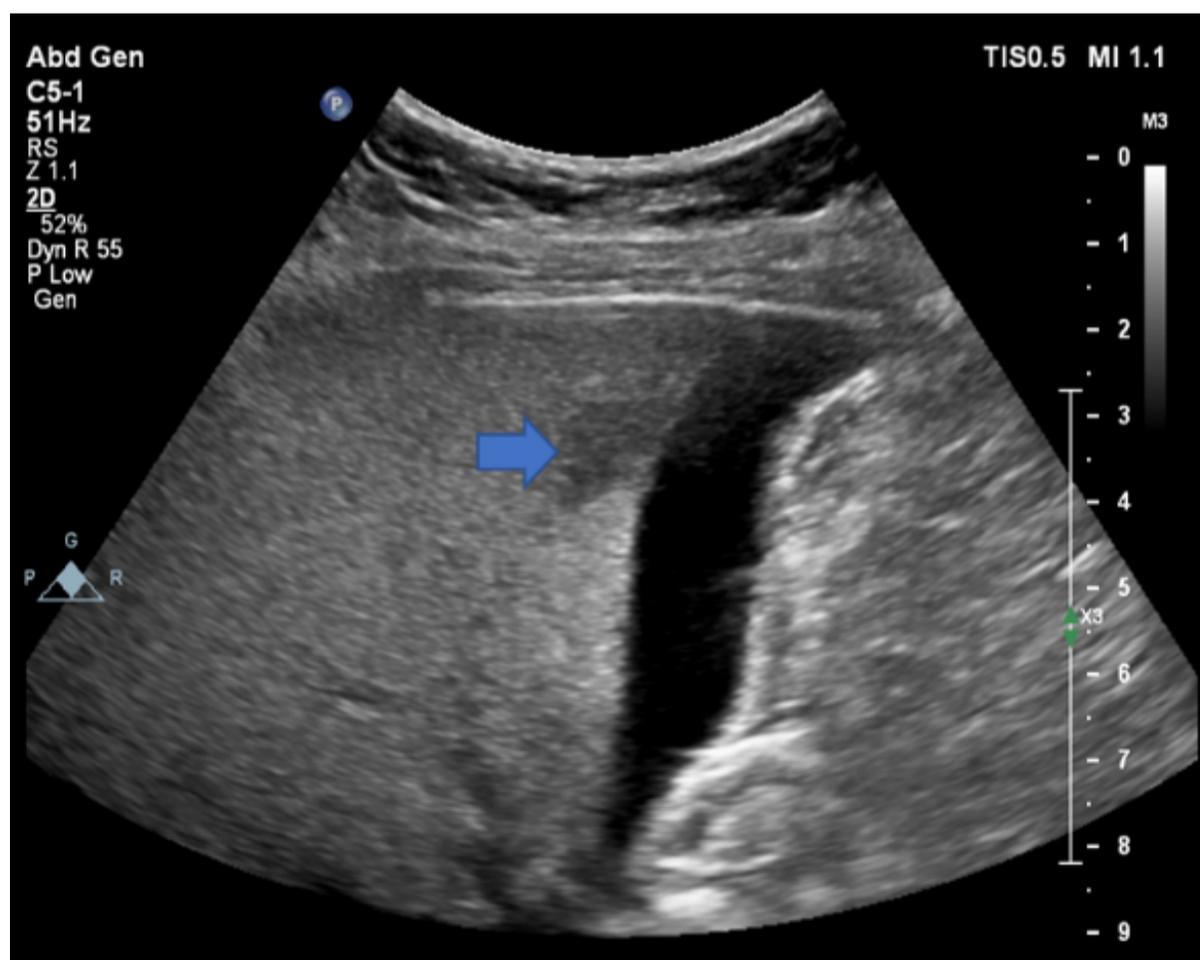
Figura 6: Graduação da ecogenicidade hepática em normal (A), leve (B), acentuada (C).



\*Acervo – Gastrocentro- Unicamp.

Pode haver também esteatose focal ou falha de esteatose, que podem mimetizar neoplasias [10]. A esteatose focal é vista como uma área hiperecogênica e a falha de esteatose, hipoeecogênica. Geralmente essas imagens estão localizadas na periferia do órgão, na proximidade com a vesícula biliar (segmentos IV e V), não exercem efeito de massa e têm formato algo geométrico [9]. Havendo dúvida, a tomografia de abdome facilmente esclarece.

Figura 7. Área de falha de esteatose (seta).

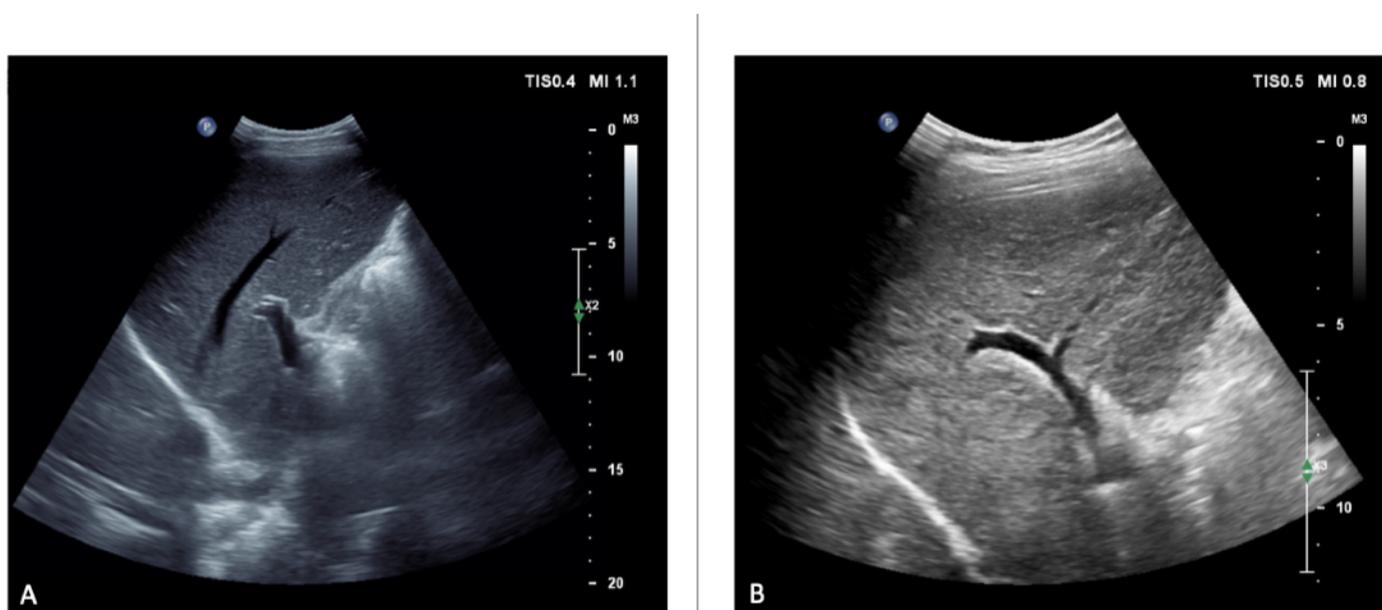


# CIRROSE HEPÁTICA

Na prática clínica, a USG é usada para prever a presença de doença hepática crônica de duas maneiras: alterações na morfologia do órgão e evidência de manifestações da hipertensão portal [1, 12]. O fígado cirrótico tem uma morfologia característica na USG, com alterações no tamanho, ecotextura e ecogenicidade do parênquima, superfície, bordas, disposição dos vasos, presença de nódulos regenerativos e diâmetro da veia porta [13].

- **Morfologia hepática:** A redução do volume hepático, seja focal ou generalizada, é comum na cirrose avançada [14]. Classicamente, há atrofia do lobo direito com um aumento relativo do lobo caudado, do lobo esquerdo ou de ambos [9, 14]. A hipertrofia do lobo caudado é um achado altamente específico da cirrose hepática e a proporção da dimensão transversal do lobo caudado (C), em comparação com o lobo direito (LD), tem sido descrita como uma ferramenta útil no diagnóstico da cirrose. A relação C/LD superior a 0,65 é considerada indicativa de cirrose com uma especificidade alta (100%) e sensibilidade de 43-84% [1]. Além disso, um diâmetro diminuído do segmento IV pode ser um sinal auxiliar útil de cirrose, já que a atrofia seletiva do segmento IV é provavelmente secundária à hipoperfusão venosa portal [1, 14]. Outro sinal útil no diagnóstico da cirrose é o alargamento do espaço periportal hilar, que também é secundário à atrofia do segmento IV [14].
- **Ecotextura e ecogenicidade do parênquima hepático:** O aumento da ecogenicidade e uma textura heterogênea do parênquima são observações frequentes na cirrose (Fig 8). Esses achados geralmente estão associados à perda de definição das paredes da veia porta e irregularidade das margens das veias hepáticas [14], mas essa avaliação é subjetiva.

Figura 8: Comparação entre um fígado (A) com parênquima homogêneo e ecogenicidade preservada e um fígado (B) com parênquima heterogêneo, ecogenicidade difusa aumentada e ecogenicidade periportal aumentada.



- **Superfície irregular e bordas rombas (Fig. 9).** São consideradas indicativas de cirrose bordas rombas à direita e esquerda e irregularidades na superfície do fígado com deformidades dos contornos. A borda romba - à direita - é avaliada entre as imagens da vesícula biliar e do rim direito [5, 9]. O aspecto nodular e a irregularidade da superfície do parênquima hepático são secundários à presença de nódulos regenerativos e fibrose, sendo um sinal objetivo e preciso da existência da cirrose. É mais evidente junto à vesícula biliar, é mais facilmente avaliada quando há ascite e quando o fígado é examinado com um transdutor de alta frequência [1, 14].

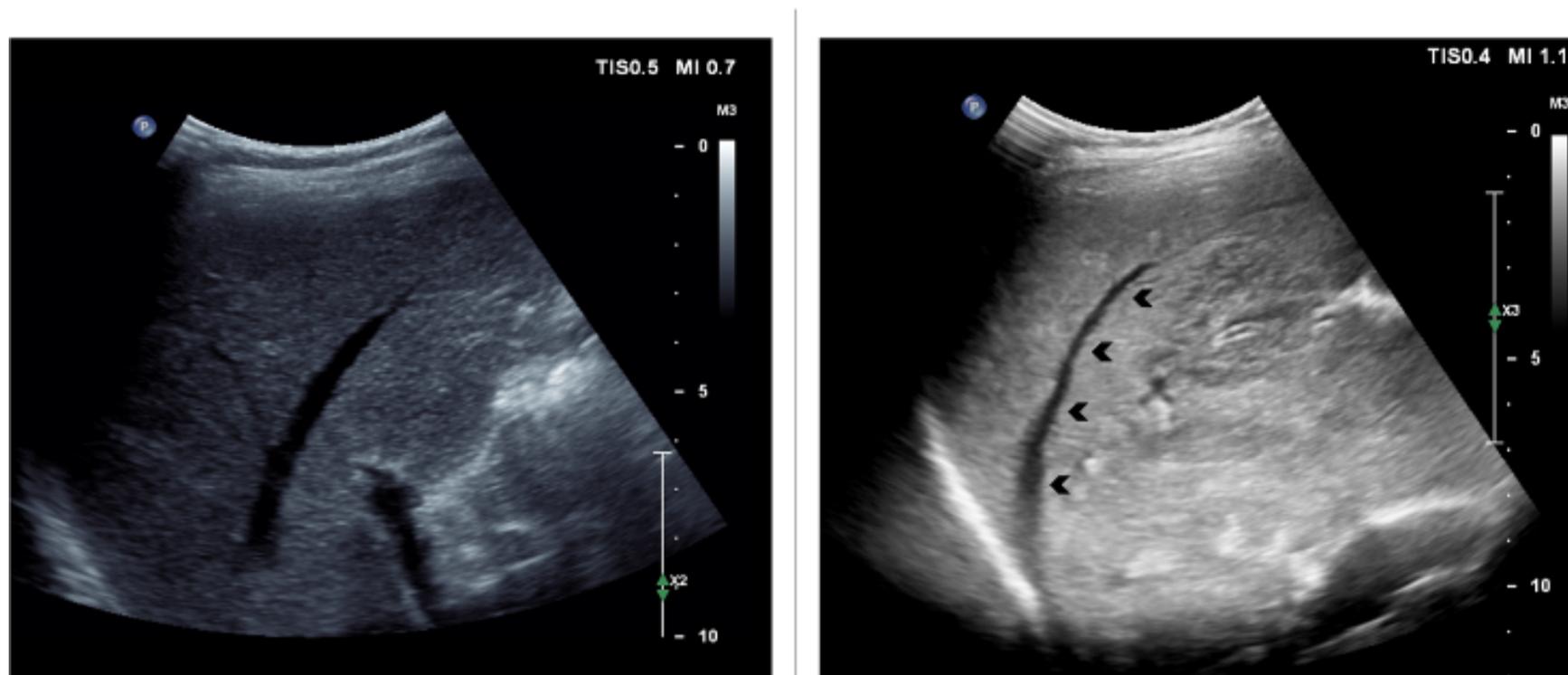
Figura 9: Superfície irregular (setas pretas) e bordas rombas.



\*Acervo – Gastrocentro- Unicamp.

- **Irregularidade dos vasos hepáticos (Fig. 10).** A nodularidade e fibrose decorrentes da cirrose provocam distorção arquitetônica, alterando a morfologia dos vasos hepáticos (Fig. 10). Este sinal surge mais precocemente à esquerda e deve ser estudado no corte subcostal [5, 10].

Figura 10: Comparação entre veia hepática regular (à esquerda) e irregular (à direita).



\*Acervo – Gastrocentro- Unicamp.

- A evidência de manifestações de hipertensão portal (Fig. 11) fortalece o diagnóstico de cirrose quando se observa um fígado com morfologia de doença hepática crônica. Esses achados podem ser ascite, aumento do diâmetro da veia porta, esplênica e mesentérica superior, presença de vasos colaterais e shunts portossistêmicos, recanalização da veia umbilical, esplenomegalia e os achados do estudo Doppler, detalhados em outro capítulo. Na presença de ascite por cirrose, geralmente se evidencia espessamento da parede da vesícula biliar, sem associação com colecistopatia [6].

Figura 11A. Esplenomegalia

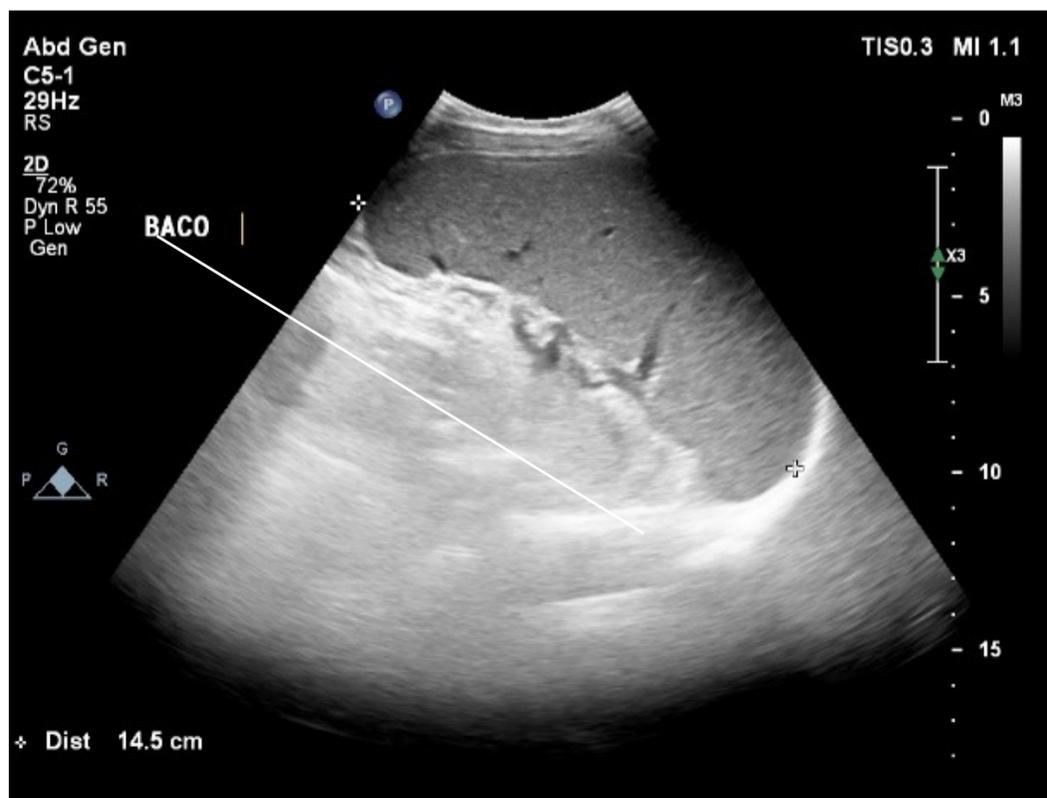


Figura 11B. Circulação colateral em epigástrico. Recanalização da veia umbilical. À direita, com estudo Doppler.

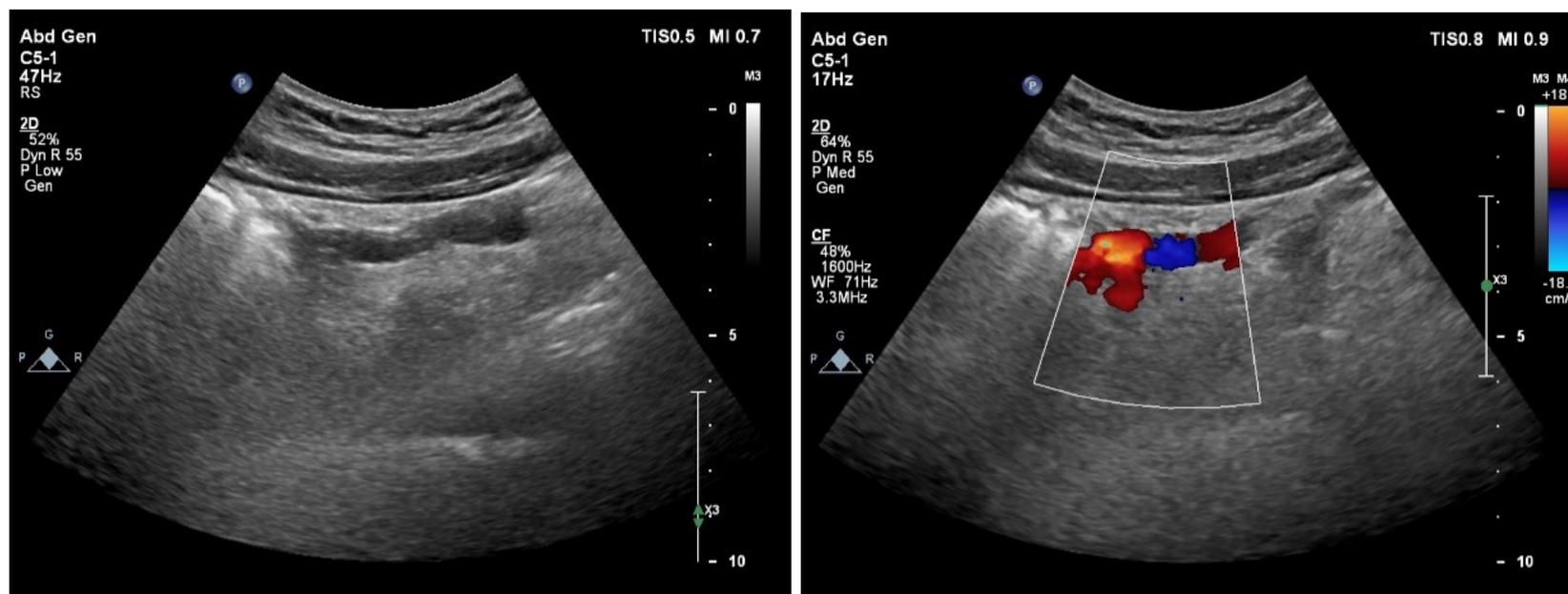
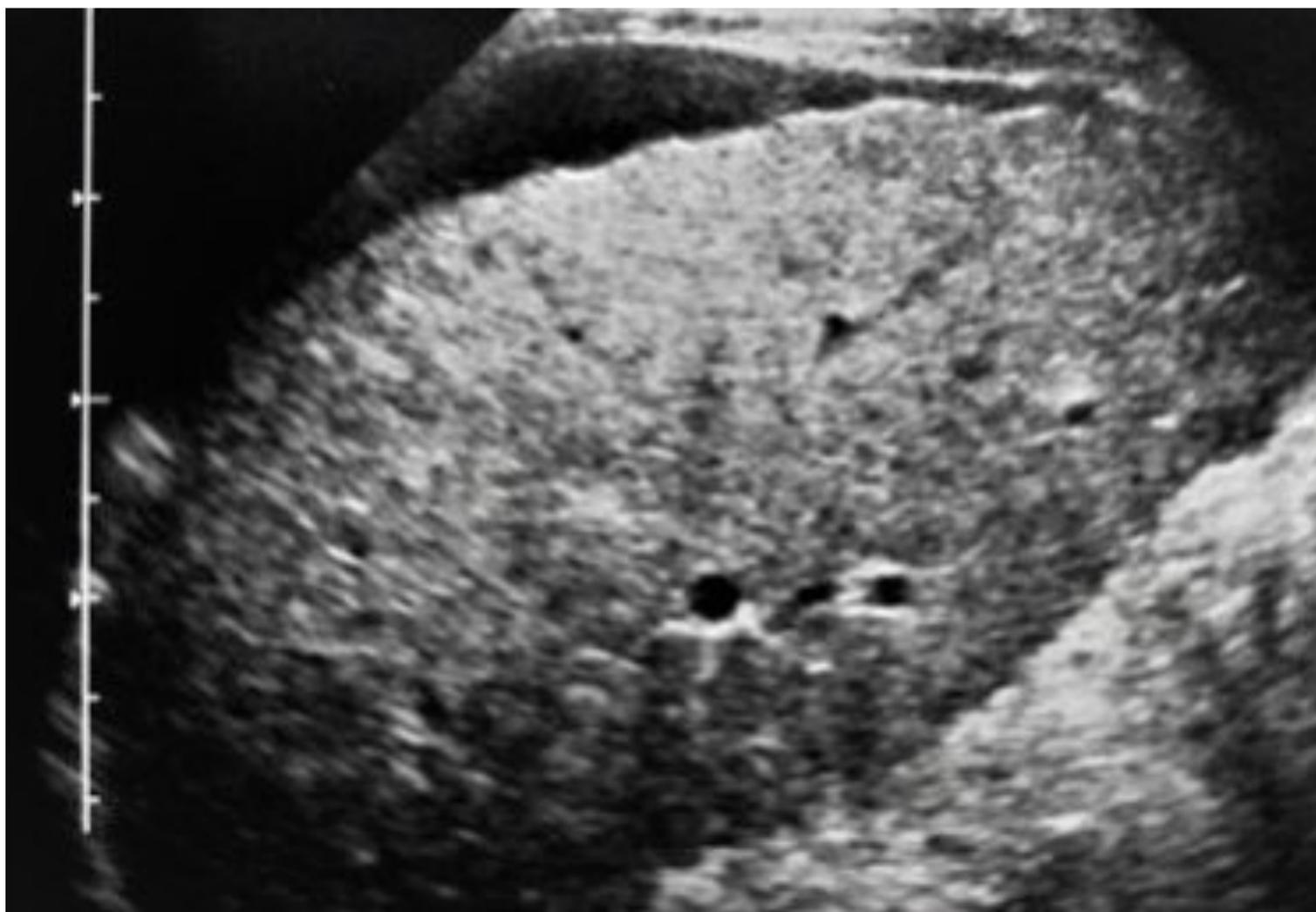


Figura 11C. Ascite



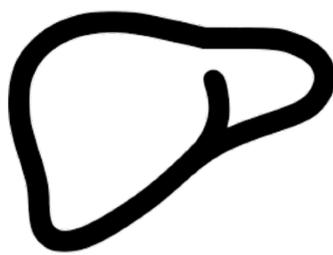
## REFERÊNCIAS

- [1] M. T. Heller e M. E. Tublin, “The Role of Ultrasonography in the Evaluation of Diffuse Liver Disease,” *Radiologic Clinics of North America*, vol. 52, n° 6, pp. 1163-1175, 2014.
- [2] S. Zaterka, J. N. Eisig, D. Paranagua-Vezozzo e M. Cunha-Silva, “Ultrasonografia do abdome superior,” em *Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*, Atheneu, 2011, pp. 97-109.
- [3] A. Kamaya e J. Wong-You-Cheong, “Part II - Diagnosis - Section 1: Liver,” em *Diagnostic Ultrasound: Abdomen and Pelvis.*, Elsevier, 2016.
- [4] A. S. Grau, V. López, R. Díaz e J. M. S. Cabral, “Ecografía hepática: lesiones focales y enfermedades difusas Liver ultrasound: focal lesions and diffuse diseases,” *Semergen Medicina de Familia*, vol. 42, n° 5, pp. 307-314, 2016.
- [5] A. Yamanaka, T. Sakamoto e N. Kosaka, “Doenças hepáticas difusas,” em *Atlas de ultrasonografia: achados normais e patológicos; procedimentos ambulatoriais invasivos e terapêuticos*, 2 edição.
- [6] N. Goyal, N. Jain, V. Rachapalli, D. Cochlin e M. Robinson, “Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound,” *Clinical Radiology*, vol. 64, n° 11, pp. 1056-1066, 2009.
- [7] Y. N. Zhang, K. J. Fowler, G. Hamilton, J. Y. Cui, E. Z. Sy, M. Balanay, J. C. Hooker, N. Szeverenyi e C. B. Sirlin, “Liver fat imaging—a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging,” *The British Journal of Radiology*, vol. 91, n° 1089, 2018.
- [8] S. S. Brouha, P. Nguyen, R. Bettencourt, C. B. Sirlin e R. Loomba, “Increased severity of liver fat content and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease correlate with epicardial fat volume in type 2 diabetes: A prospective study,” *European Radiology*, vol. 28, n° 4, pp. 1345-1355, 2018.
- [9] C. M. Rumack, J. W. Charboneau, S. R. Wilson e D. Levine, *Tratado de ultrasonografia diagnóstica*, Rio de Janeiro: Elsevier Editor Ltda, 2012.
- [10] J. F. Gerstenmaier e R. N. Gibson, “Ultrasound in chronic liver disease,” *Insights Imaging*, vol. 5, n° 4, pp. 441-455, 2014.
- [11] L. d. C. M. da Silva, J. T. Oliveira, S. Tochetto, C. P. M. Souza de Oliveira, R. Sigrist e M. C. Chammas, “Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease,” *Radiologia Brasileira*, vol. 53, n° 1, 2020 .

[12] S. M. Maaaji, A. Yakubu e D. D. Odunko, "Pattern of abnormal ultrasonographic findings in patients with clinical suspicion of chronic liver disease in Sokoto and its environs," *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, vol. 3, n° 3, 2013.

[13] S. K. Memon, "Ultrasonographic Findings of Liver in Chronic Liver Disease and its Complications and Their Association with the Duration of the Disease," *ournal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* , vol. 27, n° (3), pp. 127-130, 2017.

[14] C. Nicolau, L. Bianchi e R. Vilana, "Gray-scale ultrasound in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis: Diagnosis, screening, and intervention," *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* , vol. 23, n° 1, pp. 3-18, 2002.



# **ULTRASSONOGRAFIA NA HIPERTENSÃO PORTAL**

Walnei Fernandes Barbosa

Giovanni Faria Silva

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome clínica definida pelo aumento do gradiente da pressão portossistêmica em qualquer porção do sistema venoso hepático, portanto, situações como trombose da veia porta e trombose das veias hepáticas podem resultar no aumento da pressão portal. Entretanto, anormalidades intra-hepáticas, como a cirrose, são as principais causas de HP. Ressaltamos que a HP é uma anormalidade hemodinâmica associada às complicações da cirrose, como a ascite, hemorragia por varizes esôfago-gástricas e encefalopatia hepática (1).

Na cirrose, o gradiente da pressão venosa hepática (GPVH) é obtido por cateterismo da veia hepática, ou seja, por método invasivo. O seu cálculo se dá pela medida da diferença entre a pressão venosa hepática aberta e ocluída. O normal da pressão porta é o GPVH de 3-5mmHg, e o GPHV maior que 5mmHg define HP. O GPVH maior que 10 mmHg tem sido designado como Hipertensão Porta Clinicamente Significante (HPCS) e este paciente com HPCS tem maior risco de desenvolver as complicações da cirrose, como ascite, hemorragia de varizes esôfago-gástricas e encefalopatia hepática (2,3).

Entretanto, a medida do GPVH não é indicada rotineiramente na prática clínica, obviamente por ser um método invasivo. A presença de HPCS pode ser estabelecida pela presença de sinais de HP (vasos colaterais, ascite, esplenomegalia, diâmetro aumentado da veia porta e/ou da veia esplênica e/ou da veia mesentérica superior) em exames de imagem ou pela presença de varizes esôfago-gástricas na endoscopia. Obviamente, em paciente com cirrose descompensada, por exemplo, a presença de ascite clínica confirma a presença de HPCS. Mais recentemente, métodos não invasivos têm sido utilizados para identificar pacientes com ou sem HPCS, dentre eles a elastografia hepática transitória associada à presença de plaquetopenia e esplenomegalia (1,2).

Importante lembrar que várias condições levam à hipertensão porta, e a HP é classificada de acordo com a topografia das lesões que a desenvolve:

1. pré-hepática (ex. trombose da veia porta);
2. intra-hepática pré-sinusoidal (ex. esquistossomose);
3. intra-hepática sinusoidal (ex. cirrose);

4. intra-hepática pós-sinusoidal (ex. doença veno-oclusiva);
5. pós-hepática (ex. Budd-Chiari).

Em resumo, são vários fatores etiológicos que levam à doença hepática crônica. Esta se desenvolve com a deposição de tecido conjuntivo e consequente desarranjo da arquitetura hepática, produzindo alterações hemodinâmicas e o aumento da pressão no sistema porta, consequências das lesões estruturais e de fatores neuro-humorais.

Mais recentemente tem sido utilizado o termo Doença Hepática Crônica Avançada Compensada, também chamada de Cirrose Hepática Compensada. Esta sinonímia reflete o contínuo e progressivo espectro da fibrose avançada e cirrose hepática em uma fase assintomática. Neste contexto, podemos ter o diagnóstico desta fase ou a sua suspeição, com alterações em exames de imagem, como o Ultrassom (US) (vide quadro 1). O diagnóstico de HPCS também pode ser realizado através de métodos de imagem não invasivos.

Tabela 1: Estadiamento clínico da Cirrose Hepática e os achados de US correspondentes:

| Estádio da Cirrose                                  | Achados US   |
|---|--|
| - Fibrose avançada / Cirrose Hepática Compensada    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fígado serrilhado/bocelado/borda romba</li> <li>- Textura hepática heterogênea</li> <li>- Aumento do Segmento I (lobo caudado)</li> <li>- Diminuição do Segmento IV</li> </ul>  |
| - Cirrose Hepática Compensada com Hipertensão Porta | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esplenomegalia</li> <li>- Aumento diâmetros das veias: <ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; porta (VN 12mm)</li> <li>-&gt; esplênica e/ou mesentérica superior (VN 9mm)</li> </ul> </li> <li>- Circulação Colateral <ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; hilo esplênico (associa com variz gástrica de fundo)</li> <li>-&gt; Diâmetro acima de 6mm da veia gástrica esquerda (associa com varizes esofágicas)</li> <li>-&gt; Recanalização da veia umbilical</li> </ul> </li> <li>- Diminuição da velocidade média do fluxo da veia porta (VN &gt; 15cm/s)</li> </ul> |
| - Cirrose Hepática Descompensada                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascite</li> <li>- Shunt esplenorrenal espontâneo (associa com Encefalopatia Hepática)</li> </ul>  |

## SISTEMA VENOSO PORTAL

O sistema porta é um dos sistemas vasculares mais importantes, pois responde pelo fluxo sanguíneo da circulação hepática. Aproximadamente 70% do suprimento sanguíneo para o fígado se faz pela veia porta e 30% pela artéria hepática (4).

O sistema venoso portal é constituído por veias que drenam o sangue da porção intra-abdominal do trato alimentar, baço, pâncreas e da vesícula biliar.

A veia porta tem de 6 a 8 cm de comprimento e é formada pela junção das veias mesentérica superior e esplênica. No hilo hepático, a veia porta se divide em dois ramos, o direito, que supre de sangue o lobo direito do fígado, e o esquerdo, que leva sangue para os lobos esquerdo, caudado e quadrado.

As veias esplênicas se originam no hilo esplênico, unem-se com as veias gástricas curtas para formar a veia esplênica principal que recebe sangue da veia gastroepiploica esquerda e de várias tributárias que drenam o pâncreas.

A veia mesentérica inferior drena o sangue do cólon esquerdo e do reto e geralmente penetra no terço médio da veia esplênica. A veia gástrica esquerda geralmente se une à veia porta, na sua origem, mas pode drenar para a veia esplênica. A veia mesentérica superior é formada por tributárias que drenam o lado direito do cólon, intestino delgado e cabeça do pâncreas.

O sangue portal é levado pelos ramos terminais da veia porta até os sinusoides e, desses, para as veias centrolobulares que drenam para as veias hepáticas e, estas, para a veia cava inferior. A pressão no sistema portal, como em qualquer outro sistema vascular, é o resultado da interação entre o fluxo sanguíneo e a resistência vascular que se opõe a esse fluxo. Assim, a pressão portal pode aumentar se houver aumento do fluxo sanguíneo portal ou aumento da resistência vascular ou ambos (5).

O surgimento de hipertensão portal leva ao desenvolvimento de circulação colateral relacionadas, como à veia gástrica esquerda e aos vasos curtos formando as varizes gástricas e esofágicas; circulação colateral no hilo esplênico; recanalização da veia umbilical; veia hemorroidária superior; comunicação entre a veia esplênica e a veia renal esquerda formando o *shunt* esplenorrenal espontâneo; perivesiculares; peri-hepáticas (hilo hepático) como ocorre na transformação cavernomatosa da veia porta, mas é importante salientar que esses vasos podem surgir mesmo sem trombose de veia porta.

O calibre da veia porta (até 12mm), da veia esplênica (até 9mm) e da veia mesentérica superior (até 9mm) tendem a aumentar na hipertensão porta, entretanto, tendem a manter, na

maioria das vezes, o fluxo hepatopetal e não hepatofugal, sendo comum também o encontro de esplenomegalia (6).

Embora a trombose completa de veia porta possa cursar com hipertensão portal, trombozes parciais isoladas não o farão. Identifica-se, nesses casos, a presença de material ecogênico aderido à parede do vaso, determinando obstrução parcial da luz. O exame de Doppler pode ainda demonstrar fluxo portal com características razoavelmente preservadas. Nas trombozes totais, a ultrassonografia mostra, usualmente, a veia porta com material ecogênico preenchendo a sua luz. Colaterais venosas portais, aumento do calibre da veia porta e transformação cavernomatosa também podem ser achados nos casos de trombose (especialmente nas trombozes totais). Nos casos de trombozes mais recentes, ditas agudas, os trombos podem ser praticamente anecoides, dificultando o reconhecimento. Entretanto, o estudo dos vasos com aparelhos de alta resolução permite a identificação de material com alguma ecogenicidade (trombo) na maioria dos casos. Nos casos de trombozes crônicas da veia porta, a ultrassonografia pode demonstrar veia porta de calibre reduzido e preenchida por material ecogênico.

A transformação cavernomatosa da veia porta consiste na presença de vasos tortuosos na topografia da veia porta (na *porta hepatis* ou hilo hepático), que representam circulação colateral periportal. À ultrassonografia, apresenta-se como estrutura ecogênica alongada, identificando-se inúmeros canais serpiginosos e tortuosos, representando os vasos colaterais. A trombose dos ramos intra-hepáticos da veia porta pode ser devido à extensão do processo a partir do tronco da veia porta (mais comumente) ou ocorrer isoladamente, sem trombose portal associada (7). Estudos com grande número de pacientes com hipertensão portal cirrótica indicam que a ocorrência de trombose portal parcial pode ser verificada em 1,8% dos casos, e a total, em 4,4% (8).

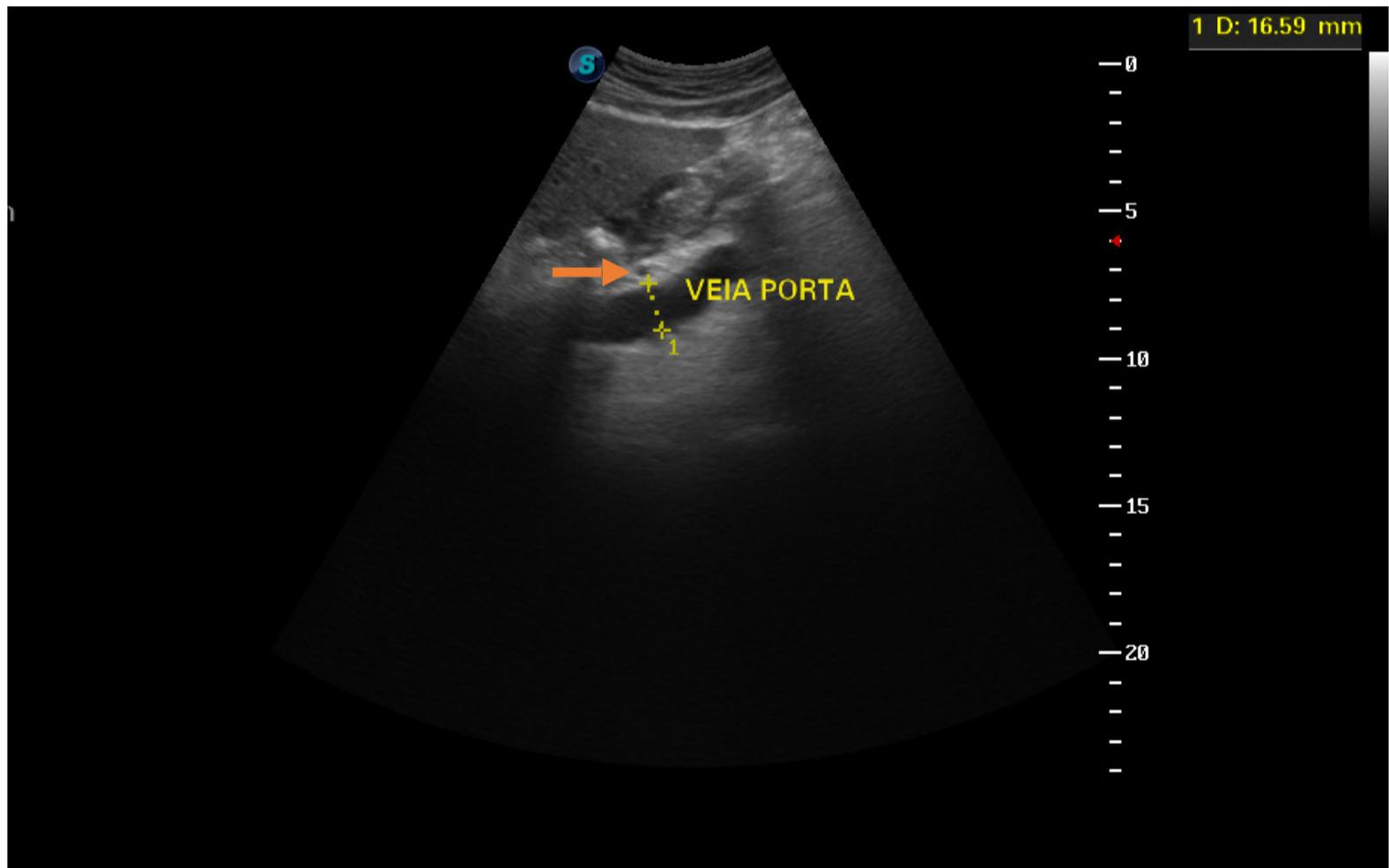
Ainda com relação à trombose da veia porta, é frequente a preocupação com essa avaliação nos pacientes portadores de neoplasias hepáticas primárias ou secundárias. Nesse sentido, embora existam variações, alguns autores relataram a presença de oclusão da veia porta em aproximadamente 25% dos pacientes com carcinoma hepatocelular e em 1% dos pacientes com metástases (9).

Para nós, hepatologistas, o estudo do sistema porta é extremamente importante e nos fornece informações quanto à presença ou possibilidade de surgimento de complicações da cirrose, como varizes de esôfago, pela observação de dilatação da veia gástrica esquerda, por exemplo; de varizes de fundo pela presença de circulação colateral no hilo esplênico; de encefalopatia hepática, mesmo em pacientes com função hepática preservada, pela presença de shunts sistêmicos, como o esplenorrenal.

Nas figuras abaixo, exemplificamos casos de hipertensão portal avaliando vasos do sistema porta com os cortes ultrassonográficos e suas respectivas imagens.



**Figura 1:** Corte longitudinal com deslocamento a 45° para a Direita.



**Figura 2:** No corte longitudinal com deslocamento a 45° para a Direita, observamos a Veia Porta dilatada (16,59mm – VN=12mm). A medida da VP deve ser realizada na altura da Artéria Hepática (seta vermelha).

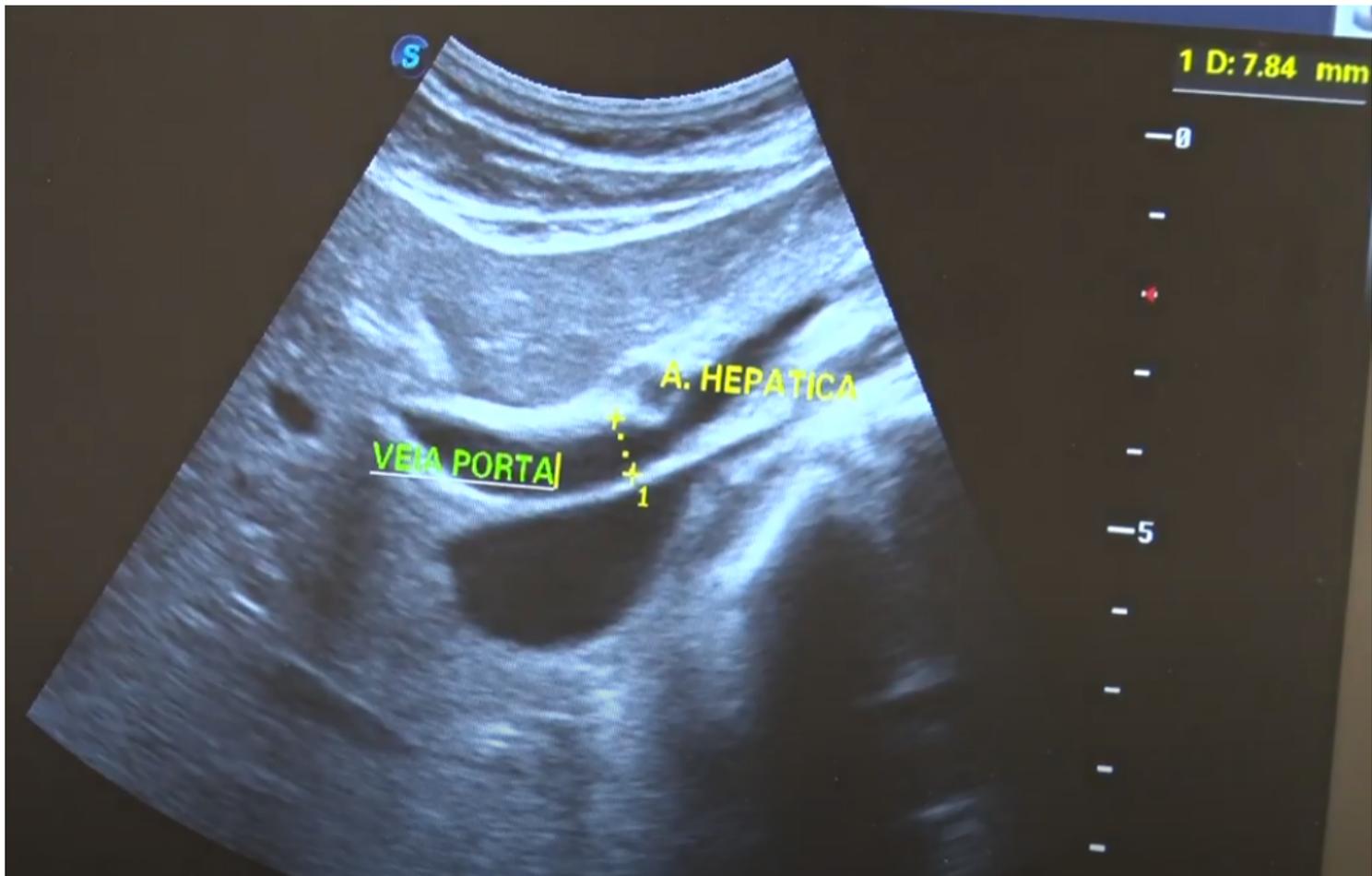


Figura 3: A medida da VP deve ser realizada na altura da Artéria Hepática.

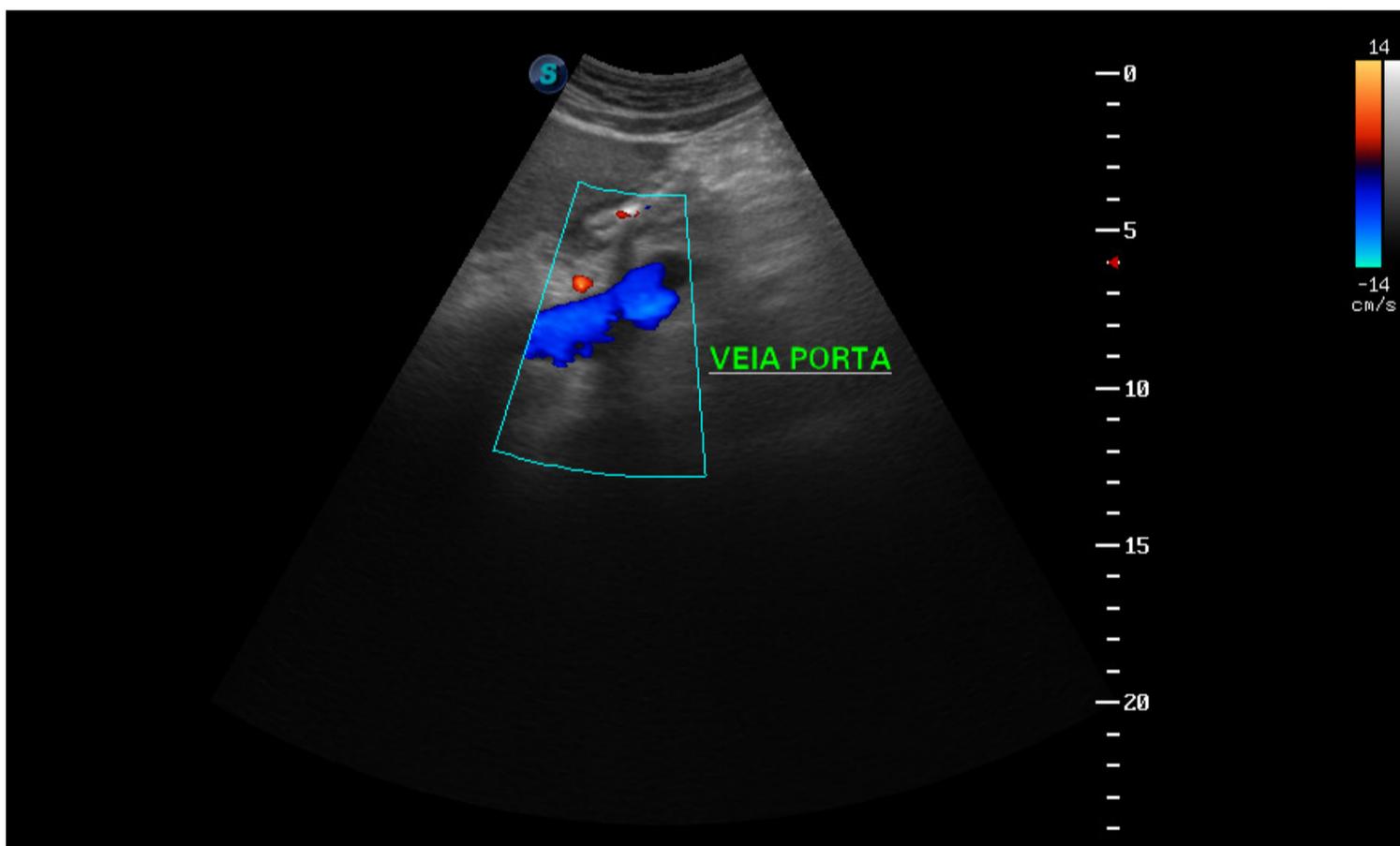


Figura 4: Exame de Doppler mostrando a Veia Porta dilatada (em azul) medida ao nível da AH (em vermelho).

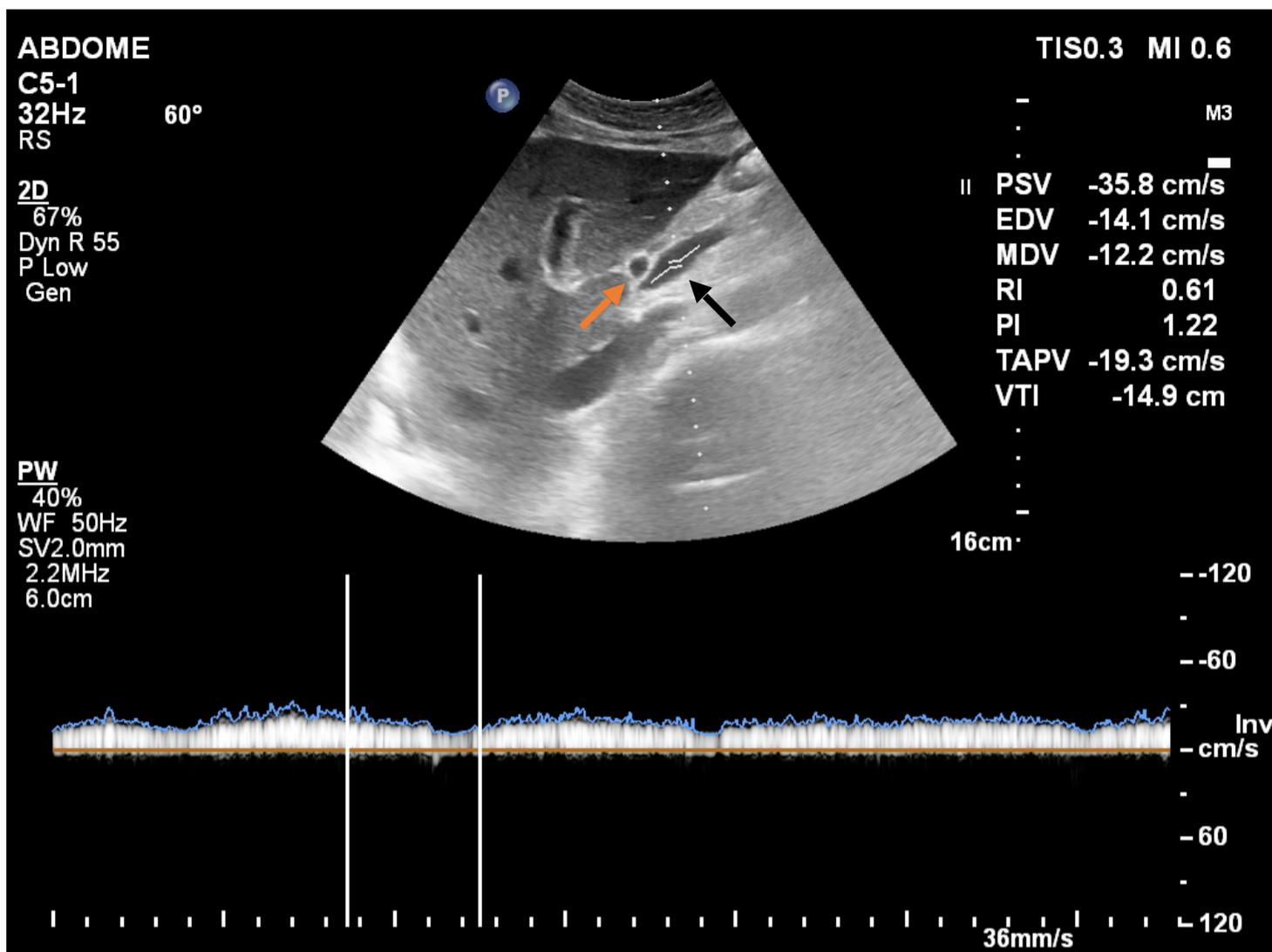


Figura 5: Corte longitudinal com deslocamento a  $45^{\circ}$  com exame de Doppler avaliando a velocidade média da VP (12,2cm/s – VN >15cm/s). Observa-se a VP (seta preta) ao nível da AH (seta vermelha).



Figura 6: Corte longitudinal com deslocamento a  $45^{\circ}$ . Observa-se ao nível da *porta hepatis*: a Veia Porta não é visualizada e há presença de vasos colaterais (transformação cavernomatosa).

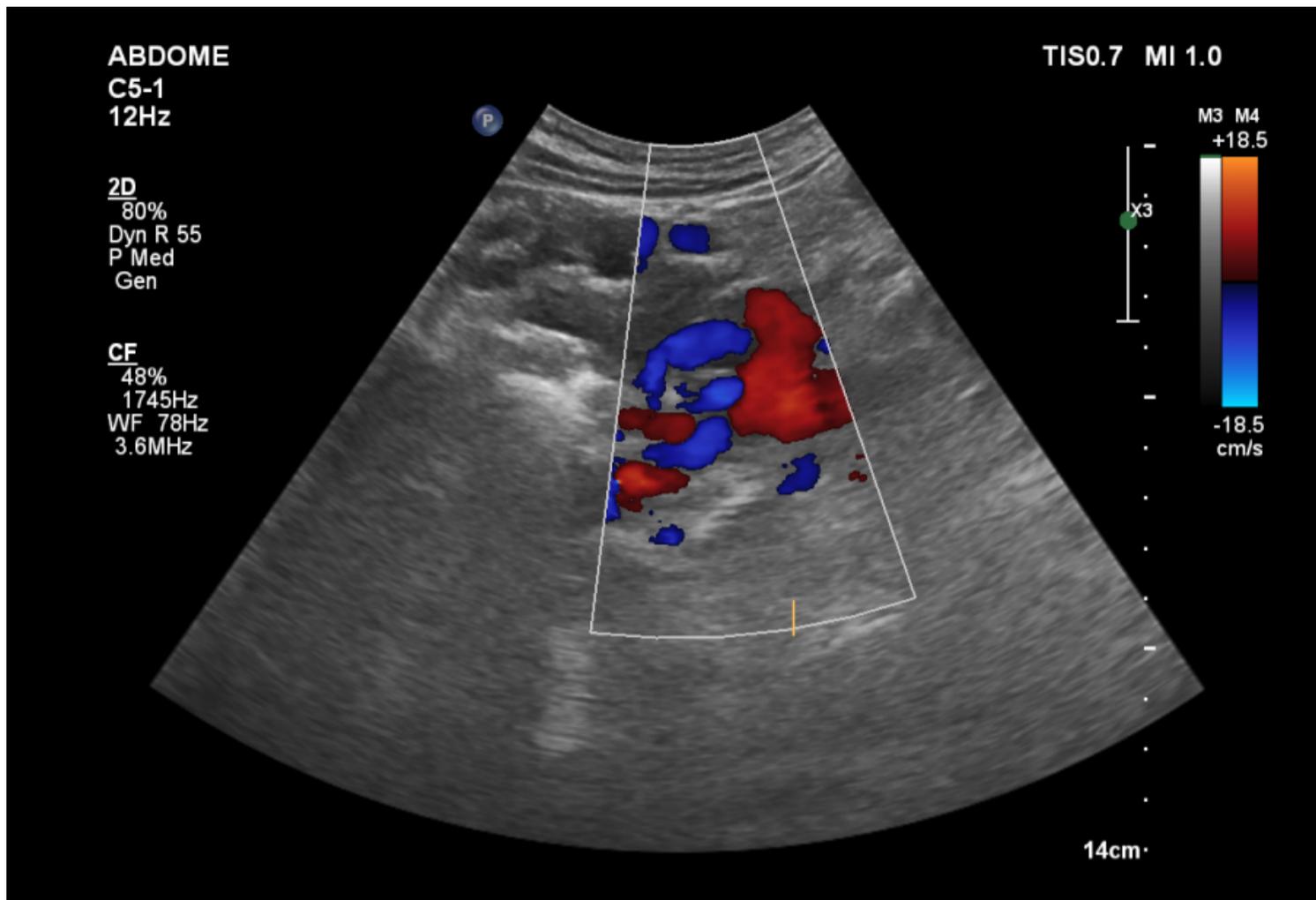
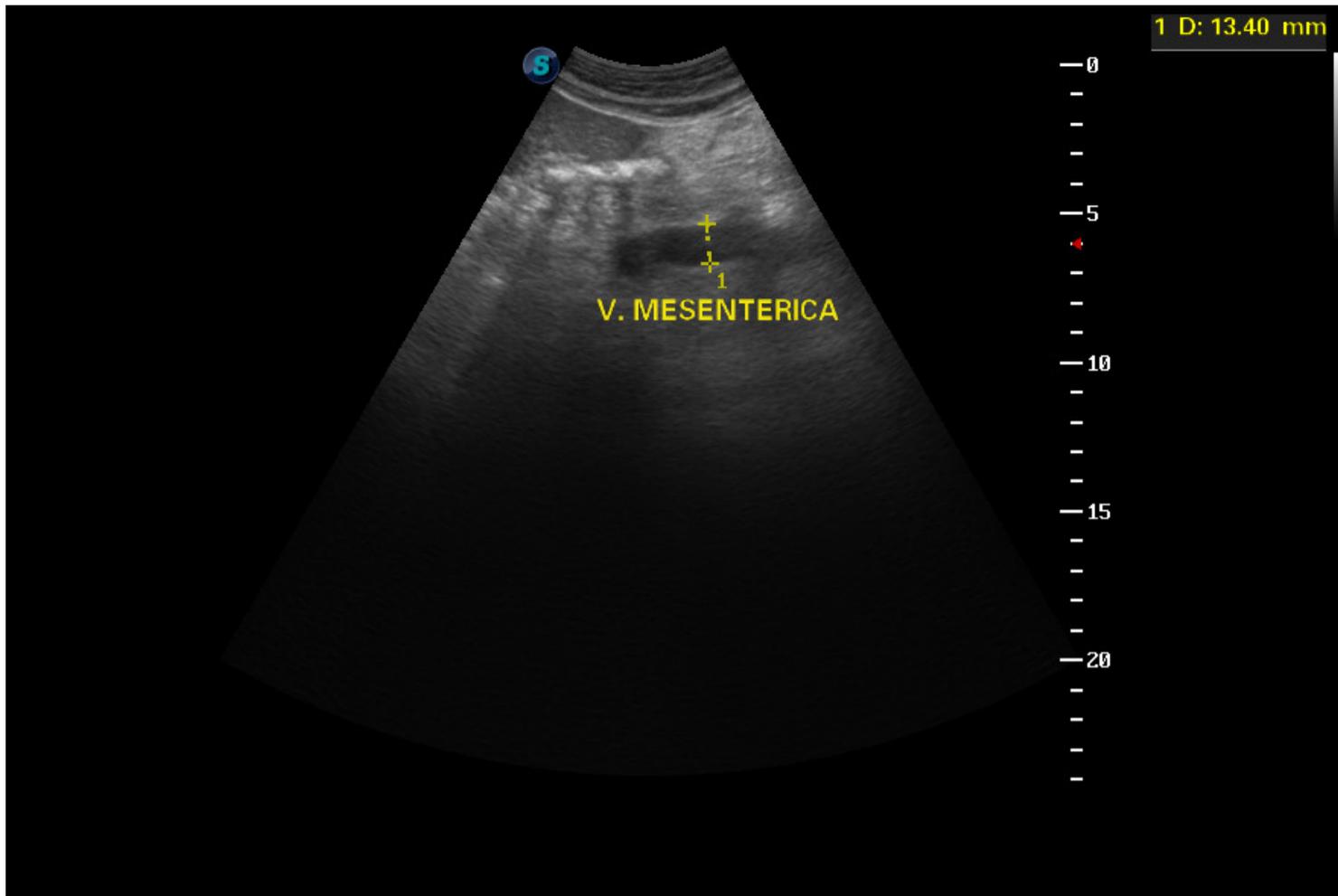


Figura 7: Observa-se ao nível da *porta hepatis* a presença de vasos colaterais (transformação cavernomatosa).



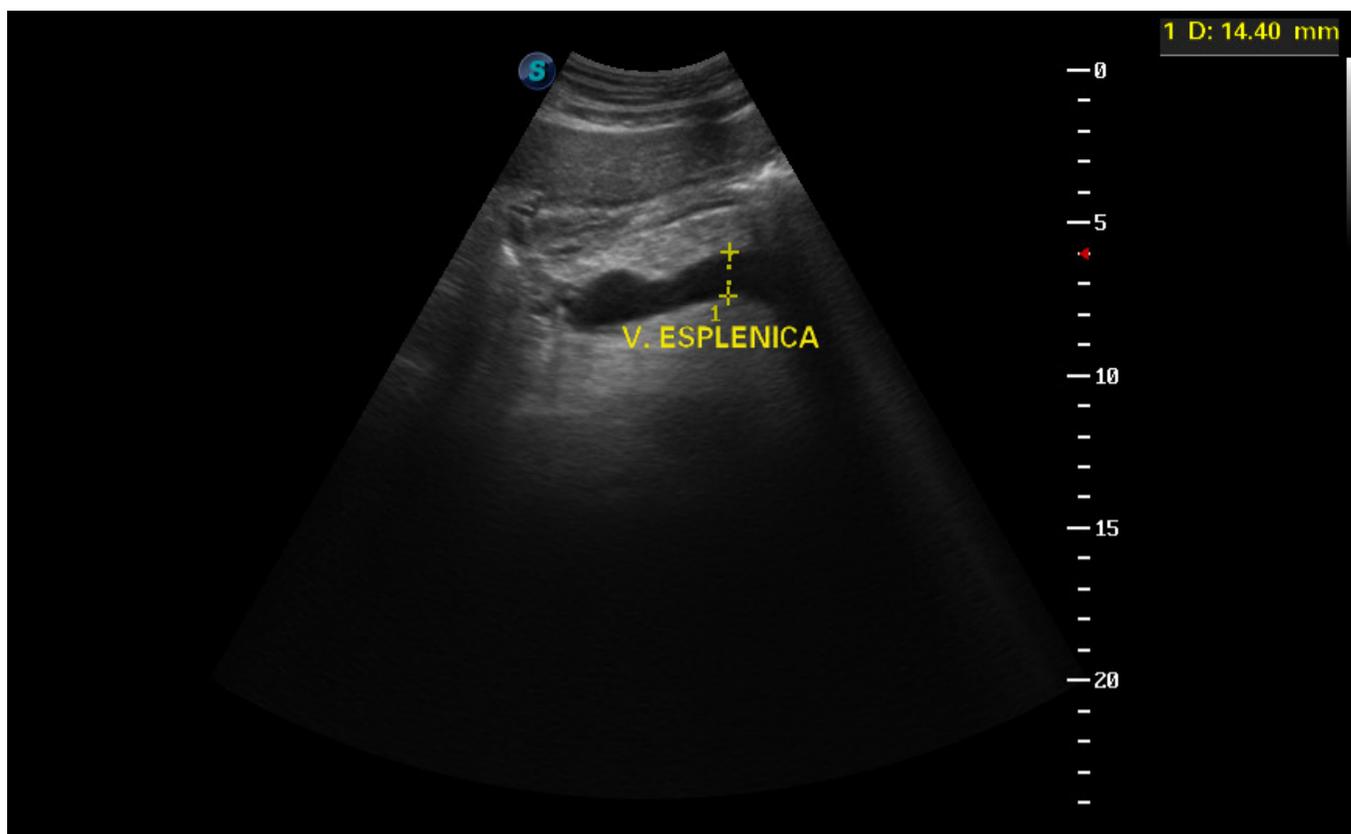
Figura 8: Corte Longitudinal para visualização da Veia Mesentérica Superior.



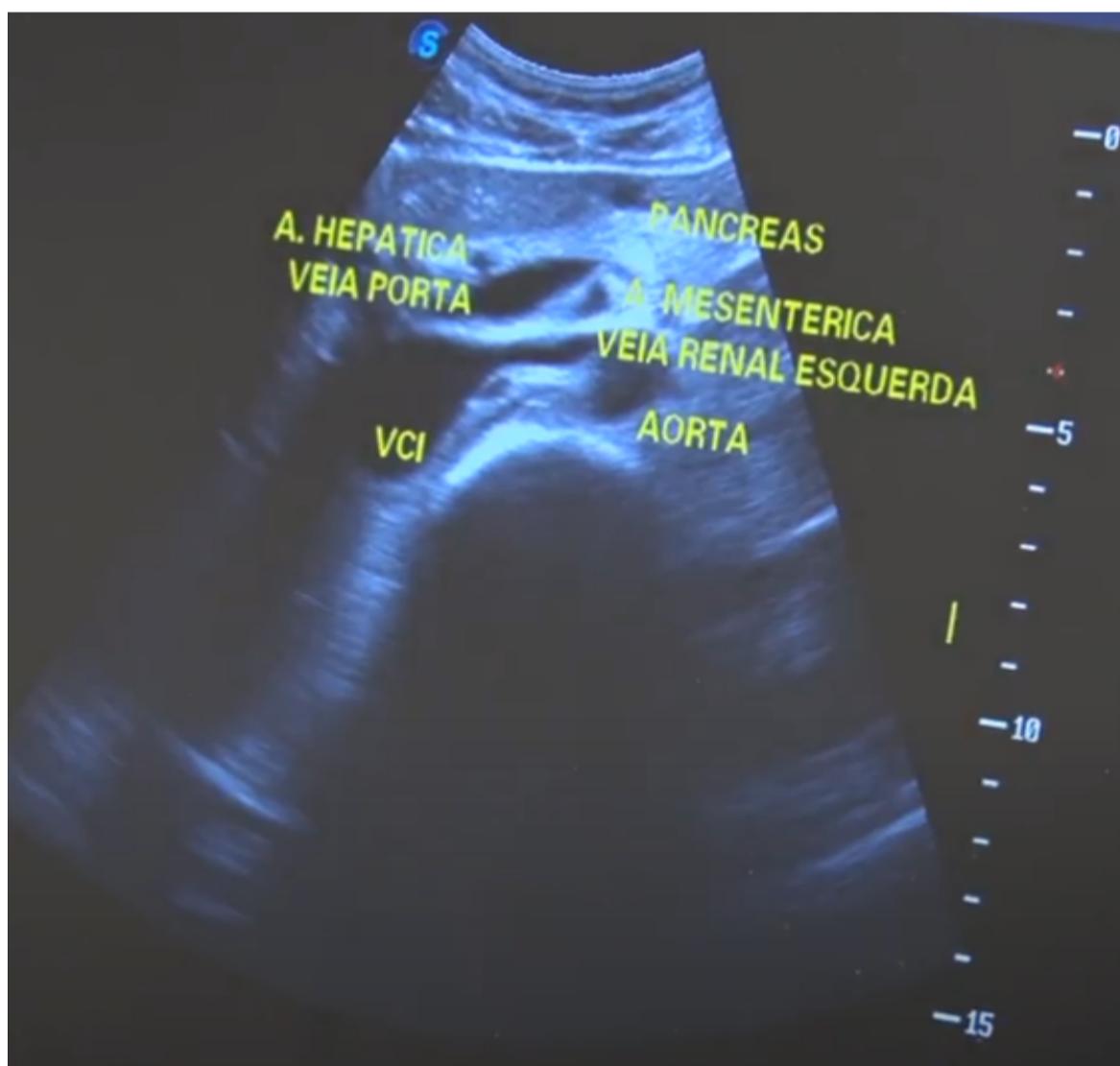
**Figura 9:** No corte longitudinal, observa-se a Veia Mesentérica Superior dilatada (13,4mm – VN=9mm).



**Figura 10:** Corte transversal com báscula caudal.



**Figura 11:** Corte transversal com báscula caudal discreta. Observa-se a Veia Esplênica dilatada (14,4mm – VN=9mm).



**Figura 12:** Corte transversal com báscula caudal discreta. Visualização de vasos abdominais.

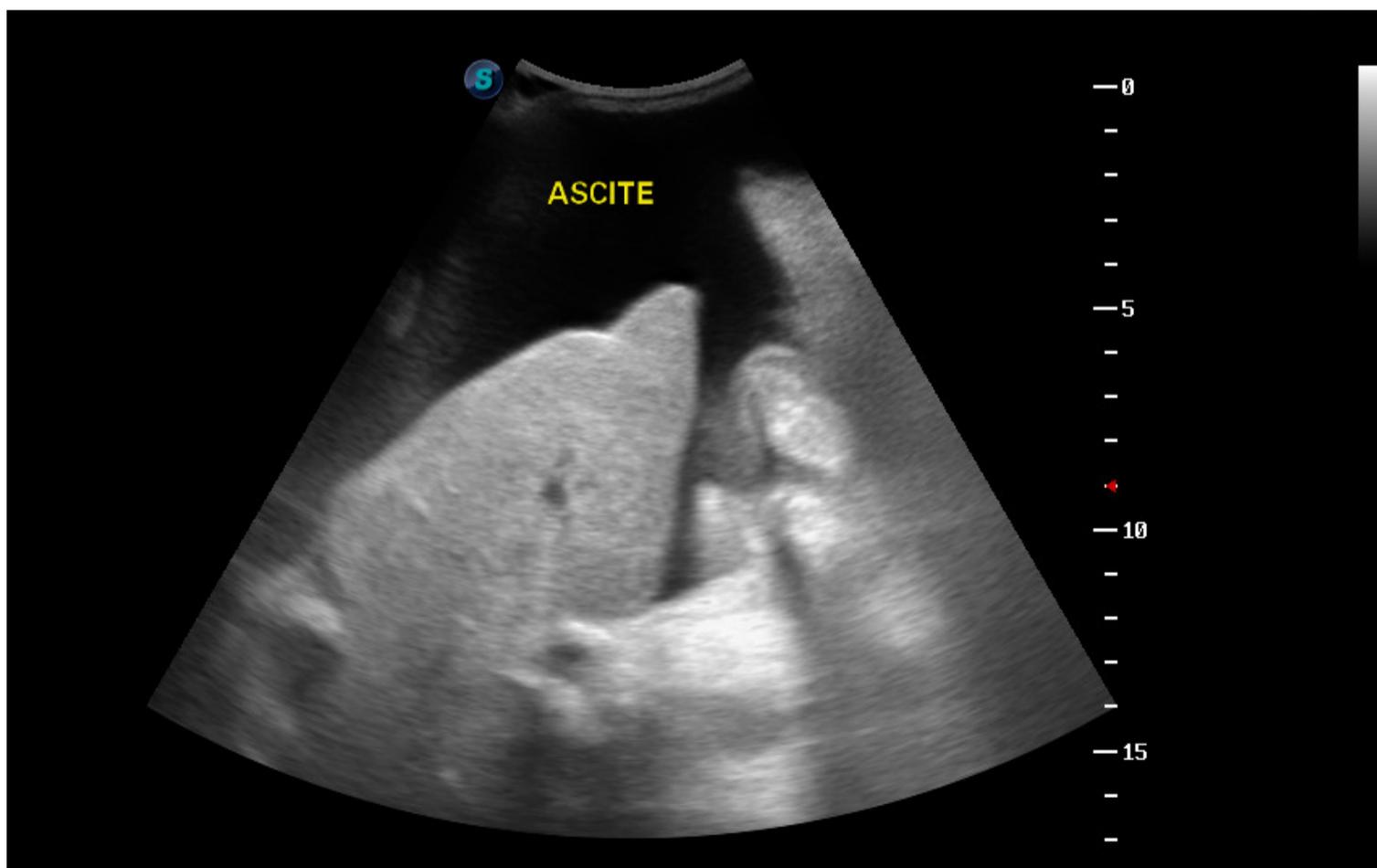
## ASCITE

Ascite é definida quando quantidades relativamente grandes de fluido peritoneal estão presentes, embora a quantidade não seja exatamente definida; porém, nota-se que, fisiologicamente, há 50-75 mL de líquido na cavidade abdominal. Portanto, quando apenas uma pequena quantidade de fluido está presente, o que pode ser fisiológico, os radiologistas tendem a usar o termo "fluido peritoneal livre" ou apenas fluido livre (10).

Para o diagnóstico de ascite de pequeno volume, utilizamos o corte ultrassonográfico longitudinal (Figura 8). Podemos também detectar volumes menores de ascite em região adjacente ao diafragma ou margem anterior do fígado, no corte oblíquo. Outro corte que pode auxiliar no diagnóstico de ascite com pequeno volume é o coronal direito, onde visualizamos o espaço entre o fígado e rim direito, denominado espaço de Morrison, (Figuras 15 e 16). Entretanto, em ascite de moderado e grande volume, a visualização é possível em qualquer corte de US.

Na avaliação do líquido ascítico, as características do tipo de fluido podem nos direcionar a hipóteses de certas patologias específicas:

- *ascite simples é anecóica;*
- *ascite exsudativa, hemorrágica ou neoplásica pode conter detritos flutuantes;*
- *septações sugerem uma causa inflamatória ou neoplásica e podem ser chamadas de ascite septada.*



**Figura 13:** Corte longitudinal com Lobo Esquerdo, borda romba com ascite circunjacente.

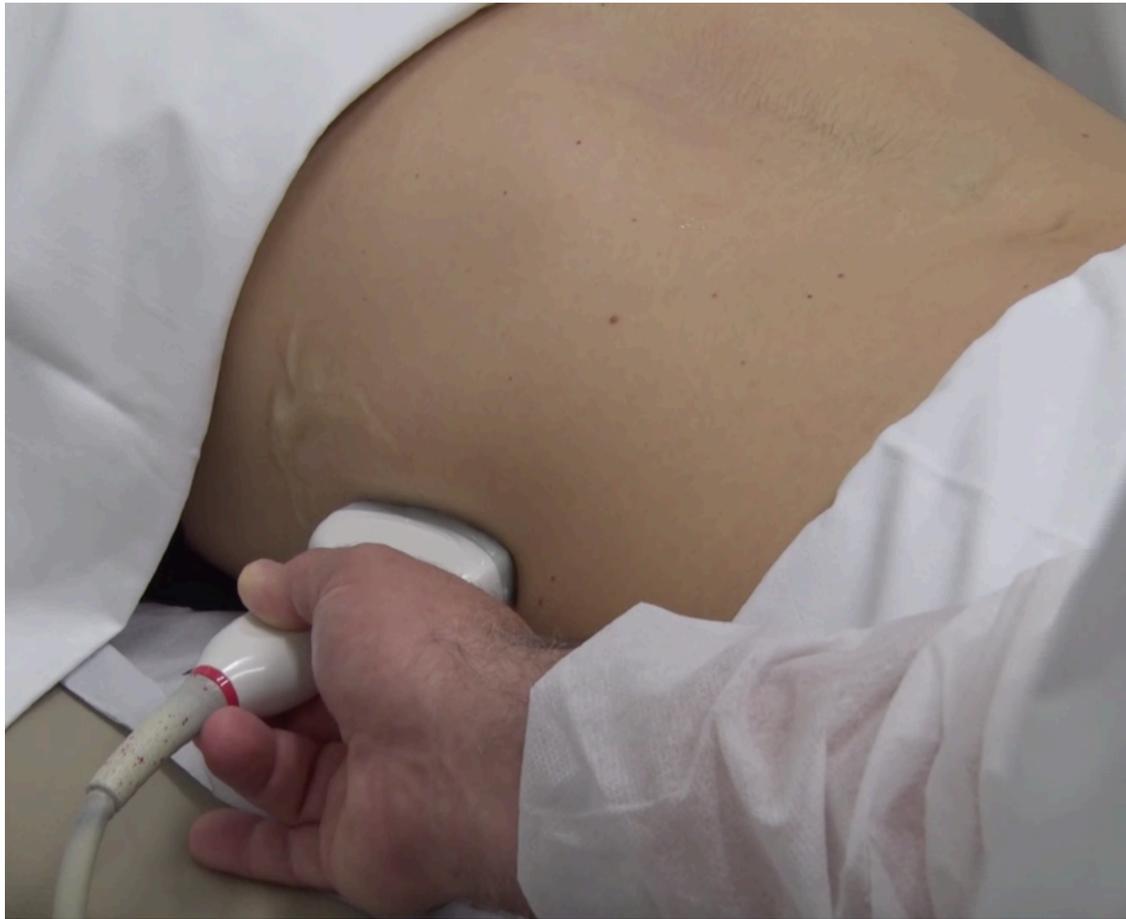


Figura 14: Corte Coronal Direito.

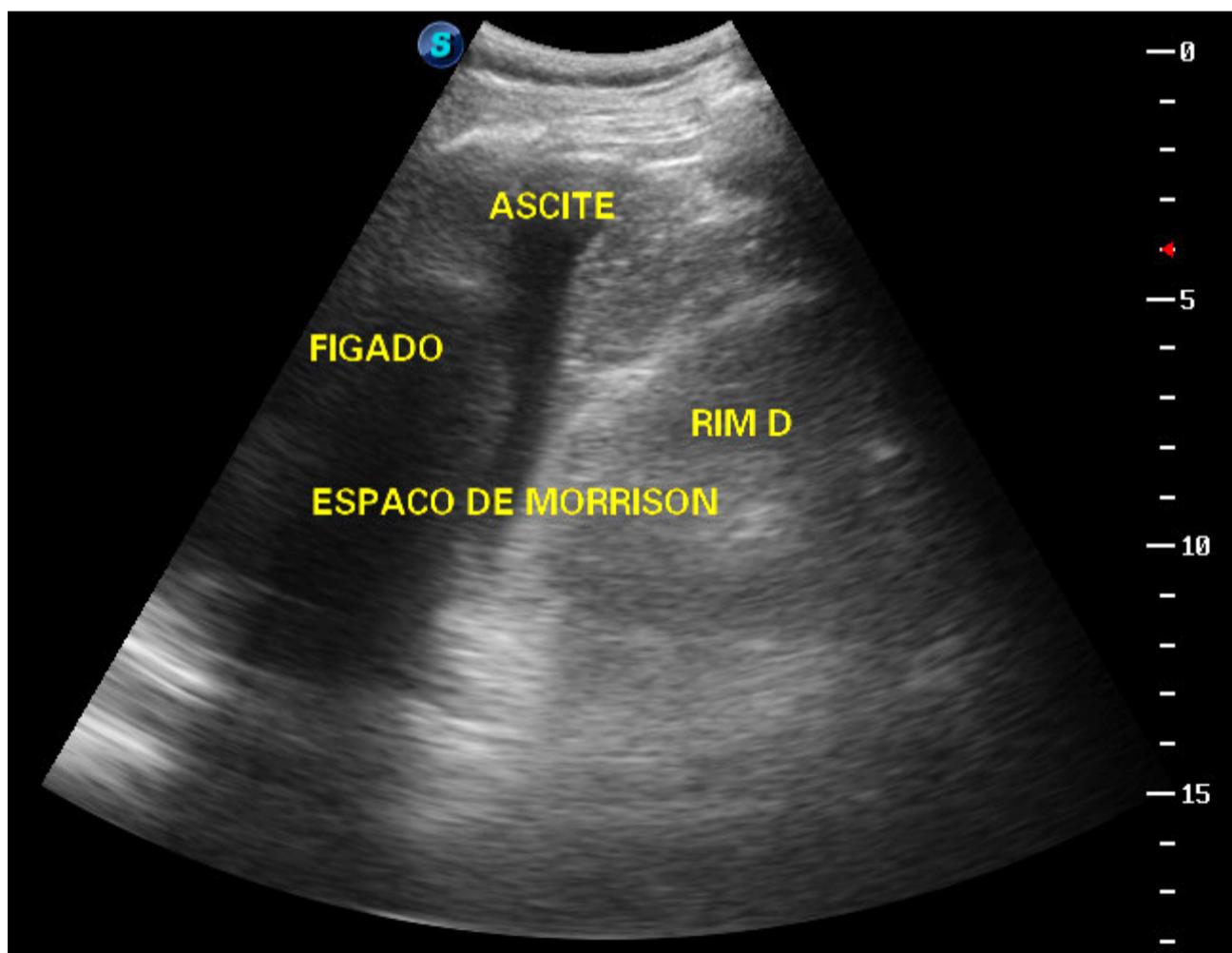
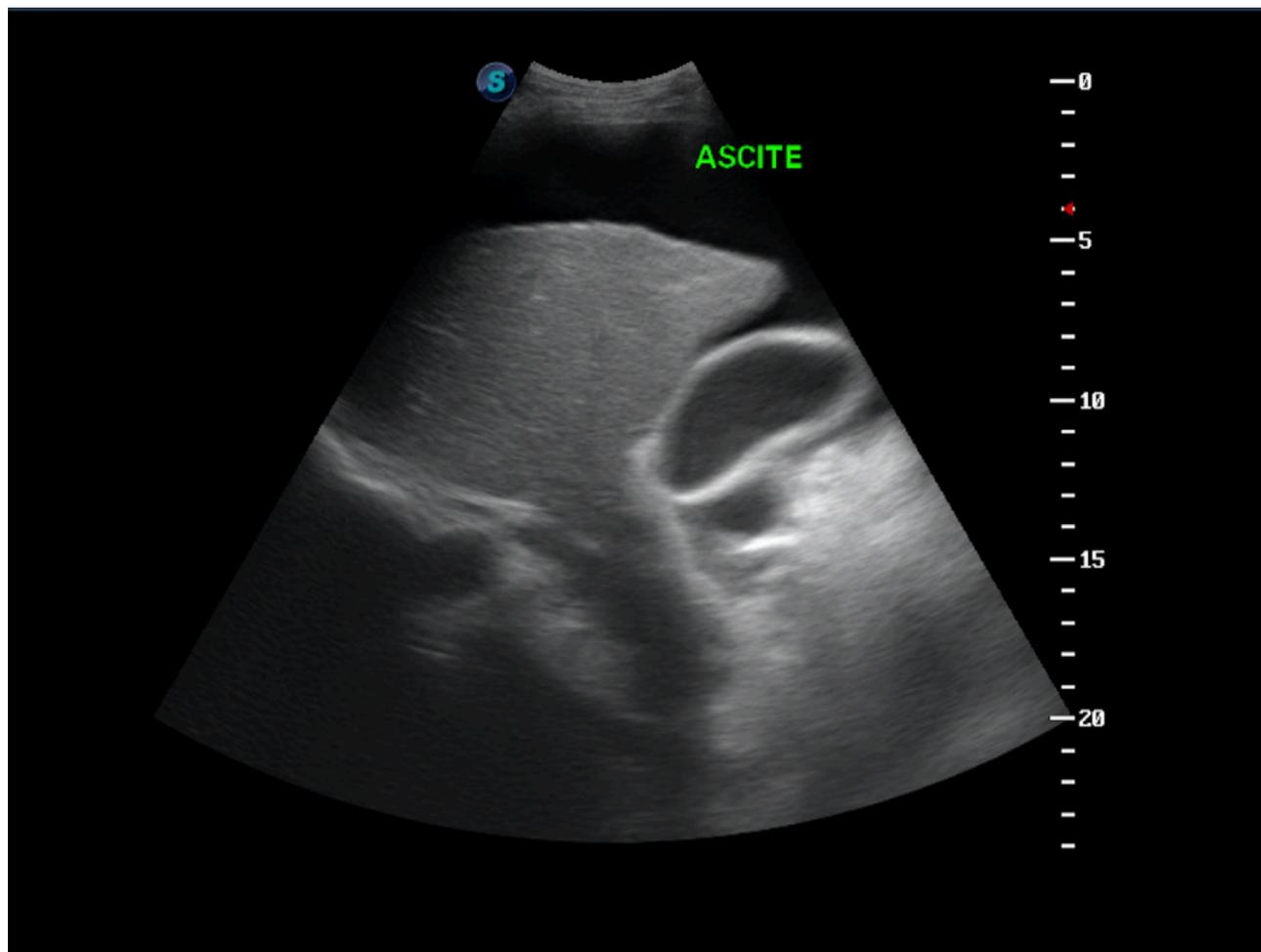


Figura 15: Corte Coronal Direito. Observa-se líquido ascítico no Espaço de Morrison (espaço entre o fígado e rim direito).



**Figura 16:** Corte Coronal Direito com deslocamento anterior. Observa-se a Vesícula Biliar com espessamento da parede, achado frequente na ascite cirrótica.

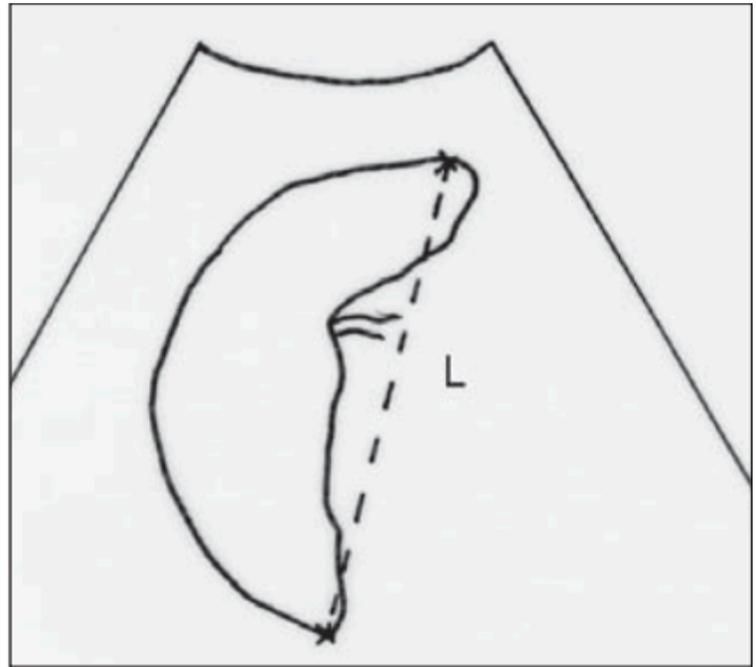
## **BAÇO**

O baço corresponde à maior unidade do sistema mononuclear fagocitário, constituindo-se no maior acúmulo de tecido linfóide do organismo e o único órgão dessa natureza interposto na circulação sanguínea (11).

A alteração esplênica mais frequentemente detectada é a esplenomegalia, que corresponde a um sinal clínico importante e pode estar relacionada com: processos infecciosos, hipertensão portal, distúrbios linfo-hematogênicos, condições imunológico-inflamatórias, doenças de armazenamento, neoplasias primárias e secundárias e outras (12).

A ultrassonografia é um método de diagnóstico por imagem que oferece vantagens no estudo desse órgão: não é invasiva, apresenta boa disponibilidade, tem custo moderado e não emite irradiação. A avaliação do baço por este método tem se mostrado confiável e precisa e as medidas biométricas esplênicas obtidas têm boa correlação com o tamanho real de baços ressecados cirurgicamente (13).

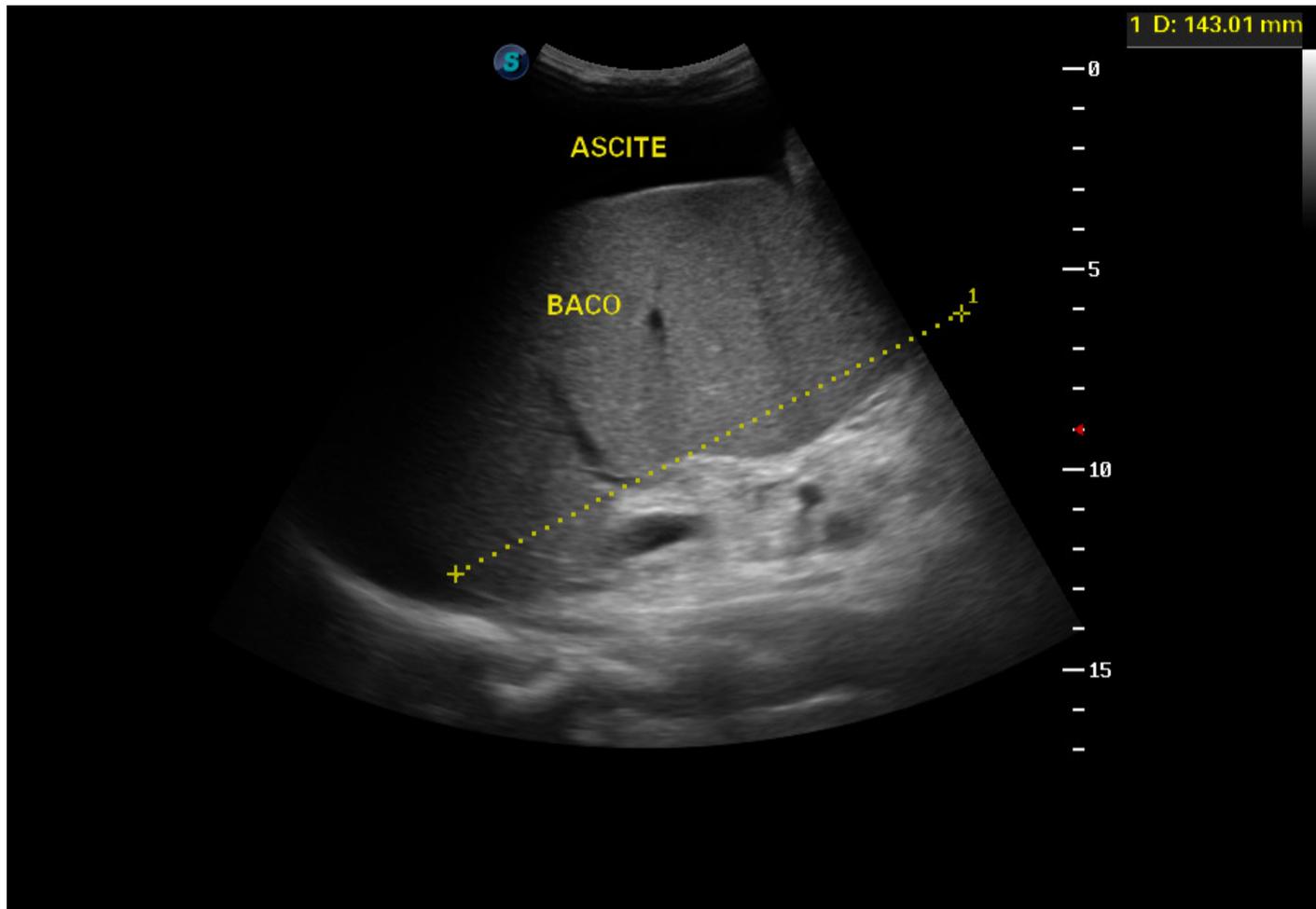
De acordo com Janine et al. (14), podemos utilizar os planos que estão demonstrados nas figuras abaixo para avaliação do baço.



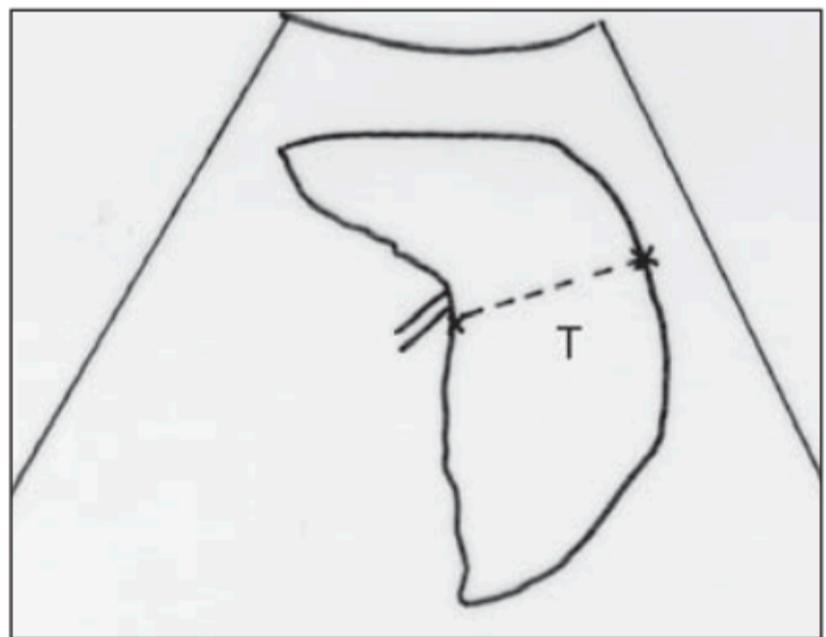
**Figuras 17 A e B:** Modificado de Janine et al. (14). Medida do eixo L (Longitudinal) no plano de Corte Coronal Esquerdo (vide Figura 7). Para a medida deste eixo, traça-se uma linha reta que passa pelo hilo esplênico e une a cúpula diafragmática à extremidade inferior do baço.



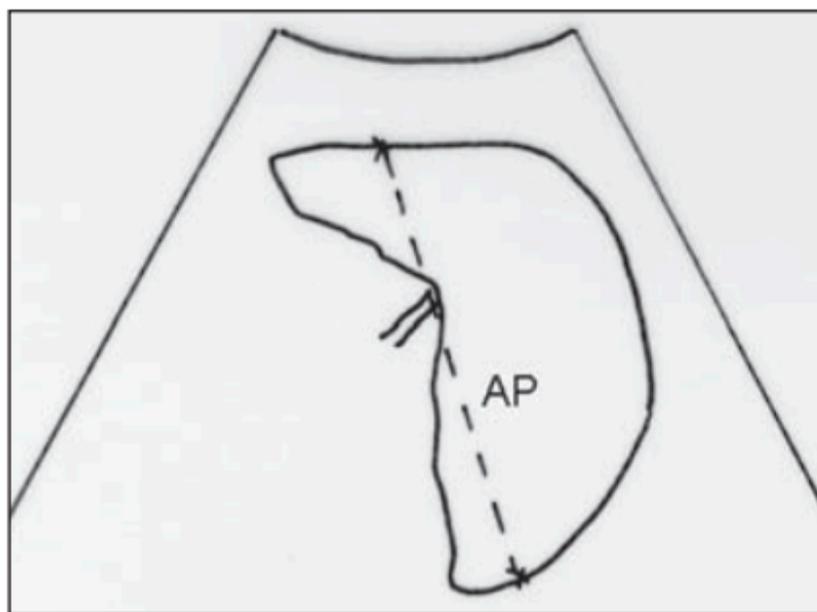
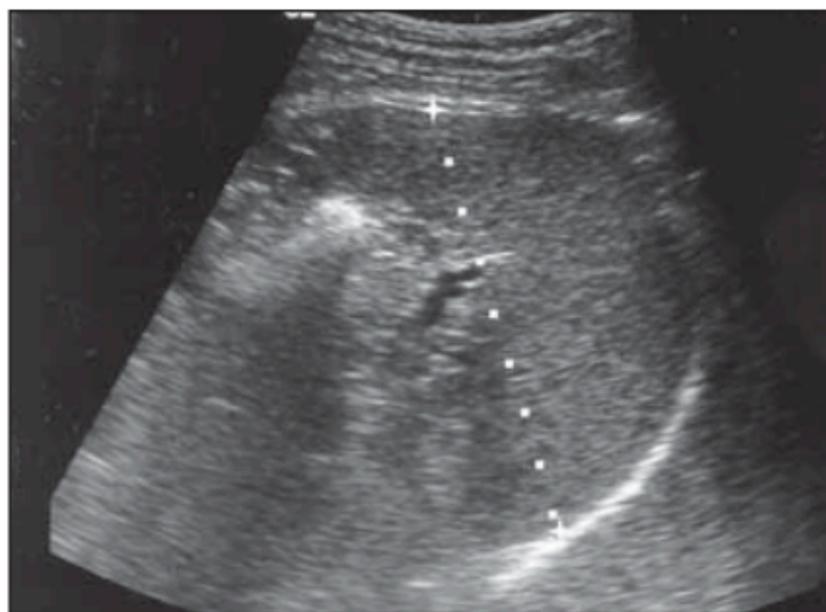
**Figura 18:** Corte Coronal Esquerdo.



**Figura 19:** Medida do eixo L (Longitudinal) no plano de Corte Coronal Esquerdo (vide Figura 7).  
 Observa-se nesta imagem a presença de ascite e esplenomegalia (14,3cm - VN= 12cm).



**Figuras 20 A e B:** Modificado de Janine et al. (14). Medida do eixo T (Transverso) no plano de corte axial. Este eixo foi medido traçando-se uma linha reta entre o hilo esplênico e a parede lateral do abdômen.



**Figuras 21 A e B:** Modificado de Janine et al. (14). Medida do eixo AP (anteroposterior), referente à espessura no plano de corte axial. Este eixo foi medido traçando-se uma linha reta perpendicular ao eixo transversal, que une a superfície anterior a posterior do baço ao nível do hilo esplênico.

Com essas medidas é possível calcular os seguintes índices morfométricos:

I - Índice biométrico esplênico, estabelecido pela multiplicação dos eixos longitudinais e transversal, ambos obtidos no plano de corte coronal do baço; normal de  $19,8 \pm 12,3$  (15).

II - Volume do baço, pela multiplicação dos 3 eixos: longitudinal x transversal x anteroposterior x 0,523; normal de  $191,54 \text{ cm}^3$  (16).

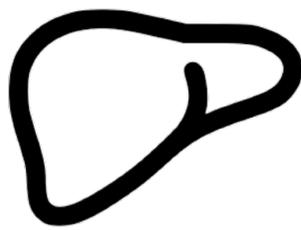
A estimativa do tamanho do baço é importante no diagnóstico de diferentes condições clínicas, como na hipertensão portal, doenças linfoproliferativas bem como doenças infecciosas. Entretanto, os cálculos dos índices citados acima podem ter dificuldades técnicas, portanto é quase consensual que a medida mais rápida e efetiva que traduz a esplenomegalia é o diâmetro longitudinal. Ressaltamos que o limite máximo da normalidade do diâmetro longitudinal do baço não é definido precisamente, podendo variar de 12 a 13 cm, segundo autores (6 e 17).

## **REFERÊNCIAS:**

1. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015.

2. Garcia-Tsao G & Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. A new view of an old problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 November ; 13(12): 2109–2117. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.012.
3. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-90
4. Andrade ZA, Santana Filho S, Rebouças G. Patologia da esquistossomose hepática avançada. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1962; 4:170-9.
5. Igor Cardoso Vecchi , Gabriele Cristine Teixeira Bitencourt , Gabriela De Oliveira Costa , João Paulo Silva Andrade , Renata Campolina Veloso , Roberto Veloso Gontijo. Portal Hypertension – A review of literature – *Brazilian Journal of surgery and Clinical Research* 2014; Vol.7,n.1,pp.45-49.
6. Machado MM, Rosa ACF, Cerri GG in *Ultrassonografia Abdominal*. Revinter 2002.
7. Márcio Martins Machado, Ana Cláudia Ferreira Rosa, Orlando Milhomem da Mota, Daniela Medeiros Milhomem Cardoso, Patrícia Medeiros Milhomem, Leonardo Medeiros Milhomem, Rodrigo Alvarenga Nunes, Thaís Bittencourt Gonçalves Teles, Flávio Bittencourt Gonçalves Teles, Letícia Martins Azeredo, Nestor de Barros, Giovanni Guido Cerri. Aspectos Ultra-sonográficos da trombose da veia porta. *Radiol Bras* 2006;39(2):151-155.
8. Gaiani S, Bolondi L, Fenyves D, Zironi G, Rigamonti A, Barbara L. Effect of propranolol on porto- systemic collateral circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:824–829.
9. Cosgrove DO. Ultrasound contrast agents. *In: Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Farrant P, editors. Abdominal and general ultrasound*. London: Churchill Livingstone, 2001;69–79.
10. Rudralingam V, Footitt C, Layton B. Ascites matters. *Ultrasound* 2017, 25 (2): 69-79.
11. Mittelstaedt CA. *Ecografia geral*. Madrid, Espanha: Marban, 1995:657–704.
12. Prassopoulos P, Cavouras D. CT assessment of normal splenic size in children. *Acta Radiol* 1994; 35:152–4.
13. Ishibashi H, Higuchi N, Shimamura R, Hirata Y, Kudo J, Niho Y. Sonographic assessment and grading of spleen size. *J Clin Ultrasound* 1991;19:21– 5.

14. Janini, Denise Said; Oliveira, Ilka Regina Souza; Widman, Azzo; Ianhez, Luiz Estevam; Cerri, Giovanni Guido. Aspectos morfológicos e hemodinâmicos do baço em indivíduos normais: Estudo por ultra-som doppler. *Radiol Bras* 2003;36(4):213-218.
15. Ishibashi H, Higuchi N, Shimamura R, Hirata Y, Kudo J, Niho Y. Sonographic assessment and grading of spleen size. *J Clin Ultrasound* 1991;19:21– 5.
16. De Odorico I, Spaulding KA, Pretorius DH, LevToaff AS, Bailey TB, Nelson TR. Normal splenic volumes estimated using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1999;18:231–6.
17. Parulekar SG, Apama B. In Goldeberg BB and McGahan JP. *Atlas of Ultrasound Measurements*. 2006, Elsevier, Philadelphia.



# **ULTRASSONOGRAFIA DAS LESÕES HEPÁTICAS**

## **FOCAIS**

Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo

Aline Chagas

Gleicy Reinoso

Flair José Carrilho

## **INTRODUÇÃO**

Vamos abordar neste capítulo as principais características por ultrassonografia de abdome superior das lesões focais hepáticas benignas mais frequentes, propondo um algoritmo prático clínico (1) que tem sido a base do atendimento dos nossos pacientes na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo desde meados de 2010, com a implementação do Grupo de Nódulos Hepáticos neste serviço.

Como pré-requisito, é necessário entendermos o princípio físico da Ultrassonografia (US) e a forma de obtenção da imagem adquirida, após varredura de transdutor que desliza sobre a parede do abdome e, sobretudo, ao redor da loja hepática em hipocôndrio direito.

A ultrassonografia é um método rico por não ser invasiva, não possuir radiação ionizante, não apresentar efeitos deletérios, ser reprodutível, ser acessível e de baixo custo. Existem atualmente raras limitações relativas, embora seja considerado um método operador-dependente. Isto significa que um bom exame é o resultado de um apoio de tripé que compõe a habilidade do examinador (técnica de exame com varreduras precisas para obtenção de imagens, através de sistematização dos cortes), o conhecimento clínico valorizando biotipo e *performance status* do paciente (imagem sonográfica é pior em pacientes obesos e naqueles de maior gravidade da doença hepática crônica refletida pela granularidade do parênquima e dimensões hepáticas reduzidas, por exemplo) e, por último, o tipo do equipamento (qualidade de imagem nos aparelhos mais novos apresentam melhor tecnologia de processamento de imagem, considerando o *hardware* e *software*). A cooperação do paciente auxilia e potencializa os achados de imagem sonográfica. O princípio do exame baseia-se na interação do som com os tecidos, através das ondas longitudinais, a partir da emissão e reflexão de onda mecânica, em frequência acima de 2 MHz, para diagnóstico médico. A aquisição de imagem, a partir da reflexão do som, emitida pelo transdutor, resulta no retorno de sinais, codificados em escala de cinza, que vão compor a imagem bidimensional na tela do equipamento. Quanto maior o retorno de sinal, melhor a reflexão do som emitido pelo transdutor. As graduações da imagem sonográfica, em escala de cinza, variam de acordo com a amplitude dos ecos refletidos, os quais podem ser

hiperecoides (muita reflexão) ou de alta amplitude, anecoïdes (sem reflexão), hipoecoïdes ou mesmo isoecoïdes, sempre considerando a ecogenicidade da região adjacente, de tecido normal.

Atualmente, os transdutores de tempo real, que geram a imagem sonográfica do abdome, apresentam-se com formato convexo e preferentemente com frequências de 3,5 a 5,0 MHz. Eles permitem acesso por via intercostal ou subcostal e epigástrica, sendo convenientemente orientados em todos os sentidos, tais como cranial, caudal, longitudinal, transversal e oblíquo. Cada corte representa uma fatia do fígado examinada, e, ao adotarmos a metodologia de varredura sonográfica do fígado e sistema portal - tal como a escola japonesa, com a rotina adotada para pacientes com doença hepática crônica no Primeiro Departamento de Medicina Interna da Universidade de Chiba e publicada recentemente em nosso meio -, seguimos a padronização de estudo que potencializa a melhor acurácia do método para diagnóstico de lesões hepáticas focais. Desta forma, temos a sistematização de todo abdome superior, passo a passo, destacando imagens sonográficas em média com 10 cortes “fatiados” do fígado (acessos via epigástrico, subcostal e intercostal direito, todos longitudinais e transversais), 02 cortes do pâncreas (acesso epigástrico transversal), 02 cortes do baço (acesso intercostal esquerdo longitudinal) e 02 cortes da vesícula biliar (acesso ponto vesicular longitudinal e transversal). Para avaliação de lesão focal hepática destacamos o acesso subcostal em ponto de vesícula biliar, transversal, levemente oblíquo, onde se permite a identificação dos 08 segmentos anatômicos cirúrgicos, ou de *Couinaud*, e que possibilita a descrição precisa dos achados, como de lesões focais hepáticas. São 03 planos transversais ou axiais: o primeiro, mais alto, junto à confluência das veias hepáticas superiores, que nos facilita o reconhecimento dos segmentos hepáticos superiores; o plano da bifurcação portal, que identifica os segmentos inferiores e mais caudal e o plano da vesícula biliar.

É bem verdade que a patologia hepática oferece um amplo leque dos variados tipos histológicos de lesões hepáticas, como pudemos resumir na TABELA 1. Tal leque de tipos histológicos de lesões hepáticas abarca desde tumores sólidos e císticos, benignos e malignos, até classes de tumores hepáticos, tais como epiteliais, mesenquimais e mistos, além de outras apresentações atípicas, como os demonstrados e agrupados na TABELA 2. No entanto, do ponto de vista de imagem, destacaremos o papel e a forma de apresentação através da lente da ultrassonografia de abdome superior, como o primeiro exame na investigação destes pacientes com lesões focais hepáticas. Na maioria dos tumores benignos o achado é incidental por não apresentar sintomas, porém, em casos malignos, a clínica é soberana. O achado de lesão focal hepática à ultrassonografia, portanto, depende do contexto clínico. A partir destas premissas, e em relação à apresentação das lesões hepáticas focais por imagem radiológica, temos a classificação mais simplificada, com características sólidas ou císticas, limites, dimensões, localizações e possibilidades de enquadramento em benignas e malignas. Nas FIGURAS 1 e 2, observam-se esquemas com algoritmos facilitadores a partir da consistência da lesão focal hepática, sólida ou cística, a partir da ultrassonografia. Em pacientes com doença hepática crônica ou pacientes sintomáticos a abordagem é diferente, vide FIGURA 3, a qual foi discutida previamente, em

capítulo referente à lesão focal e elastografia, diagnóstico diferencial e alguns aspectos “sonomorfológicos” das lesões malignas primárias do fígado em pacientes com doença crônica hepática e cirrose. Por outro lado, neste capítulo, considerando a maior frequência de lesões benignas em população normal e sua importância no diagnóstico e manejo clínico, destacaremos a seguir suas principais apresentações sonográficas do grupo das císticas, simples e complexas, e das sólidas benignas, tais como hemangiomas, hiperplasia nodular focal e adenomas.

Tabela 1: Diagnóstico diferencial de tumores hepáticos císticos e sólidos

|                         | <b>SOLITÁRIOS</b>  | <b>MÚLTIPLOS</b>   |
|-------------------------|--|--|
| <b>TUMORES SÓLIDOS</b>  | <p style="text-align: center;"><b>Benignos</b></p> <p>Hemangioma<br/>Adenoma hepático<br/>Hiperplasia nodular focal<br/>Hamartoma<br/>Adenoma de ducto biliar<br/>Esteatose focal<br/>Pseudotumor inflamatório</p> <p style="text-align: center;"><b>Malignos</b></p> <p>Carcinoma Hepatocelular<br/>Tumor metastático<br/>Colangiocarcinoma<br/>Sarcoma<br/>Linfoma (primário)<br/>Sarcoma<br/>Hepatoblastoma</p> | <p style="text-align: center;"><b>Benignos</b></p> <p>Hemangioma<br/>Adenoma hepático<br/>Hiperplasia nodular focal<br/>Esteatose focal</p> <p style="text-align: center;"><b>Malignos</b></p> <p>Tumor<br/>Carcinoma Hepatocelular<br/>Linfoma (primário)<br/>Angiossarcoma</p> |
| <b>TUMORES CÍSTICOS</b> | <p style="text-align: center;"><b>Benignos</b></p> <p>Cistos simples<br/>Cisto hidático<br/>Abscesso<br/>Cistoadenoma biliar</p> <p style="text-align: center;"><b>Malignos</b></p> <p>Cistoadenocarcinoma</p>   | <p style="text-align: center;"><b>Benignos</b></p> <p>Doença policística<br/>Cisto hidático</p>  |

Tabela 2: Tumores hepáticos benignos sólidos

| Tumores Epiteliais   | Tumores Mesenquimais   | Tumores Mistos (mesenquimal/epitelial)               | Outros Tumores   |
|--|--|--|--|
| <p><b>Hepatocelulares</b><br/>                     Hiperplasia nodular regenerativa<br/>                     Adenoma hepático<br/>                     Hiperplasia nodular focal</p> <p><b>Colangiocelulares</b><br/>                     Adenoma de ducto biliar<br/>                     Cistoadenoma biliar</p> | <p><b>Tecido Adiposo</b><br/>                     Lipoma<br/>                     Miolipoma<br/>                     Angiomiolipoma</p> <p><b>Tecido Muscular</b><br/>                     Leiomioma</p> <p><b>Vasculares</b><br/>                     Hemangioma<br/>                     Hemangioendotelioma</p> | <p>Hamartoma mesenquimal</p> <p>Teratoma benigno</p> | <p>Pseudotumor inflamatório</p> <p>Esteatose focal</p> <p>Lesões infecciosas</p> |

Figura 1

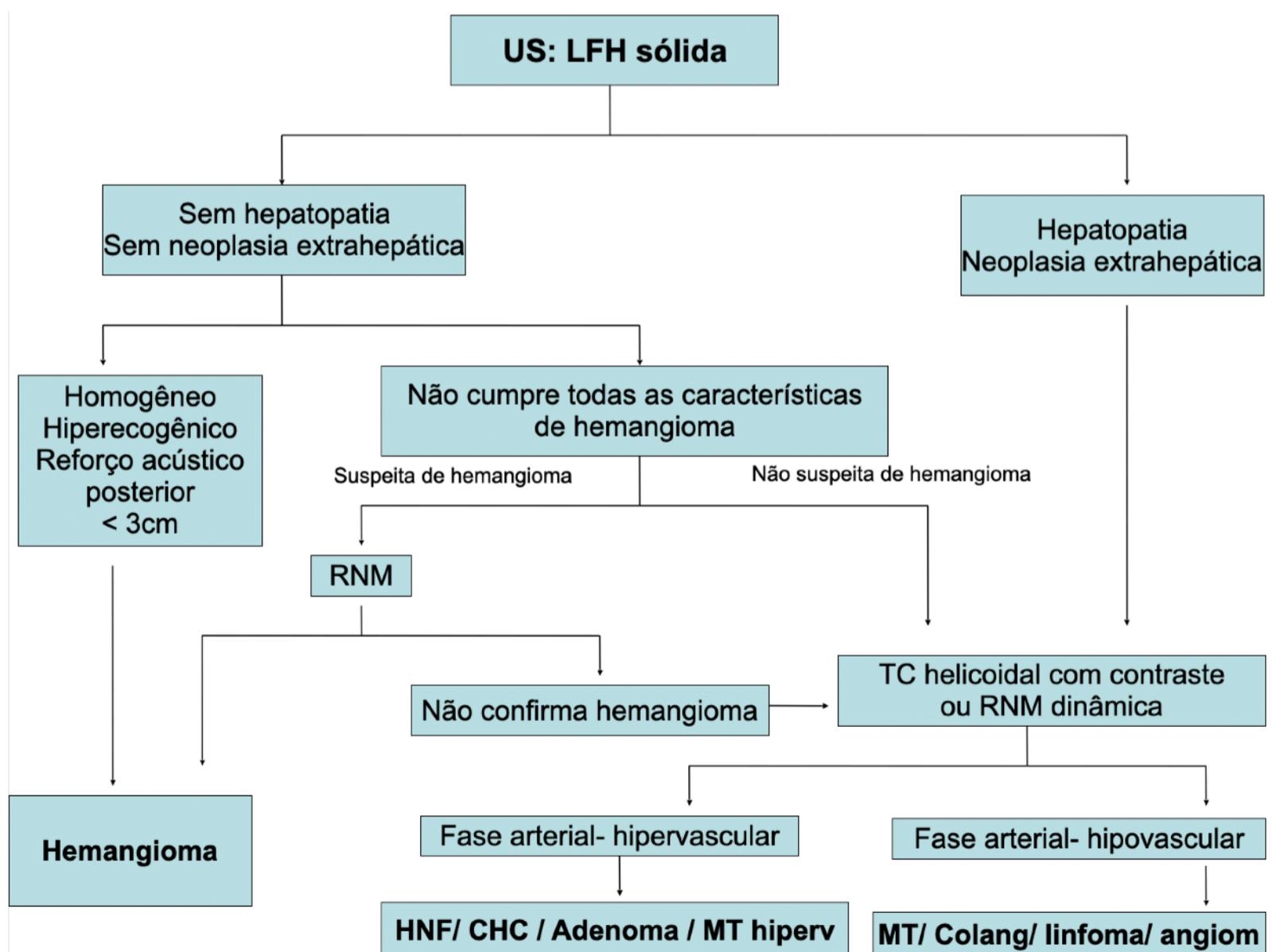


Figura 2

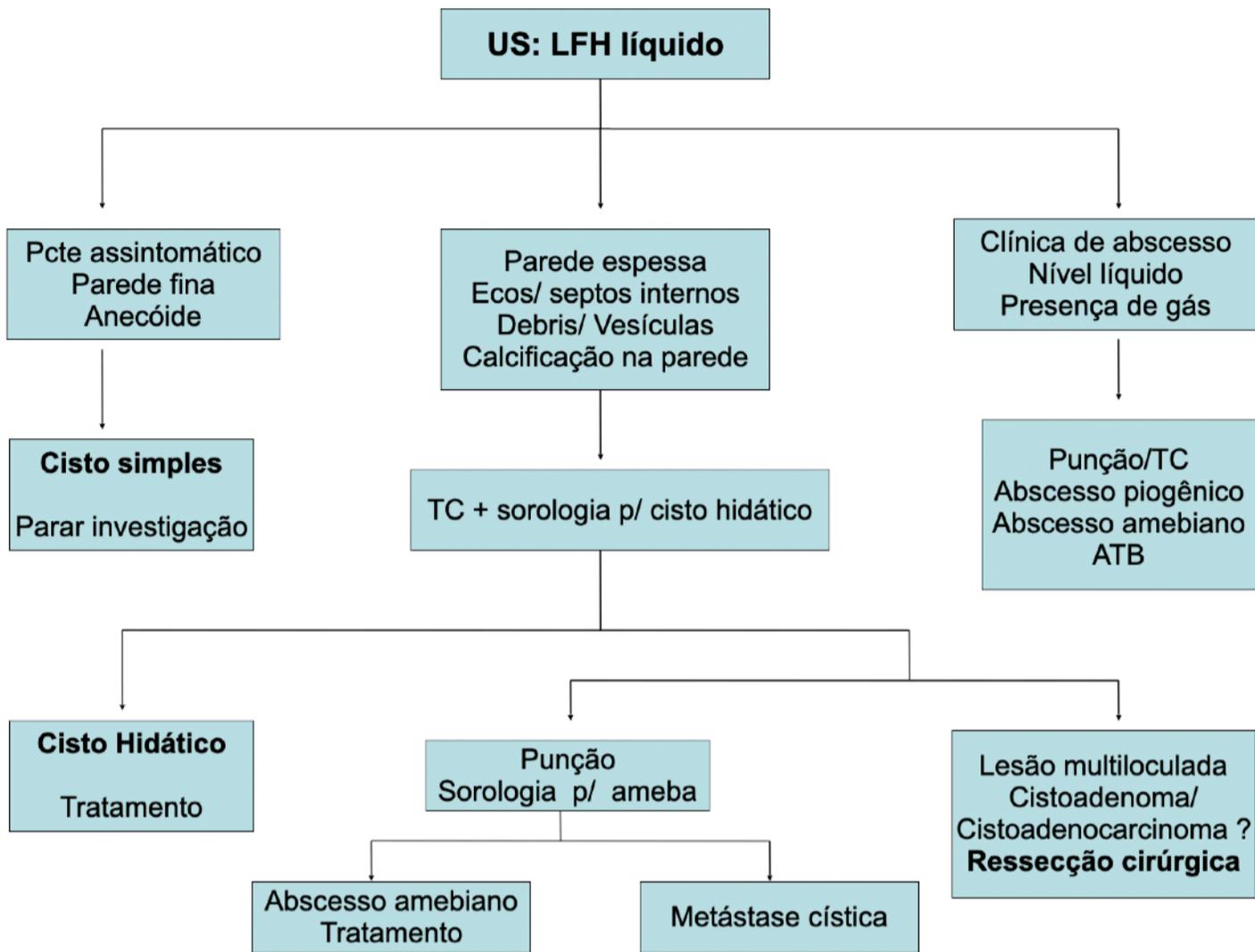
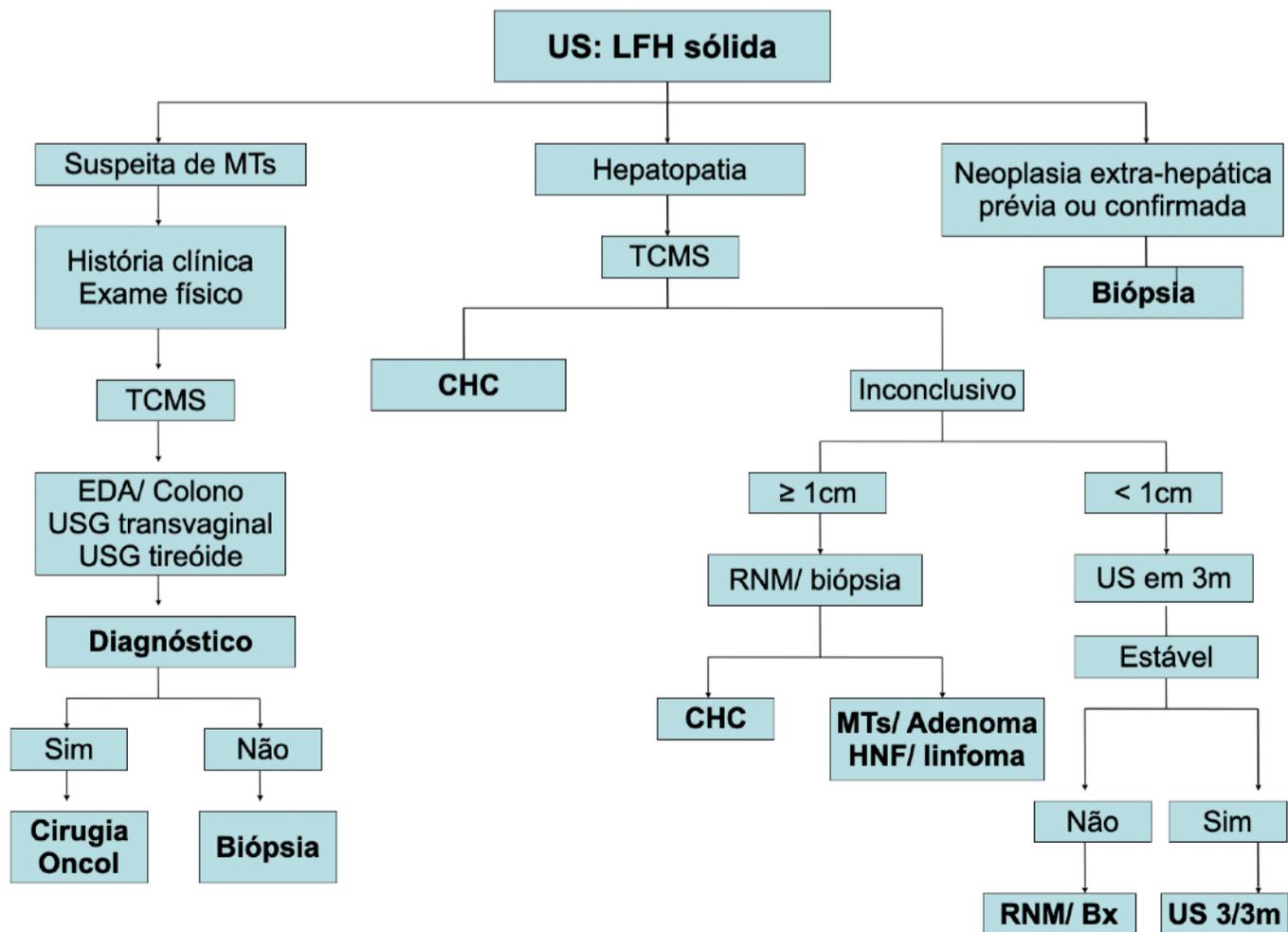


Figura 3

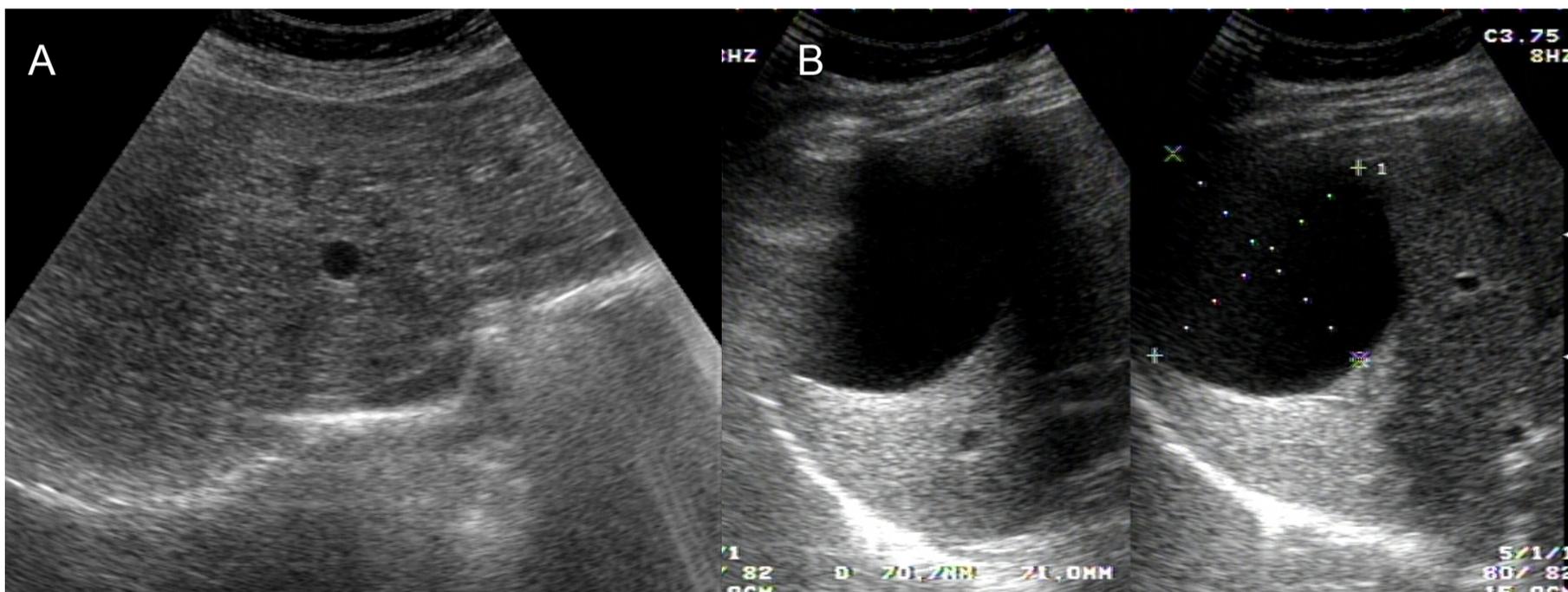


# LESÕES CÍSTICAS DE FÍGADO À US

## CISTO SIMPLES

Cisto hepático simples é uma lesão congênita que afeta 2-7% da população. Geralmente é uma lesão única com conteúdo seroso, recoberto por epitélio tipo biliar cuboide, sem comunicação com os ductos biliares. Frequentemente são diagnosticados de modo incidental, embora os maiores possam causar quadro de compressão FIGURA 4. Os pacientes costumam ser assintomáticos e os cistos simples que se tornam sintomáticos geralmente são maiores que 5 cm. O cisto hepático simples pode causar efeito de massa com dor no hipocôndrio direito. Raramente outras complicações, como hemorragia intracística e infecção, podem estar presentes. Os cistos hepáticos geralmente são diagnosticados por US. À TC e RM, o cisto apresenta atenuação da água, ou seja, hipodensos, com parede imperceptível ou muito fina, sem septação. À US ainda é o melhor método para diagnóstico diferencial entre cisto e hemangioma, pois, embora hipodensos na TC e RN e com forte hipersinal em T2 na RM, na US o cisto é anecoide e o hemangioma é hiperecoide.

Figura 4: US: cisto único simples pequeno à esquerda, A), ou grande periférico à direita, B) anecóides e, com reforço acústico posterior.

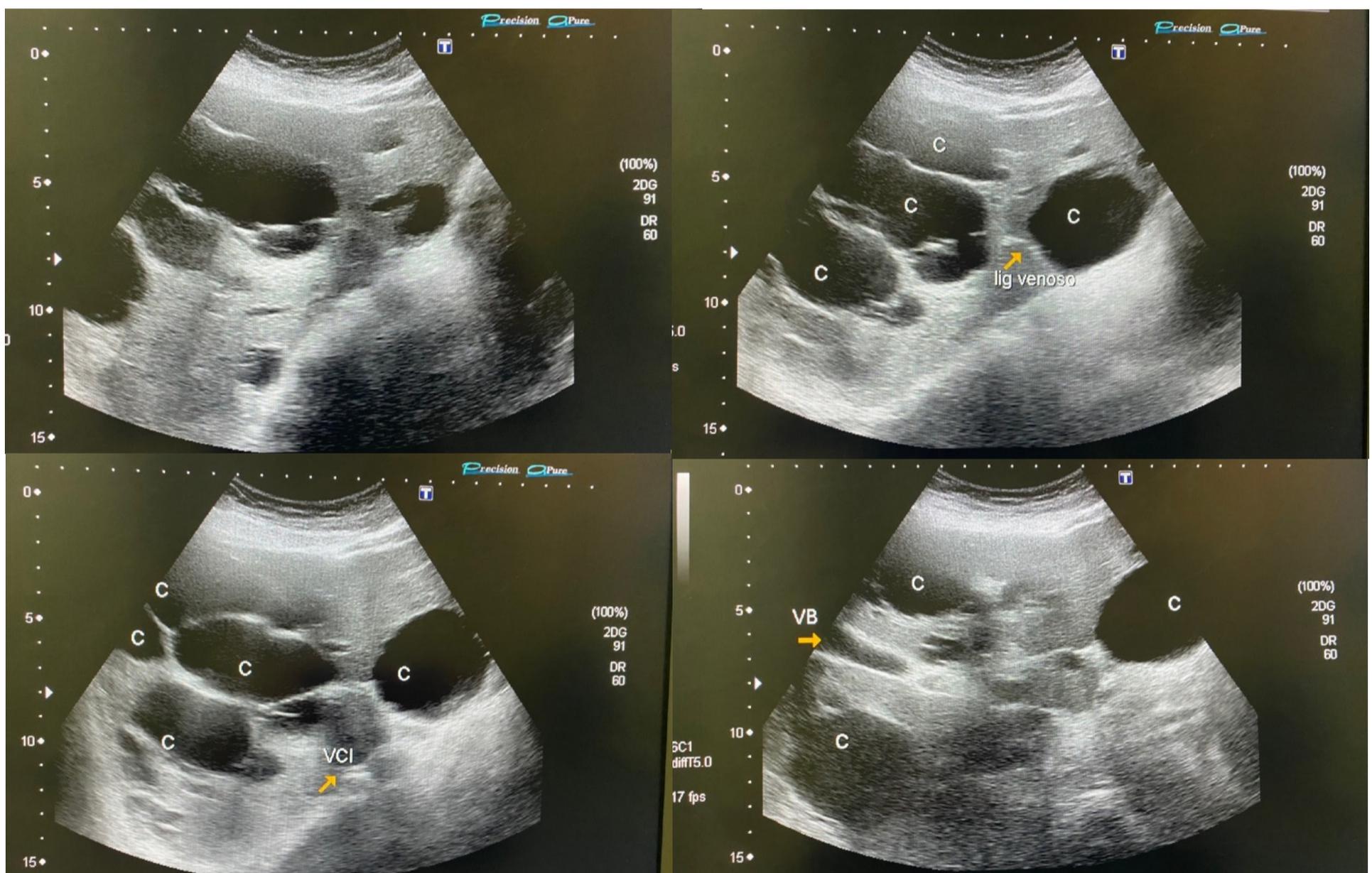


A maioria dos casos é tratada conservadoramente. O tratamento preferido para os casos sintomáticos é aspiração percutânea guiada por US ou TC seguido pela escleroterapia com álcool. O tratamento cirúrgico é indicado se for difícil excluir malignidade e se houver comunicação com a árvore biliar ou infecção.

## DOENÇA HEPÁTICA POLICÍSTICA

A doença hepática policística é um distúrbio dominante autossômico, geralmente encontrado em associação com a doença policística renal. À US apresentam-se com múltiplas áreas císticas, com apresentação variável de número e dimensões de cistos, FIGURA 5. Os pacientes geralmente são assintomáticos, mas na doença avançada podem se apresentar com hepatomegalia, insuficiência hepática ou síndrome de Budd-Chiari. O diagnóstico é ainda mais facilmente realizado por TC ou RM.

Figura 5: US: doença hepática policística: com múltiplas áreas focais anecóides (cistos), em cortes transversais, oblíquo subcostal direito, plano de veias hepáticas, bifurcação portal e vesícula biliar



## CISTO HIDÁTICO

O cisto hidático, ou cistos equinococose, é endêmico em certas partes do mundo e é causado pelo cestóide *Echinococcus granulosus*. Os humanos se infectam através da ingestão de ovos do parasita, contato com ovelha, gato,

cachorro e gado contaminado ou por água e comida contaminados. O parênquima hepático filtra a maioria dos embriões e aqueles que não são destruídos se transformam em cistos pequenos que crescem com o tempo. Dependendo da condição do parasita e da reação do hospedeiro, o cisto pode degenerar e eventualmente colapsar, deixando uma área de calcificação no fígado. Após envolvimento hepático inicial, extensão local e disseminação metastática para pulmões, cérebro, ossos e olhos podem ser vistas na infecção por *Echinococcus multilocularis*. A maturação do cisto é caracterizada pelo desenvolvimento de cistos filhos na periferia, como resultado de invaginação do endocisto. Calcificações periféricas são comuns tanto nos cistos viáveis quanto não viáveis. A maioria dos pacientes é assintomática, mas alguns podem apresentar dor abdominal, febre ou hepatomegalia. Choque anafilático pode ocorrer devido à ruptura dos cistos na cavidade peritoneal. Outros achados que podem facilitar o diagnóstico são eosinofilia, testes sorológicos positivos e imagens radiológicas.

Existem algumas formas de apresentação à US, desde cisto simples, complexo até mesmo sólido e calcificado. À TC, os cistos hidáticos aparecem como lesões bem delineadas com paredes distintas. As imagens de RM demonstram claramente as 3 camadas. O pericisto é visto como uma margem hipointensa em T1 e T2. A matriz hidática aparece hipointensa em T1 e hiperintensa em T2. Nas imagens com contraste, os componentes sólidos não são realçados.

O tratamento cirúrgico pode ser curativo se todo o cisto for removido. Cuidado especial deve ser tomado para não derramar o conteúdo líquido do cisto durante a cirurgia, pelo risco de reação anafilática. Tratamento laparoscópico, como drenagem simples ou pericistectomia, são relatados como seguros e efetivos. O tratamento com albendazol ou mebendazol não é efetivo, mas pode ser usado como terapia adjuvante.

## **CISTOS DE COLÉDOCO**

Os cistos de colédoco são anomalias congênitas dos ductos biliares que podem envolver a porção extra-hepática, intra-hepática ou ambas da árvore biliar. A apresentação clínica varia de acordo com a idade do paciente. A apresentação clássica é de icterícia, dor e massa palpável, mas alguns pacientes também apresentam colangite.

A US é a modalidade de escolha para o diagnóstico dos cistos de colédoco, podendo demonstrar a comunicação com o sistema biliar. A TC, RM e colangiopancreatografia ajudam a delinear a anatomia da lesão e sua relação com as estruturas adjacentes. A colangiografia percutânea transhepática e a colangiografia endoscópica retrógrada são particularmente úteis em demonstrar a presença da anomalia na junção pancreaticobiliar e a presença de possíveis estenoses ou cálculos.

O tratamento de escolha é a excisão completa do cisto com uma anastomose biliodigestiva. A terapia antibiótica apropriada deve ser administrada em pacientes com colangite.

## **OUTROS TUMORES CÍSTICOS**

### **CISTOADENOMA BILIAR**

É uma entidade incomum, de crescimento lento e considerada pré-maligna. A transformação para o cistoadenocarcinoma é incomum. Ocorre predominantemente em mulheres do sexo feminino, com idade entre 30 e 50 anos. Na TC com contraste, pode-se visualizar uma lesão multilocular com realce típico das paredes do cisto, septações internas e nódulos murais. A ressecção cirúrgica é obrigatória em casos com suspeita de cistoadenocarcinoma.

### **COMPLEXO DE VON MEYENBURG**

Hamartomas de ductos biliares são lesões benignas relativamente comuns compostas por proliferação desorganizada dos ductos biliares e estroma. As imagens radiológicas não são específicas e se apresentam como múltiplas lesões hipodensas e não contrastadas, menores do que 1 cm. À US, apresentam-se como pontos ecogênicos que desenham posteriormente efeito de “cauda de cometa” e, apesar de mimetizar metástases e microabscessos, essas lesões não têm significância clínica. Outras avaliações ou tratamentos não são necessários.

### **DOENÇA DE CAROLI**

É uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por dilatação sacular não obstrutiva dos ductos biliares intra-hepáticos, múltiplos cálculos intra-hepáticos e está associada à doença renal policística. À US, a forma de apresentação é também muito variável, desde ectasia de vias biliares até dilatações saculares segmentares, evidenciando ou não cálculos no interior da via biliar.

Os sintomas mais comuns incluem ataques recorrentes de febre, dor no quadrante superior do abdome e, raramente, icterícia. O tratamento cirúrgico pode ser necessário em casos de colangite refratária recorrente. Em casos de colangite, recomenda-se o uso de antibiótico de largo espectro.

## **PELIOSE**

É uma lesão hepática benigna rara caracterizada pela presença de espaços císticos preenchidos por sangue. Ela ocorre no fígado, baço, medula óssea e pulmões. Ela tem sido relacionada a algumas medicações (estrógenos, corticoides, tamoxifeno), neoplasias (CHC e adenoma, doença de Hodgkin e mieloma múltiplo), transplante renal e infecções (tuberculose, AIDS). O tratamento deve incluir retirada do possível agente causal e tratamento específico, como antibióticos em pacientes com infecções primárias ou secundárias.

## **ABSCESSO HEPÁTICO**

Abscesso hepático piogênico é causado por microrganismos devido à colangite por obstrução de ductos biliares (40% dos pacientes) ou bacteremia portal secundária a infecções gastrointestinais, como diverticulite ou apendicite. A suspeita clínica é baseada na presença de mal-estar generalizado, anorexia, dor em hipocôndrio direito, febre e leucocitose. O abscesso hepático tem apresentação muito variável à US, desde cístico complexo, com reforço acústico posterior, anecoides ou hipoecoides, até nível líquido ou gás, com ou *debris*, agudo ou crônico, único, ou múltiplo, com aspecto coalescente ou não, de limites imprecisos ou paredes espessas. Por outro lado, a TC é mais específica e permite a confirmação diagnóstica através do achado de várias lesões císticas com um halo perilesional, com realce no estudo dinâmico, ocasionalmente com gás no interior. A hemocultura é positiva em 60% dos casos. O tratamento inclui antibioticoterapia e drenagem percutânea ou cirúrgica. Além do abscesso hepático piogênico, devemos pensar na etiologia amebiana. As manifestações clínicas são similares, mas eles se desenvolvem em pessoas com epidemiologia positiva para amebíase. Os métodos de imagem não podem diferenciar o abscesso piogênico do amebiano, mas os exames sorológicos sim, e eles são positivos em 90% dos pacientes. O tratamento de escolha é o metronidazol, devendo a drenagem ser considerada em casos refratários.

## **LESÕES SÓLIDAS DO FÍGADO À US**

### **HEMANGIOMA**

O hemangioma cavernoso é o tumor hepático benigno mais comum e é encontrado em 3-20% das autópsias. Com o recente progresso dos exames de imagem, ele é frequentemente

encontrado em indivíduos assintomáticos. A lesão parece ser uma má-formação congênita que evolui, inicialmente, com o desenvolvimento do fígado e, depois, por ectasia.

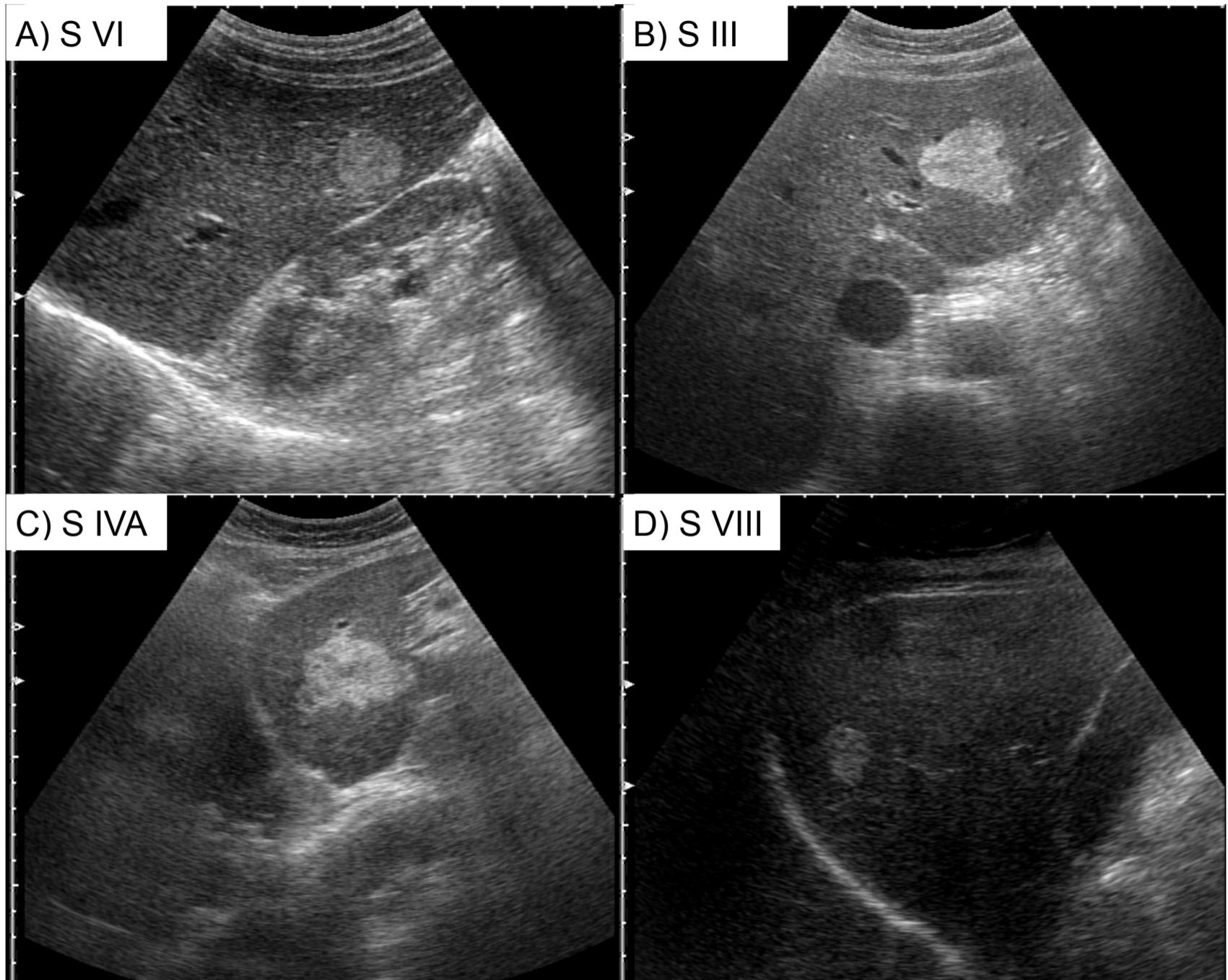
O hemangioma cavernoso se apresenta em todas as idades, contudo é ainda mais frequente na terceira, quarta e quinta décadas de vida. Os relatos sugerem proporção mulher/homem de 4:1 a 6:1. Sua patogênese não é bem conhecida. Alguns tumores têm receptores para estrógenos e o crescimento acelerado tem sido observado nas situações de hiperestrogenismo: puberdade, gravidez e uso de anticoncepcional oral. Com esses achados, infere-se que o efeito hormonal está relacionado a um dos mecanismos patogénéticos.

A grande maioria das lesões são pequenas e geralmente são diagnosticadas acidentalmente. Em estudos de autópsia, geralmente são lesões únicas.

Hemangiomas grandes ou múltiplos podem causar sintomas. Os hemangiomas maiores que 7 cm são chamados de hemangioma cavernoso gigante. O principal sintoma é dor no andar superior do abdome, decorrente de infarto parcial da lesão ou compressão de estruturas adjacentes. Também são sintomas saciedade precoce, náuseas e vômitos. Raramente, eles podem se romper. Geralmente, a única alteração no exame físico é a presença de hepatomegalia. A síndrome de *Kasabach-Merritt* é uma entidade clínica rara com trombocitopenia e coagulopatia intravascular disseminada associada à hemangioma gigante. Esses pacientes apresentam-se com dor no andar superior do abdome e sangramento devido à coagulopatia de consumo, que geralmente é desencadeada por um procedimento cirúrgico ou odontológico.

À US, o hemangioma tipicamente se apresenta como um nódulo hiperecoide, homogêneo, lobulado e bem delimitado, mas também pode apresentar áreas lacunares, hipocoides no seu interior devido à hemorragia, fibrose e calcificação, vide exemplos na FIGURA 6. Geralmente, quando a lesão aumenta em tamanho, o padrão da lesão se torna mais complexo, dificultando o diagnóstico. Os padrões de vascularização por meio de contraste, demonstrados tanto pela TC como pela RM, são: (1) precoce realce da periferia do tumor; (2) progressivo realce em direção ao centro da lesão, centrípeto (fenômeno de enchimento); (3) resultando em uma lesão levemente hiperdensa comparada ao parênquima hepático ao redor, nas fases tardias, após 10 minutos da injeção do meio de contraste. Na RN, o hemangioma se apresenta como lesão com hipossinal em imagem ponderada de T1 e hipersinal em imagem ponderada de T2, ou seja, a mesma leitura magnética do cisto hepático.

Figura 6: Casos com hemangiomas hepáticos à US : lesões focais hiperecogênicas, com margens lobuladas ou não, bem delimitadas:



Os hemangiomas geralmente estão localizados na região subcapsular do lobo hepático direito, com dimensões variáveis, desde que menor que 1 cm e mais de 20 cm. Macroscopicamente, é um tumor bem delimitado, raramente encapsulado e de coloração escura. Microscopicamente, eles são provenientes das células endoteliais dos vasos sanguíneos e consistem em múltiplos grandes canais vasculares, recobertos por uma única camada de células endoteliais e sustentados por septos fibrosos. O suprimento sanguíneo vem da artéria hepática. O tratamento não é indicado para pacientes assintomáticos com hemangioma menores que 5 cm ao diagnóstico e estáveis por pelo menos um seguimento, com intervalo de 6 meses. Pacientes assintomáticos com hemangioma gigante podem ter necessidade de melhor vigilância. Indicações de tratamento incluem: presença de sintomas graves, complicações e incapacidade de excluir malignidade. O tratamento inclui enucleação cirúrgica, ressecção, irradiação hepática e transplante nos casos dos hemangiomas gigantes e sintomáticos.

## HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

A hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor sólido benigno mais comum do fígado e corresponde a cerca de 8% de todos os tumores hepáticos primários. A patogênese da HNF não é bem conhecida. Atualmente, é considerada como uma resposta hiperplásica, não neoplásica a uma má-formação congênita. Histologicamente, HNF é definida como um tumor que consiste em hepatócitos com aspecto benigno presente em fígado normal ou quase normal. HNF incide em aproximadamente 3% da população geral, predominantemente em mulheres em idade fértil, em uma proporção feminino/masculino de 6 a 8:1. O uso de contraceptivos orais (ACO) pode estar associado ao HNF, mas esta associação não está clara. A maioria dos investigadores concorda que o uso de ACO não induz à formação de HNF, mas pode agir acelerando o crescimento de um tumor. A HNF geralmente se apresenta como um nódulo solitário, em torno de 5 cm, próximo à superfície hepática, embora não sejam infrequentes lesões grandes e múltiplas.

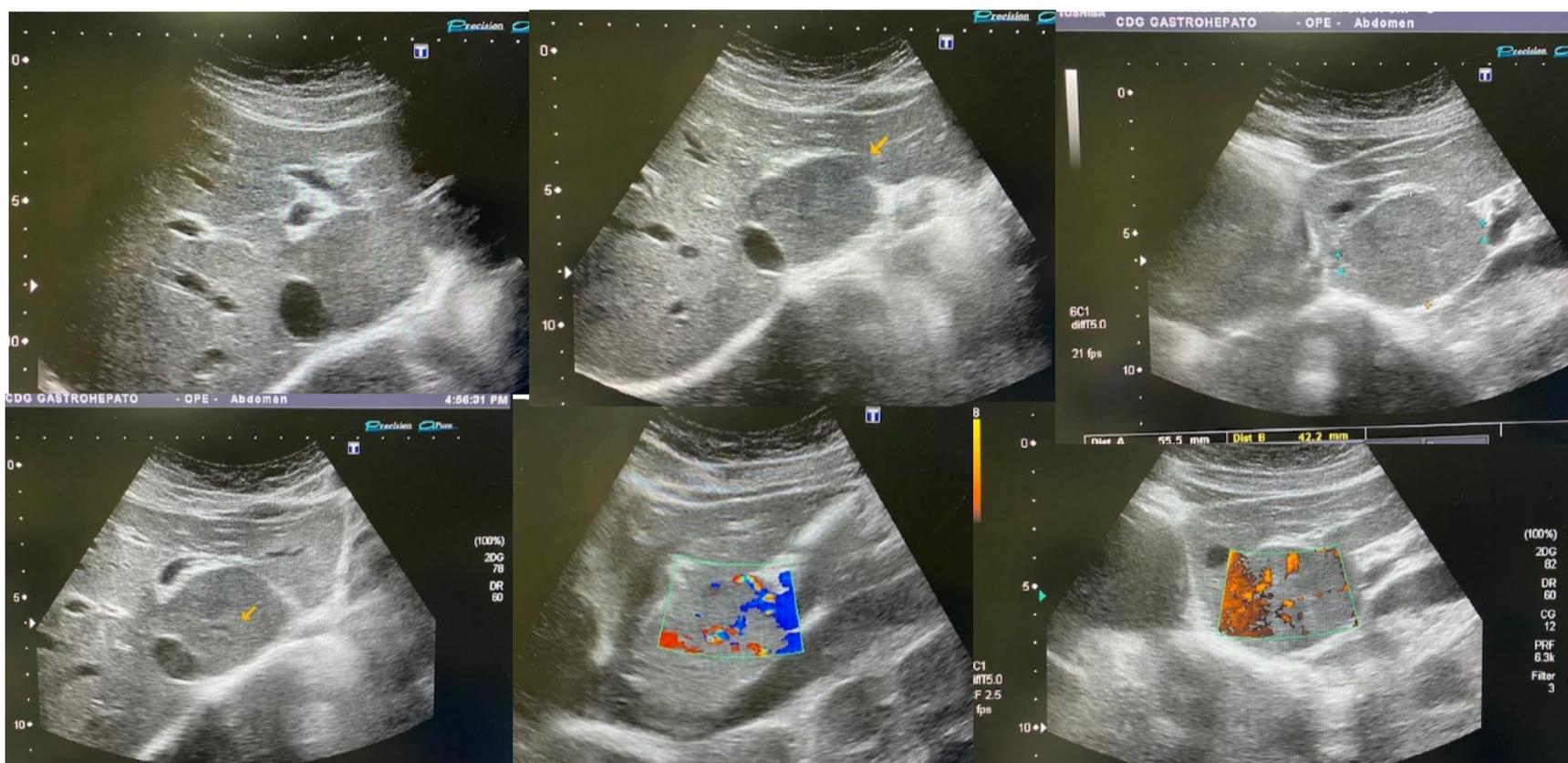
Os sintomas, como dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdome, são encontrados em menos de 1/3 dos pacientes com lesões grandes e a dor geralmente não é aguda. A ruptura espontânea é extremamente rara. A maioria dos pacientes apresenta exame de função hepática normal. A transformação maligna da HNF não foi claramente descrita. Por causa do curso benigno da HNF, a distinção entre HNF e outros tumores hepáticos - como adenoma, CHC e metástases hipervasculares - é importante, sendo valorizado o diagnóstico diferencial para tratamento e seguimentos apropriados.

A presença da cicatriz central é o achado mais característico nos exames de imagem. À US é geralmente o primeiro método de imagem que identifica a lesão hepática focal, inespecífica, e a grande maioria apresenta isoecogênico em relação ao parênquima adjacente, de tal forma que o contraste da lesão com o parênquima é imperceptível. Na FIGURA 7, a lesão se destacou pelo abaulamento e aumento do lobo caudado e pela provável cicatriz central. O *Doppler* colorido, ou *AngioPower*, potencializam o diagnóstico ao demonstrar o padrão de distribuição das artérias no interior da lesão e descrever o padrão clássico em “roda raiada” com fluxo centrifugo. A US com uso de meio de contraste com microbolhas é o método mais sensível e específico para demonstrar este comportamento vascular da HNF.

Na TC e RM, a HNF apresenta padrões típicos, e os trabalhos recentes destacam melhor acurácia diagnóstica pela RM. Na TC multifásica, a HNF é geralmente homogênea e isoatenuante com o fígado normal antes da injeção do contraste. Na fase arterial tardia, a HNF apresenta um realce homogêneo típico e uma cicatriz central hipodensa. A presença de septos irradiando da cicatriz central é pouco frequente, mas bem típica. Na fase portal, a HNF aparece isoatenuante em relação ao parênquima e pode ser difícil de detectar. Na RM, ela é levemente hipointensa em T1 e

hiperintensa em T2. Ao contrário do adenoma hepático, a HNF raramente apresenta maior intensidade de sinal que o fígado nas imagens em T1. A cicatriz central geralmente é hiperintensa em T2. Nas fases com contraste, as características são semelhantes à da TC.

Figura 7 : HNF à US com lesão focal isoecóide em projeção de lobo caudado, que se apresenta aumentado em cortes transversais e longitudinal, SI (5 x 4 cm). Provável cicatriz central apontada pela seta e fluxo em padrão de “roda raiada” ao Doppler colorido e AngioPower Doppler.



Gentileza Dr. Luis Cláudio Alfaia Mendes

À macroscopia, a HNF é geralmente um tumor bem delimitado, globular, lobulado, mas não encapsulado. As características histológicas incluem uma cicatriz central densa e estrelada e presença de septos que se irradiam da cicatriz central. Os septos dividem o tumor em vários nódulos. Microscopicamente, esta cicatriz é composta de ductos biliares, proliferação de colangiócitos com infiltrado inflamatório ao redor e vasos malformados, incluindo artérias e capilares, mas não vasos portais. Todos esses ductos biliares proliferados são de origem hepatocelular e não da árvore biliar. O parênquima hepático entre o septo apresenta arranjo normal, composto por hepatócitos, sinusoides e células de *Kupffer*.

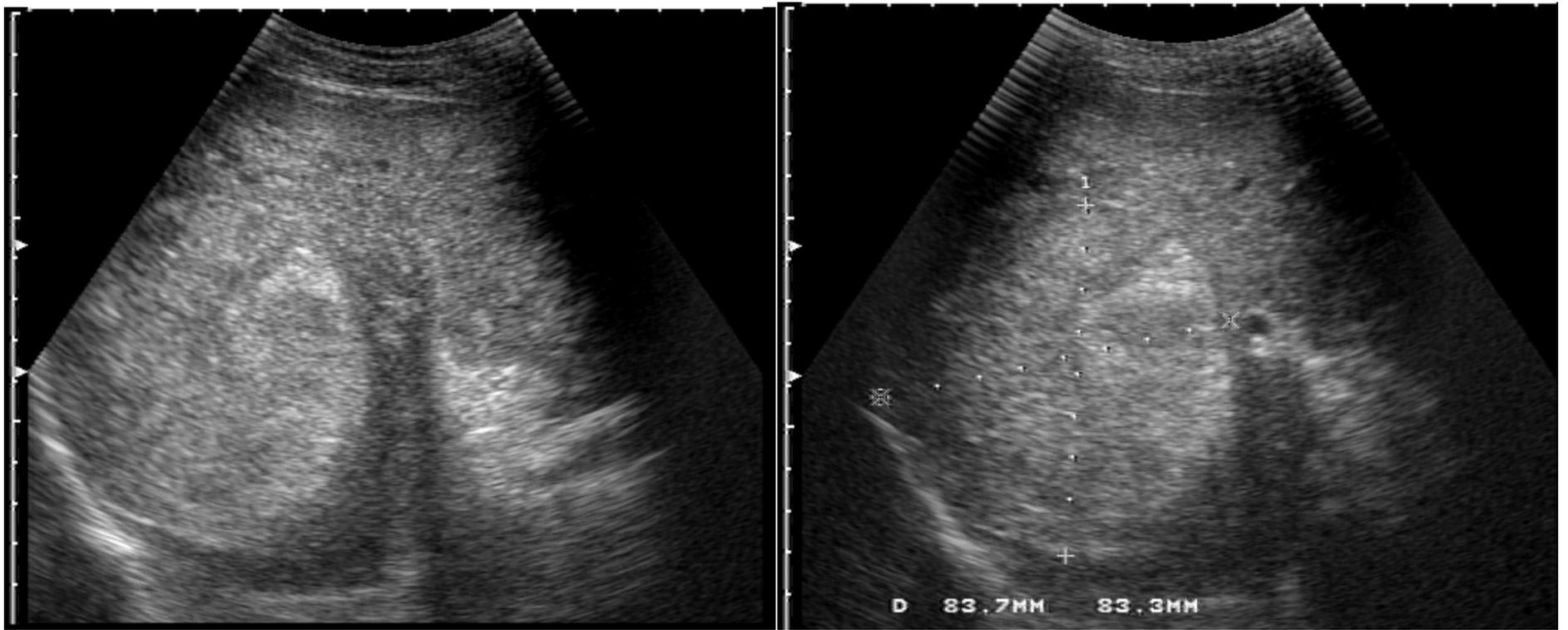
Em pacientes assintomáticos com HNF, o tratamento geralmente inclui seguimento para observar o desenvolvimento de sintomas e seguimento com US para demonstrar o crescimento do tumor. A maioria, cirúrgicos, deve-se à natureza incerta do tumor, à presença de sintomas e à suspeita de metástases em pacientes previamente operados por doenças malignas. Quando a ressecção cirúrgica não é possível, HNF pode ser tratada com embolização transarterial.

## ADENOMA HEPÁTICO

O adenoma hepático é um tumor hepático raro que é patologicamente caracterizado pela proliferação benigna de hepatócitos. Assim como na HNF, o adenoma também ocorre predominantemente no sexo feminino, em uma proporção de 4:1. A patogênese do adenoma parece estar mais claramente associada ao uso de anticoncepcionais orais (ACO). O adenoma era extremamente raro antes da introdução dos ACO em 1960s. Após 1960s, a incidência do adenoma aumentou consideravelmente, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com história de uso prolongado e altas doses de estrógeno. A retirada dos ACO está relacionada à regressão do tumor, embora possa levar vários meses. Além dos ACO, o uso de medicações esteroides contendo anabolizantes também pode aumentar a incidência, número e tamanho dos adenomas. Publicações recentes têm contribuído com avanços na compreensão deste grupo de neoplasia hepatocelular, considerando mutações em específicos oncogêneses e genes supressores tumoral, o que proporcionou uma classificação molecular com 4 maiores subtipos: HNF-1A (30 a 40%), tipo Inflamatório (40 a 50%), Inflamação com mutação Beta-catenina (5-10%), Mutação isolada de Beta-catenina (5-10%) e não classificáveis (10%). Estes subgrupos de tumores têm marcadores imunohistobioquímicos bem definidos e critérios radiológicos melhor embasados, tais como o HNF, com perda de sinal na sequência ponderada T1 pela RN, e o tipo inflamatório, com hipersinal em sequência ponderada T2 e persistente realce na fase portal pela RN. Além disso, fatores clínicos de risco de malignidade são melhor reconhecidos, tais como sexo masculino, tumores maiores do que 5 cm, uso de anabolizantes, doenças vasculares e doenças que alteram o metabolismo do glicogênio, a glicogenose.

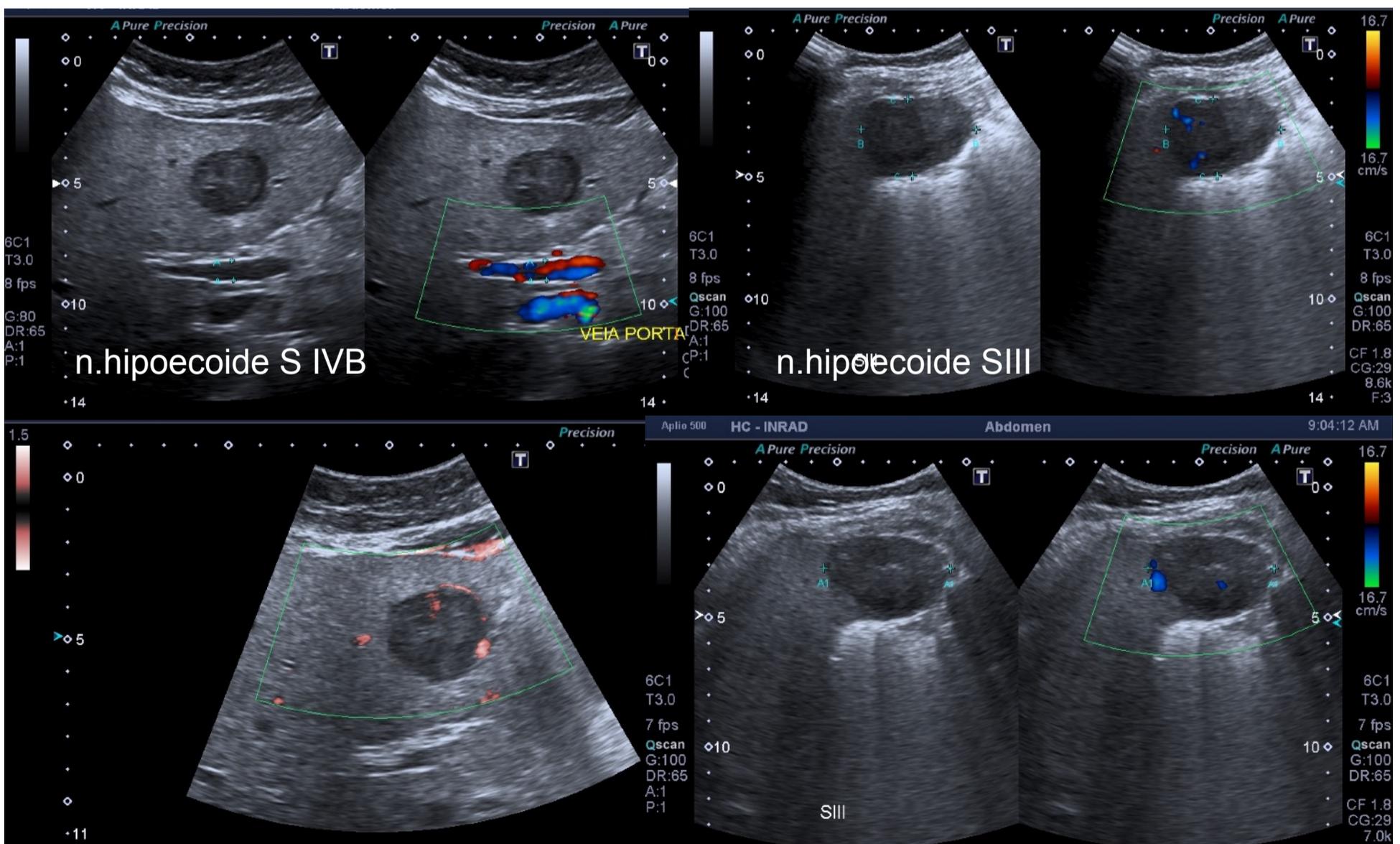
A maioria dos pacientes não apresenta sintomas, os achados são incidentais e as lesões são pequenas. Por outro lado, os adenomas grandes podem causar a sensação de desconforto no quadrante superior direito, apresentando importância clínica pela sua tendência de ruptura espontânea e hemorragia. Portanto, a dor abdominal aguda e hemorragia intraperitoneal catastrófica não são apresentações incomuns do adenoma. À US, os adenomas têm aspecto variável e inespecífico, dependendo das características do tumor, embora haja uma tendência a se apresentarem hiperecoides, não homogêneos, FIGURA 8. Padrões isoecoide ou hipoecoide (FIGURA 9) não são raros e o diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular é sempre imperativo, principalmente quando se tem comportamento vascular de *wash in* e *wash out* pelos métodos com contraste. Os adenomas mistos com metamorfose gordurosa, hemorragia e necrose podem apresentar padrão heterogêneo e até calcificado. Na TC e RM, o adenoma apresenta achados mais específicos que US, mas não diagnóstico. Ao contrário da HNF, o adenoma é mais heterogêneo devido à hemorragia intratumoral, necrose e componente de gordura. O adenoma apresenta realce precoce por causa do rico suprimento arterial e predomínio de hipersinal em fase ponderada T1, conforme mencionado, no subgrupo inflamatório. O realce periférico com progressão centrípeta reflete a presença de grandes vasos nutridores, subcapsulares.

Figura 8: US com lesão focal SVII (40X38mm) ecogênica e lobulada, levemente heterogênea, em lobo direito, confirmada a biópsia com agulha Tru-cut, histologia de adenoma.



Gentileza Dr. Luis Cláudio Alfaia Mendes

Figura 9: Caso de adenomas, hipoecóides a US, em projeção de S III (4,9 cm) e S IVB (3,4 cm), com vascularização arterial periférica ao Doppler colorido e Angio Power Doppler, em paciente feminina, com Doença de Deposito de Glicogenio tipo 1.



Macroscopicamente, o adenoma é geralmente solitário (70% a 80%), bem delimitado, arredondado, não encapsulado, mas geralmente com pseudocápsula, por comprimir tecido hepático adjacente. Eles apresentam coloração amarelada com diâmetro variando entre 5 a 15 cm, em raras ocasiões medem até 30 cm. Pode-se observar gordura intratumoral, necrose, hemorragia e grandes vasos subcapsulares. Microscopicamente, de acordo com Avancini Alves, o adenoma é proliferação de hepatócitos sem arquitetura lobular normal e trabéculas com 2-3 hepatócitos com sinusoides delineados por endotélio. A reticulina preservada e os hepatócitos tumorais são geralmente maiores, com citoplasma pálido e eosinofílico e núcleo uniforme; artérias grandes, tortuosas e dilatadas; veias de paredes finas e ausência de ductos biliares. Esses sinusoides são permeados por artérias nutridoras, que contribuem com a hipervascularização do adenoma. A presença de hipervascularização, tecido conectivo frouxo, ausência de cápsula verdadeira, e localização subcapsular explica a propensão à ruptura e sangramento. O adenoma não contém ductos biliares, um achado histológico importante que o distingue da HNF. As células de *Kupffer* podem estar presentes, mas geralmente em pequena quantidade.

Por causa do risco de ruptura espontânea ou transformação maligna, principalmente o do grupo Beta catenina, o adenoma deve ser diagnosticado e deve ser feita a biópsia hepática imperativa; caso confirme, a indicação de tratamento é a ressecção cirúrgica. Especialmente em adenomas pequenos (< 5 cm), a descontinuação do estrógeno e seguimento com US podem ser alternativas clínicas consideradas. Outros tratamentos incluem enucleação cirúrgica, transplante e embolização arterial hepática, que também é uma opção de tratamento efetiva nos casos de hemorragia aguda. O transplante hepático é indicado para pacientes com adenomas difusos ou multifocais.

## **CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)**

Os tumores malignos primários do fígado correspondem a 6ª causa de câncer e a 3ª causa de morte por câncer no mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde a 85% a 90% das neoplasias primárias do fígado. A incidência global estimada é de 500 mil a 1 milhão/ano casos novos de CHC, levando a mais de 800 mil mortes por ano em todo o mundo. A grande maioria dos casos de CHC está associada à cirrose e, hoje, o CHC corresponde a uma importante causa de óbito em pacientes com esta doença. Estima-se que as infecções pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) estejam implicadas em mais de 80% dos casos de CHC em todo o mundo.

O Brasil é considerado um país com incidência moderada de CHC e a relevância do CHC e de suas etiologias subjacentes aumentou significativamente de 1990 a 2015 nos níveis global, nacional e regional. Um estudo realizado em nosso serviço (HC-FMUSP) mostrou uma incidência anual

de 2,9% de CHC em pacientes cirróticos, entretanto, tem-se observado nos últimos anos um aumento progressivo desses índices.

Em todo o mundo, o risco de CHC é 2 a 4 vezes maior nos homens que nas mulheres, com 71% dos casos acontecendo em homens. A maior predisposição no sexo masculino parece estar relacionada à maior exposição a outros fatores de risco para o CHC, como VHC, VHB, álcool, tabagismo.

A incidência do CHC aumenta com a idade, sendo 65 anos o pico de prevalência. Nas duas últimas décadas, nos Estados Unidos e em alguns países da Europa, tem-se observado uma tendência ao acometimento de pacientes em faixas etárias mais jovens. A cirrose, como já mencionada, é o principal fator de risco para desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, independentemente da etiologia. A cirrose está presente em 70% a 90% dos casos de CHC. As hepatites C e B correspondem às principais etiologias associadas à cirrose. No Brasil, em estudo multicêntrico nacional que incluiu 1.405 pacientes com diagnóstico de CHC de 29 centros de todo o país, 98% dos pacientes com CHC apresentavam cirrose hepática.

Em geral, quando o paciente com CHC apresenta sintomas relacionados ao tumor, isso acontece em fases mais avançadas da neoplasia, em que na maioria das vezes não é possível oferecer um tratamento curativo para o paciente. O grande objetivo é o diagnóstico do CHC em estágios mais precoces por meio da detecção de nódulo à US em pacientes cirróticos assintomáticos ou oligossintomáticos, em programa de rastreamento para o CHC.

Diante do aumento da incidência e da mortalidade do CHC, tornou-se imperativa a necessidade da realização de programas de vigilância nos pacientes cirróticos, onde 90% dos tumores primários do fígado incidem. A realização de rastreamento para o CHC tem sido progressivamente adotada e recomendada, visto que existe uma população de risco bem definida - pacientes com cirrose - e, quando diagnosticado em sua fase precoce, existem tratamentos curativos disponíveis, como terapias ablativas, ressecção hepática (RH) e transplante hepático (TH). Além disso, o CHC pode ser detectado por meio de um único exame que é eficaz, não invasivo e de baixo custo: a US de abdome.

O programa de rastreamento dos pacientes com cirrose hepática está bem estabelecido no HCFMUSP. Nos últimos anos, entretanto, foi observado um aumento progressivo desses índices. Cerca de 80% dos pacientes foram detectados com tumor em estágio precoce, dentro dos critérios de Milão, e puderam receber tratamento potencialmente curativo.

Foi demonstrando que, em um cenário onde a incidência de CHC é maior ou igual a 1,5%/ano, a vigilância é custo-efetiva, assim o rastreamento do CHC em pacientes com cirrose está indicado, independentemente da etiologia. Os pacientes com VHC não cirróticos mas com fibrose

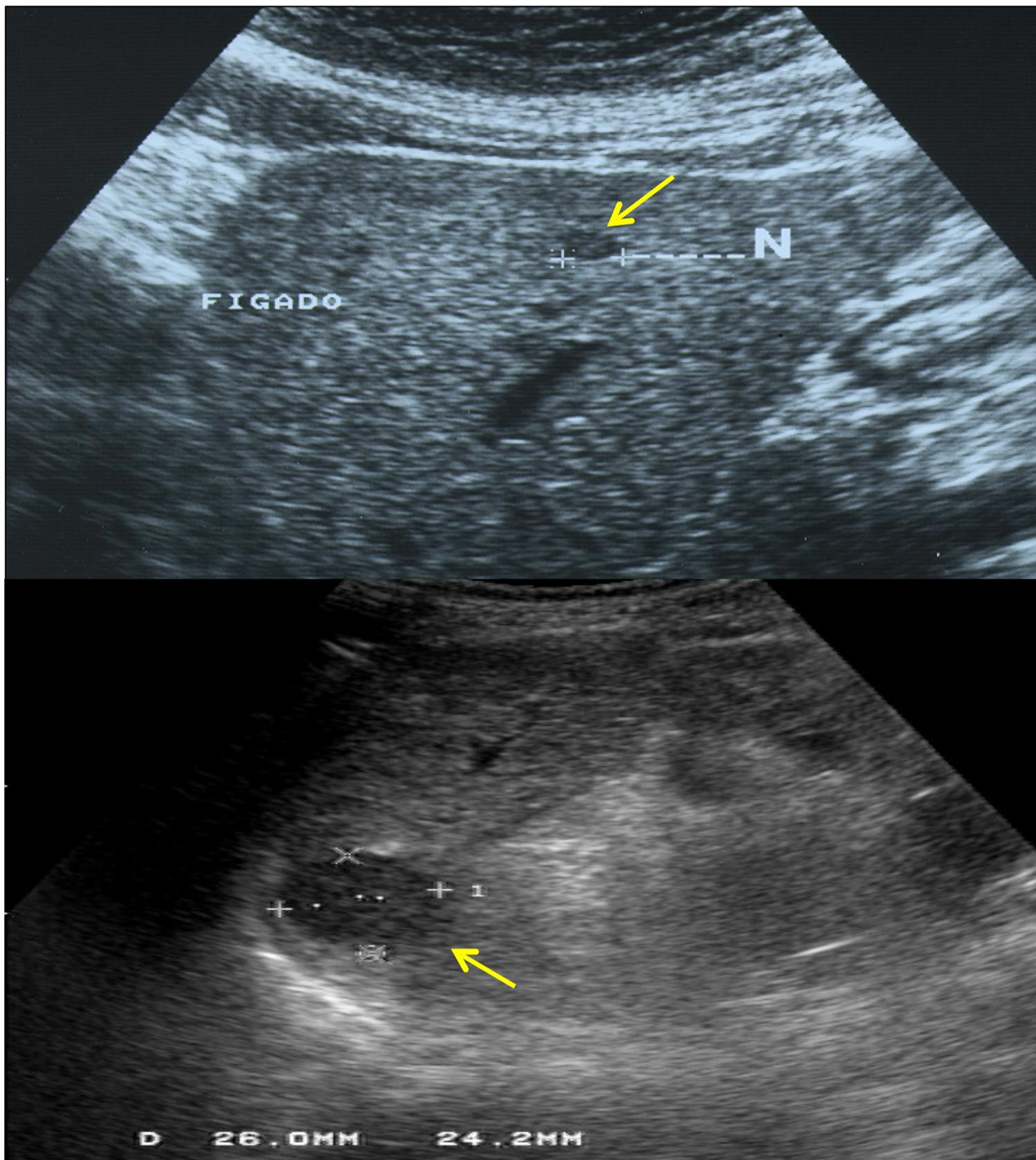
avançada (F3) apresentam um risco significativo de subestadiamento e também são considerados pacientes com risco aumentado de CHC, devendo ser incluídos no programa de vigilância.

O rastreamento do CHC pode ser realizado através de exames sorológicos e exames de imagem. A US de abdome é o método mais utilizado e amplamente aceito para o rastreamento, visto que é um exame não invasivo, com um custo acessível e disponível na maioria dos lugares. Ele apresenta uma sensibilidade que varia de 60-80%, com uma especificidade superior a 90%, o que garante uma boa acurácia diagnóstica. O tempo de intervalo recomendado para a realização do rastreamento do CHC é de 6 meses e se baseia no tempo de duplicação tumoral de 180 dias (variando de 1 a 20 meses).

Embora a busca por outros biomarcadores séricos de diagnóstico, prognóstico ou preditivos para o CHC tenha sido extensa, a alfafetoproteína (AFP) continua sendo o teste sorológico mais utilizado e disponível. Na maioria dos estudos, recomenda-se que a AFP não seja utilizada isoladamente como ferramenta de rastreamento/diagnóstico. Para detecção precoce e/ou diagnóstico de CHC, foram avaliados antígenos oncofetais, proteoglicanos, enzimas e isoenzimas, tais como a fração fucosilada de AFP (AFP-L3), des-gama-carboxi protrombina (DCP - também conhecida como protrombina induzida pela ausência de vitamina K ou antagonismo II), versican e glypican 3. A alfafetoproteína pode também aumentar com atividade necroinflamatória relacionada às hepatites virais (hepatites B e C) e também a outros tumores malignos (embrionários). Valores progressivamente crescentes de AFP podem auxiliar na suspeita de CHC em alguns casos.

De maneira geral, qualquer lesão nodular sólida do fígado de um paciente cirrótico detectada à US deve ser considerada uma lesão potencial de CHC. O aspecto sonográfico do CHC é pouco específico, mas com alta sensibilidade. A maioria dos CHC pequenos medem 2 cm, cerca de 60% apresentam-se como lesão nodular, hipoecoide em relação ao parênquima adjacente, com ou sem reforço acústico posterior, com ou sem limites definidos, com ou sem discreto halo, FIGURA 10. Outros padrões de imagem sonográfica são hiperecoides (FIGURA 11), isoecoides (FIGURA 12) ou mistos. Além destes, temos outros critérios radiológicos para US e outros métodos com e sem meio de contraste, tais como a presença de anel ou halo, que corresponderia à cápsula do tumor, padrão mosaico, que reflete diferentes graus de diferenciação celular, associação com invasão tumoral portal, biliar ou da veia hepática, componente extra nodular, presença de 3 ou múltiplas lesões de diferentes padrões e tamanhos. Devemos chamar a atenção para o típico padrão nódulo intra-nódulo frequentemente detectado nas várias modalidades de diagnóstico por imagem. Este padrão de apresentação foi descrito por Kojiro e cols. como tumor bem distinto, bem diferenciado, com componente gorduroso contendo um foco menos diferenciado, sem gordura. Esta forma de apresentação se traduz à US como nódulo hipoecoide dentro de um tumor hiperecoide e, gradualmente e progressivamente, a área hiperecoide é completamente substituída pela área hipoecoide, FIGURA 13.

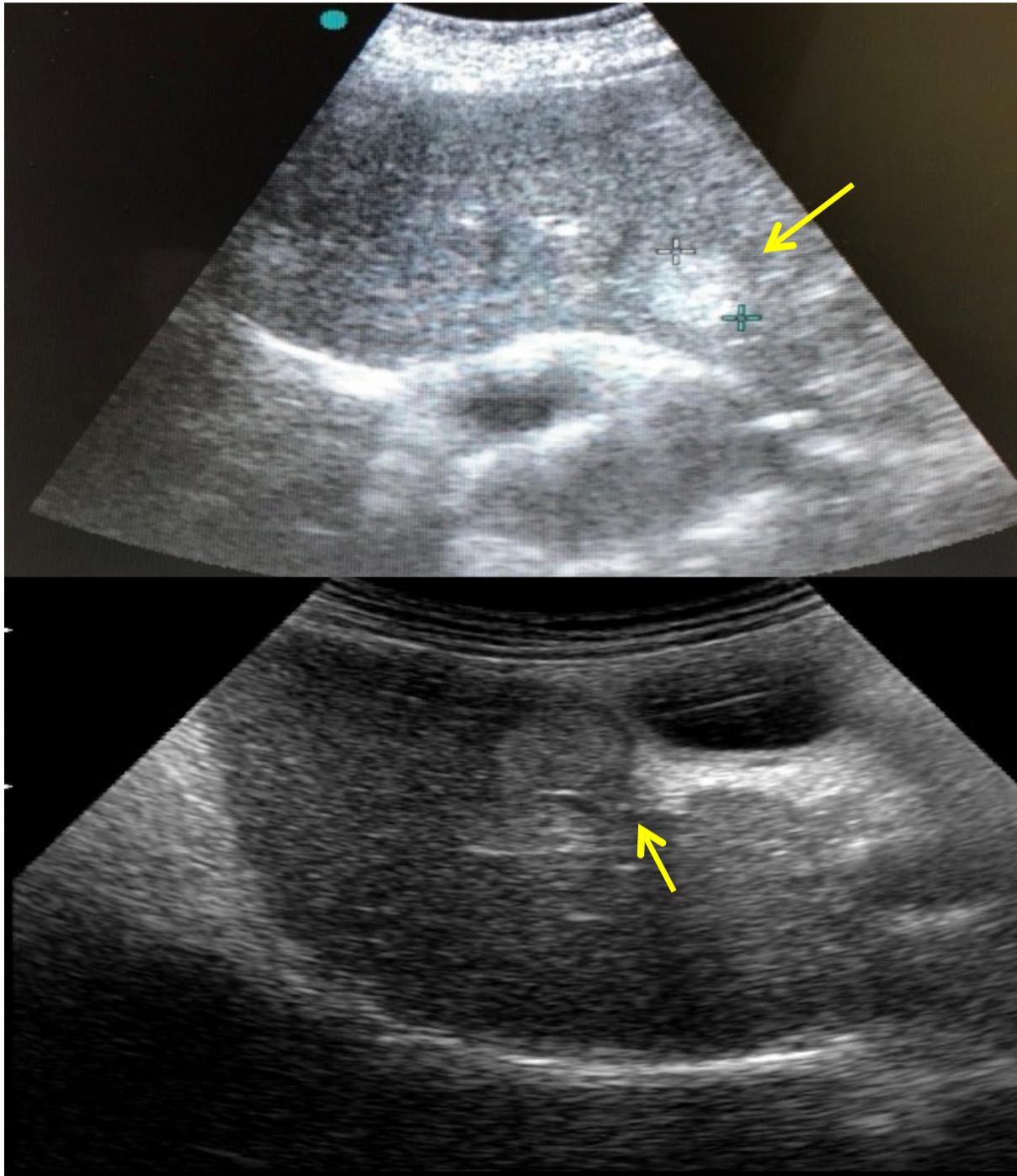
Figura 10 - CHC pequeno, padrão HIPOECÓIDE à US.



A) US:Fígado com sinais de hepatopatia crônica. Observe a superfície irregular ( linha ecogênica posterior da capsula de Glisson serrilhada) e textura granulada levemente. Presença de pequena imagem nodular hipoecóide em S3 (<1,0 cm).

B) US: Fígado com aspecto de hepatopatia crônica. Apresenta superfície irregular, bordas rombas e textura grosseira. Presença de imagem nodular hipoecóide em S4A (2,6 cm), junto ao diafragma.

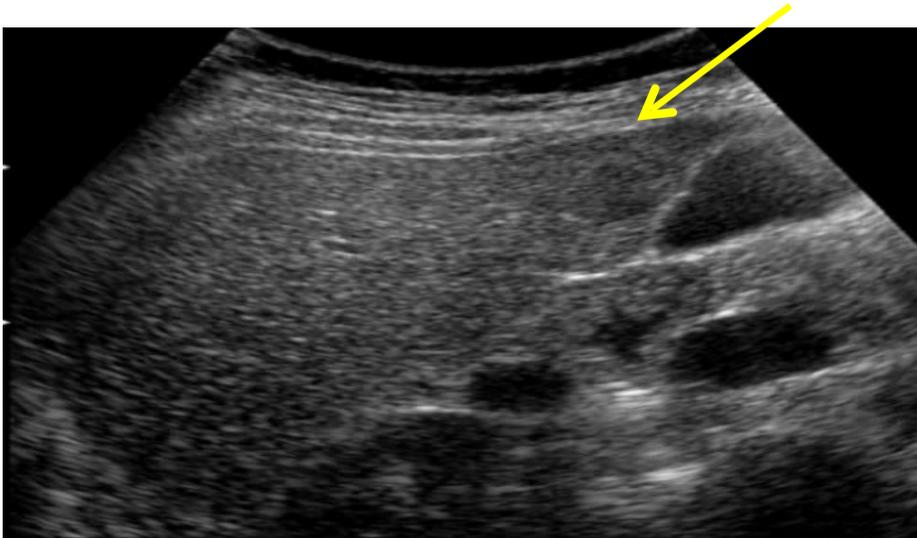
Figura 11 - CHC pequeno, padrão HIPERECÓIDE à US



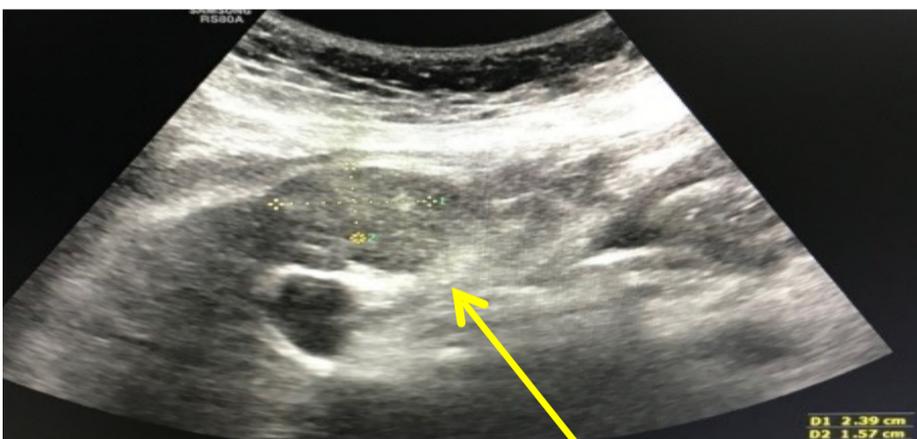
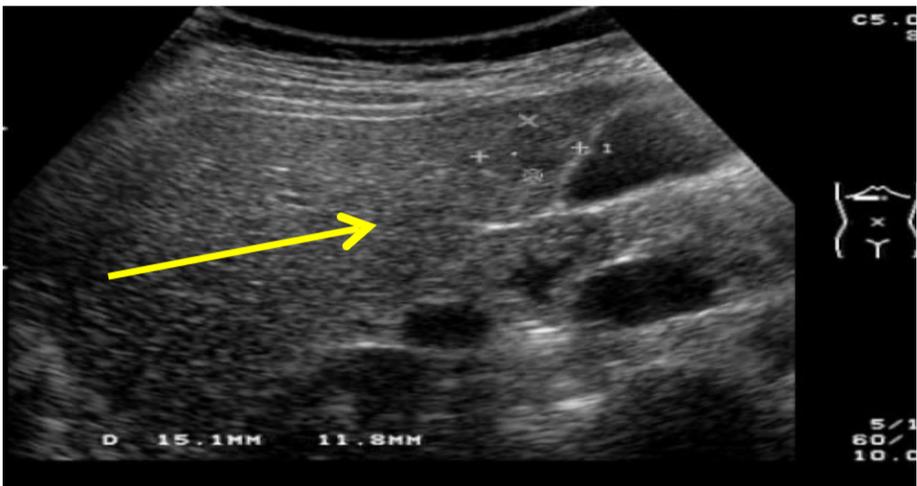
A) US:Fígado com sinais de hepatopatia crônica. Presença de pequena imagem nodular em LHD, projeção de S8 (cerca de 2 cm) hiperecóide, sugestivo de CHC.

B) US: Fígado com aspecto de hepatopatia crônica. Apresenta superfície irregular, bordas rombas e textura granulada. Presença de imagem nodular em LHD, em S5 (cerca de 2 cm) levemente hiperecóide, adjacente a vesícula biliar, sugestivo de CHC.

FIGURA 12 - CHC pequeno, padrão ISOECÓIDE à US



A) e B): US: Fígado com sinais de hepatopatia crônica. Observe a superfície regular e textura granulada levemente. Presença de pequena imagem nodular isoecoide em S5 (1,5 cm).



C) e D): US: Fígado com sinais de hepatopatia crônica. Presença de superfície irregular e textura granulada. Nota se imagem nodular isoecoide, que abaula a cápsula, em projeção de S4B (2cm), com fluxo arterial no interior ao Doppler colorido

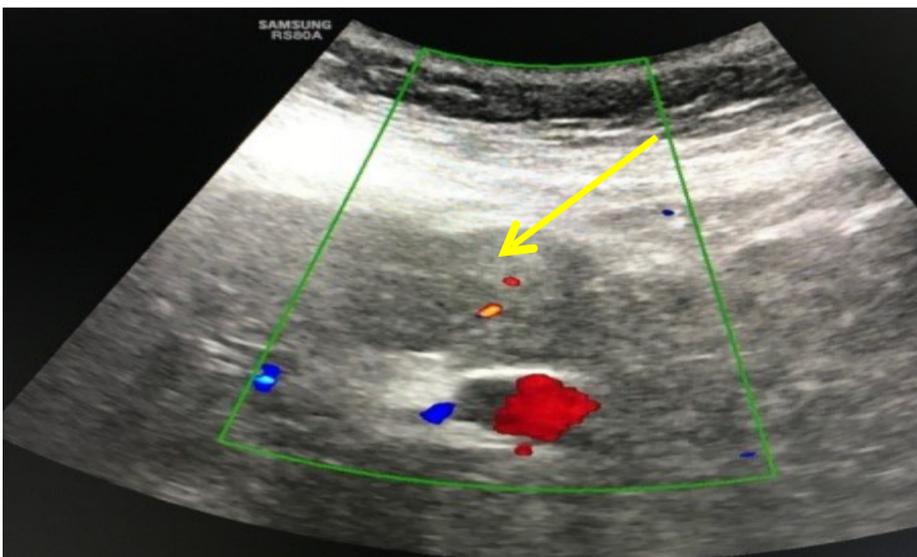
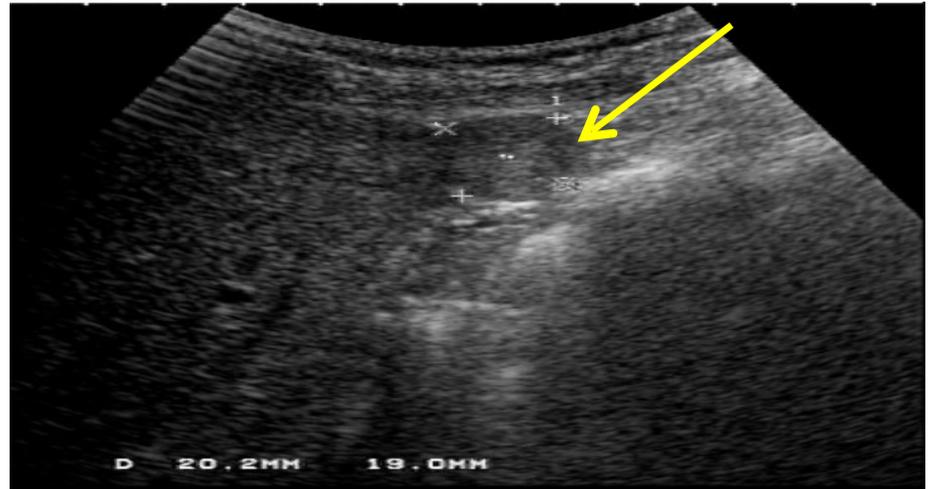
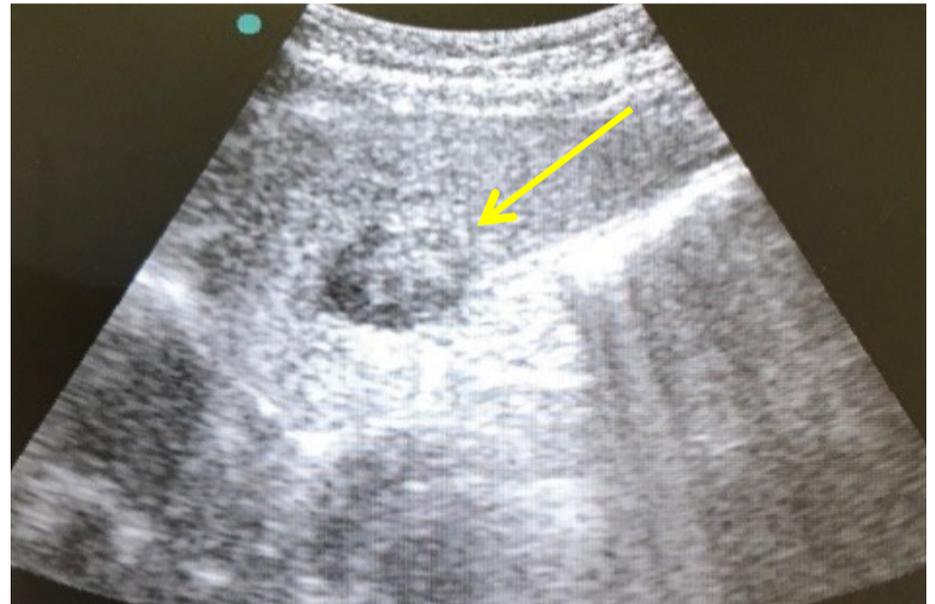


FIGURA 13 – CHC pequeno: nódulo intra nódulo à Us ( Hipoecóide com foco Hiperecóide)

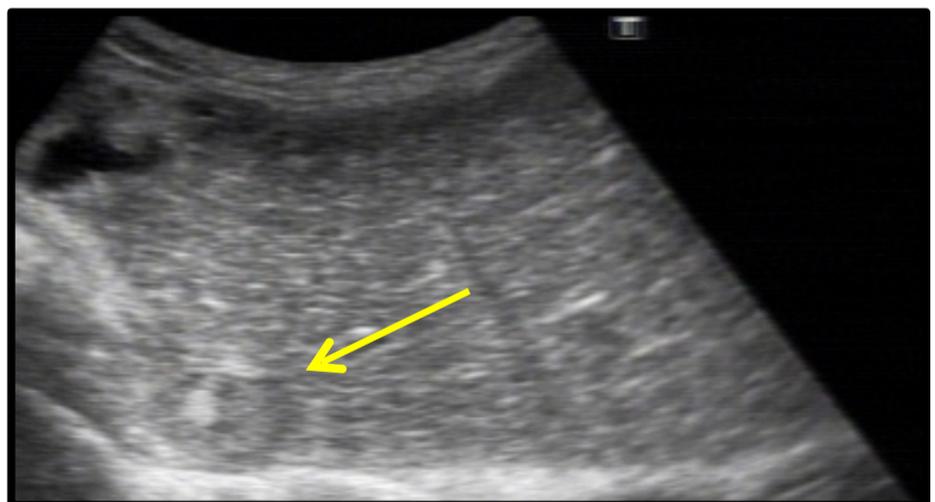
A) US: Fígado com sinais de hepatopatia crônica. Presença de superfície irregular ( serrilhado) e textura granulada. Nota se imagem nodular hipoecóide com pequeno foco hiperecóide em seu interior em S6(2 cm), sugestivo de CHC.



B) US: Fígado com aspecto de hepatopatia crônica, presença de bordas semi rombas, textura granulada. Apresenta de imagem nodular hipoecóide com foco hiperecóide em seu interior, em S2/3(2cm), sugestivo de CHC.



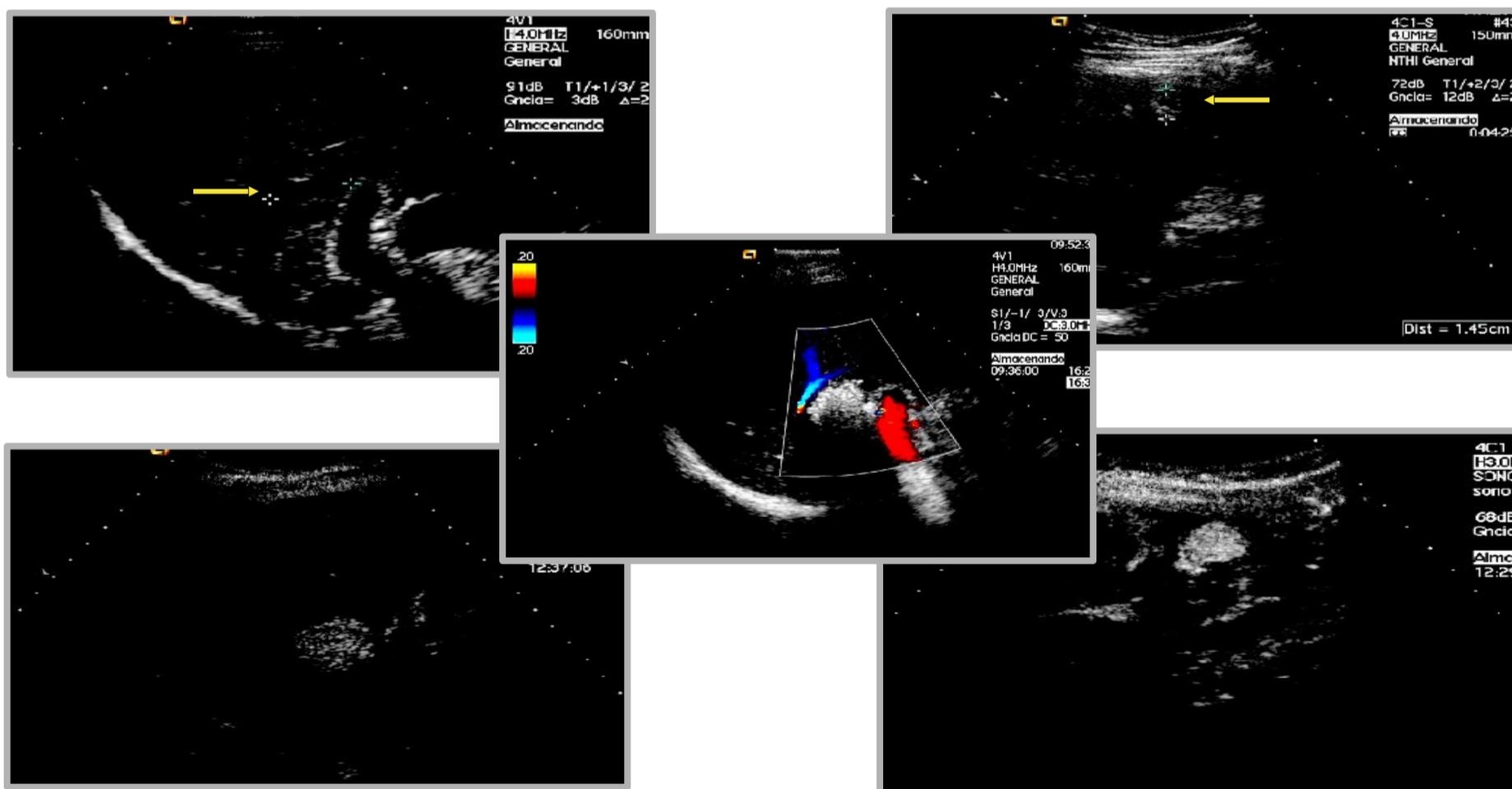
C) Fígado com aspecto de hepatopatia crônica, presença de textura grosseira e superfície irregular. Nota se imagem nodular hipoecóide com foco hiperecóide em seu interior, em projeção de S2/4 (2 cm) junto ao domus hepático, sugestivo de CHC.



O desenvolvimento e aprimoramento de novas gerações de contrastes melhoraram a prática clínica da US. O contraste de microbolhas (medem até 7 micras e podem atravessar os leitos capilares) foi desenvolvido com moléculas de açúcar e cobertura de lipídio, aumentando a estabilidade das bolhas. Atualmente, o realce do contraste fornece alta qualidade em tempo real e

caracterização da vascularização dos nódulos em pacientes cirróticos. Em lesões que medem entre 10 a 15 mm, o diagnóstico diferencial entre CHC pequeno, nódulo regenerativo ou mesmo nódulo displásico é muito difícil pelos métodos convencionais, inclusive biópsia hepática. Um trabalho do grupo do Hospital Clinic de Barcelona validou a diretriz do CHC para nódulos < 20 mm em pacientes cirróticos utilizando US, US com contraste (CEUS) com SonoVue™, RM e biópsia por agulha fina, sendo demonstrado que o CHC pode ser seguramente diagnosticado por meio do US e CEUS e/ou US e RM. Utilizando somente US, encontraram-se casos falso-positivos em poucos casos que se beneficiaram quando associados à RM e/ou CEUS. A ausência do aumento da vascularização arterial não afastou CHC e se indicou biópsia, porém, 32% foram falso-negativos. Nas recomendações mais recentes da Associação Europeia para estudo do Fígado (EASL), US com contraste foi retirado do fluxograma para diagnóstico dos casos de CHC por causa da possibilidade de falso-positivos e da limitação para o diagnóstico diferencial com colangiocarcinoma. Entretanto, CEUS ainda representa uma ferramenta importante para diagnóstico do CHC em pacientes com contraindicação a outros métodos de imagem, como TC e RM, e nos casos de dúvida diagnóstica, FIGURA 14. Deve-se lembrar de que, para casos em que haja contraindicações à biópsia, o uso de CEUS é sempre uma boa alternativa. Outra vantagem da CEUS é a possibilidade de ela ser utilizada em pacientes com disfunção renal. As principais contraindicações são pacientes com *shunt* cardíaco prévio ao tratamento de litotripsia extracorpórea e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Figura 14 – US com contraste(CEUS) por microbolhas



O diagnóstico de CHC baseia-se na demonstração da hipervascularização do nódulo na fase arterial e clareamento nas fases portal e de equilíbrio. Estes achados estão relacionados a uma alteração no suprimento sanguíneo que se torna predominantemente arterial durante os passos da hepatocarcinogênese; há um aumento progressivo de artérias não pareadas anormais, redução do fluxo arterial habitual e redução do suprimento venoso portal. Em nódulos maiores que 1 cm, esse achado radiológico em paciente cirrótico é suficiente para definir o diagnóstico do CHC. Para pacientes não cirróticos, recomenda-se a realização da biópsia hepática tanto da lesão hepática focal quanto do parênquima não tumoral. Quanto à ressonância nuclear magnética (RM), o estudo do comportamento vascular do CHC é a base do diagnóstico, por isso os resultados entre esses dois métodos são semelhantes. Entretanto, a RM tem vantagens adicionais: não tem radiação e o gadolínio não tem os mesmos riscos que o iodo, por exemplo, de choque anafilático. Porém, o uso de contraste como o gadolínio em pacientes que apresentam doença renal em estágio moderado/grave (*clearance* de creatinina < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), especialmente naqueles que necessitam de diálise, pode desenvolver fibrose nefrogênica sistêmica.

O protocolo usual da RM requer várias sequências. As imagens em T2 são importantes para a caracterização de lesão cística ou hemangioma. A subtração da gordura também auxilia no diagnóstico do CHC. Entretanto, a característica conclusiva de CHC à RM é a presença de nódulo com hipervascularização após a injeção do contraste (fase arterial) e clareamento (*wash out*) nas fases portal ou equilíbrio.

Na RM com meio de contraste hepatoespecífico, são considerados achados típicos o hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste na fase portal. Na fase hepatobiliar, o CHC habitualmente não retém o meio de contraste hepatoespecífico, porém os tumores bem diferenciados podem manter a concentração semelhante ou maior do que a do fígado.

A presença do padrão típico na TC e/ou RM de hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste nas fases portal ou tardia apresenta sensibilidade entre 66% e 82% e especificidade superior a 90% para o diagnóstico de CHC em pacientes com cirrose e nódulo maior que 1 cm de diâmetro. A maioria dos estudos demonstra uma tendência a maior sensibilidade com o uso da RM em comparação à TC. Os resultados, entretanto, variam de acordo com o tamanho da lesão, com melhor performance da RM sendo observada em nódulos menores (sensibilidade de 48% e 62%, respectivamente para TC e RM em tumores menores que 2 cm, versus 92% e 95% para TC e RM, respectivamente, em tumores iguais ou maiores que 2 cm). Em relação à RM com meio de contraste hepatoespecífico, são necessários mais estudos para uma conclusão definitiva.

Como já mencionamos, o CHC apresenta uma grande heterogeneidade na sua forma de apresentação nos exames de imagem, considerando dimensões e comportamento molecular. Além disso, há a possibilidade de existência de outras lesões benignas ou malignas em pacientes com cirrose. Nesse contexto, o LI-RADS® (*Liver Imaging Reporting And Data System*) surgiu com o

objetivo de padronizar a técnica de obtenção das imagens e a terminologia utilizada para descrever as lesões focais hepáticas em pacientes com risco para desenvolver CHC, assim como para auxiliar na interpretação dos resultados e na padronização dos relatórios. As seguintes categorias de diagnóstico são utilizadas no LI-RADS® TC/RM<sup>4</sup>: LR-NC: não categorizável, devido à omissão de fases relevantes do estudo ou degradação das imagens, impossibilitando a interpretação fidedigna dos achados; LR-1: lesão focal definitivamente benigna; LR-2: lesão focal provavelmente benigna; LR-3: lesão intermediária de malignidade; LR-4: lesão provavelmente CHC; LR-5: lesão definitivamente CHC; LR-M: lesão provavelmente ou definitivamente maligna, porém não necessariamente CHC, e LR-TIV: presença de invasão vascular tumoral.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante de um nódulo hepático sólido em um paciente sem hepatopatia crônica, devemos suspeitar de uma lesão benigna. É imperativo excluir carcinoma hepatocelular no paciente com hepatopatia crônica e presença de lesão hepática focal. Deve-se suspeitar de metástase hepática nos pacientes sem hepatopatia crônica e com suspeita de neoplasia extra-hepática. Se o nódulo é líquido e a ultrassonografia não for sugestiva de cisto simples, devemos suspeitar, em algumas regiões, de cisto hidático e solicitarmos a sorologia e, eventualmente, a tomografia computadorizada. A TC helicoidal multislice com injeção de contraste (pré-contraste, fases arterial, portal e de equilíbrio) é o método de imagem para o diagnóstico diferencial dos nódulos sólidos, exceto quando se suspeita de um hemangioma (não diagnosticado pela US), presença de esteatose hepática ou alergia ao contraste iodado, quando o método a ser solicitado é a ressonância magnética. Quando não se alcança um diagnóstico de certeza com os métodos de imagem, a punção-aspirativa com agulha fina ou com agulhas de biópsia do modelo Tru-cut, ou Menghini são as melhores condutas para se chegar ao diagnóstico definitivo.

Adicionalmente, sugerimos a seguir o link para acesso de casos de domínio público das imagens por ultrassonografia de lesões focais hepáticas gerais nas seções “Abdomen and retroperitoneum” e “Liver”

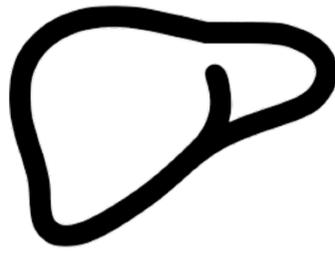
<https://www.ultrasoundcases.info/cases/abdomen-and-retroperitoneum/liver/metastases/>

## **LEITURA SUGERIDA:**

[1] F. Pons, and J. M. Llovet, “Approaching focal liver lesions,” *Rev Esp Enferm Dig*, vol. 96, no. 8, pp. 567-73; 573-7, Aug, 2004.

- [2] H. B. El-Serag, and F. Kanwal, "Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go?," *Hepatology*, May, 2014.
- [3] F. J. Carrilho, L. Kikuchi, F. Branco *et al.*, "Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil," *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 65, no. 12, pp. 1285-90, 2010.
- [4] D. C. Paranagua-Vezozzo, S. K. Ono, M. V. Alvarado-Mora *et al.*, "Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort," *Annals of Hepatology*, vol. 13, no. 4, pp. 386-393, JUL-AUG 2014, 2014.
- [5] A. L. Chagas, A. A. Mattos, F. J. Carrilho *et al.*, "Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma" *Arq Gastroenterol*, vol. 57, no. suppl 1, pp. 1-20, 2020.
- [6] F. J. Carrilho, D. C. Paranaguá-Vezozzo, A. L. Chagas *et al.*, "Epidemiology of Liver Cancer in Latin America: Current and Future Trends," *Semin Liver Dis*, vol. 40, no. 2, pp. 101-110, May, 2020.
- [7] C. F. Dietrich, C. P. Nolsøe, R. G. Barr *et al.*, "Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS," *Ultrasound Med Biol*, vol. 46, no. 10, pp. 2579-2604, 10, 2020.
- [8] D. C. Paranagua-Vezozzo, L. O. O. Kikuchi, and F. J. Carrilho, "Tumores Hepáticos e de Vias Biliares," *Clínica Médica - 2 ed*, e. M. Ltda., ed., pp. 452-480, 2015.
- [9] D. Paranagua Vezozzo, R. Moutinho, and M. Nery, "Ultrassonografia de abdome superior," *Tratado de Gastroenterologia - da Graduação a pós-Graduação*, S. Zaterka and J. Eisig, eds.: Atheneu, 2016.
- [10] K. Takayasu, and K. Okuda, *Imaging in liver disease. From diagnosis to treatment.*, 1a. edition ed., Oxford New York Tokyo: Oxford University Press., 1997.
- [11] N. Frulio, C. Balabaud, H. Trillaud *et al.*, "Long-term Evolution of Hepatocellular Adenomas at MRI Follow-up," *Radiology*, vol. 298, no. 1, pp. E57-E58, 01, 2021.
- [12] P. Bioulac-Sage, G. Cubel, C. Balabaud *et al.*, "Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers," *Semin Liver Dis*, vol. 31, no. 1, pp. 91-103, Feb, 2011.
- [13] J. A. Marrero, L. M. Kulik, C. Sirlin *et al.*, "Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, Apr, 2018.
- [14] F. J. Carrilho, E. S. Melo, D. C. Paranaguá Vezozzo *et al.*, "Tumores mesenquimais benignos e malignos," *Doenças do Fígado e Vias Biliares*, L. C. d. C. Gayotto and V. A. F. Alves, eds.: Atheneu, 2001.

- [15] E. A. f. t. S. o. t. L. E. a. easloffice@easloffice.eu, and E. A. f. t. S. o. t. Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma," *J Hepatol*, Apr, 2018.
- [16] B. H. Zhang, B. H. Yang, and Z. Y. Tang, "Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 130, no. 7, pp. 417-22, Jul, 2004.
- [17] M. Kojiro, "Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view," *Liver Transpl*, vol. 10, no. 2 Suppl 1, pp. S3-8, Feb, 2004.



# **ULTRASSONOGRAFIA DA VESÍCULA BILIAR E VIAS BILIARES**

Fernanda Branco

Maria Christina dos Santos Rizzi

Thalita Teodoro

A ultrassonografia é o método de escolha para a avaliação inicial das patologias tanto da vesícula como das vias biliares. A excelente resolução espacial da ultrassonografia e a janela acústica fornecida pelo fígado permite um exame de alta qualidade na maioria dos pacientes.

## **ANATOMIA ULTRASSONOGRÁFICA DA VESÍCULA E VIAS BILIARES:**

A vesícula biliar é um órgão com formato de pera que está localizado na face inferior do fígado, entre os lobos hepáticos direito e quadrado, no mesmo plano da veia hepática média e da fissura interlobar hepática, em uma região denominada fossa da vesícula biliar. A vesícula é dividida em fundo, corpo e colo (ou infundíbulo). O fundo da vesícula biliar é recoberto por peritônio e se estende além da margem anteroinferior do fígado, podendo estar em contato com a flexura hepática do cólon, já o colo e o corpo são recobertos pela cápsula hepática. A região infundibular denominada bolsa de Hartmann é uma localização comum de impactação de cálculos e se estreita antes da entrada do ducto cístico, que tem um trajeto tortuoso e irregular.

Na avaliação ultrassonográfica, a vesícula biliar, quando distendida adequadamente, ou seja, com jejum de 6 horas, apresenta-se como uma estrutura com parede fina, lisa e ecogênica, de conteúdo anecoico. Deve-se, rotineiramente, realizar a medida da espessura da parede anterior em contato com o parênquima hepático, em um corte longitudinal da vesícula, cujo valor de normalidade é de até 3mm. A medida do diâmetro transversal interno do fundo deve ser aferida no corte transversal da vesícula, em sua porção mais alargada, sendo normal até 40mm. A vesícula é

considerada hidrópica quando acima de 40mm e hipoplásica ou contraída quando não ultrapassa 20 mm, mesmo com jejum adequado.

As vias biliares intra-hepáticas geralmente não são visibilizadas na ultrassonografia, entretanto os ductos hepáticos direito e esquerdo são identificados rotineiramente e apresentam um diâmetro interno de até 2mm ou 40% do calibre do ramo portal que o acompanha. Ambos os ductos se fundem, dando origem ao ducto hepático comum, que se localiza lateralmente à artéria hepática e anterior à veia porta. Essas três estruturas - veia porta, artéria hepática e ducto hepático comum - formam a tríade portal (Fig. 1). O ducto cístico se une ao ducto hepático comum, dando origem ao colédoco; todavia, esse ponto de união é de difícil caracterização ao ultrassom, ficando todo o ducto biliar extra-hepático denominado como hepatocolédoco, que em condições de normalidade não ultrapassa 6mm de calibre interno.



Fig.1 – Tríade portal no hilo hepático

## **TÉCNICA DE EXAME**

Para a avaliação ultrassonográfica da vesícula e vias biliares, habitualmente é utilizado o transdutor convexo de 2 a 5 MHz e o *preset* de abdome. O jejum de pelo menos 6-8 horas é necessário para que a vesícula apresente repleção adequada para o exame. Normalmente, a manobra de interrupção da respiração em inspiração profunda pode auxiliar na melhor visualização. O paciente deve ser avaliado em decúbito dorsal, decúbito lateral esquerdo e, quando necessário, em posição ortostática. A avaliação em diferentes posições auxilia na caracterização da mobilização de cálculos livres e da bile espessa e demonstra a imobilidade dos pólipos.

A vesícula e os ductos biliares devem ser avaliados inicialmente em cortes subcostais junto ao rebordo costal direito, identificando-se o alinhamento da veia hepática média com a fissura interlobar e com a vesícula biliar. Nesta mesma varredura, identificamos os ductos hepáticos direito e esquerdo sobre a bifurcação dos ramos portais e, num corte mais caudal, observamos a tríade portal, com o hepatocolédoco lateral e a artéria hepática medial, ambos anteriores ao tronco porta. A seguir, o corte longitudinal da vesícula é obtido alinhando-se o eixo maior do transdutor ao eixo longitudinal da vesícula, com um corte oblíquo no rebordo costal direito ou no espaço intercostal. O corte transversal é realizado girando-se o índice do transdutor 90 graus para a direita. O corte longitudinal do terço proximal do hepatocolédoco é realizado alinhando-se o eixo maior do transdutor ao eixo maior do tronco porta, com um corte oblíquo no rebordo costal direito ou no espaço intercostal e fazendo uma pequena bascula para a direita. O terço médio do hepatocolédoco cruza o tronco porta e passa por trás do duodeno, sendo difícil a sua visualização. Já o terço distal do hepatocolédoco é caracterizado posteriormente à cabeça do pâncreas, em um corte longitudinal na veia cava inferior.

## **VARIAÇÕES ANATÔMICAS E ANOMALIAS CONGÊNITAS DA VESÍCULA E DAS VIAS BILIARES**

A agenesia da vesícula biliar é considerada uma condição muito rara, entretanto, a vesícula pode se apresentar em localizações ectópicas, como supra renal, supra hepática, no interior da parede abdominal e à esquerda em casos de *situs inversos totalis*.

## **VESÍCULA BILIAR INTRA-HEPÁTICA**

A vesícula intra-hepática é caracterizada por estar envolta por parênquima e ocupando, normalmente, uma posição sub-capsular, ao longo do segmento hepático VI (Fig. 2).

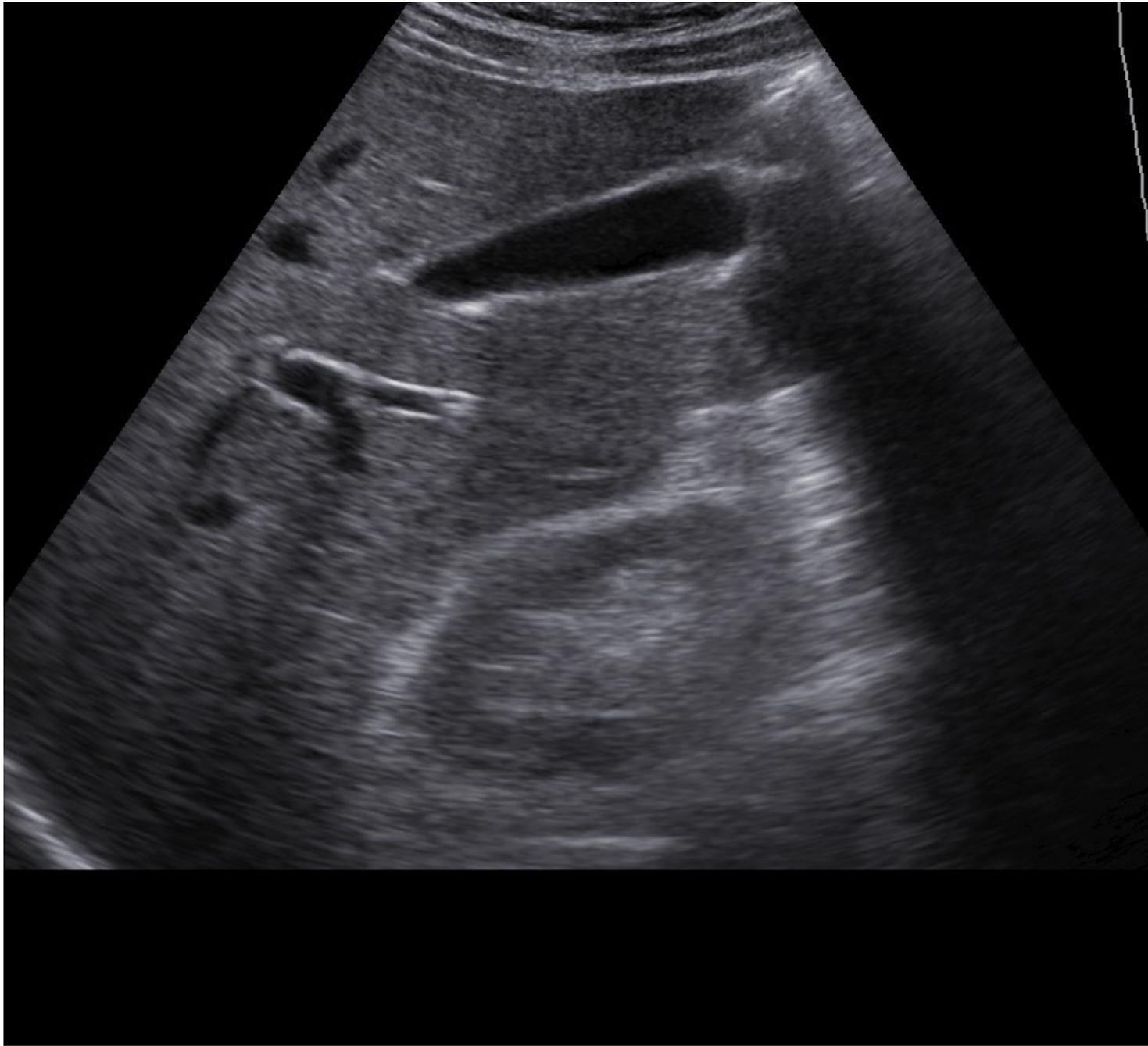


Fig. 2- Vesícula biliar intra-hepática

## **BARRETE FRÍGIO**

A vesícula biliar em barrete frígio (Phrygian cap) é uma variação da normalidade, que consiste em uma prega ou dobra no fundo vesicular. É um aspecto comum que está presente em 2 a 6% da população.

## **DUPLICAÇÃO**

A duplicação da vesícula biliar é uma condição rara, e normalmente pode cursar com duplicação do ducto cístico e pode ser diagnosticada no pré-natal.

## **SEPTADA**

Uma vesícula biliar septada é composta por dois ou mais compartimentos intercomunicantes divididos por um septo fino.

## **MULTISSEPTADA**

A vesícula multisseptada verdadeira é uma das malformações vesiculares mais raras, podendo ser uma anomalia isolada ou associada a outras malformações da árvore biliar, como hipoplasia ou cisto do colédoco. Ao ultrassom, observam-se múltiplas septações finas que cruzam a luz da vesícula formando um padrão em favo de mel (Fig. 3).



Fig. 3 – Vesícula biliar multisseptada

## **DOENÇA DE CAROLI**

A doença de Caroli, é uma doença rara, hereditária (na maioria dos casos com padrão autossômico recessivo), geralmente diagnosticada antes dos 10 anos de idade. Caracteriza-se por dilatações saculares dos ductos biliares intra-hepáticos, levando à estase biliar, predispondo dessa forma a formação de cálculos biliares e colangites de repetição. Quando essas dilatações dos ductos biliares intra-hepáticos estão associados à fibrose hepática periportal, é denominada Síndrome de Caroli.

## **CISTO DE COLÉDOCO**

O cisto de colédoco é uma doença congênita infrequente, com predomínio em pessoas do sexo feminino, caracterizada por dilatações císticas difusas ou focais das vias biliares, tanto intra quanto extra-hepáticas ( Fig.4). Nestes cistos podem ocorrer estase biliar, formação de cálculos e neoplasias, tendo um risco aumentando para a formação de colangiocarcinomas.

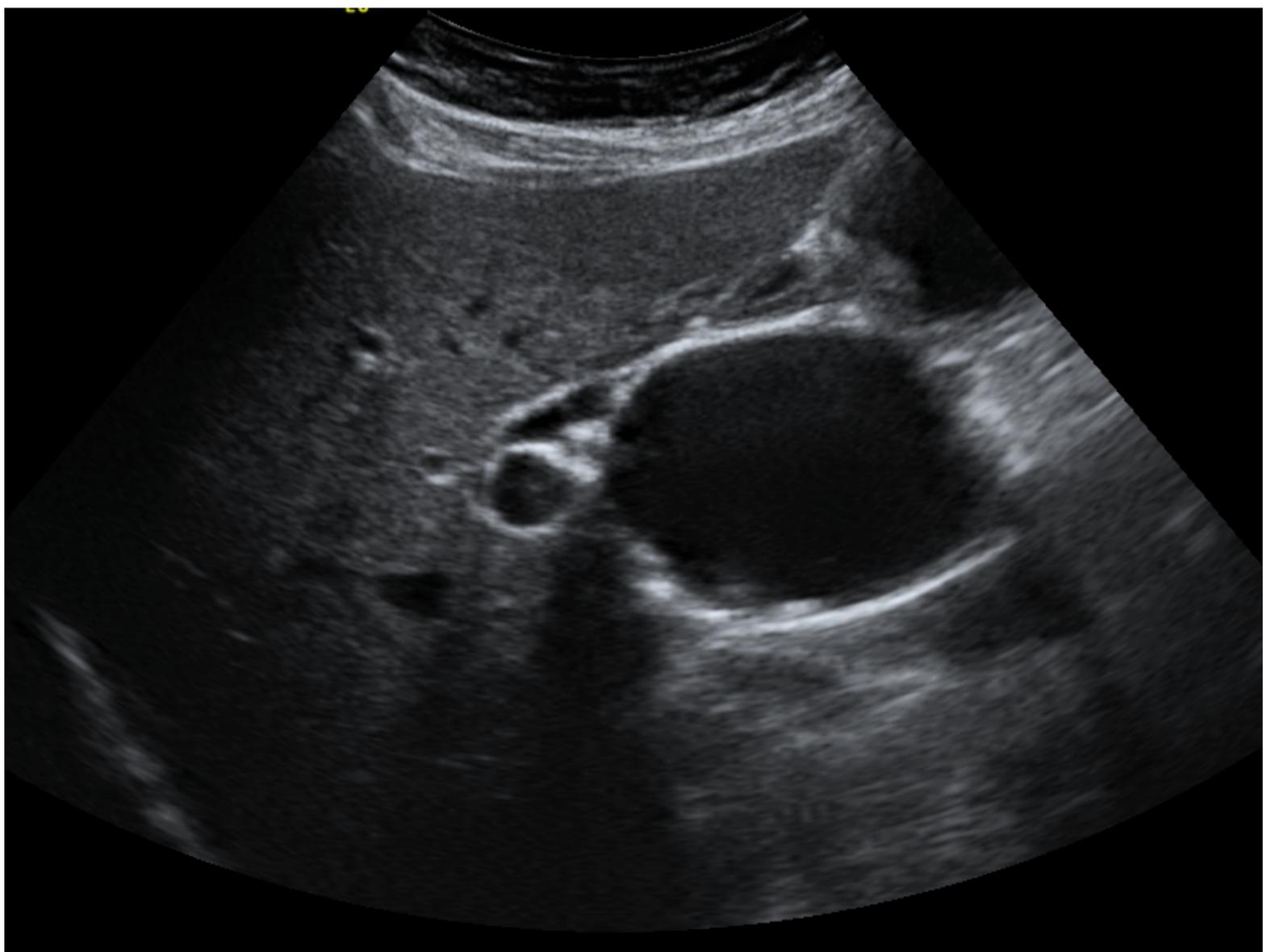


Fig. 4 – Cisto de colédoco

# **PRINCIPAIS PATOLOGIAS**

## **BILE ESPESSA**

A bile espessa, também conhecida como "lama biliar", é definida como uma mistura de partículas de materiais da bile. Os fatores que predisõem o desenvolvimento da bile espessa são aqueles que levam à estase biliar, como: gravidez, rápida perda ponderal, jejum prolongado, doença grave, nutrição parenteral total prolongada, e transplante de medula óssea. O aspecto ultrassonográfico da bile espessa é de ecos de baixa ecogenicidade, não produtora de sombra acústica posterior e que mobiliza com a mudança de decúbito do paciente. A lama biliar pode simular tumores polipóides, condição conhecida como bile tumefacta; neste caso, a mobilidade e a parede vesicular normal auxiliam no diagnóstico. Ocasionalmente, a bile espessa pode estar presente em grande quantidade e apresentar a mesma ecotextura do fígado, camuflando a vesícula biliar, levando à situação conhecida como "hepatização da vesícula biliar", que pode ser facilmente reconhecido pela identificação da parede normal da vesícula biliar.

## **COLELITÍASE E COLEDOCOLITÍASE**

A colelitíase é uma das doenças mais comuns do trato gastrointestinal. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de litíase biliar são idade, hereditariedade, sexo feminino, paridade, estase biliar, obesidade e, associada a esta, a dieta hipercalórica. Os cálculos biliares são compostos, na sua maioria, por colesterol, que corresponde a cerca de 80% dos casos, podendo também ser formados por bilirrubina e bilirruginato de cálcio. A ultrassonografia é um método de imagem com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de colelitíase (Fig. 5,6 e 7). Os cálculos se apresentam como imagens de aspecto ecogênico, com forte sombra acústica posterior e móveis com as variações de decúbito, característica que permite a diferenciação com pólipos e outras patologias. Geralmente, estão depositados junto à parede posterior, porém os cálculos menos densos que a bile podem flutuar. O tamanho variável e o número de cálculos no interior da vesícula levam a uma aparência variada na ultrassonografia, por exemplo: múltiplos cálculos podem aparecer como um grande cálculo, produzindo um sombra acústica uniforme. Já uma vesícula com múltiplos cálculos que preenchem toda a luz do órgão pode se apresentar com uma imagem onde se identifica a parede anterior da vesícula acima de uma grande sombra acústica posterior. A colelitíase é um fator de risco para colodocolitíase, que, por sua vez, é uma das principais causas de dilatação das vias biliares, por isso deve-se incluir na avaliação a localização do cálculo e se há mobilidade do mesmo com a mudança de decúbito.



Fig. 5 Cálculos na vesícula biliar



Fig. 6 – Microcálculos na Vesícula Biliar

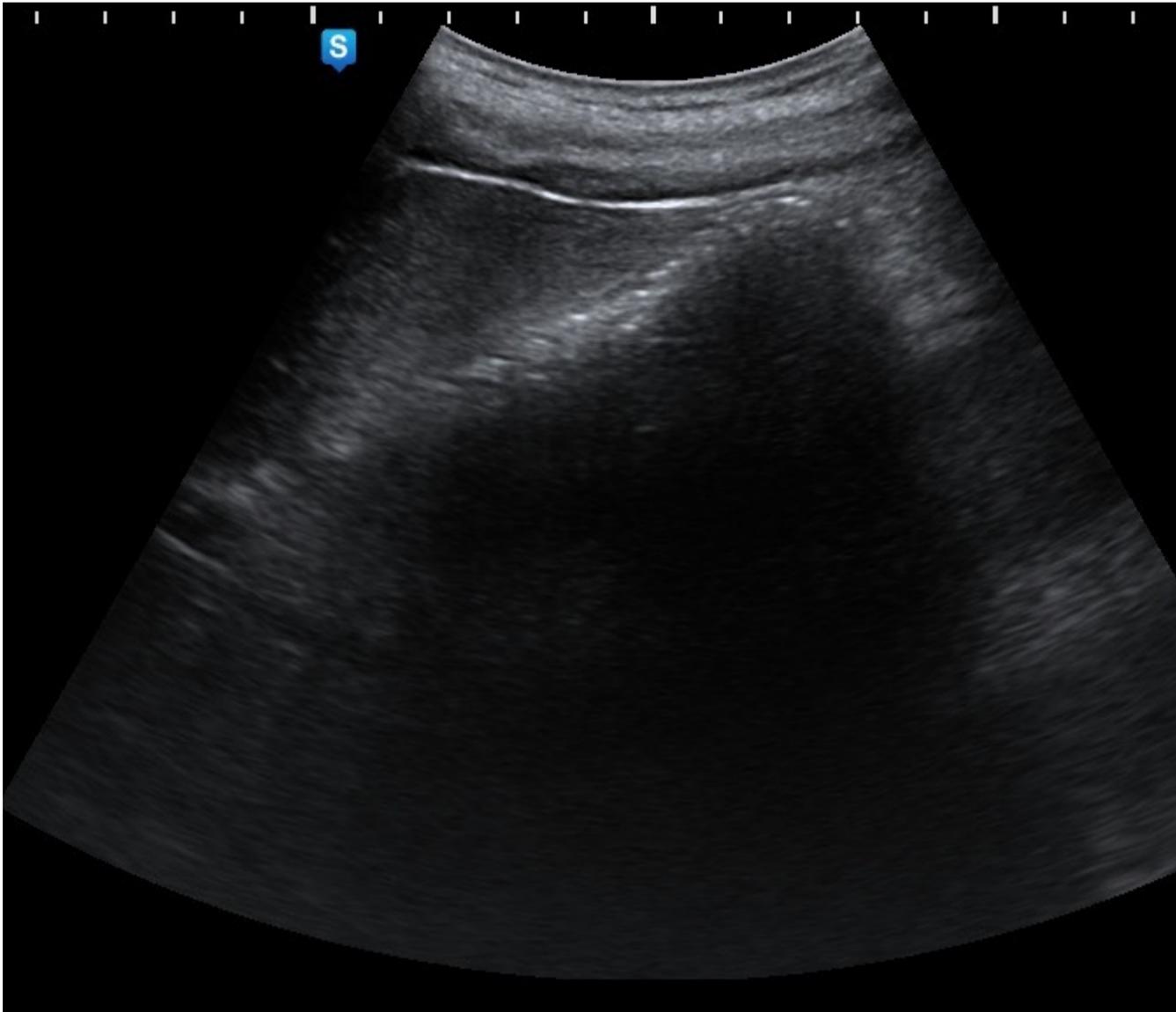


Fig.7 – Vesícula Biliar repleta de cálculos

## **DILATAÇÃO DAS VIAS BILIARES**

O exame ultrassonográfico é um dos mais específicos para a identificação da dilatação das vias biliares. A dilatação da árvore biliar é melhor vista nos cortes transversais do lobo hepático direito e um pouco mais difícil de ser vista no lobo esquerdo. Um sinal ecográfico característico da dilatação biliar é a irregularidade das paredes dos ductos biliares. Uma vez feito o diagnóstico da dilatação das vias biliares, deve-se esclarecer o ponto de sua obstrução. Existem três pontos principais de obstrução: o colédoco distal (intrapancreático), o colédoco proximal e o ducto hepático comum ao nível do hilo.

A presença de cálculo no colédoco proximal é caracterizado por dilatação das vias biliares intra-hepáticas (sinal dos canais paralelos), podendo a vesícula estar normal ou hidrópica (diâmetro acima de 40mm) e o colédoco distal e ducto pancreático normais.

A obstrução do colédoco distal, por sua vez, cursa com dilatação das vias biliares intra-hepáticas, vesícula biliar normal ou hidrópica, ducto pancreático normal ou dilatado e dilatação do hepatocolédoco (calibre maior que 6mm), formando o “Sinal do Duplo Cano” (Fig. 8).

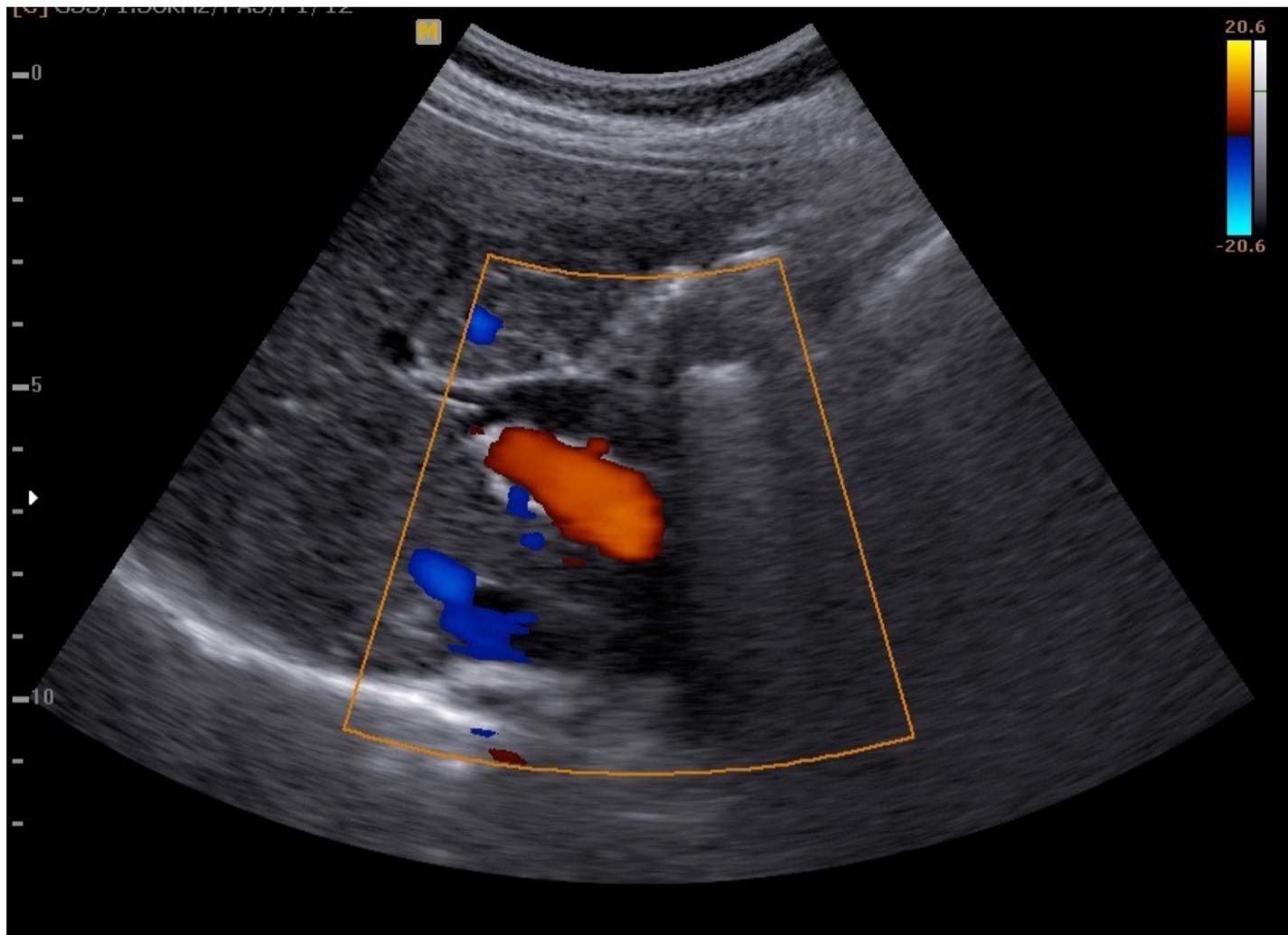


Fig. 8 – Sinal do “Duplo cano”

## **COLECISTITE AGUDA**

A colecistite aguda é uma doença relativamente comum causada por cálculos em mais de 90% dos pacientes. A impaction de cálculos no ducto cístico ou colo vesicular resulta em obstrução com distensão da luz, isquemia, infecção e, eventualmente, necrose da vesícula. Na faixa etária inferior a 50 anos, as mulheres são afetadas três vezes mais que os homens, embora a incidência de colecistite aguda seja semelhante em grupos com mais idade. Os principais achados no exame de ultrassom são: distensão da vesícula biliar, espessamento parietal (parede com espessura superior a 3 mm), bile espessa e presença de cálculos na sua luz, sendo estes móveis com mudança de decúbito ou impactados no infundíbulo. Durante o exame de ultrassonografia, o paciente pode referir dor quando se posiciona o transdutor no hipocôndrio direito, traduzindo o sinal de Murphy ultrassonográfico (Fig. 9).

A colecistite aguda alitiásica tem uma incidência menor e apresenta diversas causas, como pancreatite aguda, trauma, internação na terapia intensiva, respiração artificial, alimentação parenteral, jejum prolongado, dentre outras. No exame ultrassonográfico estão presentes os seguintes achados: vesícula biliar distendida, presença de bile espessa, espessamento importante da parede da vesícula e ausência de cálculos no interior da vesícula biliar.



Fig. 9 – Colecistite aguda litiásica

## **COLECISTITE CRÔNICA**

Trata-se de um processo inflamatório crônico da parede vesicular, associado à colelitíase, portanto tem os mesmos fatores de risco e incidência, pode ser assintomático ou apresentar episódios de agudização. No exame ultrassonográfico, a vesícula pode ter ou não espessamento de parede e geralmente encontram-se cálculos no seu interior. Outras formas de colecistite crônica também podem ser encontradas, como a vesícula escleroatrófica e a vesícula em “porcelana”. A vesícula escleroatrófica apresenta-se com redução de volume, geralmente com parede não espessada, e presença de cálculos ocupando quase toda sua luz. A vesícula em “porcelana”, condição de causa desconhecida, mostra calcificação da parede da vesícula biliar; quando toda a parede da vesícula se apresenta calcificada, nota-se, ao ultrassom, a presença de uma linha semilunar hiperecótica, produtora de forte sombra acústica posterior que impede a caracterização de seu conteúdo. Quando a calcificação da parede é considerada leve, observa-se uma linha ecogênica em topografia da parede da vesícula com diferentes graus de sombra acústica, permitindo, assim, a visualização do seu conteúdo.

## **COLANGITE AGUDA**

A colangite aguda ocorre em consequência de processos obstrutivos das vias biliares, principalmente devido à presença de cálculos no ducto biliar comum, e cursa geralmente com febre, icterícia e dor em hipocôndrio direito - Tríade de Charcot. A colangite aguda é considerada

uma emergência médica e a ultrassonografia é o método de imagem de escolha no auxílio do diagnóstico, tendo como principais achados coledocolitíase, dilatação do colédoco, dilatação da via biliar intra-hepática e lama biliar.

## **COLESTEROLOSE**

Colesterolose consiste em lesões não neoplásicas da parede da vesícula biliar que ocorrem devido ao acúmulo de ésteres e triglicérides precursores do colesterol no epitélio e no estroma da parede. Ao ultrassom, caracteriza-se como múltiplos focos ecogênicos com reverberação na parede da vesícula, criando artefato em “cauda de cometa”.

## **ADENOMIOMATOSE**

A adenomiomatose vesicular é uma condição benigna, normalmente assintomática, que consiste em dilatações dos seios de Rokitansky-Aschoff (invaginações normais do epitélio da luz da parede vesicular), que podem ser focal ou difusa. As áreas afetadas apresentam espessamento da parede vesicular com espaços císticos internos, onde eventualmente podem acumular microcálculos de colesterol, formando ao ultrassom o artefato em “cauda de cometa”.Fig.10



Fig. 10 - Adenomiomatose e colesterolose

## **PÓLIPOS DE VESÍCULA**

São consideradas lesões polipoides da vesícula qualquer elevação a partir da face interna da sua parede, podendo ser únicas ou múltiplas. Ao ultrassom, o pólipo é caracterizado como uma imagem arredondada, ecogênica, normalmente homogênea, sem sombra acústica posterior, fixa na parede e que se projeta para a luz; quando menores que 10mm, apresentam risco menor de malignidade. As lesões polipoides na vesícula podem ser de diferentes etiologias, sendo os pólipos de colesterol (forma focal da colesterolose) os mais frequentes (Fig. 11).



Fig. 11- Pólipo na parede anterior da vesícula biliar

## **ADENOMAS**

Os adenomas são tumores benignos verdadeiros da vesícula biliar. Ao ultrassom, apresentam-se como lesão única, fixa à parede, com base larga, bem delimitada, geralmente hiperecogênica, podendo se tornar heterogênea ao aumentar de tamanho.

## **CARCINOMAS DA VESÍCULA BILIAR**

Os carcinomas da vesícula acometem mais frequentemente pacientes do sexo feminino a partir da quinta década de vida e têm associação frequente com colelitíase crônica e com vesícula em porcelana. Ao ultrassom, pode-se apresentar como uma massa hipoecoica e heterogênea ocupando a vesícula biliar, chegando até a infiltrar o parênquima hepático como um espessamento parietal focal ou difuso e como uma massa polipoide se projetando para a luz vesicular (Fig. 12).

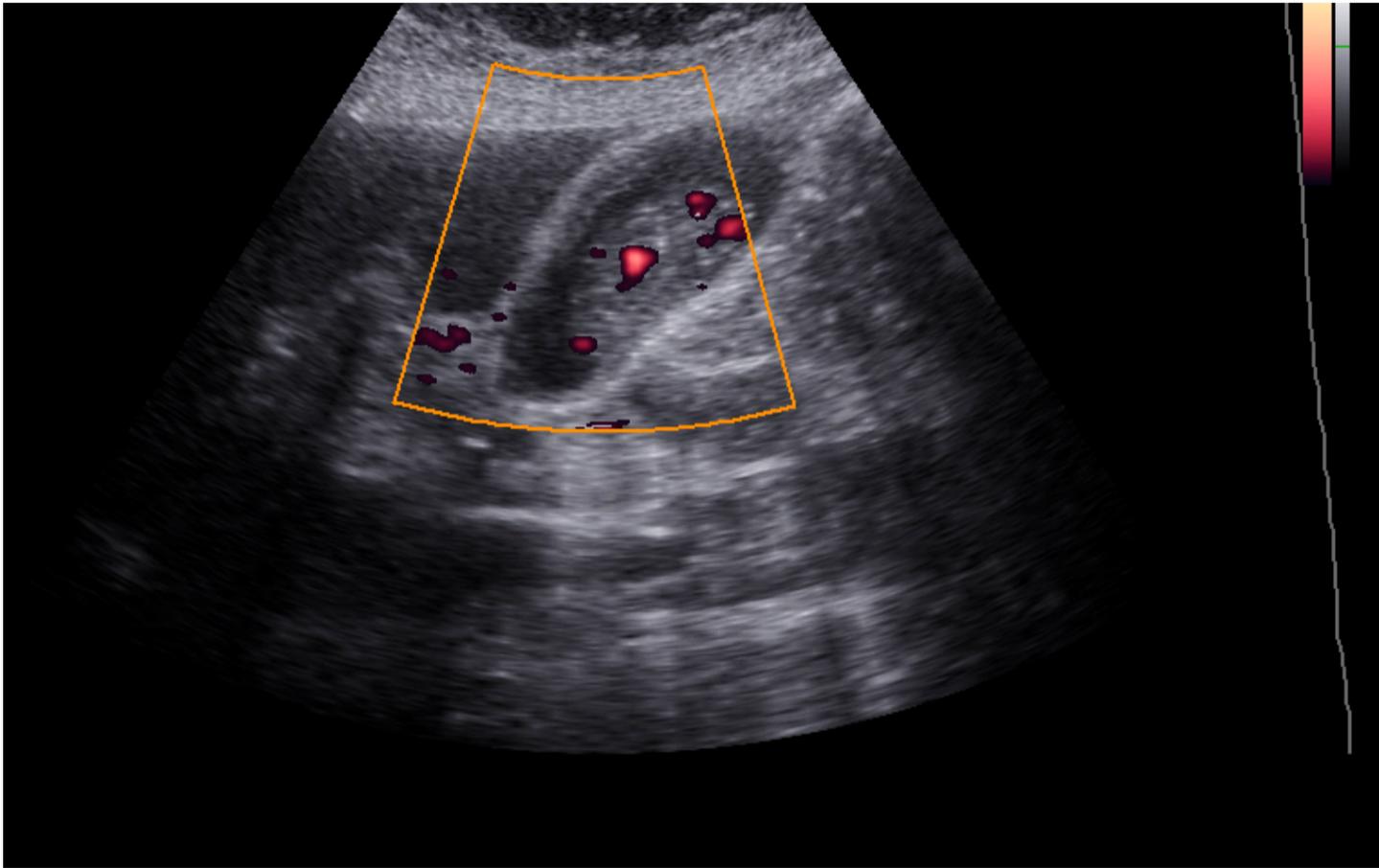


Fig.12- Tumor de vesícula biliar

## **COLANGIOCARCINOMAS**

Os colangiocarcinomas são considerados raros, acometem os grandes ductos biliares e têm, normalmente, como fatores de risco as condições que levam à estase biliar crônica, a exemplo dos cálculos e das colangites. Os colangiocarcinomas são classificados quanto à sua localização, podendo ser intra-hepáticos, hilar (também chamado de Klatskin) e distal.

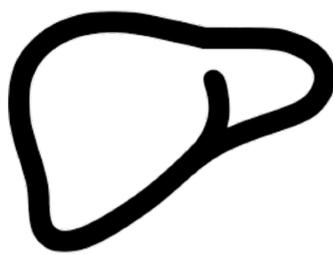
## **TUMOR DE KLATSKIN**

O tumor de Klatskin corresponde a um tipo específico de colangiocarcinoma que se localiza no hilo hepático, na zona de confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo, não sendo possível, na maioria das vezes, visibilizar diretamente a lesão tumoral devido à sua natureza

desmoplástica (causando formação de tecido fibroso). Dessa forma, o aspecto ultrassonográfico mais sugestivo deste tumor é a dilatação isolada das vias biliares na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo. O tumor de Klatskin pode invadir o parênquima hepático e os vasos hepáticos, dessa forma o estudo com Doppler colorido poderá detectar casos de invasão tumoral da artéria hepática ou veia porta e seus ramos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. *Rumack Diagnostic Ultrasound 5th Edition* Philadelphia, PA : Elsevier, 2018
2. Revzin MV, Scoutt LM, Garner JG, Moore CLJ- Right upper quadrant pain – ultrasound first! *Ultrasound Med.* 2017 Oct;36(10):1975-1985
3. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 14;26(22):2967-2986
4. *Ultrassonografia Abdominal - 2ª Ed.* Cerri, Giovanni Guido; Chammas, Maria Cristina, ed. Thieme Revinter, 2015
5. Gallbladder ultrasound, Section 1 - Diagnostic ultrasound Vicki E. Noble, Bret P. Nelson, *Mount Sinai School of Medicine, New York* Publisher: Cambridge University Press pp 151-172, 2011



## **ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US**

### **MODALIDADES DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA**

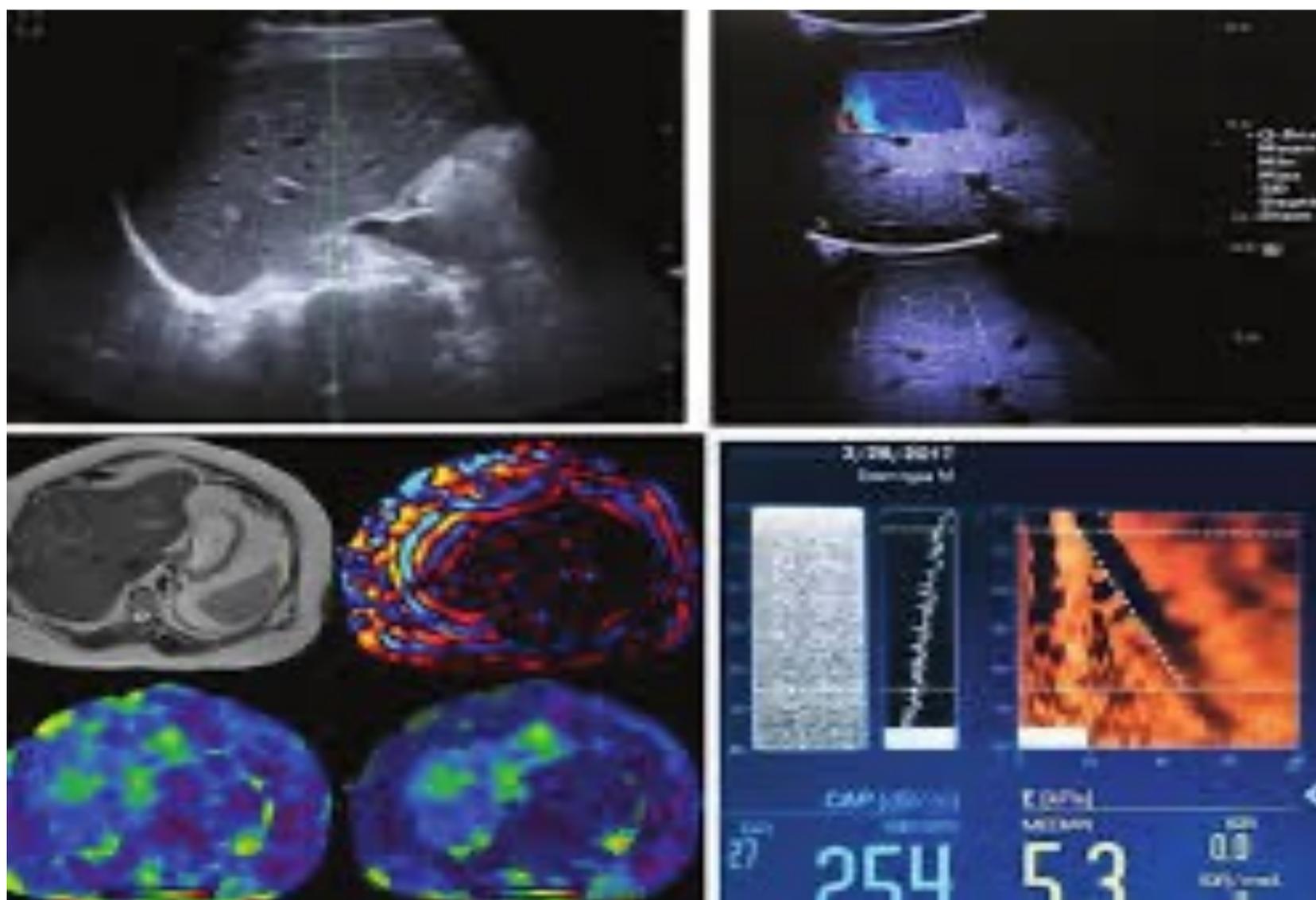
Mônica Salum Valverde Borsoi Viana

A elastografia hepática vem sendo cada vez mais utilizada por ser um exame rápido, não invasivo e por fornecer informações não avaliadas através de outros exames de imagem convencionais, como ultrassonografia, tomografia de abdome e mesmo a ressonância nuclear magnética de abdome. Muitas doenças causam alteração da elasticidade do fígado ou aumentam a rigidez hepática, principalmente a cirrose hepática e as neoplasias no parênquima hepático, sejam estas neoplasias primárias do fígado ou secundárias <sup>1</sup>. Nos últimos anos, muitas técnicas e aparelhos foram desenvolvidos para avaliar a elasticidade de tecidos diversos com grande número de aplicações ou indicações (mamas, tireoide, próstata, rins, vasos e fígado, olhos, útero entre outros). Para a avaliação das doenças hepáticas foram desenvolvidas: elastografia hepática transitória (a mais amplamente estudada das modalidades de elastografia e com maior tempo de uso), elastografia em tempo real (RTE), Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) e mais recentemente o Shear Wave Elastography (SWE). Existem outros vários tipos de elastografia por US, mas as principais para o estudo hepático são a TE, a 2D-SWE e a p-SWE. Mensurar ou avaliar a fibrose nas doenças crônicas do fígado permanece como indicação principal, no entanto, outras foram sendo adicionadas, como acessar o risco de evolução ou prever complicações relacionadas à cirrose hepática, monitorar e avaliar a indicação de tratamento na hepatite B e anteriormente também na hepatite C, quando o tratamento ainda não era universal. A correlação bem estabelecida entre a elastografia e o gradiente venoso portal (PVGH) também nos faz avaliar a evolução e o prognóstico nos pacientes com hipertensão portal de diversas etiologias mesmo que já exista hipertensão portal. Outra indicação mais recente seria avaliar a regressão da fibrose hepática após tratamentos antivirais nas hepatites B e C. A elastografia pode ainda, pelo ponto de corte, indicar a

possibilidade da presença de neoplasia<sup>2</sup>. Ademais, a elastografia também vem sendo aplicada na população pediátrica nos últimos anos por ser acessível, não invasiva, reprodutível, não ter radiação ionizante e não necessitar de sedação. Os melhores estudos em elastografia na pediatria são de elastografia hepática para monitorar fibrose, atresia biliar, congestão venosa<sup>3</sup>.

A elastografia pode ser classificada quanto ao: tipo de onda de cisalhamento ou compressão no tecido (elastografia de tensão), tempo de deformação [transitórias (< 30 m/s) ou harmônicas (movimento periódico aplicado durante a aquisição da imagem)], fonte [intrínseca (por exemplo: movimentos cardíacos), externa (compressão manual) ou in situ (SWE)], modalidade da imagem (ultrassom ou ressonância nuclear magnética - RNM) e volume avaliado [unidirecional (elastografia transitória), pequeno ou de radiação em ponto focal), planar (SWE por ultrassom), múltiplas fatias (2D-elastografia por ressonância) ou grande (abrange todo o fígado; 3D-elastografia por ressonância)<sup>4,5</sup>.

Figura 1: Modalidades de elastografia.



## **ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA OU FIBROSCAN®**

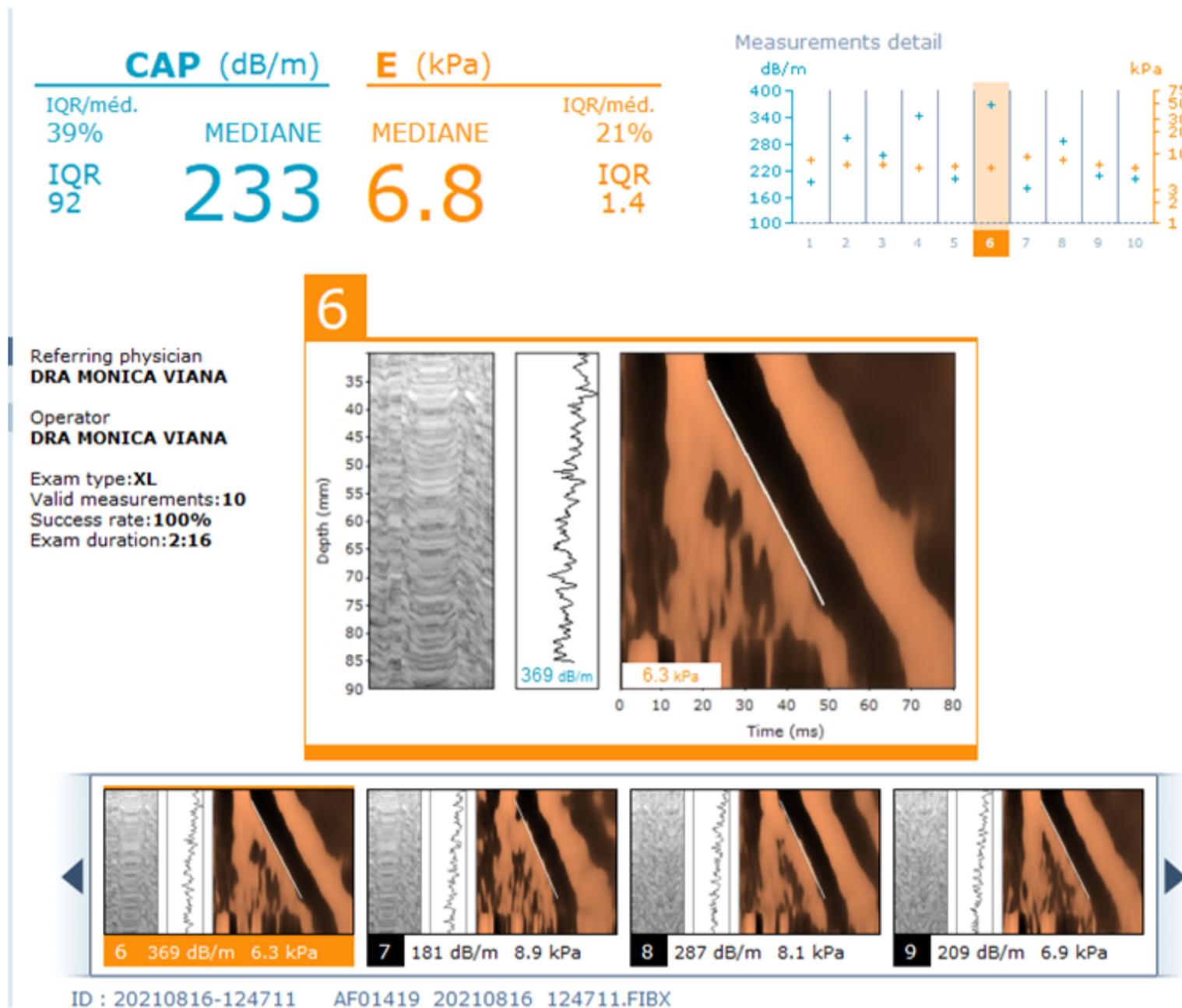
A elastografia transitória (ET) é a mais antiga ou a primeira das elastografias. O francês Laurent Sandrin a descreveu e publicou, em 2003<sup>5</sup>, os seus primeiros registros de acurácia relacionados ao estudo da fibrose em portadores de hepatite C. Sandrin comparou a elasticidade do fígado normal ao queijo suíço e estabeleceu o ponto de corte do que seria um fígado com elasticidade normal e o que seria a rigidez consequente à evolução. Estabeleceu pontos de corte em comparação ao padrão ouro, ou “Gold standard”, que é a biópsia hepática. Esta técnica usa ondas elásticas de cisalhamento (50Hz) vibratórias e de ultrassons de baixa frequência que se propagam através da pele e do tecido subcutâneo até o fígado, o sistema FibroScan® (Echosens, França). A velocidade da onda de cisalhamento, expressa em kilopascal (kPa), está diretamente relacionada à rigidez do tecido<sup>6</sup>, ou seja, quanto mais fibrose mais enrijecido será o tecido e mais rápida será a propagação das ondas vibratórias disparadas no espaço intercostal. Portanto, quanto maior o grau de fibrose maior será o resultado em kPa. O Fibroscan® é um aparelho com um sistema de ultrassom acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados composto e por sondas S, M ou XL, de acordo com o paciente a ser examinado. A sonda S1 é usada para perímetro torácico menor ou igual a 45 cm. A sonda S2 é usada para o perímetro torácico entre 45 e 75 cm. Estas sondas são usualmente indicadas para uso em crianças, quando o diâmetro torácico é menor que 75 cm, e geralmente em menores de 18 anos, pelo menos. Já a sonda M é utilizada para normolíneos e com perímetro torácico maior que 75 cm. As ondas vibratórias disparadas por estas sondas (sondas) são de leve amplitude e baixa frequência, são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático e nele se propagam. O sistema de ultrassom emite, simultaneamente, pulsos que permitem mensurar a velocidade de propagação das ondas através do parênquima.

Os diferentes probes ou sondas têm frequências de ultrassom distintas. A sonda M tem uma frequência de 3,5 MHz indicada para avaliar o parênquima hepático a uma profundidade de 2,5 a 6,5 cm da pele, com um volume de 1 x 2 cm. As medidas obtidas na elastografia hepática transitória (ET) permitem avaliar o equivalente a 1/500 do volume hepático, a qual tem extensão significativamente maior do que a de um fragmento obtido através da biópsia hepática (1/50.000). A sonda XL possui frequência de ultrassom de 2,5 MHz para medição de 3,5 a 7,5 cm, e deve ser usada quando a distância da pele à capsula do fígado é maior que 2,5 cm. O software do

sistema controla a escolha entre as duas sondas com base nessa distância. A sonda S tem frequência de ultrassom de 5,0 MHz para medidas entre 1,5 e 5,0 cm. O sistema FibroScan® 502 Touch detecta e quantifica a esteatose hepática através de um programa, o Controlled Attenuation Parameter (CAP). Os resultados do CAP são dados em decibéis por metro (dB/m), variam de 100 a 400 e estão relacionados à quantidade de gordura no fígado. Atualmente, o CAP está disponível nas sondas M e XL e é exibido apenas quando a medida da rigidez hepática é válida<sup>7</sup>.

O exame de Fibroscan® é realizado com o paciente sempre deitado em decúbito dorsal e o braço direito em abdução máxima, pois tal posição ajuda a abrir ou aumentar os espaços intercostais. Isso permite melhor “janela” para acesso ao lobo direito do fígado. As medidas são realizadas entre os espaços intercostais (9° ao 11°), exatamente onde costumamos realizar a biópsia hepática. É recomendada a percussão e exame do físico para escolha do melhor espaço intercostal para disparo das ondas no nível em que uma biópsia hepática seria executada. A imagem ultrassonográfica evidencia uma porção do fígado de cerca de 6 cm de profundidade. As estruturas vasculares e ósseas são visualizadas no modo M e o examinador desvia destas durante o disparo da onda. A aquisição de imagens é obtida quando é realizada pressão no botão da sonda. O software sinaliza, após cada disparo, se a mensuração foi válida. As medidas inválidas ou inadequadas são descartadas. Da mesma forma, o aparelho sinaliza se a pressão realizada pelo examinador é baixa ou muito intensa e esta pode ser modulada pelo examinador. As medidas adequadas ou válidas são registradas em sequência. Os critérios para um exame adequado são 10 medidas ou aquisições corretas. A mediana das medidas válidas é o valor final, a taxa de sucesso (número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições) deve ser  $\geq 60\%$ , o que evidencia a dificuldade que o examinador enfrentou no exame, e o intervalo interquartil (IQR) se refere à variação entre os valores das medidas realizadas. O IQR adequado tem que ser inferior a 30% do valor da mediana da rigidez hepática ( $IQR/LSM \leq 30\%$ )<sup>8</sup>. A onda do elastograma é a representação em imagem que se forma a partir da propagação da onda ultrassonográfica através do parênquima hepático. E este é um dos parâmetros de maior confiabilidade do exame realizado. A figura 2 mostra a apresentação adequada de alguns elastogramas, bem como o registro do CAP e da rigidez hepática expressa em kPa.

Figura 2. Demonstração de alguns elastogramas com excelente qualidade técnica de exame realizado em boas condições e com jejum adequado.



## CAP (CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER)

A técnica é de simples execução, reprodutível, rápida, realizado em ambiente ambulatorial, porém deve ser exigido que este examinador tenha realizado um mínimo de 100 exames. É considerada boa experiência já ter realizado pelo menos 500 exames. Castera e colaboradores observaram em um estudo que operadores com menos de 500 exames realizados têm 2,6 vezes mais chance de obter resultados não confiáveis<sup>8</sup>. Os resultados da TE são expressos em kPa e podem variar de 1,5 a 75 KPa. A área sob a curva (ROC) foi de 0.88 e 0.99 para o diagnóstico de fibrose significativa ( $\geq$  F2) e cirrose (F4), respectivamente.

Tem boa concordância intra e interobservador, e o coeficiente de correlação interclasse de 0,98 (IC95% 0,977 – 0,987). A presença de espaços intercostais estreitos pode ser um desafio para o achado de uma janela ultrassonográfica adequada. Outra condição que tende a diminuir a acurácia seria a presença da obesidade, e esta foi significativamente menor naqueles com IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , concordância interobservador é a presença de esteatose em  $\geq 25\%$  dos hepatócitos<sup>9</sup>.

## **2D SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (2D-SWE)**

É um método em que as ondas são criadas em profundidades crescentes no tecido, a uma velocidade ultrarrápida. A propagação dessas ondas ocorre em todo o campo de visão da imagem e capta a velocidade de onda de cisalhamento, o que gera em tempo real os eletrogramas, e estes representam o módulo de Young do tecido (kPa ou m/s). A área examinada é geralmente maior e são exibidas em grande ROI 2D-SWE. A imagem é formada em cores ou escala de cinza, opcionalmente separadas ou colocadas lado a lado ao modo B, conforme demonstrado na figura 3.

## **TÉCNICAS DE IMPULSO DE FORÇA DE RADIAÇÃO ACÚSTICA (ARFI) E POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (P-SWE)**

Este foi o primeiro aparelho que incluiu um software específico à ultrassonografia tradicional para a realização da elastografia. Desde 2008, este modo de elastografia denominada de impulso de força de radiação acústica (ARFI) foi introduzida pela Siemens. Esta técnica foi classificada pela Federação Europeia de Ultrassom em Medicina e Biologia (EFUMB) como elastografia de onda de cisalhamento pontual (p-SWE). A tela do aparelho mostra a imagem obtida e isto evidencia o órgão examinado. O examinador realiza a escolha da região de interesse (ROI) na qual ocorreu a aquisição da velocidade das ondas de cisalhamento. A área de interesse aparece ou é visualizada em uma caixa de tamanho de 10 x 6 mm. O transdutor emite pulsos acústicos de curta duração que geram ondas de cisalhamento na área de interesse escolhida. As ondas partem ou são disparadas pelo examinador e, concomitantemente,

o transdutor envia ou emite pulsos de captação, os quais avaliam em m/s a rigidez dos tecidos. A velocidade de propagação é inversamente proporcional à elasticidade do tecido. As imagens ultrassonográficas guiam a escolha do ROI e são realizadas as medidas, como ilustrado na figura 2.



Em um estudo, Li et al.<sup>10</sup> demonstraram acurácia da p-SWE de 0,83; 0,86; 0,94 e 0,94 para diagnóstico fibrose de acordo com a classificação de METAVIR de F1, F2, F3 e F4, respectivamente. Além disso, os valores de corte ideais da rigidez hepática para estágios de F1, F2, F3 e F4 foram 1,21 m/s, 1,59 m/s, 1,74 m/s e 1,92 m/s, respectivamente. A população avaliada neste estudo foi de 126 pacientes com hepatite B crônica submetidos à cirurgia hepática.

## **2D SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (2D-SWE)**

É um método em que as ondas são criadas em profundidades crescentes no tecido a uma velocidade ultrarrápida. A propagação dessas ondas ocorre em todo o campo de visão da imagem e capta a velocidade de onda de cisalhamento, o que gera em tempo real os eletrogramas, e estes representam o módulo de Young do tecido (kPa ou m/s). A área examinada é geralmente maior e são exibidas em grande ROI 2D-SWE. Em 2012, foi iniciado o uso de elastografia bidimensional de onda de cisalhamento em tempo real (2D-SWE) acoplada ao aparelho de ultrassom Aixplorer® pela SuperSonic Imagine. A imagem é formada em cores ou escala de cinza, opcionalmente separadas ou lado a lado ao modo B, conforme demonstrado na figura 3 e 4.

Figura 3

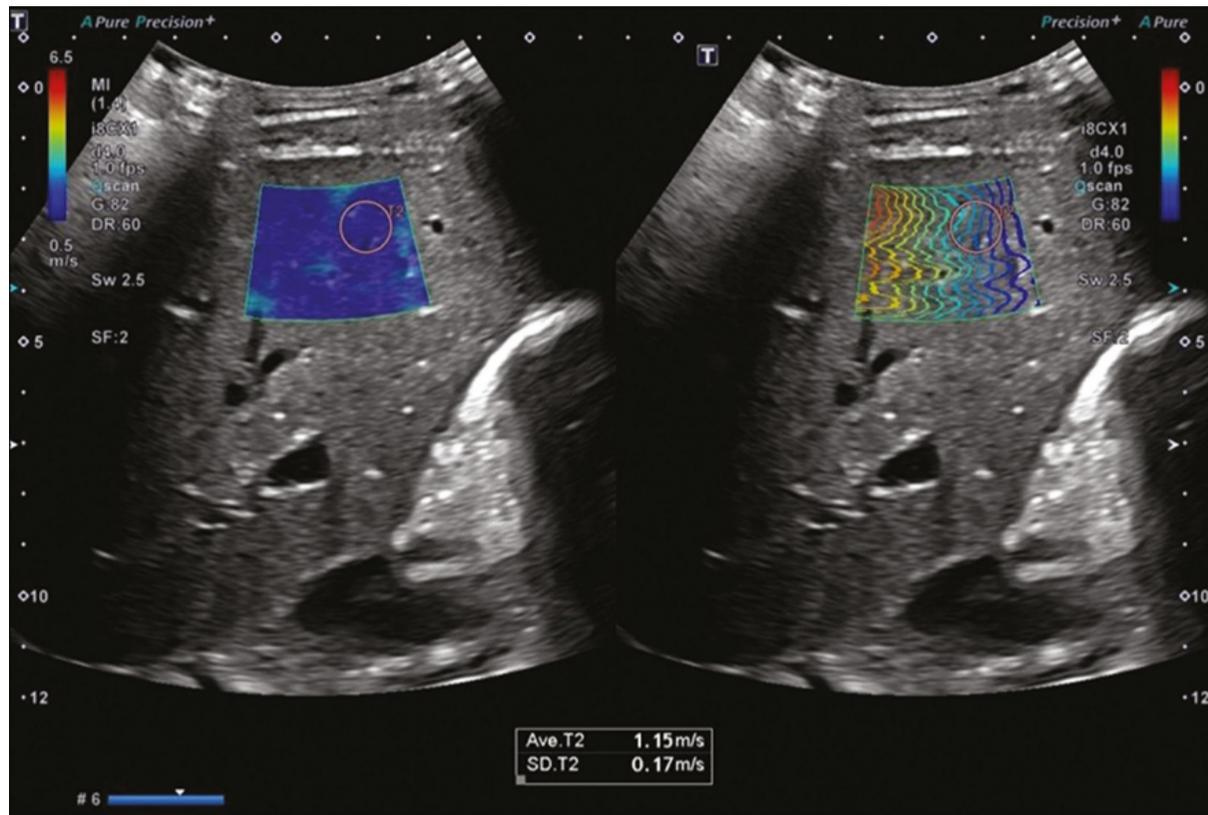
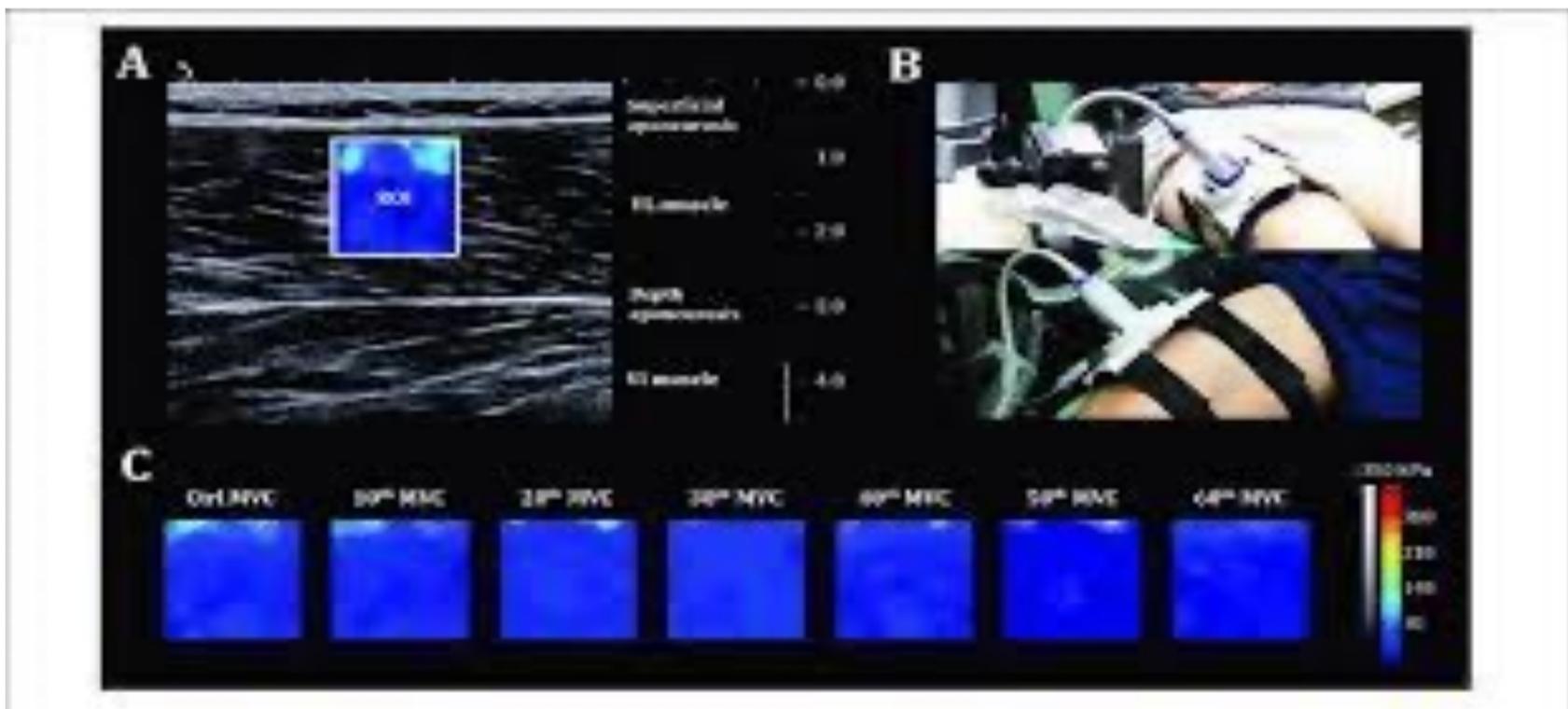


Figura 4



O Supersonic Imagine by Aixplorer(®) usa modalidade diferente de insonação e análise de vídeo quando comparado as três técnicas descritas anteriormente: elastografia transitória, p-SWE e 2D-SWE), isto leva a uma aquisição bidimensional da rigidez hepática em tempo real maior que 5 Hz e com avaliação de áreas maiores de interesse. Esta técnica é também conhecida como 2 D-SWE em tempo real. Muitos artigos científicos confirmam ser esta a modalidade de elastografia com valores e eficácia mais próximas ao FibroScan(®)<sup>11</sup>

A propagação dessas ondas ocorre em todo o campo de visão da imagem e capta a velocidade de onda de cisalhamento o que gera em tempo real os eletrogramas que representam o módulo de Young do tecido (kPa ou m/s). A área examinada é geralmente maior e são exibidas em grande ROI 2D-SWE. A imagem é formada em cores ou em escala de cinza, opcionalmente separadas ou lado a lado ao modo B<sup>12</sup>, conforme demonstrado na figura 3. Esta técnica de elastografia tem princípios semelhantes aos das outras elastografias, mas produz imagens quantitativas de locais diferentes e de forma sequencial. O tempo de chegada da onda de cisalhamento é captado em múltiplos locais laterais<sup>M</sup>. A 2D-SWE pode ser realizada como “um disparo” ou como uma técnica de tempo semi “real-time” com duração de segundos (cerca de 1 imagem por segundo) e isto permite a aquisição de elastogramas mais estáveis pela rapidez, ou seja, sem movimento ou incursões respiratórias durante a obtenção da imagem.

Nesta metodologia de elastografia ultrassonográfica com shear-wave também a variabilidade interobservador foi maior diante de estágios intermediários de fibrose e em pacientes obesos<sup>13</sup>. O impacto da esteatose na medida da rigidez hepática pela metodologia shear-wave é controversa, mas estudos com novos aparelhos provavelmente melhorarão a acurácia deste método nesta doença hepática. Também na ET não é definido se maiores graus de esteatose podem superestimar a fibrose <sup>12,13</sup>. Metanálise recente avaliou o desempenho do p-SWE na DHGNA, mas revelou apenas que este método possui um bom desempenho com uma AUROC de 0,89 sem propor pontos de corte <sup>14</sup>. Esta é a patologia hepática mais bem estudada por elastografia ultrassônica, tendo maior número de publicações em relação a outras patologias hepáticas.

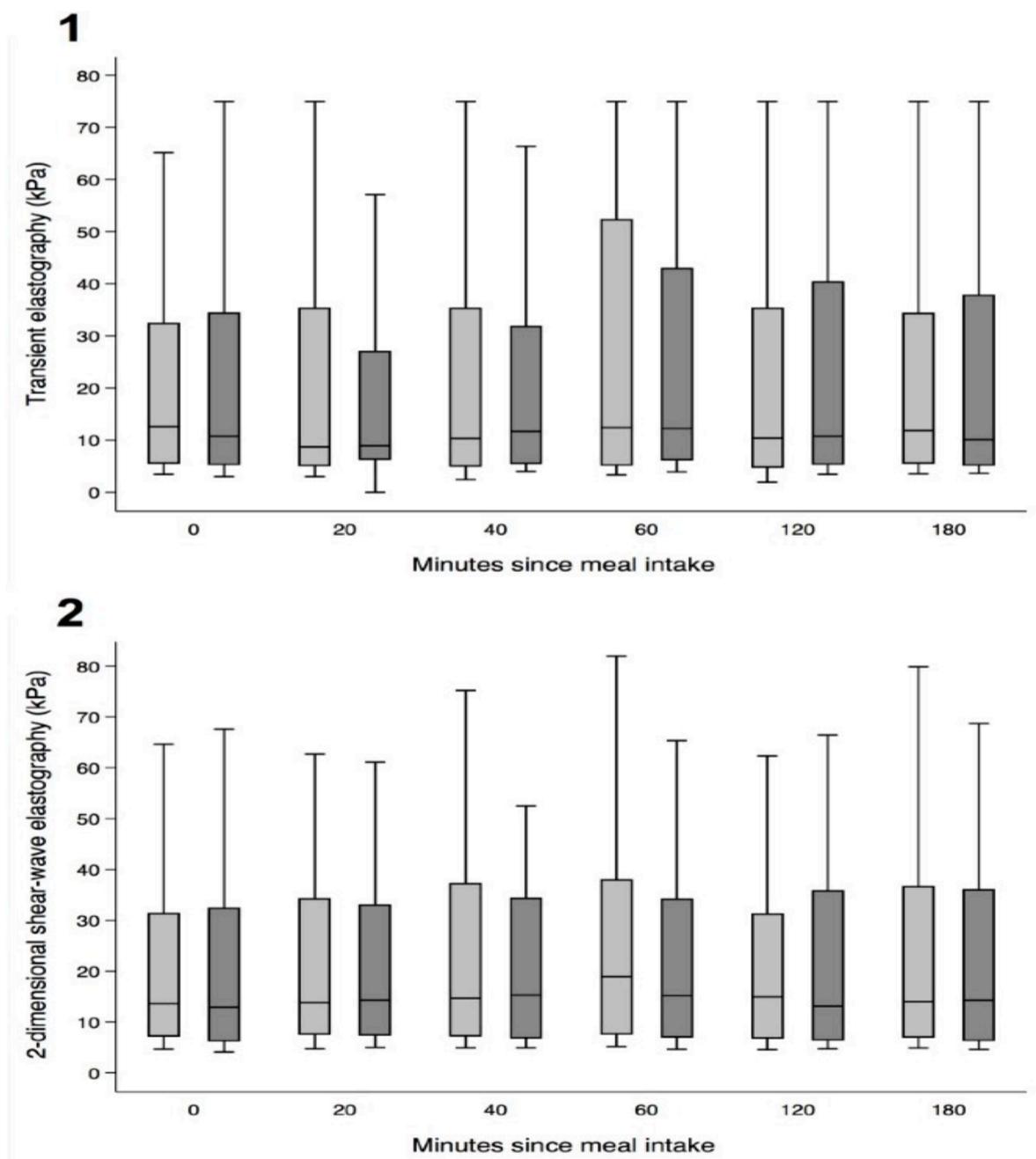
O estadiamento da fibrose hepática, por elastografia hepática na HCC tem sido recomendado em várias diretrizes clínicas, como a da Associação Europeia para Estudos do Fígado e Latino-Americana para Estudo do Fígado (EASL/ ALEH), Associação Asiático-Pacífico para Estudo do Fígado, bem como pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, no Brasil (PCDT).

# PREPARO PARA AS DIVERSAS MODALIDADES DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

É solicitado que o paciente faça jejum de pelo menos 2 horas (2 a 4 horas) para a realização de exame de elastografia hepática.

Ingesta alimentar pode aumentar a rigidez hepática e, por isso, é solicitado jejum para a realização de todos os tipos de elastografia <sup>15</sup>. A rigidez esplênica e hepática pode ser medida pela ET e pelo 2D-SWE. A variação da rigidez hepática após a ingesta alimentar está demonstrada nos gráficos da figura 5.

Figura 5.



# COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE ELASTOGRAFIA DISPONÍVEIS

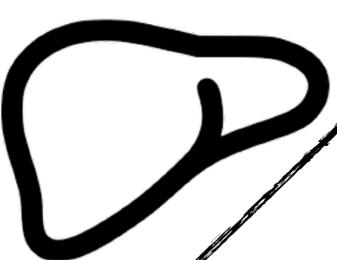
Nos últimos anos, têm sido lançados novos aparelhos de ultrassom de diversos fabricantes com a tecnologia de p-SWE e 2D-SWE. Estudo publicado recentemente comparou os métodos de elastografia point Shear Wave Elastography (p-SWE) e Shear Wave Elastography (2D-SWE), integradas na mesma máquina, e comparadas à elastografia transitória como método de referência. O estudo incluiu 115 pacientes que realizaram simultaneamente TE (FibroScan®, EchoSens), p-SWE e 2D-SWE (Samsung-Medison RS85). Rigidez hepática confiável foi definida: para TE a média do valor de 10 medidas com média de intervalo interquartil (IQR/M)  $\leq 30\%$ , enquanto para p-SWE e 2D-SWE a média de 10 medidas válidas com índice de medidas confiáveis válidas (RMI)  $\geq 0.5$  e IQR/M  $\leq 30\%$ . Para a classificação da gravidade da rigidez hepática, a elastografia transitória foi a referência escolhida pelos autores por ser mais estudada e ter pontos de corte estabelecidos há mais tempo. E estes foram os seguintes: F2  $\geq 7\text{kPa}$ , F3  $\geq 9.5\text{kPa}$  e F4  $\geq 12\text{kPa}$ . Medidas válidas e confiáveis foram obtidas com TE em 98.2% dos casos (113/115), por p-SWE em 93.9% dos casos (108/115) e por 2D-SWE em 92.1% dos casos (106/115); a análise final incluiu 101 pacientes. Foi observada forte correlação entre os valores de rigidez hepática encontrado como resultado nos 3 métodos, sendo esta entre TE e 2D-SWE ( $r=0.85$ ), entre TE e p-SWE ( $r=0.88$ ) e entre p-SWE e 2D-SWE ( $r=0.90$ ) ( $p=0.37$ ), respectivamente. Não houve diferença significativa <sup>16</sup>( $p=0.96$ ).

## REFERÊNCIAS

1. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. 2013 May;94(5):515-34.
2. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419-40.

3. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, Robinson AL, Chan SS. Ultrasound elastography applications in pediatrics. *ultrasound Q*. 2018 Dec;34(4):199-205.
4. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions. *radiology*. 2018;286(3):738-63.
5. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.
6. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja OH, Dietrich CF. Novel ultrasound based methods to assess liver disease: The game has just begun. *Dig Liver Dis*. 2018;50(2):107-12
7. Nogueira-Barbosa, M. H., Lugão, H. B., Gregio-Júnior, E., Crema, M. D., Kobayashi, M. T. T., Frade, M. A. C., Carneiro, A. A. O. (2017). Ultrasound elastography assessment of the median nerve in leprosy patients. *Muscle & Nerve*, 56(3), 393–398.
8. Patel K, Bedossa P, Castera L. *Semin Liver Dis* 2015;35:166–183.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.
10. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and serological markers in assessment of liver fibrosis and free portal pressure in patients with hepatitis B. *Med Sci Monit*. 2017;23:3585-92.
11. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):e48.

12. Ferraioli G, Wong V, Castera L e cols. Liver ultrasound elastography: an update to the World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology guidelines recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2018
13. Petta S, Wong V W, Camma C e cols. Improved non-invasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with non alcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017; 65:1145–1155.
14. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review & meta-analysis. *PloS One* 2015;10 (7): e0127782
- 15.. Kjærgaard M, Thiele M, Jansen C, Stæhr Madsen B, Gørtzen J, Strassburg C, Trebicka J, Krag A. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One*. 2017 Apr 4;12(4):e0173992.
16. Foncea CG, Popescu A, Lupusoru R, Fofiu R, Sirli R, Danila M, Sporea I. Comparative study between p-SWE and 2D-SWE techniques integrated in the same ultrasound machine, with Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason*. 2020 Mar 1;22(1):13-19.



# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NA HEPATITE C

Rodrigo Sebba Aires

## **INTRODUÇÃO**

A hepatite pelo vírus da hepatite C (VHC) se constitui como um problema de saúde pública mundial, com prevalência variada dentre diferentes países e continentes, mas que atualmente conta com tratamentos altamente eficazes e seguros no sentido de se obter resposta virológica sustentada (RVS) (1).

Antes do advento dos métodos não invasivos, todos os pacientes portadores de hepatite C crônica (HCC) obrigatoriamente eram submetidos à biópsia hepática para estadiamento da doença e indicação de tratamento, apesar dos riscos e desconfortos na realização de tal procedimento (2).

O estadiamento continua sendo de fundamental importância, pois indica prognóstico e necessidade ou não de seguimento contínuo pós-RVS. Porém, nos últimos 15 anos, surgiram os métodos não invasivos bioquímicos (ARFI e FIB-4), e, principalmente, os métodos baseados em elastografia ultrassônica, que se tornaram rotineiros, reduzindo sobremaneira o número de biópsias hepáticas e facilitando o tratamento dos pacientes (3).

O estadiamento da fibrose hepática por elastografia hepática na HCC tem sido recomendado em várias diretrizes clínicas, como pela da Associação Europeia e Latino Americana para Estudo do Fígado (EASL/ ALEH) e da Associação Asiático-Pacífico para Estudo do Fígado, bem como pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, no Brasil (PCDT) (4,5,6).

## **MÉTODOS DE ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA PARA ESTADIAMENTO DA FIBROSE NA HEPATITE C**

Atualmente, diferentes métodos elastográficos baseados em onda de cisalhamento estão disponíveis no mercado. A hepatite C é a patologia hepática mais bem estudada

por elastografia ultrassônica, tendo maior número de publicações em relação a outras patologias hepáticas.

O método pioneiro de elastografia hepática foi implementado em 2003, denominado Elastografia Transitória (ET), realizado através do aparelho Fibroscan® (EchoSens), entretanto, neste capítulo, não abordaremos esse método de forma detalhada, mas sim os outros métodos ultrassônicos.

Atualmente, temos disponíveis vários modelos de aparelhos que desempenham de forma eficaz e confiável a elastografia ultrassônica utilizando tecnologias como a elastografia de onda de cisalhamento pontual (pSWE) e a elastografia bidimensional de onda de cisalhamento em tempo real (2D-SWE). Alguns modelos ainda são pouco validados, com menor número de publicações comparados aos novos equipamentos com a biópsia hepática, devido à limitação atual de menor número de biópsias hepáticas na HCC bem como com a ET, que tem sido considerada metodologia referencial (7).

Mais importante que citar as tecnologias utilizadas, devemos nos atentar para a confiabilidade do exame. Sabe-se que inúmeros fatores interferem na qualidade da leitura da rigidez hepática e podem promover uma sub ou superestimação do grau de fibrose, como a inexperiência do operador, a atividade inflamatória severa (níveis elevados de ALT acima de 5 vezes), a presença de colestase e a congestão hepática.

Para termos um parâmetro objetivo de qualidade do exame, tem sido recomendado que o intervalo interquartil sob a mediana das medidas (IQR/M) seja menor que 0,3 ou menor que 0,15 para medições realizadas em KPa ou m/s, respectivamente (8).

A EFSUMB (Federação Europeia de Ultrassom em Medicina e Biologia) recomenda a elastografia por onda de cisalhamento [ET Fibroscan®, pSWE/ARFI por VTQ® (Virtual Touch Quantification) e 2D-SWE por Supersonic Shear Imaging (SSI) como método preferencial para avaliação de primeira linha da gravidade da fibrose hepática em pacientes com HCC, tendo maior acurácia para exclusão de cirrose hepática (AUROC>0,9) (9).

## ACURÁCIA DA ELASTOGRAFIA ULTRASSÔNICA NO ESTADIAMENTO DE FIBROSE

Podemos encontrar na literatura vários estudos que comprovam a acurácia dos métodos de elastografia ultrassônica, quando comparados à biópsia hepática (padrão ouro) e/ou à elastografia transitória (ET) (8).

O método pSWE mostra em diferentes metanálises uma boa performance com AUROCs de 0,87-0,88 para o diagnóstico de fibrose significativa e 0,91-0,93 para cirrose (10,11).

Já em 2012, Ferraioli e colaboradores publicaram um estudo em que foi comprovada a acurácia da elastografia *Shear Wave* comparada à biópsia e elastografia transitória, inclusive com maior acurácia que a ET para diagnosticar fibrose significativa ( $\geq F2$ ) (12).

Em 2016, o mesmo grupo publicou novamente um artigo comparando a elastografia *Shear Wave* à ET em 278 pacientes com HCC. Como conclusão, mostraram que os valores ideais de *cutoffs* para identificar fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose foram 6.42, 9.54 e 11.34 KPa, respectivamente (13).

Em 2017, um estudo brasileiro com 81 pacientes portadores de HCC recomendou os seguintes valores de corte para elastografia pSWE pelo aparelho Siemens (ARFI):  $\geq 1,22$  m/s para fibrose significativa ( $F \geq 2$ ),  $\geq 1,48$  para fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e  $\geq 1,77$  para cirrose ( $F = 4$ ) (14).

Outro grupo de pesquisadores, analisando 205 pacientes com hepatites B e C (74% dos pacientes) e novamente comparando à ET, concluiu também a excelente acurácia do método. Os valores ideais de *cutoffs* foram  $F \geq 2$ : 6,4 kPa (AUROC 0,96),  $F \geq 3$ : 6,7 kPa (AUROC 0,97), e  $F = 4$ : 8,9 kPa (AUROC 0,83) (15).

Fouad e colaboradores, em 2018, avaliaram a performance do pSWE ElastoPQ em 72 pacientes com HCC, obtendo AUROCs de 0.79, 0.74 e 0.83 para  $F \geq 1$ ,  $F \geq 2$  e  $F \geq 3$ , respectivamente, e definiram os seguintes valores de corte: 4.9 kPa para fibrose mínima, 6.6 kPa para fibrose significativa e 10.7 kPa para fibrose avançada e cirrose (16).

Citadas tais referências, deve-se notar que a definição dos valores de corte se associa à prevalência dos vários estádios de fibrose na população estudada. Assim, a recomendação da Sociedade Brasileira de Hepatologia, em publicação conjunta com o Colégio Brasileiro de Radiologia, é que se definam os melhores valores de corte baseados em estudos com maior número de pacientes, o que geralmente contribui com uma distribuição mais homogênea dos diferentes estádios de fibrose (17) (Tabela 1).

Importante lembrar que todos os estudos citados foram realizados com pacientes monoinfectados pelo HCV e que coinfectados HIV/HCV podem apresentar evolução mais rápida da fibrose. Não dispomos de estudos que comparem a acurácia dos métodos de elastografia ultrassônica nesses pacientes; apenas uma metanálise e revisão sistemática utilizando a ET mostrou acurácia semelhante em mono ou coinfectados (18).

| Método/Equipamento      | Unidade | F2        | F3        | F4     |
|-------------------------|---------|-----------|-----------|--------|
| VCTE Fibroscan®         | kPa     | 7.1       | 9.5       | ≥ 12.5 |
| pSWE (Siemens)          | m/s     | 1.34-1.54 | 1.55-1.79 | ≥ 1.8  |
| 2D-SW (Aixplorer)       | kPa     | 7.2-9.2   | 9.3-13    | > 13   |
| pSWE ElastPQ (Phillips) | kPa     | 6.4       | 6.7       | 8.9    |
| 2D SW GE                | kPa     | 6.7       | 8.2       | 9.3    |

Tabela 1. Valores de corte dos diferentes métodos de elastografia disponíveis sugeridos pela Sociedade Brasileira de Hepatologia e Colégio Brasileiro de Radiologia (17).

Outro importante subgrupo de pacientes se constitui daqueles com recorrência da HCC pós-transplante hepático. Sabe-se que diversos fatores limitam o uso apropriado da elastografia nessa população e, dessa forma, a biópsia hepática continua sendo o

padrão ouro. Um estudo utilizando ET sugeriu resultados mais fidedignos após 1 ano de transplante, com valores acima de 8.7 kPa, sendo relacionados à progressão mais rápida da fibrose (19).

Deve-se atentar sempre à qualidade das medidas realizadas, pois foi demonstrada discordância em pelo menos um grau de fibrose utilizando-se o método *point shear wave*, sendo que tal discordância se associou de forma significativa ao intervalo IQR/mediana acima de 30% (20).

Outro ponto importante é que a avaliação da acurácia nos pacientes pós-tratamento que alcançaram resposta virológica sustentada (RVS) permanece controversa. Atualmente, pode-se concluir como consenso o fato de que a elastografia não deve ser recomendada para checar mudança no grau de fibrose durante o tratamento e que eventual redução no grau de fibrose após tratamento bem sucedido não deve mudar a estratégia de acompanhamento contínuo e rastreamento de carcinoma hepatocelular nos pacientes previamente diagnosticados com fibrose avançada ou cirrose (21, 22, 23).

De acordo com publicação do fabricante, os valores de referência para a técnica ElastPQ (aparelho Phillips Affinity 70) são os seguintes: fibrose clinicamente não significante, METAVIR  $F \leq 2$  ( $< 5.7$  KPa) ou fibrose avançada/cirrose, METAVIR F3/F4 ( $> 15$  KPa) (24).

O principal desafio das avaliações do grau de lesão hepática utilizando métodos não invasivos validados para uso clínico é obter valores precisos nas escalas correspondentes à classificação METAVIR (F0; F1; F2; F3; F4), pois ainda não existem intervalos de referência padronizados.

Novos estudos vêm sendo realizados no sentido de se estabelecer intervalos de referência mais precisos não só na HCC, mas também em outras doenças hepáticas.

Ainda como um método em potencial que precisa ser melhor estudado, podemos citar a elastografia hepática e esplênica através da técnica *point shear wave* na avaliação do grau de hipertensão portal em pacientes com cirrose descompensada (25).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estadiamento da fibrose hepática na HCC é de extrema importância para definição de prognóstico e seguimento da doença hepática.

As técnicas elastográficas pelo VCTE Fibroscan® e pSWE devem ser utilizadas como ferramentas de primeira linha na grande maioria dos pacientes que necessitam de estadiamento pré-tratamento e mostram excelente performance para excluir ou confirmar fibrose avançada e cirrose nesses pacientes, quando realizadas dentro das recomendações técnicas adequadas e por profissionais experientes.

Entretanto, ainda não dispomos de dados seguros na literatura em relação aos pacientes pós-transplante hepático e naqueles com resposta virológica sustentada após tratamento.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

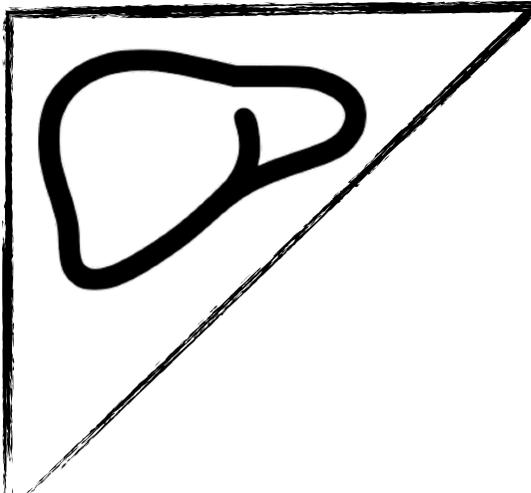
1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161–76.
2. Siddharth Singh, Andrew J. Muir, Douglas T. Dieterich, Yngve T. Falck-Ytter. American gastroenterological association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 1544-1577.
3. Lens S, Torres F, Bonacci M, Bartres C, Pocurull A, Mariño Z, et al. Simplified follow -up of patients with mild chronic hepatitis C in areas with limited access to antiviral therapy. *Dig Liver Dis*. Epub 2018 nov 29.
4. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
5. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian- Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive

and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatology* 2017;11:1-30.

6. Ministério da Saúde. Brasil. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2018. Disponível em <http://conitec.gov.br>.
7. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantinsani V, Colecchia A, Di Donato R, et al. Differences in liver stiffness values obtained with new ultrasound elastography machines and Fibroscan®: A comparative study. *Dig Liver Dis* 2017.
8. Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C et al. The role of ultrasound elastography techniques in chronic liver diseases: current status and future perspectives. *Eur J Radiol* 2014; 83: 450-455.
9. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: 212-219.
10. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44:2419-40.
11. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, et al. EFSUMG guidelines and recommendations on the clinical use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017. *Ultraschall in Med* 2017.
12. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for assessing Liver fibrosis in Chronic hepatitis C: A Pilot Study. *Hepatology* 2012.
13. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrini R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C. Accuracy of the ElastPQ® Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: a “Real Life” Single Center Study. *Journal of Gastrointestinal Liver Diseases*, v. 25, n. 3, p. 331-335, 2016.

14. Paranagua-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DF, Nunes V et al. Concordance of noninvasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2017; 9: 436-442.
15. Mare R, Sporea I, Lupusoro R, Sirli R, Popescu A, Danila M, Pienar C. The value of ElastPQ for the evaluation of liver stiffness in patients with B and C chronic hepatopathies. *Ultrasonics* 2017; 77: 144-151.
16. Fouad R, Elbaz T, Abdel Alem S et al. Evaluation of accuracy of elastography point quantification versus other non-invasive modalities in staging of fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 882-887.
17. Cardoso AC, Villela-Nogueira C, Figueiredo-Mendes C et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidelines for the use of elastography in liver diseases. *Annals of Hepatology* 2021; 1-10.
18. Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31:1684–93.
19. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):375-83.
20. Bota S, Sporea I, Sirli R et al. Factors which influence the accuracy of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ultrasound Med Biol* 2013; 30: 407-412.
21. Lee HW, Chon YE, Kim SU et al. Predicting liver related events using transient elastography in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *Gut Liver* 2016; 10: 429-436.
22. D Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan® for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013; 59: 251-256.

23. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T et al. Significance of liver stiffness measurements by Acoustic radiation force impulse (ARFI) among hepatitis C patients. *J Med Virol* 2014; 86: 241-247.
24. BARR, R. G. White paper: “Noninvasive liver fibrosis assessment: ElastPQ ultrasound shear wave elastography” Philips, January, 2016.
25. Han H, Yang J, Zhuge Y, Zhang M, Wu M. point Shear Wave Elastography to evaluate and monitor changing portal venous pressure in patients with decompensated cirrhosis. *Ultrasound Med Biol* 2017.



# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NA HEPATITE B

Fernanda Fernandes Souza

## **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) continua como importante problema de saúde pública mundial. Estima-se que, em todo o mundo, há 248 milhões de portadores crônicos do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e que cerca de 686.000 pessoas morrem a cada ano devido às complicações da hepatite B crônica (HBC) (1). A história natural da infecção pelo HBV é um processo complexo e dinâmico que reflete a interação entre a resposta imunológica do hospedeiro e a taxa de replicação do vírus. Ressalta-se que todas as pessoas com infecção crônica pelo HBV têm risco aumentado de progressão para as formas mais graves da doença, tais como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), a depender da interação vírus-hospedeiro acima citada (1, 2). Além disso, a incidência de cirrose é de 8% a 20% em pacientes com hepatite B crônica não tratada; entre aqueles com cirrose, o risco de descompensação hepática é de 20% em 5 anos. Adicionalmente, o risco CHC descrito em pacientes com cirrose é de 2% a 5% ao ano (2).

A infecção crônica pelo HBV pode ser dividida em cinco fases: i. imunotolerante ou infecção crônica pelo HBV, HBeAg reagente; ii. imunorreativa ou hepatite B crônica HBeAg reagente; iii. portador inativo ou infecção crônica pelo HBV, HBeAg não reagente; iv. reativação ou hepatite B crônica HBeAg não reagente e v. HBsAg negativo e AntiHBc IgG reagente (contato prévio) (2, 3). Nesses contextos, o estadiamento da doença é fundamental para auxiliar nas decisões de tratamento e para orientar estratégias de vigilância de CHC e de hipertensão portal.

A biópsia hepática ainda é considerada padrão-ouro para avaliação de fibrose, entretanto tem o inconveniente de ser um procedimento invasivo. Nos últimos anos, os métodos não invasivos têm sido aplicados no estadiamento da fibrose em pacientes com doença hepática crônica. Os métodos não invasivos são seguros, reprodutíveis e com boa acurácia na avaliação de fibrose

hepática. Ressalta-se que, até o momento, a maior disponibilidade de trabalhos científicos usando métodos não invasivos na avaliação invasiva de fibrose são relacionados à hepatite C crônica.

Assim, este subcapítulo avaliará o desempenho das técnicas de elastografia por ultrassonografia com ondas de cisalhamento (*shear wave elastography*.- SWE) através da força de radiação acústica na hepatite B crônica por meio da seguinte estrutura: avaliação de fibrose hepática e variáveis que influenciam no desempenho do método.

## **DESEMPENHO NA AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA**

De modo geral, em pacientes com hepatite B crônica, a elastografia hepática por US tem uma boa acurácia para o diagnóstico de fibrose avançada/cirrose e desempenho modesto para graus de fibrose leve, mas com poucas falhas e boa performance em pacientes obesos (4). Entretanto, a avaliação de fibrose hepática nessa população deve sempre considerar o nível de aminotransferases, a presença de esteatose hepática e o uso prévio ou atual de antivirais.

## **POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (PSWE)**

Estudo de Li et al. (5) demonstrou acurácia da pSWE de 0,83; 0,86; 0,94 e 0,94 para diagnóstico de fibrose de acordo com a classificação de METAVIR de F1, F2, F3 e F4, respectivamente. Além disso, os valores de corte ideais da rigidez hepática para estágios de F1, F2, F3 e F = 4 foram 1,21 m/s, 1,59 m/s, 1,74 m/s e 1,92 m/s, respectivamente, em 126 pacientes com hepatite B crônica submetidos à cirurgia hepática.

Resultados semelhantes foram descritos por Park et al. (6) em relação ao desempenho de pSWE na avaliação de diferentes graus de fibrose hepática em 105 pacientes com hepatite B crônica de três hospitais terciários coreanos, com acurácia de 0,81 para fibrose significativa ( $\geq$  F2), 0,84 para fibrose avançada ( $\geq$  F3) e 0,75 para cirrose (F4), respectivamente. Os melhores valores de corte para prever o estágio de fibrose foram 1,31 m/s para  $\geq$  F2 (sensibilidade de 89,7% e especificidade 63%), 1,81 m/s para  $\geq$  F3 (sensibilidade 78,4% e especificidade 78,8%) e 1,98 m/s para F4 (sensibilidade 66,7% e especificidade 73,3%), respectivamente.

Em outro aparelho de pSWE, valores médios de rigidez hepática para estágios de fibrose de 0-4 foram de 4,3 kPa (variação: 3,1-5,8 kPa), 5,5 kPa (variação: 3,4-7,9 kPa), 7,4 kPa (variação: 3,9-11 kPa), 9,5 kPa (variação: 5,5-18 kPa), e 12,5 kPa (variação: 4,8- 38 kPa), respectivamente. Nesse estudo, também foi descrita a forte correlação entre rigidez hepática e estágio de fibrose ( $r = 0,738$ ). Para discriminação de fibrose de estágio 0 versus estágio 1, estágio 1 versus estágio 2, estágio 2 versus estágio 3 e estágio 3 versus estágio 4, a acurácia foi de 0,80; 0,80; 0,71 e 0,69, respectivamente. Para rigidez do fígado, os valores de corte ideais para identificação de fibrose de estágio 1 ou superior, estágio 2 ou superior, estágio 3 ou superior e estágio 4 ou superior foram 5,8; 6,8; 9,1 e 10,3 kPa e a acurácia foi de 90%, 87% , 77% e 77%, respectivamente (7).

Os dados disponíveis até o momento demonstram bom desempenho do pSWE na avaliação de fibrose em paciente com hepatite B crônica, em que pese que o número de estudos disponíveis é limitado. Ressalta-se que a interpretação clínica dos resultados da pSWE no contexto da infecção crônica pelo vírus da hepatite B deve considerar informações sobre exame: resultado expresso através da mediana de 10 aferições, o IQR / mediana  $\leq 30\%$  para os resultados em kPa e  $\leq 15\%$  m/s (figura 1), presença de esteatose e parâmetros laboratoriais.

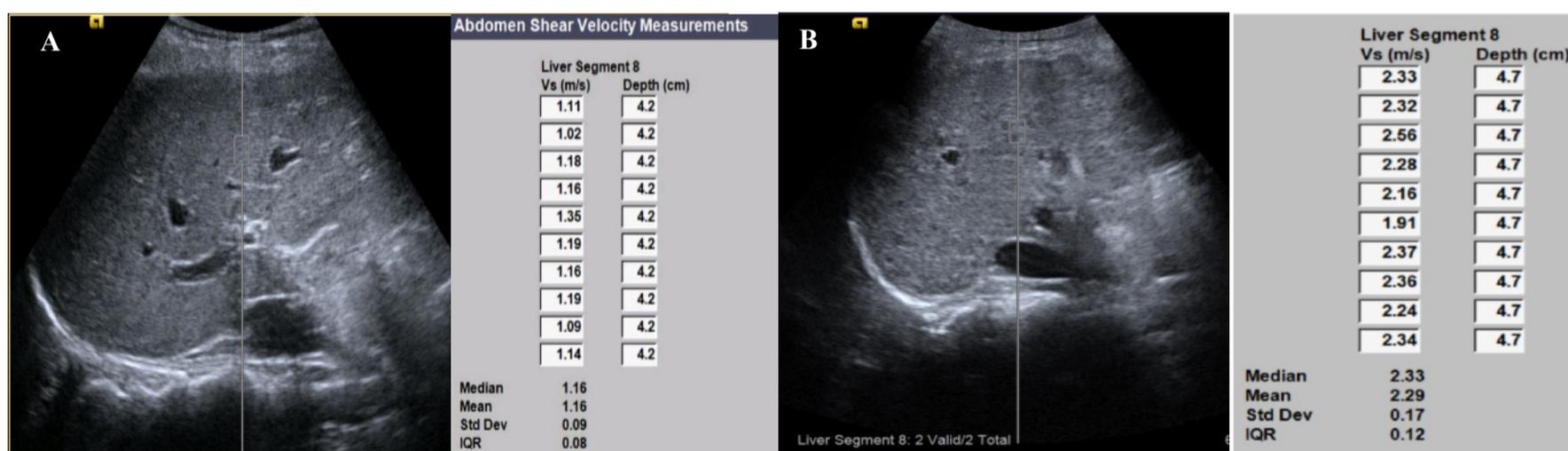


Figura 1. Imagem obtida com sistema de elastografia por onda de cisalhamento (pSWE) (Siemens Acuson S2000®). A. Mediana= 1,16 m/s e IQR/mediana = 7%, sugestivo de fibrose leve. B. Mediana= 2,33 m/s e IQR/mediana = 5%, sugestivo de cirrose. Ambos os exames de boa qualidade técnica.

## 2D SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (2D-SWE)

A 2D-SWE é caracterizada pela visualização em tempo real com região de detecção de até 700 mm<sup>2</sup>, tempo de aquisição em milissegundos com o objetivo de minimizar as interrupções do paciente ou movimento do operador, e geração de onda de cisalhamento diretamente do tecido, permitindo maior acurácia em pacientes com ascite ou obesos (8).

Em estudo prospectivo feito com 440 pacientes com HBC (286 com biópsia hepática e 154 com cirrose descompensada), o melhor desempenho da 2D-SWE foi na avaliação de fibrose hepática com corte de 7,8 kPa para fibrose significativa ( $\geq$  F2), 8,6 kPa para fibrose avançada ( $\geq$  F3) 10,1 kPa para cirrose, com AUROC de 0,89, 0,90 e 0,90, respectivamente (8).

Desempenho semelhante foi descrito por Gao et al. (9), em estudo com 402 pacientes com hepatite B crônica (154 com infecção crônica e 248 com hepatite crônica). Nesse estudo, a acurácia da 2D-SWE foi de 0,87 para o diagnóstico de cirrose com valor de corte de 12 kPa. Quando avaliados separadamente, os grupos com infecção crônica e hepatite crônica com os respectivos valores de corte de 10,1 kPa e 13,3 kPa, a especificidade foi de 90% para o diagnóstico de cirrose e a sensibilidade foi de 82,8% e 48,6%, respectivamente. Além disso, valores inferiores a 8,4 kPa tiveram excelente precisão diagnóstica para excluir cirrose e valores maiores ou iguais a 11,0 kPa para determinar o diagnóstico de cirrose (95%, 119 de 125), com 3,7% resultados falsos-positivos e 5,1% resultados falsos-negativos. A acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa ( $\geq$  F2) foi de 0,75 com valor de corte de 5,5 kPa. Quando avaliados separadamente, no grupo infecção crônica com valor de corte de 5,3 kPa a acurácia foi de 0,78 e no grupo de hepatite crônica com valor de corte de 5,9 kPa a acurácia foi de 0,73.

Outro estudo, prospectivo, com 161 pacientes com HBC, a acurácia, sensibilidade, e especificidade para o diagnóstico de fibrose significativa ( $\geq$  F2) com valor de corte de 7,3 kPa, de fibrose avançada ( $\geq$  F3) com valor de corte de 8,0 kPa e de cirrose com valor de corte de 10 kPa foi de 0,91, 83,1% e 87,1 %; 0,91, 94,1% e 77,9% e de 0,94, 90,6 e 89,7 %, respectivamente. No que tange aos resultados falsos-positivos e falsos-negativos com o valor de corte de 7,3 kPa para fibrose significativa foram 19,35% (6/31) e 15,38% (20/130), respectivamente. E para os valores de corte  $>$  8,0 kPa para fibrose avançada e  $>$  10,0 kPa para cirrose, as taxas de falsos-positivos foram de

23,38% (18/77) e 12,37% (12/97), e de falsos-negativos foram 5,95% (5/84) e 7,81% (5/64), respectivamente (10).

As técnicas de elastografia através de onda de cisalhamento têm sido amplamente aplicadas no estadiamento da fibrose em pacientes com doença hepática crônica, com progressivo desenvolvimento de técnicas e aparelhos a cada dia. A princípio, a avaliação de desempenho destes teve como desfecho primário buscar a correlação mais precisa possível dos valores obtidos pela SWE com os diferentes estágios da classificação de METAVIR. Nesse cenário, há variação significativa entre os valores de corte entre os aparelhos. Entretanto, nos recursos disponíveis nos aparelhos mais novos, em particular 2D-SWE, as estratégias de interpretação dos resultados têm sido o empenho de fornecedores e sociedades médicas para padronizar a interpretações dos valores de corte. Nesse contexto, do ponto de vista clínico, o mais importante é definir se há fibrose hepática significativa, avançada ou cirrose do que fornecer correlação exata com a classificação de METAVIR. Por exemplo, o consenso atualizado da Sociedade de Americana de Radiologia em Ultrassom sugere o valor de corte inferior a 7 kPa (1,5 m/s) para descartar fibrose significativa pelos métodos que usam a técnica ARFI (pSWE e 2D SWE) (11). Da mesma forma descrita, para a pSWE, a interpretação clínica dos resultados da 2D SWE no contexto da HBC deve-se considerar as seguintes informações: resultado expresso através da mediana, IQR / mediana  $\leq$  30% para os resultados em kPa (figuras 2 e 3), presença s e parâmetros laboratoriais, em particular quando há sinais de inflamação hepática acentuada.

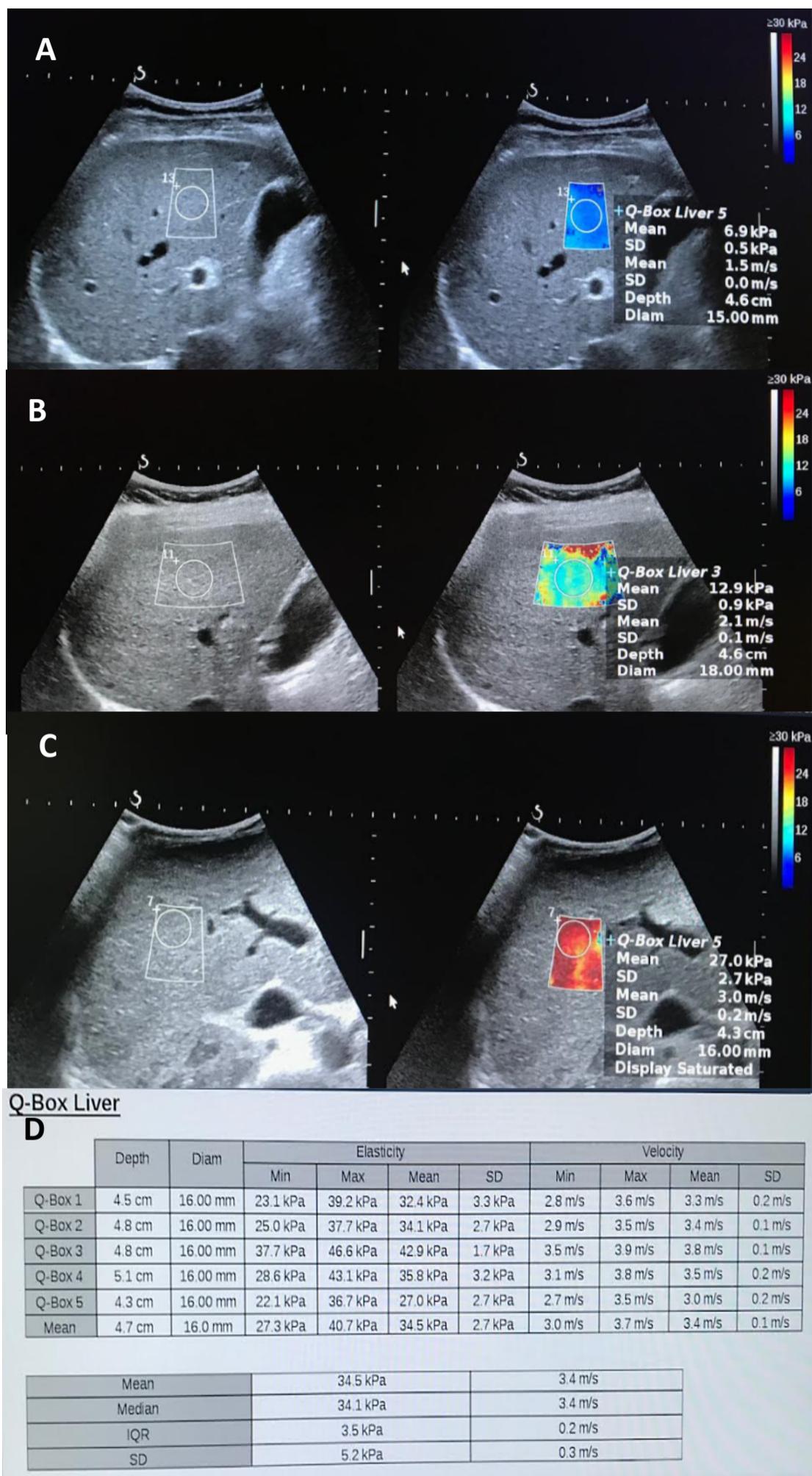


Figura 2. Exemplo de 2D-SWE no fígado com o aparelho Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France) exibido simultaneamente com a imagem no modo B. (A) Fibrose leve; (B) Fibrose avançada, (C) Cirrose e (D) Tabela de resultados, mediana = 34,5 kPa e IQR/mediana = 10% ou 3,4 m/s IQR/mediana = 6%, sugestivo de cirrose.

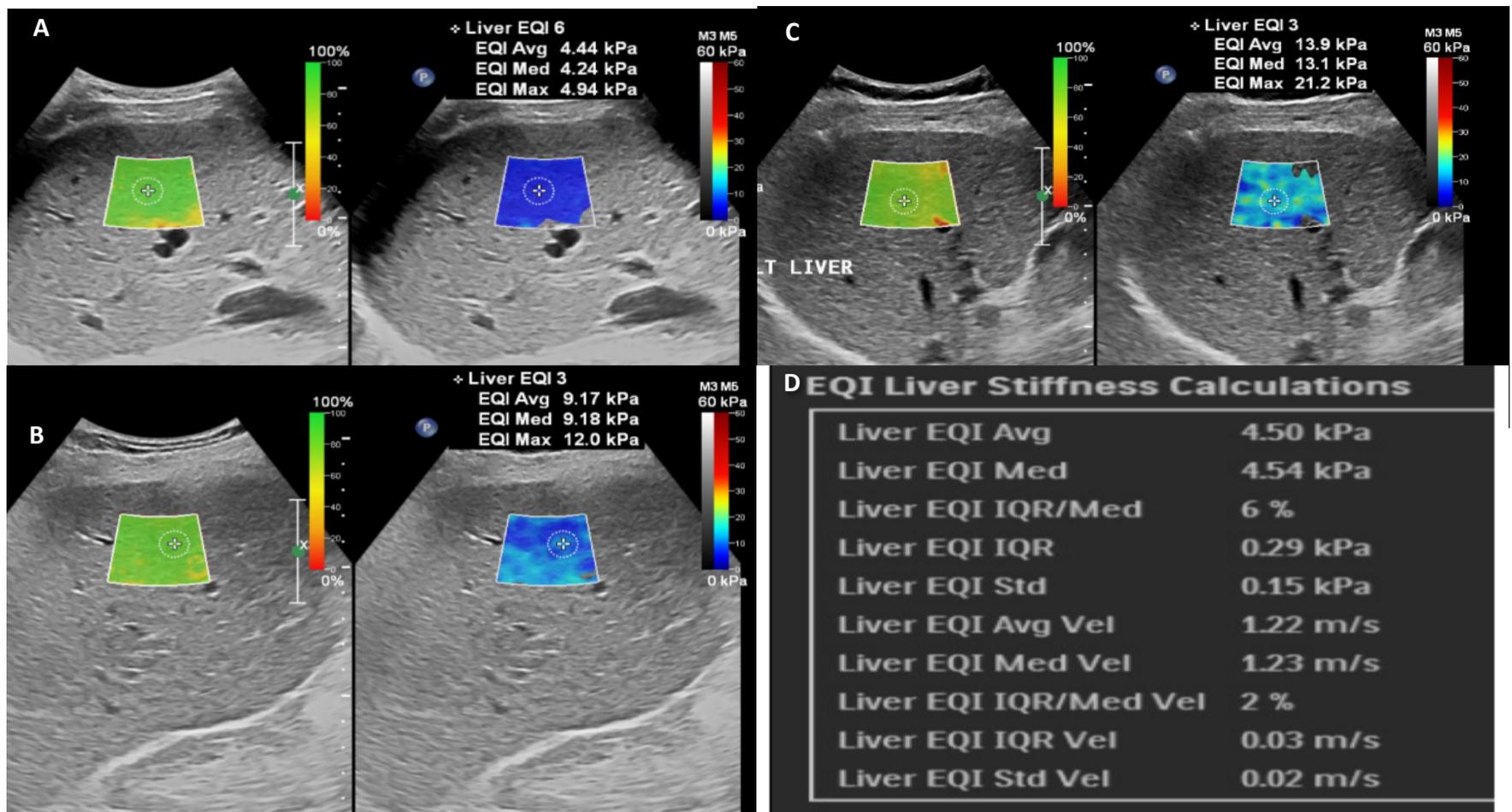


Figura 3. Exemplo de 2D-SWE no fígado com o aparelho Philips Epic Elite®, exibido simultaneamente com a imagem no modo B. (A) Exame normal (controle saudável); (B) Fibrose avançada, (C) Cirrose e (D) Tabela de resultados, mediana= 4,54 kPa e IQR/mediana = 6% ou 1,23 m/s IQR/mediana = 6%, sugestivo da normalidade.

## CONDIÇÕES QUE PODEM INFLUENCIAR NO DESEMPENHO DO SWE NA AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA

Esteatose hepática, inflamação do parênquima e uso prévio ou atual de antivirais são condições que devem ser consideradas na interpretação na rigidez hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, pois estes podem ser fatores confundidores na interpretação dos resultados.

Com o objetivo de identificar possíveis fatores de discordância, subestimação e superestimação no estadiamento de fibrose em paciente com hepatite B, Ye et al. demonstraram que níveis séricos de alanino aminotransferases: ALT acima cinco vezes do limite superior da

normalidade foi fator associado à superestimação dos estágios de fibrose por 2D-SWE (OR = 3,8, IC 95% 1,3-11,7,  $p = 0,02$ ) (8).

Adicionalmente, nesse mesmo estudo foram comparados os valores de rigidez hepática para o mesmo grau de fibrose (METAVIR) de acordo com o grau de atividade inflamatória do parênquima hepático (HAI)  $< 2$  e  $\geq 2$ . Os valores da rigidez hepática para estágios de fibrose F1, F2, F3 e F4 (METAVIR) nos pacientes com HAI  $< 2$  foram:  $6,0 \pm 1,6$  kPa;  $7,2 \pm 1,5$  kPa;  $7,8 \pm 2,2$  e  $12,9 \pm 4,3$  e  $6,1 \pm 1,3$  kPa;  $10,7 \pm 7,3$  kPa;  $10,3 \pm 3,3$  e  $15,1 \pm 8,1$  para HAI  $\geq 2$ . Além disso, a superestimação de fibrose ocorreu em 28% dos pacientes com HAI  $\geq 2$  e em 13,3% naqueles com HAI  $< 2$  (8).

Dados semelhantes, em que a acurácia da 2D-SWE foi maior em pacientes com HAI mais leve quando comparados com aqueles com HAI mais grave (9), foram descritos por outros autores. Esses resultados demonstram que a atividade necroinflamatória é um importante fator de confusão da rigidez do fígado. Dessa forma, os valores de cortes obtidos em pacientes com hepatite B crônica que receberam medicamentos antivirais e tiveram boa resposta ao tratamento não devem ser comparados com resultados de pacientes virêmicos, pois pode haver declínio rápido desses valores devido à diminuição da inflamação do fígado (11).

Com relação à esteatose hepática, o estudo de Ye et al. com 440 pacientes incluíram 85 pacientes que tinham esteatose hepática comprovada por biópsia e, destes, em 76 pacientes (89,4%) a esteatose também foi detectada por ultrassom abdominal. Em análise de regressão logística multivariada, esteatose moderada ou grave foi fator de risco independente para discordância dos resultados entre rigidez pela 2D-SWE e histologia hepática (OR = 4,4, IC 95% 2,0–9,8,  $p < 0,001$ ). Além disso, o desempenho da 2D-SWE para o diagnóstico de fibrose significativa (AUROC 0,936 vs 0,767,  $p < 0,001$ ;  $\geq F2$ ) e avançada foi significativamente (AUROC 0,916 vs 0,819,  $p = 0,032$  para F4) melhor em pacientes sem esteatose do que naqueles com esteatose, respectivamente (8).

Resultados semelhantes foram descritos por Xie et al.. Em estudo prospectivo comparando a rigidez hepática por 2D-SWE com biópsia em pacientes com hepatite B crônica, foram encontrados valores superestimados de rigidez hepática em pacientes com esteatose, especialmente naqueles com níveis de esteatose superiores a 10% (10).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os exames de elastografia hepática por US são boas ferramentas para excluir fibrose significativa e para confirmar o diagnóstico cirrose em pacientes com hepatite B crônica não tratados. Para melhor desempenho do método, deve-se considerar: indicação correta, boa qualidade técnica e atenção especial às limitações do exame. Sugere-se que o exame seja repetido quando os resultados são discordantes com relação ao contexto clínico e a biópsia hepática deve ser realizada quando a discordância é inexplicável.

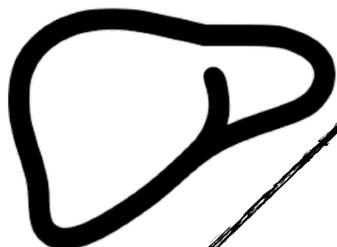
Além disso, o impacto da normalização da ALT deve ser considerado na interpretação dos resultados da avaliação da fibrose hepática em pacientes com uso prévio ou atual de terapia antiviral. Até o momento, não há recomendação do uso desses resultados para fins de decisão de conduta, em particular, a suspensão de rastreamento de carcinoma hepatocelular e/ou hipertensão portal.

Por fim, a elastografia por US é uma ferramenta promissora na avaliação de pacientes com hepatite B crônica, mas ainda é necessária sua validação com estudos com amostras maiores, principalmente na avaliação de regressão fibrose durante a terapia antiviral de longo prazo e desfecho clínico a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Who guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017.
4. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound elastography: an update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. Ultrasound Med Biol. 2018; 44(12):2419-40.

5. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography and serological markers in assessment of liver fibrosis and free portal pressure in patients with hepatitis B. *Med Sci Monit.* 2017;23:3585-92.
6. Park MS, Kim SW, Yoon KT, Kim SU, Park SY, Tak WY, et al. Factors influencing the diagnostic accuracy of acoustic radiation force impulse elastography in patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver.* 2016;10(2):275-82.
7. Lu Q, Lu C, Li J, Ling W, Qi X, He D, et al. Stiffness value and serum biomarkers in liver fibrosis staging: study in large surgical specimens in patients with chronic hepatitis B. *Radiology.* 2016;280(1):290-9.
8. Ye J, Wang W, Feng S, Huang Y, Liao X, Kuang M, et al. Precise fibrosis staging with shear wave elastography in chronic hepatitis B depends on liver inflammation and steatosis. *Hepatol Int.* 2020;14(2):190-201.
9. Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, et al. Liver fibrosis with two-dimensional US Shear-Wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study. *Radiology.* 2018;289(2):407-15.
10. Xie X, Feng Y, Lyu Z, Wang L, Yang Y, Bai Y, et al. Liver stiffness as measured by two-dimensional shear wave elastography overestimates the stage of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and hepatic steatosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(2):101421.
11. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology.* 2020;296(2):263-74.



## ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NA DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA

José Eymard Moraes de Medeiros Filho

As mudanças de estilo de vida e alimentação ocorridas no último século impactaram de modo expressivo o perfil de doenças em todo o globo. Aproximadamente um terço da população mundial apresenta sobrepeso ou obesidade, com estimativas sugerindo que nos próximos 10 anos a prevalência de sobrepeso e obesidade na população adulta superarão as marcas de 35% e 20%, respectivamente. Mais relevante, a redução na expectativa de vida decorrente das comorbidades associadas à obesidade e sobretudo à obesidade mórbida (definida como Índice de Massa Corpórea – IMC – superior a 40kg/m<sup>2</sup> ou 35 kg/m<sup>2</sup> associada a comorbidades) tem sido estimada em até 10 anos, com sua prevalência já se aproximando de 10% tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, notadamente nas faixas etárias de adultos jovens.

Nesse contexto, a doença hepática gordurosa não alcoólica (*Non – alcoholic fatty liver disease – NAFLD*) emerge como uma condição de saúde pública mundial, sendo hoje a principal causa de doença hepática no mundo, notadamente na população com sobrepeso e obesidade, onde atinge cifras de 80% de prevalência, interagindo e favorecendo não apenas o risco de doença hepática progressiva, levando à cirrose e carcinoma hepatocelular, mas também aumentando morbimortalidade cardiovascular, diabetes melito, associando-se à hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e processo inflamatório crônico sistêmico denominado Síndrome Metabólica. Por toda essa associação com alterações multi-orgânicas metabólicas sistêmicas, tem sido proposta uma atualização de sua terminologia para MAFLD (*Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*).

A NAFLD engloba a presença de esteatose hepática simples, definida como mais de 5% de hepatócitos com infiltração gordurosa, sem processo inflamatório, até a presença de inflamação, necrose hepatocitária e fibrose progressiva, denominada esteatohepatite não-alcoólica (NASH – *Non-alcoholic steatohepatitis*), que pode culminar em cirrose. Mais relevante, avolumam-se descrições de carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com esteatohepatite não-alcoólica em fase não cirrótica, trazendo dúvidas e questionamentos acerca de como rastrear esses pacientes quanto ao risco de CHC.

Entretanto, a maioria dos casos de NAFLD são de evolução benigna, sem inflamação hepática relevante, sem surgimento de doença hepática crônica progressiva, a despeito de agregar mortalidade geral, notadamente pelo risco cardiovascular que esse grupo apresenta. Faz-se necessário identificar e acompanhar, ao lado de intervenções terapêuticas, pacientes que desenvolvem inflamação hepática (variando de 15% a 30% nas diversas séries) e notadamente

aqueles com progressão da fibrose para graus avançados, incluindo cirrose hepática (de 7% a 10% dos casos com NASH). O estadiamento da doença passa, assim, a ter um papel fundamental na definição de como manejar esse problema de saúde pública, identificando pacientes sem fibrose significativa que podem ser tratados por médicos generalistas com implantação de medidas terapêuticas de mudança comportamental, alimentar e de estilo de vida, pilares do tratamento da NAFLD em seus diversos estágios. Pacientes com fibrose clinicamente relevante ( $\geq$ F2) e fibrose avançada (F3 e F4), definidos como de maior risco, deveriam ser encaminhados a seguimento médico e tratamento especializados com hepatologista, associados às medidas gerais já descritas. Por fim, aqueles com cirrose hepática deveriam ser avaliados quanto ao risco de hemorragia digestiva alta varicosa e carcinoma hepatocelular e submetidos aos protocolos de tratamento e vigilância recomendados.

O estadiamento habitual com biópsia hepática para esses pacientes se mostra incompatível com a realidade prática. O risco inerente aos procedimentos invasivos – notadamente em pacientes com doença mais avançada e eventuais distúrbios de coagulação -, a dor, a maior complexidade (ambiente hospitalar) e maiores custos, a necessidade de repetição ao longo dos anos, todos esses óbices fazem com que busquemos substituir a biópsia hepática por métodos não invasivos, dentre os quais a elastografia hepática por ultrassonografia para estadiamento do grau de fibrose. Objetiva-se combinar os achados de imagem tradicionais da ultrassonografia em modo B (morfologia hepática, ecogenicidade do parênquima, esplenomegalia) com a mensuração da rigidez hepática, utilizando as técnicas e fundamentação já descritas em outras partes desta obra, permitindo incorporar uma tecnologia de custo mais baixo, mais acessível, segura e cômoda e com adequada acurácia.

## **RESULTADOS DA ELASTOGRAFIA POR ULTRASSOM NA NAFLD**

Em que pese as técnicas de elastografia por ultrassonografia - *Point shear wave elastography* (pSWE) e *Two-Dimensional shear wave elastography* (2DSWE) - não estarem recomendadas nas guias atuais para manejo e tratamento de pacientes com NAFLD, avolumam-se estudos com essa população de interesse e sua utilização na prática diária é cada vez maior.

A maior parte dos dados relacionados à elastografia em NAFLD advém de estudos com equipamento gerador de impulso mecânico e técnica de avaliação da rigidez hepática conhecida como *Transient Elastography* (TE – equipamento *Fibroscan*®, fabricante *Echosens*). Entretanto, estudos com pSWE e 2DSWE demonstram resultados semelhantes e comparáveis, sendo amplo o volume de evidências a sustentar sua utilização com diversos equipamentos, de diferentes fabricantes, em vários centros, de população tanto oriental quanto ocidental.

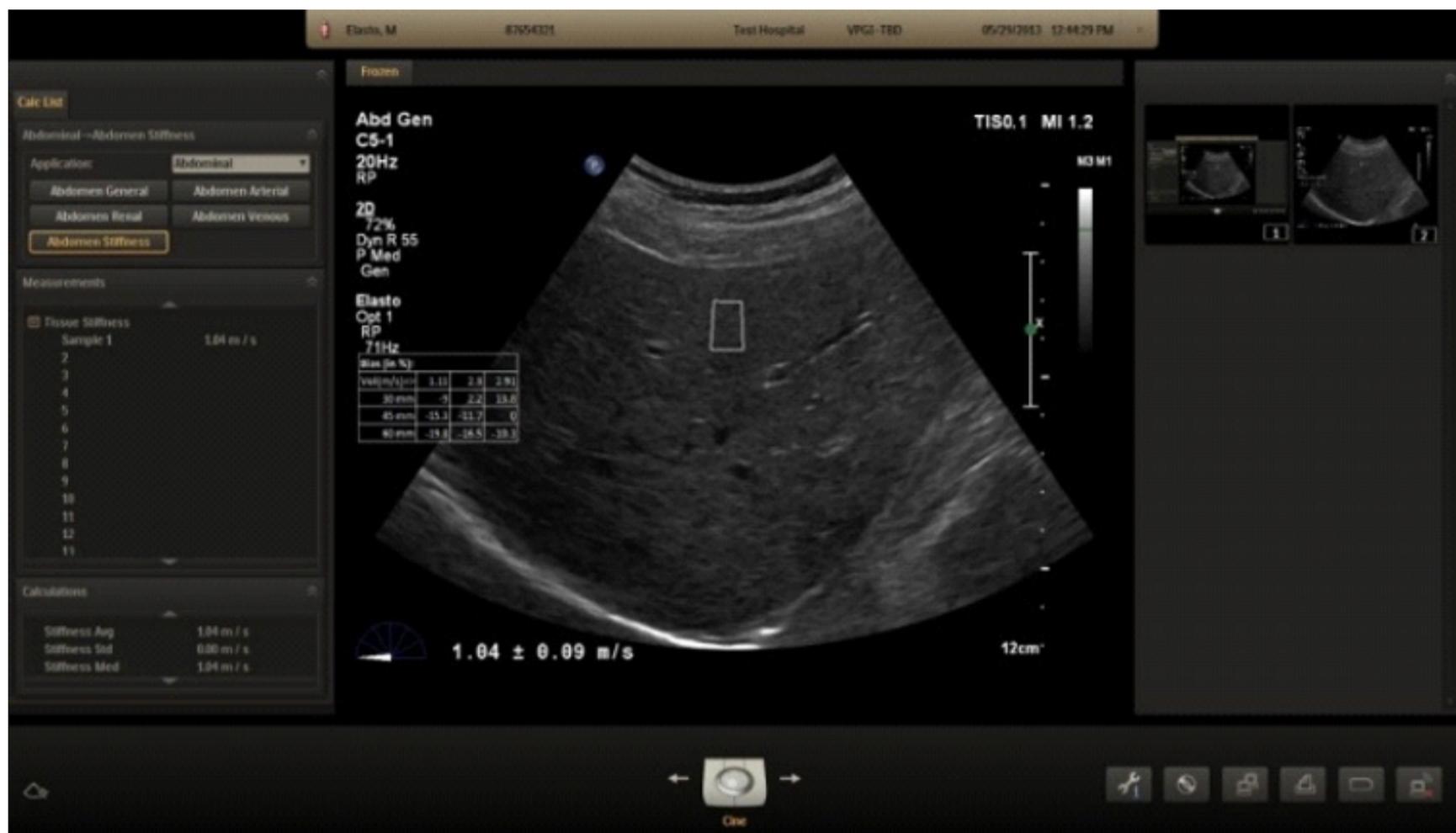
A esteatose hepática causa atenuação das ondas de cisalhamento do ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) e poderia, em tese, causar maior variabilidade nas medidas da rigidez hepática, devendo, dessa forma, serem analisados com cautela os resultados obtidos em pacientes com esteatose, notadamente esteatose acentuada ou pacientes obesos. Nesse grupo, especificamente, estudos recentes têm levantado a necessidade de otimizar o resultado da pSWE ajustando a distância entre transdutor e fígado, reduzindo a atenuação das ondas pelo tecido subcutâneo e aumentando a acurácia da aferição.

## **POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (PSWE)**

A partir da análise de uma região de interesse (ROI – *Region Of Interest*) expressa como uma demarcação em média de 5 x 10 mm na imagem ultrassonográfica em modo B no parênquima hepático (FIGURA 1), onde se produz um ponto único de energia de cisalhamento e leitura da alteração dos tecidos pela propagação das *shear wave* horizontais, diferentes estudos demonstram alta concordância de repetibilidade e reprodutibilidade, traduzidas por elevados resultados dos coeficientes de correlação intraclasse, analisando concordância inter e intraobservadores, em estudos de pacientes com NAFLD (0,85 e 0,90 respectivamente). Esses resultados demonstram a capacidade de o método exprimir, de forma reprodutível e fidedigna, resultados semelhantes entre diferentes profissionais com formação adequada, validando a técnica como confiável desde que mantidas as premissas para obtenção de um conjunto de aferições tecnicamente adequadas. (TABELA 1). Paralelo à facilidade técnica em desempenhar as medidas, selecionando o adequado local para aferição da rigidez hepática, o método mantém baixo nível de falha (<2%) na aquisição de resultados confiáveis em pacientes com NAFLD, incluindo obesos e obesos mórbidos. Ressalve-se, entretanto, que assim como em outras etiologias, a pSWE pode superestimar o grau de fibrose em pacientes com inflamação significativa.

No que se refere a resultados, uma metanálise de LIN e colaboradores envolvendo 13 estudos considerados de alta qualidade com 1147 pacientes com NAFLD concluiu que a pSWE mostra-se válida para detecção de fibrose clinicamente significativa, com acurácia para diagnóstico de fibrose significativa (F2) de 0,89, avançada (F3) de 0,94 e cirrose (F4) de 0,94 (TABELA 2). Existem divergências entre fabricantes de diferentes equipamentos acerca do ponto de corte para cada um dos estágios de fibrose, assim como entre diferentes pesquisadores. O resumo destes pontos de corte dos estudos analisados pela metanálise encontra-se na TABELA 3.

Figura 1. Imagem de elastografia hepática pSWE. Reproduzida do Manual do Fabricante em <https://www.philips.com.br/healthcare/>



**TABELA 1. Recomendações para realização de elastografia hepática**

- Requer-se seguir rigidamente um protocolo pré-estabelecido;
- Paciente deve estar em jejum de 4 horas para realização do exame;
- Exame deve ser realizado com paciente em posição supina ou levemente em decúbito lateral esquerdo com braço elevado acima da cabeça para ampliar o espaço intercostal;
- Aferições devem ser feitas por janela intercostal na melhor janela acústica;
- As aferições devem ser feitas 1,5 a 2 cm abaixo da cápsula hepática para evitar artefatos de reverberação. A localização ideal para obtenção de maior capacidade de geração de *shear waves* é entre 4 e 4,5 cm abaixo do transdutor;
- O transdutor deve estar perpendicular à capsula hepática;
- A região de interesse não deve conter vasos calibrosos, ductos biliares ou massas;

- Dez medidas devem ser obtidas de dez diferentes imagens, na mesma localização, com o valor da mediana usado para aferir a rigidez hepática. Três a cinco medições podem ser apropriadas para 2DSWE quando um parâmetro de avaliação de qualidade for usado;
- O IQR/M (intervalo interquartil/mediana) deve ser usado como parâmetro de qualidade. Para aferições em kPa, o IQR/M deve ser inferior a 30% e, para m/s, inferior a 15%, para um conjunto de medidas ser considerado adequado.

Adaptado de Ferraioli et al. *Ultrasound Med. Biol.* 2018, 44, 2419–2440.

**TABELA 2. pSWE para detecção de fibrose em pacientes com NAFLD**

|            | <b>Sensibilidade</b> | <b>Especificidade</b> | <b>AUROC</b> |
|------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| <b>≥F2</b> | 0,79                 | 0,81                  | 0,87         |
| <b>≥F3</b> | 0,92                 | 0,85                  | 0,94         |
| <b>≥F4</b> | 0,89                 | 0,89                  | 0,94         |

*Lin et al. PLoS ONE 2020 15(1): e0227358.*

**TABELA 3. Pontos de corte no estadiamento de fibrose - pacientes com NAFLD (pSWE)**

|            | <b>Cut-off (m/s)</b> | <b>Sensibilidade</b> | <b>Especificidade</b> |
|------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>≥F2</b> | 1,3                  | 0,85                 | 0,83                  |
| <b>≥F3</b> | 2,06                 | 0,90                 | 0,90                  |
| <b>≥F4</b> | 2,16                 | 0,88                 | 0,91                  |

*Lin et al. PLoS ONE 2020 15(1): e0227358.*

## **TWO-DIMENSIONAL SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (2DSWE)**

À semelhança da pSWE, essa técnica utiliza pulsos de ondas que convergem para uma área de interesse mais ampla (variando de 20 x 30 mm até 90 x 40 mm, sendo em média 35 x 25 mm). Nesta área, também chamada de *Q-Box*, geram-se múltiplos focos de avaliação da elasticidade do tecido hepático, que são selecionados e analisados em imagens sequenciais ou até na mesma

imagem (embora não seja recomendado, pois um erro na aquisição da medida implicará automaticamente na análise dos diferentes pontos dentro da mesma ROI). (FIGURA 2)

Figura 2 a. Imagem de 2DSWE de paciente com NAFLD com rigidez hepática de 13,2 kPa (aproximadamente 2.09 m/s). Reproduzida de Ozturk et al. Ultrasound Med Biol. 2020 Apr;46(4):972-980.

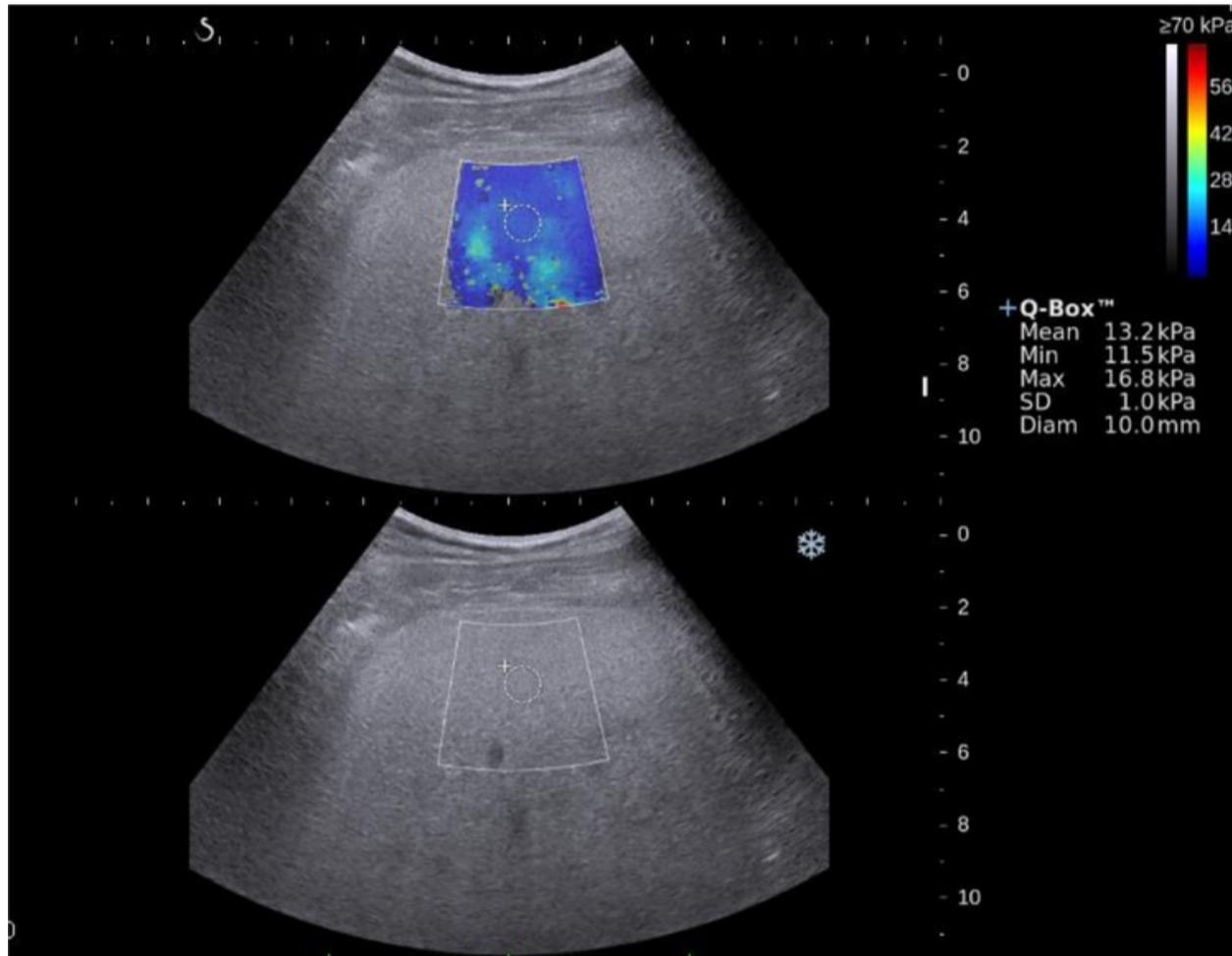
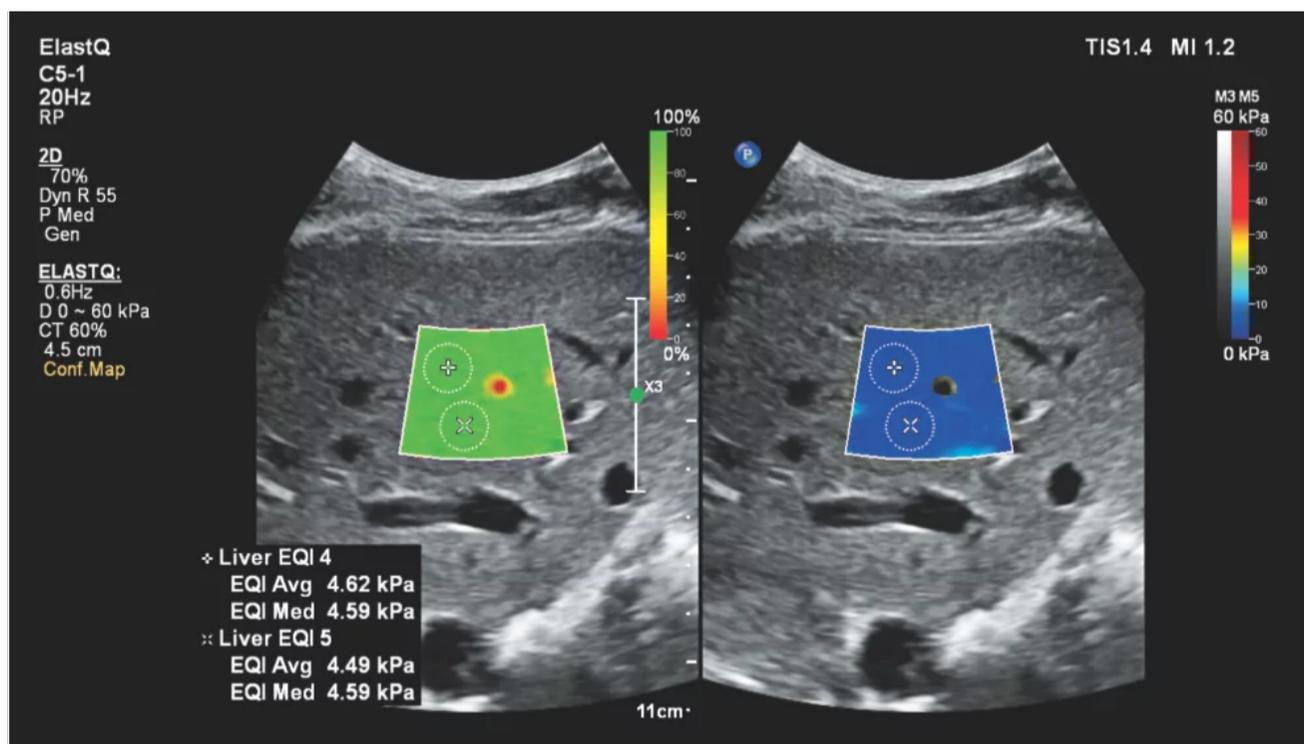


Figura 2 b. Imagem de 2DSWE. Reproduzida do Manual do Fabricante em <https://www.philips.com.br/healthcare/>



Dentre as vantagens relacionadas à 2DSWE, citam-se a velocidade de aquisição de imagem, sendo considerado em alguns estudos necessária a aquisição de apenas 3 a 5 medidas, mantendo elevadas acurácia, sensibilidade e especificidade; menor incidência de artefatos, já que as ondas são formadas profundamente no tecido hepático, com menor reverberação no subcutâneo, mesmo em pacientes obesos e obesos mórbidos; e a possibilidade de identificar a qualidade da imagem adquirida pela visualização da coloração mais homogênea (boa qualidade) ou heterogeneidade (mosaico de cores perpassando do vermelho ao azul) dentro da Q-Box.

Assim como na pSWE, cuidados técnicos na realização das medidas - já descritos na TABELA 1- e o posicionamento da área de interesse 1,5 a 2 cm perpendicularmente abaixo da cápsula hepática são relevantes na obtenção de valores corretos e reprodutíveis. Resultados dos coeficientes de concordância inter e intraobservadores em estudos de pacientes com NAFLD, de 0,88 e 0,95 respectivamente, associados à facilidade e à velocidade de realização do estudo (7-10 minutos, em média) e baixo índice de insucessos (inferior a 2%, mesmo em obesos e pacientes com ascite) têm tornado essa metodologia a mais difundida, com vários modelos e fabricantes.

Seus resultados também são robustos e, apesar de ainda não incluídas nas guias de recomendação para pacientes com NAFLD, avolumam-se as evidências que comprovam sua utilidade e reprodutibilidade. Uma metanálise conduzida por Hermann e colaboradores (I-62) em 51 centros, comparando pacientes com doença comprovada por biópsia e elastografia 2DSWE, demonstrou alta performance na detecção de fibrose significativa ( $\geq$ F2) e excelente resultado na detecção de fibrose avançada e cirrose, corroborando estudo prévio de Cassinoto *et alli*. Pontos de corte e demais dados estatísticos estão disponíveis na TABELA 4.

TABELA 4. Pontos de corte no estadiamento de fibrose - pacientes com NAFLD (2DSWE)

| <i>Casinotto (2016)</i> | <i>Cut-off (kPa)</i> | <b>Sensibilidade</b> | <b>Especificidade</b> | <b>AUROC</b> |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| $\geq$ F2               | 6,3                  | 0,90                 | 0,5                   | 0,86         |
| $\geq$ F3               | 8,3                  | 0,91                 | 0,71                  | 0,89         |
| $\geq$ F4               | 10,5                 | 0,90                 | 0,72                  | 0,88         |

| <i>Hermann (2018)</i> | <i>Cut-off (kPa)</i> | <b>Sensibilidade</b> | <b>Especificidade</b> | <b>AUROC</b> |
|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| $\geq$ F2             | 7,1                  | 0,94                 | 0,52                  | 0,86         |
| $\geq$ F3             | 9,2                  | 0,93                 | 0,81                  | 0,93         |
| $\geq$ F4             | 13,0                 | 0,75                 | 0,88                  | 0,92         |

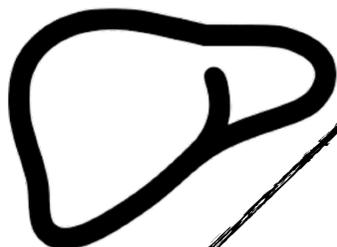
Por fim, a modificação recém-introduzida pela *Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography*, relatando mais importante a definição de **presença** de fibrose clinicamente relevante que estadiamento preciso (pelas dificuldades já aqui citadas), somada aos dados que apresentamos, em que pese inexistir consenso acerca dos pontos de corte e carência de estudos robustos na população em questão, permitem concluir a viabilidade de utilização da pSWE e da 2DSWE para estadiamento do grau de fibrose, reforçado por outras metanálises e estudos, principalmente para fibrose avançada e cirrose, devendo ser guardadas as precauções necessárias para aquisição de seus valores e sua correta interpretação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angulo, P.; Kleiner, D.E.; Dam-Larsen, S.; Adams, L.A.; Bjornsson, E.S.; Charatchoenwitthaya, P.; Mills, P.R.; Keach, J.C.; Lafferty, H.D.; Stahler, A.; et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015, 149, 389–397.e10.
- Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74.
- Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276(3):845-61.
- Cassinotto, C.; Boursier, J.; De Lédinghen, V.; Lebigot, J.; Lapuyade, B.; Cales, P.; Hiriart, J.B.; Michalak, S.; Bail, B.L.; Cartier, V.; et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan®, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016, 63, 1817–1827.
- Chimoriya, R.; Piya, M.K; Simmons, D.; Ahlenstiel, G.; Ho, V. The Use of Two-Dimensional Shear Wave Elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-Alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 95. <https://doi.org/10.3390/jcm10010095>
- Ferraioli, G.; Wong, V.W.; Castera, L.; Berzigotti, A.; Sporea, I.; Dietrich, C.F; Choi, B.I.; Wilson, S.R.; Kudo, M.; Barr, R.G. Liver ultrasound elastography: An update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med. Biol.* 2018, 44, 2419–2440

- Franchis R on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52.
- Giuffrè M, Giuricin M, Bonazza D, Rosso N, Giraudi PJ, Masutti F, Palmucci S, Basile A, Zanconati F, Manzini N, Tiribelli C, Palmisano S, Crocè LS, for the ElastPQ-XL-Group . Optimization of Point-Shear Wave Elastography by Skin-to-Liver Distance to Assess Liver Fibrosis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Diagnostics* 2020, 10, 795; doi:10.3390/diagnostics10100795
- Han, A.; Labyed, Y.; Sy, E.Z.; Boehringer, A.S.; Andre, M.P.; Erdman, J.W., Jr.; Loomba, R.; Sirlin, C.B.; O'Brien, W.D., Jr. Inter-sonographer reproducibility of quantitative ultrasound outcomes and shear wave speed measured in the right lobe of the liver in adults with known or suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. Radiol.* 2018, 28, 4992–5000.
- Herrmann, E.; De Lédinghen, V.; Cassinotto, C.; Chu, W.C.W.; Leung, V.Y.F.; Ferraioli, G.; Filice, C.; Castera, L.; Vilgrain, V.; Ronot, M.; et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018, 67, 260–272
- Honda Y, Yoneda M, Imajo K , Nakajima A. Elastography Techniques for the Assessment of Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4039; doi:10.3390/ijms21114039.
- Jiang W, Huang S, Teng H, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transiente elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non- alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*2018;8:e021787. doi:10.1136/bmjopen-2018-021787
- Kuroda H, Fujiwara Y, Abe T, Nagasawa T, Oguri T, Noguchi S, et al. (2021) Two-dimensional shear wave elastography and ultrasound-guided attenuation parameter for progressive non- alcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE* 16(4): e0249493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249493>
- Li, J.; Zou, B.; Yeo, Y.H.; Feng, Y.; Xie, X.; Lee, D.H.; Fujii, H.; Wu, Y.; Kam, L.Y.; Ji, F.; et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 4, 389–398.
- Lin Y, Li H, Jin C, Wang H, Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020 15(1): e0227358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227358>

- Naganuma H, Ishida H, Uno A, Nagai H, Kuroda H, Ogawa M. Diagnostic problems in two-dimensional shear wave elastography of the liver. *World J Radiol* 2020; 12(5): 76-86.
- Ozturk A, Mohammadi R, Pierce TT, Kamarthi S, Dhyani M, Grajo JR, Corey KE, Chung RT, Bhan AT, Chhatwal J, Samir AE. Diagnostic Accuracy of Shear Wave Elastography as a Non-invasive Biomarker of High-Risk Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Apr;46(4):972-980. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.020. Epub 2020 Jan 29.
- Podrug K, Sporea I, Lupusoru R, Pastrovic R, Mustapic S, Bâldea V, Bozin T, Bokun T, Salkic N, Şirli R, Popescu A, Puljiz Z, Grgurevic I. Diagnostic Performance of 2-D Shear-Wave Elastography with Propagation Maps and Attenuation Imaging in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol* 2021 Aug;47(8):2128-2137. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.025. Epub 2021 May 10.
- Sigrist RMS, Liao J, El-Kaffas A, Chammas MC, Willman JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017, Vol. 7, Issue 5 2017; 7(5): 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650
- Yoneda M, Yasushi H, Nogami A, Imajo K , Nakajima A. Advances in ultrasound elastography for nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Medical Ultrasonics* 47, 521–533 (2020).
- Younossi, Z.M.; Keonig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016, 64, 73–84.



# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NA DOENÇA ALCOÓLICA HEPÁTICA

Fernanda Branco

Giovana Sartori

Winnie Bastos Ocké

Alexandre Andrade Ferraz

## **ÁLCOOL E FÍGADO**

O álcool é a causa mais comum de cirrose no mundo ocidental e a doença hepática relacionada ao seu consumo já é a quarta causa mais comum de morte em pacientes com menos de 65 anos no Reino Unido (1). No Brasil, 17,8% da população adulta faz uso abusivo de álcool, com consumo médio diário de 41,7g de etanol. Em uma comparação entre os períodos de 2010 e 2018, houve o aumento do consumo abusivo de álcool especialmente entre as mulheres (2). Demonstrando sua relevância, o levantamento de 2021 do CISA - Centro de Informações sobre Saúde e Álcool – evidenciou um aumento de 6,2% nas internações hospitalares decorrentes do consumo abusivo do álcool durante o período de 2010 a 2019. As mortes por cirrose hepática representam 18,5% dos óbitos parcialmente ou totalmente atribuíveis ao álcool no Brasil.

O espectro de acometimento do fígado pelo álcool varia de doença hepática gordurosa e hepatite aguda alcoólica até fases mais avançadas, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). O risco de desenvolver cirrose varia de acordo com o gênero, sendo as mulheres mais suscetíveis, e tem início com um consumo aproximado de 10g de álcool ao dia por mulher e 20g de álcool ao dia por homem por um período de 10 anos, ou seja, dose e tempo dependentes (2,3). Estudos demonstram que, em pacientes que consomem mais de 50g de álcool ao dia por mais de 5 anos, a prevalência de fibrose avançada e cirrose varia de 15% a 40% (4-9).

A cirrose hepática de etiologia alcoólica ainda é subdiagnosticada na prática clínica, especialmente em sua fase compensada e assintomática, o que pode ser relacionado tanto à dificuldade em identificar e fornecer atendimento aos indivíduos com comportamento de risco quanto ao caráter invasivo e baixa disponibilidade do teste padrão-ouro no diagnóstico, a biópsia hepática. Os testes não invasivos para o diagnóstico da fibrose hepática nesta população podem auxiliar, sobremaneira, na identificação dos pacientes com fibrose significativa e doença hepática crônica avançada compensada tanto para realizar o adequado manejo clínico precoce, retardando o surgimento das complicações, quanto para incentivar os pacientes a adotarem mudanças de hábitos de vida.

O álcool aumenta a lipólise periférica e a síntese de ácidos graxos, resultando em acúmulo de triglicerídeos no fígado. Associado a esse processo, o consumo de etanol gera um estado de estresse oxidativo, acúmulo de acetaldeído, endotoxinas, citocinas, recrutamento de neutrófilos e da resposta imune humoral, induzindo à esteatose e à produção de espécies reativas de oxigênio, gerando anticorpos que levam à injúria hepática relacionada ao álcool e à apoptose hepatocitária. Por fim, os hepatócitos, células de Kupfer e células estreladas ativadas levam à síntese de colágeno, fator envolvido no desenvolvimento de fibrose hepática e cirrose.

## **ELASTOGRAFIA HEPÁTICA**

A Elastografia Hepática é a técnica que diagnostica a fibrose hepática através da mensuração da rigidez do fígado e pode ser realizada através de três técnicas distintas: Elastografia Transitória (ET), Elastografia utilizando aparelhos tradicionais de Ultrassom pela técnica ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) e por Ressonância Magnética.

## **ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA**

Durante a avaliação pelos métodos não invasivos é importante ressaltar que, independentemente da técnica utilizada, o resultado da rigidez hepática traduz não apenas fibrose mas inflamação e/ou congestão do fígado. Assim, a ingestão alcoólica ativa é um fator que pode influenciar na avaliação da fibrose, superestimando seu grau quando da presença de inflamação.

Os primeiros estudos a analisarem a performance da Elastografia Hepática para o diagnóstico da cirrose de etiologia exclusivamente alcoólica foram realizados com Elastografia Transitória (ET) (Fibroscan® Echossens, França) em 2008 (4,10). Nguyen-khac et al. (4) incluíram pacientes com consumo crônico de mais de 50g de álcool ao dia por mais de 5 anos e sem diagnóstico prévio de cirrose, comparando ET com biópsia hepática, demonstrando que a ET apresentou áreas sobre a curva ROC maiores que 0.9 para o diagnóstico de fibrose significativa (F2 de METAVIR) e fibrose avançada (F3 e F4). De maneira semelhante, Nahon et al. (10) estudaram pacientes com consumo diário de 80g de etanol por mais de 10 anos e suspeita clínica de DHA e encontraram correlação do resultado da rigidez hepática por ET com os achados da biópsia hepática para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose. Diversos outros estudos posteriores, compilados em uma revisão sistemática, demonstraram que a ET tem boa acurácia para diagnosticar fibrose avançada na DHA, embora os valores de corte ideais para o diagnóstico ainda não tenham sido estabelecidos (11). O *Guideline* da Sociedade Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), publicado em 2021, recomenda pontos de corte para ET < 8 kPa para exclusão de fibrose avançada e  $\geq 12-15$  kPa para seu

diagnóstico, porém ressalta a possibilidade de resultados falsos-positivos em pacientes etilistas ativos com evidência de inflamação hepática (AST ou GGT  $\geq 2$ x LSN) e recomenda repetir o exame nesses pacientes após uma semana de abstinência ou redução do consumo alcoólico (12).

## **ELASTOGRAFIA ARFI POINT-SWE**

As técnicas de Elastografia presentes nos aparelhos de ultrassom utilizam a tecnologia ARFI, um impulso de radiação acústica que determina uma força no parênquima hepático e gera ondas secundárias, as chamadas ondas de cisalhamento. A medida da velocidade destas ondas é realizada em local previamente escolhido sob visão direta utilizando o ultrassom modo-bidimensional (modo B). Quanto maior a velocidade das ondas de cisalhamento, maior a rigidez do parênquima hepático, ou seja, maior o grau de fibrose.

A Elastografia ARFI guiada em tempo real com imagens ultrassonográficas apresenta vantagens sobre a ET. A principal delas é a possibilidade da avaliação ultrassonográfica integral do fígado ao Modo B estudando as características morfológicas do órgão e podendo evidenciar achados ecográficos sugestivos de cirrose, hipertensão portal, trombozes no eixo espleno-porta e/ou nódulos sólidos que possam sugerir carcinoma hepatocelular. A possibilidade de o operador poder escolher o local exato da posição da zona de interesse (ROI) para a obtenção das medidas da rigidez hepática evitando grandes vasos ou vesícula biliar e regiões subcapsulares onde a fibrose seria superestimada é outro diferencial da tecnologia ARFI em relação à ET. Ainda, como neste método as ondas de cisalhamento são geradas dentro do parênquima hepático, a presença de ascite não interfere no resultado das medidas. Em pacientes obesos a dificuldade técnica devido à maior atenuação do feixe sonoro é uma realidade, porém não há a necessidade de sondas especiais para a sua avaliação, sendo utilizado o mesmo transdutor do exame de ultrassom abdominal convencional.

Por outro lado, um fator que sempre deve ser lembrado ao se utilizar a tecnologia ARFI é que as tabelas de velocidades seguindo a classificação METAVIR variam de acordo com o fabricante, havendo, portanto, uma tabela específica para cada aparelho. Isso é válido para ambas as técnicas ARFI, point-SWE e 2D-SWE. Em 2020, foi publicado o Consenso da Sociedade de Radiologia e Ultrassonografia (SRU) e os valores de rigidez foram determinados de maneira que, independentemente do aparelho utilizado, a tabela de referência fosse única (13). A publicação utilizada deverá sempre estar indicada no laudo. É importante ressaltar que tanto a Classificação METAVIR quanto a maioria dos estudos de Elastografia foram realizados em pacientes com hepatite viral crônica pelo vírus C e, posteriormente, sua utilização foi ampliada para hepatite crônica B, doença hepática gordurosa metabólica e alcoólica.

Em 2014, foi publicado o primeiro estudo avaliando a performance da Elastografia ARFI para o diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com doença hepática alcoólica (14). O estudo incluiu 112 pacientes com etilismo ativo e consumo mínimo de 80g de etanol ao dia por pelo menos 10 anos, utilizou o equipamento de Ultrassom Siemens Acuson S2000 (pSWE) e comparou os resultados encontrados da rigidez hepática com as análises histológicas do grau de fibrose hepática. Pacientes com Alanina Aminotransferase (ALT) acima do limite superior da normalidade foram incluídos e estratificados de acordo com o seu valor, demonstrando que a atividade necroinflamatória se correlaciona positivamente com a medida de rigidez hepática, superestimando os valores obtidos na Elastografia ARFI. Assim, os valores de corte foram maiores para o diagnóstico da fibrose hepática nos pacientes com ALT aumentada. O estudo demonstrou valores de corte ótimos de 1,33m/s para Fibrose  $\geq$ F2 (AUROC 0.846), 1.40m/s para Fibrose  $\geq$ F3 (AUROC 0.875), e 1.65m/s para F4 (AUROC 0.893) para pacientes com níveis normais de ALT, concluindo que a Elastografia ARFI tem boa correlação com o grau de fibrose hepática, o que reduz a necessidade de biópsia hepática em pacientes com DHA.

Em 2016, o estudo prospectivo francês de Kiani et al. (15) avaliou 82 pacientes hospitalizados para desintoxicação alcoólica e comparou a Elastografia utilizando o mesmo equipamento do estudo anterior (14) com biópsia hepática. Pacientes com consumo maior que 210g de etanol semanal para homens ou 140g para mulheres por mais de 5 anos foram analisados, incluindo pacientes com ALT > 1,5 vezes o limite superior da normalidade. O tempo mínimo de abstinência anterior à avaliação foi de 10 dias e pacientes com sinais clínicos ou ultrassonográficos de cirrose hepática foram excluídos da análise. Ultrassonografistas e patologistas foram submetidos a cegamento e os resultados demonstraram forte correlação entre os resultados das medidas ARFI e da análise histológica ( $p < 0.0001$ ), sugerindo valores de corte de 1,63m/s para fibrose significativa ( $\geq$  F2) (sensibilidade de 82,4%, especificidade de 83.3%, AUROC 0.87), e 1,94m/s para o diagnóstico de cirrose (S 92,3% E 81,6%, AUROC 0.89). Os autores sugerem, devido ao excelente valor preditivo negativo para F4 (98,2%), que a Elastografia por ultrassom seja utilizada como teste de *Screening* para cirrose hepática nos pacientes alcoolistas, com alto grau de confiabilidade (15). Em 2019, Cho et al. (16) avaliaram 251 pacientes coreanos com consumo de etanol maior que 60g ao dia por homens e 40g ao dia por mulheres em abstinência alcoólica há pelo menos 2 semanas. A medida de rigidez hepática foi realizada com o sistema de Ultrassom Siemens Acuson S3000 pSWE. O grau histológico de fibrose hepática foi classificado de acordo com o critério de Kleiner/Brunt et al. e com a classificação de Laennec em sete estágios, sendo estágio 0 para ausência de fibrose e 4C para cirrose avançada. Os resultados também demonstraram que a Elastografia por Ultrassom provou ser um excelente método indicador do grau de fibrose hepática, com cortes de 1.46m/s para fibrose significativa  $\geq$ F2 (AUROC 0.93), e 1.66m/s para cirrose  $\geq$ F4 (AUROC 0.91, VPN 100%).

Mais recentemente, um estudo comparou os resultados da Elastografia por Ultrassom (Siemens Acuson S3000 p-SWE) com biópsia hepática (classificação METAVIR) realizada no

mesmo dia em 50 pacientes com uso de etanol maior que 40g ao dia por mais de 5 anos, excluindo pacientes com diagnóstico prévio de cirrose hepática (17). Os valores de corte estabelecidos foram 1.37m/s para F2 (AUROC 0.65), 1.51m/s para F3 (AUROC 0.70) e 1.87m/s para cirrose F4 com AUROC de 0.97.

## **ELASTOGRAFIA ARFI 2D-SWE**

Alguns autores avaliaram a performance da Elastografia Hepática por Ultrassom 2D ShearWave (Supersonic Aixplorer) em pacientes com DHA. Um estudo prospectivo (18) comparou ET e 2D-SWE para diagnóstico de fibrose hepática em 199 pacientes etilistas sem diagnóstico prévio de doença hepática crônica, demonstrando que ambos os métodos apresentaram boa acurácia para diagnóstico de fibrose avançada e cirrose (AUROC $\geq$ 0.92), sem observar diferença entre eles. Os valores de corte utilizados para 2D-SWE foram de 10.2Kpa para fibrose significativa e 16.4Kpa para o diagnóstico de cirrose. Em 2018, os mesmos autores realizaram análise comparativa de diversos métodos não invasivos (2D-SWE, ET, ELF test, FibroTest) para diagnóstico de fibrose hepática de etiologia alcoólica. O valor de corte utilizado para diagnóstico de fibrose avançada ( $\geq$ F3) com Elastografia 2D-SWE foi de 16,4Kpa, obtendo uma AUROC de 0.9 na análise por protocolo e 0.88 na análise por intenção de tratar (19).

Uma metanálise recente (20) avaliou o desempenho da Elastografia 2D- Shearwave (Supersonic Aixplorer) na detecção de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) e incluiu análise em subgrupos, que demonstrou valores de corte menores que 14 kPa para descartar HPCS e maiores de 32kPa para diagnosticar HPCS na DHA, com sensibilidade de 64% e especificidade de 92%.

A literatura tem demonstrado que, na hepatite alcoólica, há aumento do grau de rigidez hepática, o que pode superestimar o diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com doença hepática crônica relacionada ao álcool que tenham inflamação ativa (14,21-23). Por outro lado, Thiele et al. (2020) compararam, em metanálise, o grau de rigidez hepática entre pacientes abstinentes e etilistas ativos sem encontrar diferença nos resultados de rigidez hepática ou nível de acurácia da Elastografia 2D-SWE entre os dois grupos (20). Mais estudos são necessários para identificar os melhores pontos de corte dos valores de rigidez hepática nos pacientes com etilismo ativo.

Por ser muito prevalente no Brasil e no mundo, o consumo abusivo de álcool deve ser abordado em todas as esferas do cuidado à saúde desde a atenção primária, na identificação de indivíduos em risco, até os centros especializados em tratamento de doenças decorrentes do alcoolismo, tais como ambulatorios para dependentes químicos e serviços de hepatologia para o manejo das hepatopatias crônicas. Estágios iniciais de fibrose hepática ou de cirrose em fase

compensada podem passar despercebidos pelo médico clínico assistente e, por isso, devem gerar um nível de desconfiança elevado. A Elastografia Hepática por Ultrassom é uma técnica não invasiva, indolor, de custo reduzido, boa reprodutibilidade e boa correlação com o grau de fibrose encontrado na biópsia hepática; apresenta alto valor preditivo negativo e, portanto, pode ser utilizada como um exame de *Screening* de fácil acesso. Além disso, é possível executá-la juntamente com a Ultrassonografia de abdômen superior para avaliação do fígado e sistema porta, sem a necessidade de internação hospitalar ou de atendimento em centro especializado. Apesar de os pontos de corte não estarem definidos na tecnologia ARFI de alguns fabricantes, a literatura avança e cada vez mais publicações têm confirmado a importância da Elastografia na avaliação da fibrose hepática nas mais diversas etiologias das doenças hepáticas crônicas.

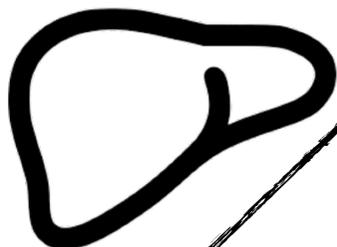
## REFERÊNCIAS

1. Stewart S, Forrest E. Alcohol and the liver. In: Dooley JS, Lok A, Garcia-Tsao G, Pinzani M. (eds). *Sherlock's diseases of the liver and the biliary system*. 13th edition Hoboken, NJ: Willey, 2018. p. 494-508.
2. *Álcool e a saúde dos brasileiros: Panorama 2021* / Organizador: Arthur Guerra de Andrade. 1 ed. São Paulo: CISA, 2021.
3. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41:845-850.
4. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas JL. Assessment of a symptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan®: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 15;28(10):1188-98. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03831.x.Epub 2008 Aug 14. PMID: 18705692.
5. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jan 24;282(6260):263-6. doi: 10.1136/bmj.282.6260.263. PMID: 6779978; PMCID: PMC1504019.
6. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, Chaput JC. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*. 1991 May;100(5 Pt 1):1397-402. PMID: 1672859.
7. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):108-11. doi: 10.1002/hep.510250120. PMID: 8985274.

8. Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, Beuzen F, Capron F, Thabut D, Munteanu M, Chaput JC, Poynard T. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):167-74.
9. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1373-81.
10. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, Beaugrand M. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2008 Dec;49(6):1062-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.011. Epub 2008
11. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 22;1(1):CD010542.
12. European Association for the Study of the Liver; List of panel members (alphabetical order), Berzigotti A. Easl Clinical Practice Guidelines (Cpgs) On Non-Invasive Tests For Evaluation Of Liver Disease Severity And Prognosis- 2020 Update. *J Hepatol*. 2021 Jun 3:S0168-8278(21)00398-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025. E pub ahead of print. PMID: 34166721.
13. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):263-274. 2020
14. Zhang D, Li P. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging*. 2015 Apr;40(4):723-9.
15. Kiani A, Brun V, Lainé F, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4926-4935. doi:10.3748/wjg.v22.i20.4926
16. Cho Y, Choi YI, Oh S, Han J, Joo SK, Lee DH, Jung YJ, Kim BG, Lee KL, Kim W. Point shear wave elastography predicts fibrosis severity and steatohepatitis in alcohol-related liver disease. *Hepatol Int*. 2020 Mar;14(2):270-280. 2019 Dec 19.
17. Hittalamani IM, Lakhkar BB, Pattanashetti RC, Lakhkar BN. Acoustic radiation force impulse elastography of liver as a screening tool for liver fibrosis in alcoholic liver disease.

Indian J Radiol Imaging. 2019 Apr-Jun;29(2):190-194. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_399\_18. PMID: 31367091; PMCID: PMC6639868.

18. Thiele M, Detlefsen S, SevelstedMøller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, Trebicka J, Krag A. Transientand 2-Dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):123-33. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.040. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26435270.
19. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs fibro test, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1369-1379
20. Thiele M, Hugger MB, Kim Y, Rautou PE, Elkrief L, Jansen C, Verlinden W, Allegretti G, Israelsen M, Stefanescu H, Piscaglia F, García-Pagán JC, Franque S, Berzigotti A, Castera L, Jeong WK, Trebicka J, Krag A. 2D shear wave liver elastography by Aixplorer to detect portal hypertension in cirrhosis: An individual patient data meta-analysis. *Liver Int*. 2020.
21. Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Mariné-Barjoan E, Anty R, Autuori M, Burrioni S, Vanbiervliet G, Evesque L, Cherikh F, Tran A. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan® in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Mar;35(3):566-70. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01374.x.Epub 2010 Dec 8.
22. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, Eisele S, Stickel F, Longerich T, Schirmacher P, Seitz HK. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 28;16(8):966-72.
23. Gianni E, Forte P, Galli V, Razzolini G, Bardazzi G, Annese V. Prospective evaluation of liver stiffness using transient elastography in alcoholic patients following abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jan;52(1):42-47.



# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NAS DOENÇAS COLESTÁTICAS E NA HEPATITE AUTOIMUNE

Ana Carolina Cardoso

Cristiane A. Villela Nogueira

## **HEPATITE AUTOIMUNE**

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença relativamente rara e de apresentação heterogênea, portanto seu diagnóstico e manejo persistem desafiadores. Devido às diferentes faixas etárias que podem ser acometidas e à sua apresentação variada, de leve quadro subclínico a grave hepatite aguda com raros casos de hepatite fulminante, o desenvolvimento e utilização de marcadores não invasivos se torna complexo. A possível concomitância com outras hepatopatias, em especial as doenças colestáticas, torna a tarefa ainda mais difícil. Consequentemente, a biópsia hepática persiste como pré-requisito para o diagnóstico e é também usada para guiar decisões terapêuticas (1). Com o amplo incremento das técnicas de elastografia em suas diferentes modalidades, a necessidade de validação para o uso desta técnica em pacientes com HAI se tornou premente. A maioria dos estudos publicados sobre elastografia em indivíduos com HAI utilizou a elastografia hepática transitória (2-4). Entretanto, a inflamação é um fator limitante a ser considerado toda vez que este método, bem como a maioria das técnicas de elastografia, é utilizado (5).

Em estudo de 2019, a elastografia por *point shear wave* (p-SW) foi avaliada em 49 pacientes com HAI, em 41 com colangiopatia biliar primária e comparada com marcadores séricos de fibrose, incluindo o índice de aspartato aminotransferase e plaquetas (APRI) e o FIB-4. Embora o desempenho da p-SW tenha sido superior ao dos marcadores séricos para o diagnóstico de fibrose significativa ( $F \geq 2$ ) e cirrose ( $F = 4$ ), a acurácia para o diagnóstico de  $F \geq 2$ , fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e  $F 4$  foi moderada (AUROC 0,70, 0,76 e 0,75, respectivamente) (6). Em estudo publicado por Goertz e cols. em 2019 e realizado também com população mista (31 pacientes com HAI, 26 com colangiopatia biliar primária, 16 com colangite esclerosante e 12 com síndromes de sobreposição), foi analisada retrospectivamente a correlação da p-SW com o escore histológico de fibrose de Ishak (F0-6). Nos pacientes com HAI, a p-SW apresentou boa correlação com os diferentes estágios de fibrose (7).

Zeng e cols. avaliaram a acurácia diagnóstica da *two-dimensional shear wave elastography* (2D-SW) comparada à biópsia hepática em 114 pacientes com hepatopatias autoimunes, incluindo 62

com HAI. As AUROC para  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  e  $F4$  foram 0,85, 0,85 e 0,86, respectivamente. Entretanto, o desempenho do método em cada hepatopatia estudada não foi descrito (8).

Os resultados p-SW e 2D-SW nos portadores de HAI ainda são iniciais e novos estudos são indispensáveis para estabelecer o papel desses métodos no diagnóstico e seguimento desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971-1004.
2. Anastasiou OE, Büchter M, A Baba HA, Korth J, Canbay A, Gerken G, Kahraman A. Performance and utility of transient elastography and non-invasive markers of liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Hepat Mon*. 2016;16(11):e40737.
3. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient elastography (FibroScan®) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients. *Med Sci Monit* 2017; 23:5106-5112.
4. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, Ma X, Qiu D, Hua J. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):639-644.
5. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, Hübener S, Pannicke N, Weiler-Normann C, Quaas A, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65(4):769-775.
6. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, Kang NK, Chung JW, Jang HY, Ahn S, Kim H, Jeong SH, Kim JW, Jang ES. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212771.
7. Goertz RS, GaBmann L, Strobel D, Wildner D, Schellhaas B, Neurath MF, Pfeifer L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography in autoimmune and cholestatic liver diseases. *Ann Hepatol*. 2019;18(1):23-29.
8. Zeng J, Huang ZP, Zheng J, Wu T, Zheng RQ. Non-invasive assessment of liver fibrosis using two-dimensional shear wave elastography in patients with

## COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

Atualmente, o diagnóstico de colangite biliar primária (CBP) pode ser realizado a partir da presença de colestase crônica, com fosfatase alcalina superior a 1,5 x LSN por mais de seis meses, associada à positividade do anticorpo anti-mitocôndria (AMA) com título de pelo menos 1:40. Assim, na presença desses dois achados, a biópsia hepática (BH) não é mais necessária para o diagnóstico de CBP, ficando restrita apenas a casos duvidosos e a pacientes com AMA negativo. No entanto, a avaliação da gravidade da fibrose hepática ainda é fundamental, visto que este é um importante marcador prognóstico (1).

Neste cenário, uma vez que testes sorológicos não invasivos não possuem bom desempenho na avaliação da fibrose em pacientes com CBP, os métodos não invasivos que utilizam tecnologia ultrassônica se destacaram na estratificação da fibrose em pacientes com CBP. Entre os métodos disponíveis, a elastografia hepática transitória (EHT) realizada com o equipamento Fibroscan® é a mais validada com o maior número de estudos, sendo indicada a utilização deste método para avaliação não invasiva da fibrose na CBP.

Um dos estudos iniciais com EHT que avaliou 55 pacientes submetidos à biópsia hepática demonstrou um excelente desempenho com o uso da EHT na CBP com AUROC de 0,86 para fibrose avançada ( $F \geq 3$ ) e de 0,96 para cirrose (2). Este mesmo estudo observou que pacientes que eram acompanhados por menos de 5 anos tinham uma rigidez média de  $7,9 \pm 6,0$  kPa enquanto aqueles acompanhados por um período superior a 5 anos apresentavam valores mais elevados da rigidez hepática ( $9,0 \pm 5,3$  kPa) (2).

Estudo de Corpechot et al realizado em 2012 avaliou a elastografia hepática transitória no seguimento de pacientes com CBP tratados com ácido ursodesoxicoico, além de EHT como ferramenta não invasiva para definir os estágios de fibrose e sua progressão/regressão da fibrose na CBP (3). Foram incluídos 103 pacientes com biópsia hepática e EHT. Neste estudo houve um bom desempenho para o diagnóstico de fibrose avançada com sensibilidade e especificidade superior a 90%. 74% dos pacientes tiveram o estadiamento da fibrose realizado de forma correta. Para a definição de fibrose avançada, o ponto de corte de 10,7 kPa obteve uma sensibilidade de 93%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 88% e negativo de 96%. No seguimento, pacientes com cirrose com progressão de 2,1 kPa/ano tiveram 8,4 vezes o risco de descompensação hepática, transplante hepático e morte na análise de sobrevida, enquanto não cirróticos tiveram uma evolução mais estável no período de 5 anos (3). Outro estudo recente de Cristoferi et al avaliou 167 pacientes com CBP e biópsia hepática no momento do diagnóstico. A AUROC foi de 0,89. Os pontos de corte rigidez hepática pela EHT  $\leq 6,5$  kPa e  $> 11,0$  kPa foram identificados para excluir e confirmar, respectivamente, fibrose avançada com valor preditivo

negativo de 0,94 e valor preditivo positivo de 0,89 (4). No entanto, no último guia da Associação Europeia para Estudos das Doenças do Fígado (EASL), o ponto de corte sugerido na EHT para definição de fibrose significativa e avançada na CBP foi de 9,0 kPa e 10,7 kPa respectivamente (5).

Estudos com outras modalidades de elastografia por ultrassom são escassos e menos validados. Estudo com elastografia por *point shear wave* (Elasto-pQ, Phiplips) avaliou 41 pacientes com CBP tendo a biópsia hepática como referência. Neste estudo, observou-se sensibilidade e especificidade de 81,8% e 73,3%, respectivamente, para fibrose significativa ( $\geq$  F2, ponto de corte 5,56 kPa) e 100% e 81,6%, respectivamente, para fibrose avançada ( $\geq$  F3, ponto de corte 6,04 kPa) (6).

Em uma análise retrospectiva de 157 pacientes com CBP que realizaram biópsia hepática e elastografia por 2D-SWE, as AUROCs para fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose foram 0,88, 0,97 e 0,99, respectivamente. Os pontos de corte para discriminar fibrose significativa, avançada e cirrose foram de 10,7 kPa, 12,2 kPa e 14,1 kPa, respectivamente. A precisão do diagnóstico de 2D-SWE para o estadiamento da fibrose hepática foi de 73,9% (7).

Na tabela 1 apresentamos um resumo dos pontos de corte definidos nos diferentes estudos aqui citados bem como a tecnologia de elastografia utilizada.

## **COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA**

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença rara, predominante em homens, que consiste na presença de colestase crônica associada a estenoses de grandes e pequenos ductos biliares. Seu manejo consiste em grande desafio, uma vez que vem associada não só ao maior risco de evolução para transplante hepático bem como se associa com a maior prevalência de neoplasias, tais como colangiocarcinoma, câncer de colo e de vesícula. Seu tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) ainda é discutido amplamente, apesar de ser adotado na prática clínica. Como seu diagnóstico é realizado através da colangiografia por ressonância magnética (CRM) principalmente na doença de grandes ductos, a realização da biópsia hepática não é necessária e, portanto, sugere-se que a estratificação da fibrose seja realizada através dos métodos não invasivos (8).

Corpechot e cols. avaliaram pela primeira vez o desempenho da elastografia hepática transitória (EHT) em pacientes com CBP e CEP em 2006, mostrando uma AUROC de 0,92 para estágios de fibrose F2, chegando a 0,96 para pacientes com fibrose estágio 4 (9). Em 2014, o mesmo autor avaliou os melhores pontos de corte em 73 pacientes com CEP submetidos a BH e seguiu 178 pacientes com CEP que haviam realizado EHT basal por uma média de 4 anos,

mostrando que os desfechos observados no seguimento se correlacionavam com a EHT basal (10). Os resultados dos pontos de corte definidos estão descritos na tabela 2.

Apesar do bom desempenho e do valor do método como marcador prognóstico, é importante ressaltar que na CEP deve ser dada atenção para a exclusão de estenoses dominantes de grandes ductos biliares antes da realização da elastografia. As estenoses dominantes podem ocorrer em 40% a 50% dos pacientes, levando ao agravamento da colestase e a uma superestimação no valor da rigidez hepática. Neste caso, é importante que, inicialmente, proceda-se o tratamento desta área de estenose para que, posteriormente, seja realizada a EHT (11).

O estudo de Krawczyk e cols. também mostrou uma boa correlação entre EHT e diferentes estágios de fibrose em pacientes com CEP que aguardavam transplante. A análise entre os valores de EHT e fibrose puderam ser avaliados no explante e mostrou que rigidez hepática superior a 13,7 era o ponto de corte adequado para o diagnóstico de cirrose (AUROC = 0,90) (12).

Estudo recente comparou a correlação entre a EHT, elastografia por point-SWE (Elasto-pq, Phillips) e elastografia por 2D-SW (GE 8, GE Healthcare) em pacientes com CEP. O estudo, apesar de não apresentar dados sobre BH nos 71 pacientes estudados, mostrou boa correlação entre os métodos ( $r=0,92$ ) e sugeriu que a elastografia por 2D-SW tende a subestimar a fibrose; ressaltou, ainda, que a vantagem do point-SW e do 2D-SW é a possibilidade de se avaliar a presença de estenoses dominantes através da ultrasonografia em modo B, o que não ocorre com a EHT (13).

A EHT associada a escores que incluem ressonância magnética simplificada sem gadolínio (GD) como o ANALI score mostraram bom desempenho na predição de desfechos em um estudo multicêntrico em 162 pacientes com CEP. Ao longo de um acompanhamento total de 753 pacientes-ano com desfechos hepáticos em 40 pacientes, a rigidez hepática por EHT e o escore ANALI sem GD foram significativamente correlacionados ( $p=0,51$ ,  $P <0,001$ ) e independentemente associados com a ocorrência de desfechos adversos. Na EHT, o ponto de corte definidor de desfechos foi de 10,5 kPa e 2 para o escore ANALI sem GD. As taxas de risco (intervalo de confiança de 95%) foram 2,07 (1,06-4,06) e 3,78 (1,67-8,59), respectivamente. O uso em combinação desses dois pontos de corte permitiu estratificar pacientes em grupos de baixo, médio e alto risco para o desenvolvimento de desfechos adversos (14). Além disso, a revisão sistemática que avaliou métodos não invasivos como prognóstico na CEP concluiu que a rigidez hepática superior a 11 kPa por EHT se associava a pior prognóstico, mas sugere que mais estudos comparando escores prognósticos com EHT na CEP ainda são necessários (15). O *guideline* da EASL recomenda que a rigidez hepática por EHT superior a 9,5 kPa pode ser usada para definir o diagnóstico de fibrose avançada em pacientes com CEP compensados com bilirrubina normal e sem estenose de alto grau (5).

Como a ressonância magnética (RM) é um método utilizado com frequência na avaliação de pacientes com CEP, seja no momento do diagnóstico ou no seu seguimento, não é surpresa que a

elastografia por ressonância magnética (E-RM) tenha também sido avaliada como método não invasivo prognóstico na CEP. Estudo preliminar que avaliou a EHT e E-RM na estratificação de risco e também na capacidade de identificar estenoses dominantes mostrou superioridade da E-RM em comparação com a EHT (16). Estudo semelhante mostrou que, na E-RM, áreas de maior rigidez hepática podem corresponder a áreas de estenoses de grandes ductos (17).

No entanto, o estudo que incluiu 266 pacientes que realizaram E-RM demonstrou que o ponto de corte para presença de cirrose é de 4,63 kPa. Além disso, os pontos de corte de rigidez hepática que estratificaram os pacientes com risco baixo, médio e alto de descompensação hepática foram <4,5, 4,5-6,0 e > 6,0 kPa, respectivamente (18).

Os pontos de corte dos diferentes estudos e guias para CEP utilizando elastografia ultrassônica estão descritos na tabela 2.

Tabela 1: Pontos de corte da elastografia ultrassônica na colangite biliar primária

| Autor, ano                                     | n   | Tecnologia | F1    | F2   | F3    | F4    |
|--|-----|------------|-------|------|-------|-------|
| GOMEZ-DOMINGUEZ<br>Gomez-Dominguez et al. 2008 | 55  | EHT        |       |      | ≥14,7 | ≥15,6 |
| Corpechot et al. 2012                          | 103 | EHT        | 7,1   | 8,8  | 10,7  | 16,9  |
| Cristoferi et al. 2021                         | 167 | EHT        | ≤ 6,5 |      | ≥ 11  |       |
| EASL painel de experts, 2021                   |     | EHT        |       |      | ≥ 10  |       |
| Park et al. 2019                               | 41  | Point-SWE  |       | 5,56 | 6,04  |       |
| Yan et al 2020                                 | 157 | 2D-SWE     |       | 10,7 | 12,2  | 14,1  |

EHT, elastografia hepática transitória; Point-SWE, elastografia por onda de cisalhamento em ponto; 2D-SWE, elastografia por onda de cisalhamento bidimensional; valores de elastografia são expressos em kPa.

Tabela 2: Pontos de corte da elastografia ultrassônica na colangite esclerosante primária:

| Autor, ano                   | n  | Tecnologia | F1  | F2  | F3    | F4   |
|------------------------------|----|------------|-----|-----|-------|------|
| Corpechot et al., 2014       | 73 | EHT        | 7,4 | 8,6 | 9,6   | 14,4 |
| Krawczyk e al, 2017          | 30 | EHT        |     |     |       | 13,7 |
| EASL painel de experts, 2021 |    | EHT        |     |     | > 9,0 |      |

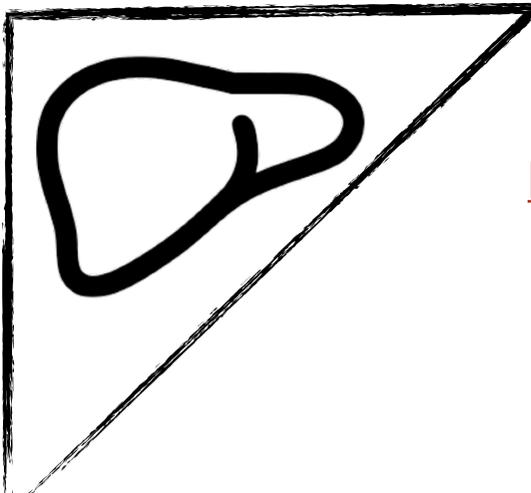
EHT, elastografia hepática transitória; EASL, European Association for the Study of Liver Diseases; valores de elastografia são expressos em kPa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419. doi: 10.1002/hep.30145.
2. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, *et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03585.x.
3. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, *et al.* Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208. doi: 10.1002/hep.25599.
4. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, *et al.* Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in naive patients with primary biliary cholangitis: a dual cut-off approach. *Hepatology* 2021. doi: 10.1002/hep.31810.
5. European Association for the Study of the L, List of panel m, Berzigotti A, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, *et al.* Easl Clinical Practice Guidelines (Cpgs) on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis- 2020 Update. *J Hepatol* 2021. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
6. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, *et al.* Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. *PLoS One* 2019;14:e0212771. doi: 10.1371/journal.pone.0212771.

7. Yan Y, Xing X, Lu Q, Wang X, Luo X, Yang L. Assessment of biopsy proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography in patients with primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis* 2020;52:555-560. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.002.
8. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-2559. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
9. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, *et al.* Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24. doi: 10.1002/hep.21151.
10. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, *et al.* Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-9; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.030.
11. Ehlken H, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in primary sclerosing cholangitis-the value as a prognostic factor and limitations. *Gastroenterology* 2014;147:542-3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.058.
12. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz M, Szparecki G, *et al.* Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1407-1412. doi: 10.1080/00365521.2017.1370009.
13. Mjelle AB, Fossdal G, Gilja OH, Vesterhus M. Liver elastography in primary sclerosing cholangitis patients using three different scanner systems. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:1854-1864. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.025.
14. Cazzagon N, Lemoine S, El Mouhadi S, Trivedi PJ, Gaouar F, Kemgang A, *et al.* The complementary value of magnetic resonance imaging and vibration-controlled transient elastography for risk stratification in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1878-1885. doi: 10.14309/ajg.0000000000000461.
15. Mazhar A, Russo MW. Systematic review: non-invasive prognostic tests for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:774-783. doi: 10.1111/apt.16296.
16. Tafur M, Cheung A, Menezes RJ, Feld J, Janssen H, Hirschfield GM, *et al.* Risk stratification in primary sclerosing cholangitis: comparison of biliary stricture severity on MRCP versus liver stiffness by MR elastography and vibration-controlled transient elastography. *Eur Radiol* 2020;30:3735-3747. doi: 10.1007/s00330-020-06728-6.

17. Bookwalter CA, Venkatesh SK, Eaton JE, Smyrk TD, Ehman RL. MR elastography in primary sclerosing cholangitis: correlating liver stiffness with bile duct strictures and parenchymal changes. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3260-3270. doi: 10.1007/s00261-018-1590-4.
18. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, *et al.* Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1184-90. doi: 10.1111/jgh.13263.



# ELASTOGRAFIA HEPÁTICA POR US NAS LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS

Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo

Gleicy Reinoso

Flair José Carrilho

Descortinar o panorama atual da elastografia das lesões focais hepática (LFHs), à base da ultrassonografia, será o foco deste capítulo, considerando aspectos relacionados à clínica, pesquisa e potenciais futuros. Vamos abordar alguns resultados relevantes da literatura que orientam conduta e tratamento na rotina clínica.

A elastografia pode ser considerada como um divisor de águas na hepatologia ao modificar a prática clínica desde meados 2010, sobretudo ao reduzir o número de procedimentos invasivos de diagnóstico na doença hepática crônica. O termo elastografia foi primeiramente cunhado por Ophir e colaboradores (1) ao avaliarem, de forma não invasiva, as propriedades mecânicas do tecido, tais como elasticidade, definido como a resistência à deformação do tecido sobre a força aplicada. Nos métodos de elastografia quantitativa, a força é aplicada através da propagação da onda *shear-wave* (SW), e está relacionada diretamente à elasticidade do tecido. Tal onda de SW pode se apresentar de forma transitória ou dinâmica, sendo, neste caso, através de aplicação contínua de ondas acústicas. Temos, assim, as técnicas por ARFI (impulso de força de radiação acústica), tais como elastografia pontual por SW (p-SWE) e a 2D (duas dimensões), elastografia SW (2D –SWE), métodos específicos para estudo de lesões focais hepáticas (LFHs).

## **MÉTODOS DA ELASTOGRAFIA À BASE DE ULTRASSONOGRRAFIA**

A elastografia quantifica o deslocamento da onda no tecido, assim como o da lesão focal, especificamente quando uma força acústica de radiação interna é aplicada e monitorada pela ultrassonografia (US). A elastografia à base de US é uma modalidade de imagem que fornece informação de parâmetros físicos que podem espelhar inclusive a rigidez do tecido, além da considerada biópsia virtual.

Como mencionado anteriormente, a força de impulso de radiação acústica (ARFI), é emitida internamente. Desta forma, esta onda não é afetada pela ascite ou obesidade (teoricamente), porque a onda gerada se origina dentro do fígado e não na superfície da pele. No p-SWE, a força do pulso do feixe focado do ultrassom caracteriza a técnica e mede a velocidade da onda no tecido.

Para gerar o deslocamento no tecido, o comprimento do pulso de onda é maior que o usado na imagem do modo B do ultrassom. Por outro lado, sabe-se que existe uma variabilidade entre os sistemas de p-SWE e o 2-D SWE, talvez sendo este fator a maior limitação entre eles. Um comitê entre aliança quantitativa de biomarcadores de imagem (QIBA) e a Sociedade de Radiologia da América do Norte (RSNA) foi consolidado para realizar estudos intralaboratoriais de estimativa de SWs em “phantoms” elásticos. Embora muitos fabricantes permitam medidas até 8 cm de profundidade, a acurácia das medidas diminui abaixo de 6 cm do transdutor por conta da atenuação do pulso ARFI. No sistema 2-D SWE, um amplo campo de visão (FOV) pode ser disponibilizado para a obtenção do elastograma. Dentro do FOV, pode-se acionar outro botão no console do equipamento, que acessa a janela específica, o ROI (região de interesse). Um ou múltiplos ROI podem ser acionados para a aquisição dos valores de velocidade de onda SW. Ao contrário do p-SWE, a janela do ROI 2D-SWE pode ser modificada. Se possível, o ROI deve ser posicionado próximo ao centro do FOV, levando em consideração os erros frequentes quando localizado nas margens dos FOV. Muitos fabricantes fornecem o cálculo de média e desvio padrão dos valores de SW, relacionados aos “pixels” dentro do ROI, e outros fornecem valores mínimo e máximo de velocidade de onda SW. O valor da média deve ser sempre usado. O desvio padrão (DP) dentro da janela do ROI demonstra a variabilidade das medidas do pixel dentro do ROI e não é uma referência de qualidade da medida em si. Dentre as recomendações técnicas gerais para realização de elastografia hepática (2), destacamos o correto posicionamento do transdutor necessário com angulação perpendicular à cápsula hepática. Outro importante ponto se refere ao cálculo da dispersão dos 10 (dez) disparos das medidas de velocidade de onda SW; a relação da dispersão interquartil sobre a mediana (IQR/M) deve ser menor do que 30%, considerado critério de qualidade. Em escala de velocidade de metros/segundo (m/s) a relação deverá ser menor do que 0,15, para um conjunto de dados acurados.

## **LESÕES FOCAIS HEPÁTICAS E ELASTOGRAFIA**

Existem alguns dados interessantes avaliando o papel da elastografia por US na quantificação da velocidade de onda SW das LFHs (3-8) com a tendência do valor de SW estar elevado nas lesões malignas, tais como carcinoma hepatocelular (CHC). Por outro lado, há ainda novos trabalhos sobre elastografia por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) em CHC que ilustrem ricamente o diagnóstico e prognóstico deste tumor, tal como a variação de velocidade de onda SW sobre a diferenciação celular do CHC (9) com correlação significativa entre velocidade de onda SW da lesão focal e grau de necrose tumoral após terapia local de ablação (10). O grande inconveniente deste método é a limitada resolução espacial pela cobertura atual 2D-RNM de implementação da elastografia (11).

Ainda que a aplicação da elastografia nas lesões focais hepáticas se restrinja à pesquisa, observa-se progressiva expansão na prática clínica pelos resultados iniciais com inúmeras publicações científicas e interessantes trabalhos de revisão (12).

Destacaremos a seguir dois contextos da aplicação do método da elastografia por US: a habilidade de discriminação entre lesões benignas e malignas, especialmente o CHC e metástases hepáticas, e a vigilância depois de terapia percutânea. Isto promove um alto impacto na prática clínica, considerando que a elastografia pode ser crucial para o manejo apropriado das LFHs. As evidências atuais do cenário das LFHs também incluem avaliação da acuracidade, limitações e perspectivas futuras.

Por muitos anos, o contraste endovenoso nos estudos dinâmicos por Tomografia Computadorizada (TC) e/ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e inclusive por Ultrassonografia (CEUS) demonstram o peso do diagnóstico das lesões focais hepáticas ao possibilitarem o diagnóstico correto, sem a necessidade de cirurgia ou biópsia. Atualmente, o uso da elastografia na caracterização das LFHs permanece em investigação, embora com a expectativa de que este método possa complementar a imagem ao fornecer diagnósticos específicos em pacientes selecionados. Ainda que muitos trabalhos documentem que as lesões malignas são mais rígidas que as benignas, há uma sobreposição entre eles. Ambas as lesões benignas e malignas podem ser “macias” em comparação ao fígado normal adjacente. Além disso, a rigidez do fígado, avaliada através da velocidade de onda SW, varia significativamente com o grau de fibrose. Desta forma, a precisão do método é limitada, embora em algumas situações o estudo da velocidade de onda SW da LFHs possa ser benéfico, por exemplo, na diferenciação de hiperplasia focal benigna (HFN) versus o adenoma hepático e o CHC. A elastografia à base de US se destaca ao fornecer informação adicional rica para a caracterização das LFHs, mesmo que a sobreposição entre valores observados de lesões benignas e malignas limite o uso da técnica. Por outro lado, ressalta-se que avaliação por elastografia de lesões focais deve ser realizada sempre no contexto do exame. Ou seja, deve-se levar sempre em consideração o fundamento clínico como base e, desta maneira, a técnica pode auxiliar na diferenciação do diagnóstico entre lesões. Estudo recente de 2021 liderado por um dos pioneiros em elastografia, Ioan Sporea, aceita o desafio de responder se existe espaço para a elastografia no diagnóstico do CHC. O trabalho traz avanços ao utilizar o método da quantificação do toque virtual (VTQ), uma modalidade do método p-SWE da fabricante Siemens, Acuson S2000®, sistema de ultrassom (Siemens AG, Erlangen, Germany) com o transdutor semi-convexo. 88 nódulos de CHC foram visibilizados por ultrassonografia convencional e os autores concluem que o VTQ adiciona informações para a caracterização de CHC, embora o tamanho do tumor, a heterogeneidade e a profundidade das lesões se correlacionem com maior variabilidade intralesional ( $p < 0,001$ ). O estudo destaca que o conhecimento da velocidade de onda SW do HCC pode permitir construção de algoritmo de aproximação em direção a lesões focais hepáticas no fígado cirrótico (13).

O desempenho do método ARFI para identificação de lesões malignas foi avaliado numa metanálise (14) que incluiu oito estudos de um total de 590 lesões hepáticas (228 benignas e 362 malignas). A prevalência das lesões malignas foi de 61,4% (22,2% – 78,6%). A constatação da ampla variação do valor de corte da velocidade, entre 1,5 a 2,7 m/s, revelou-se como a maior fragilidade desta coletânea. O “pool” de sensibilidade e especificidade foi de 0,86 e 0,89, respectivamente. A curva ROC foi de 0,94 (0,91-0,96). Outra metanálise mais atualizada avalia o efeito do diagnóstico da velocidade de onda SWV por elastografia na diferenciação de lesão focal hepática maligna com inclusão de 15 estudos e 1.894 lesões. O pool de sensibilidade e especificidade para lesão maligna foi de 0,82 e AUC de 0,89. Quando a probabilidade do pré-teste foi de 50%, o resultado positivo (acima do valor de corte encontrado) que corresponderia à probabilidade do pós-teste para a presença de lesão maligna hepática foi de 82% e a probabilidade do pós-teste foi de 18% após o resultado negativo (15).

Adicionalmente, sugerimos a seguir o link para acesso de casos de domínio público das imagens por ultrassonografia de lesões focais hepáticas gerais nas seções “Abdomen and retroperitoneum” e “Liver”

<https://www.ultrasoundcases.info/cases/abdomen-and-retroperitoneum/liver/metastases/>

Alguns outros estudos observacionais relevantes avaliaram o diagnóstico diferencial entre lesão focal benigna e maligna (4, 16-18). Lesões malignas apresentaram valores altos de velocidade de onda SW (19). Outros demonstraram valores similares de velocidade de onda SW entre as lesões benignas e malignas (16), embora neste mesmo estudo tenha sido possível diferenciar adenoma de hiperplasia nodular focal e carcinoma hepatocelular de colangiocarcinoma. Foram observadas variações de valores de velocidade de onda SW dentro de cada tipo de tumor ou até num mesmo tumor. Tais achados devem se relacionar a componente de necrose, hemorragia ou coloide, conforme justificativa na discussão. Noutro trabalho, a extensão da ablação de radiofrequência foi analisada através da velocidade de SW por ARFI em 158 pacientes com HCC menor do que 03 cm (20), ou seja, eles consideraram parâmetro de predição da extensão do tratamento da radiofrequência a inclusão da medida da rigidez do parênquima e destacaram que valor de corte do parênquima acima de 2,41 m/s impõe necessidade de múltiplas sessões de ablação para se alcançar margens com real segurança. Além disso, atribuíram menor valor de velocidade de onda SW encontrado nos CHC pequenos que no parênquima adjacente, a presença dos múltiplos cordões de hepatócitos e pouco tecido conjuntivo nos CHC e abundante fibrose no parênquima adjacente, quase sempre parênquima cirrótico. De fato, em nosso trabalho com 103 pacientes em lista de transplante hepático no HC-FMUSP, com 45 casos de CHC (3,5 cm, 0,6 – 13 cm), os valores medianos dos CHCs e parênquima adjacente foram elevados, respectivamente 1,89 m/s DP: 0,74 vs 1,97 m/s DP: 0,64 (21).

Outros trabalhos também observaram valor alto de velocidade de onda SW do parênquima hepático adjacente à lesão primária de fígado quando comparados ao tumor hepático (7, 22).

O cenário da intensidade da fibrose do parênquima hepático relacionada à velocidade de onda SW permite estimar o potencial risco de malignidade das LFHs. Em recente estudo transversal do nosso grupo do HC-FMUSP, 49 pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico por técnica de Fontan; nos pacientes com lesões focais hepáticas detectadas por US ou TC ou RNM, a velocidade de onda SW do parênquima hepático foi significativamente mais elevada que naqueles pacientes cardiopatas sem lesões focais hepáticas, 2,64 m/s vs 1,94 m/s,  $p = 0,002$ ) (23).

Elastografia pode ser usada para o diagnóstico diferencial de hemangioma versus metástases hepáticas (22, 24), hiperplasia nodular focal versus adenoma hepatocelular (17) (5, 22, 25) e CHC (20, 26-28). Chama a atenção o trabalho de Ronot e colaboradores que não evidenciaram diferença significativa entre os valores de velocidade de onda SW das lesões malignas e benignas, porém a hiperplasia nodular focal apresentou valores significativamente mais elevados que os adenomas (29). Não é por demais lembrar que a chave para o manejo destes pacientes se apoia no diagnóstico preciso que desencadeia o tipo de tratamento mais conservador ou cirúrgico, dependendo do caso.

É fato que os estudos publicados até agora apresentam grande heterogeneidade entre si, considerando o desenho de estudo, população, prevalência de lesões focais hepáticas incluídas, métodos de medida de velocidade de onda SW, além de evidentes deficiências metodológicas e de desenhos de caso-séries com baixo nível de evidência e que reduzem a força dos seus resultados. Desta forma, a acurácia da elastografia é regular a moderada tanto para excluir como para confirmar malignidade de lesão. No entanto, muitos estudos de revisão evidenciam valores de velocidade de onda SW com diferença significativa entre as de lesões malignas e benignas.

## **HORIZONTES**

Uma recente revisão de Berzigotti (30) e colaboradores descortinam o seguinte panorama da elastografia de lesões focais no fígado, comentadas abaixo.

As técnicas de elastografia atuais permitem avaliação bidimensional de elasticidade de tecidos, entretanto, obviamente tecidos são tridimensional e provavelmente 3D (ou 4D, considerando o tempo) irão fornecer estimativa mais precisa das propriedades físicas do tecido examinado. Recentemente, métodos 3D estão sendo experimentados “in silico”, ou seja, em âmbito da simulação computacional e com provável e breve transição para o campo clínico.

As atuais técnicas de elastografia assumem que o meio é elástico linear, homogêneo, isotrópico, infinito e contínuo; entretanto, os tecidos biológicos são muito mais complexos. De fato, em razão da viscoelasticidade e poroelasticidade, a relação entre a força aplicada e o deslocamento não é linear e é dependente do tempo. Tecidos são anisotrópicos, de tal forma que a elasticidade varia com o espaço e com a direção (31). A viscosidade causa dispersão da onda transversal (SW). No método ARFI, a viscosidade é negligenciada e somente a elasticidade é estimativa da velocidade efetiva da onda transversal (SW).

A ultrassonografia por vibrometria de dispersão da onda transversal (SDUV) é o método de avaliação mecânica do tecido que contempla a elasticidade e viscosidade do tecido por avaliação numérica (32, 33). A avaliação da viscosidade pode, teoricamente, fornecer informação a despeito da atividade da doença (inflamação) e da esteatose hepática. Baseada no modelo de reologia (ciência que estuda as deformações e o escoamento da matéria), a viscosidade, que é a propriedade mais conhecida da reologia, pode ser estimada com o 2D-SWE (34) (usando a espectroscopia da onda transversal para avaliação da dispersão da onda transversal SW). No entanto, no estudo prospectivo realizado pelo mesmo grupo de 120 pacientes com doença hepática crônica usando o Super Sonic Imaging® foi encontrado que a viscosidade estava correlacionada à fibrose, mas não à esteatose ou à atividade inflamatória (35).

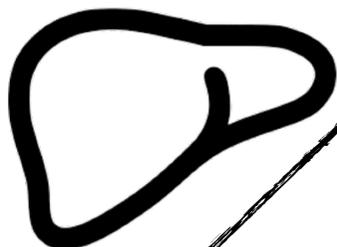
## REFERÊNCIAS

- [1] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti *et al.*, “Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues,” *Ultrason Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111-34, Apr, 1991.
- [2] G. Ferraioli, V. W. Wong, L. Castera *et al.*, “Liver ultrasound elastography: an update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 44, no. 12, pp. 2419-2440, 12, 2018.
- [3] W. S. Tian, M. X. Lin, L. Y. Zhou *et al.*, “Maximum value measured by 2-D Shear Wave Elastography helps in differentiating malignancy from benign focal liver lesions,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 42, no. 9, pp. 2156-66, 09, 2016.
- [4] L. H. Guo, S. J. Wang, H. X. Xu *et al.*, “Differentiation of benign and malignant focal liver lesions: value of virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse elastography,” *Med Oncol*, vol. 32, no. 3, pp. 68, Mar, 2015.
- [5] M. Ronot, S. Di Renzo, B. Gregoli *et al.*, “Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions: additional information provided by shearwave elastography,” *European Radiology*, vol. 25, no. 2, pp. 346-358, Feb, 2015.

- [6] H. S. Park, Y. J. Kim, M. H. Yu *et al.*, "Shear Wave Elastography of focal liver lesion intraobserver reproducibility and elasticity characterization," *Ultrasound Quarterly*, vol. 31, no. 4, pp. 262-271, Dec, 2015.
- [7] H. Park, J. Y. Park, D. Y. Kim *et al.*, "Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography," *World J Gastroenterol*, vol. 19, no. 2, pp. 219-26, Jan, 2013.
- [8] T. P. Hennemig, J. T. Hallinan, F. P. Leung *et al.*, "Comparison of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for differentiating benign and malignant liver lesions," *Eur Radiol*, vol. 26, no. 2, pp. 398-406, Feb, 2016.
- [9] S. M. Thompson, J. Wang, V. S. Chandan *et al.*, "MR elastography of hepatocellular carcinoma: Correlation of tumor stiffness with histopathology features-Preliminary findings," *Magn Reson Imaging*, vol. 37, pp. 41-45, Apr, 2017.
- [10] S. Gordic, J. B. Ayache, P. Kennedy *et al.*, "Value of tumor stiffness measured with MR elastography for assessment of response of hepatocellular carcinoma to locoregional therapy," *Abdom Radiol (NY)*, vol. 42, no. 6, pp. 1685-1694, 06, 2017.
- [11] Y. K. Mariappan, K. J. Glaser, and R. L. Ehman, "Magnetic resonance elastography: a review," *Clin Anat*, vol. 23, no. 5, pp. 497-511, Jul, 2010.
- [12] P. Kennedy, M. Wagner, L. Castéra *et al.*, "Quantitative elastography methods in liver disease: Current evidence and future directions," *Radiology*, vol. 286, no. 3, pp. 738-763, 03, 2018.
- [13] A. M. Ghiuchici, I. Sporea, M. Dănilă *et al.*, "Is there a place for elastography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma?," *J Clin Med*, vol. 10, no. 8, Apr, 2021.
- [14] L. Ying, X. Lin, Z. L. Xie *et al.*, "Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis," *Eur Radiol*, vol. 22, no. 12, pp. 2798-805, Dec, 2012.
- [15] X. Hu, X. Huang, H. Chen *et al.*, "Diagnostic effect of shear wave elastography imaging for differentiation of malignant liver lesions: a meta-analysis," *BMC Gastroenterol*, vol. 19, no. 1, pp. 60, Apr, 2019.
- [16] N. Frulio, H. Laumonier, T. Carteret *et al.*, "Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data," *J Ultrasound Med*, vol. 32, no. 1, pp. 121-30, Jan, 2013.
- [17] A. Guibal, C. Boullaran, M. Bruce *et al.*, "Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound," *Eur Radiol*, vol. 23, no. 4, pp. 1138-49, Apr, 2013.

- [18] P. Zhang, P. Zhou, S. M. Tian *et al.*, “Diagnostic performance of contrast-enhanced sonography and acoustic radiation force impulse imaging in solid liver lesions,” *J Ultrasound Med*, vol. 33, no. 2, pp. 205-14, Feb, 2014.
- [19] X. L. Sun, H. Yao, Q. Men *et al.*, “Combination of acoustic radiation force impulse imaging, serological indexes and contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of liver lesions,” *World J Gastroenterol*, vol. 23, no. 30, pp. 5602-5609, Aug, 2017.
- [20] J. Kang, H. Kwon, J. Cho *et al.*, “Comparative study of shear wave velocities using acoustic radiation force impulse technology in hepatocellular carcinoma: the extent of radiofrequency ablation,” *Gut Liver*, vol. 6, no. 3, pp. 362-7, Jul, 2012.
- [21] L. S. Nacif, D. C. Paranagua-Vezozzo, A. Matsuda *et al.*, “HIGHER VALUES IN LIVER ELASTOGRAPHY AND MELD SCORE ARE MORTALITY PREDICTORS ON LIVER TRANSPLANT WAITING LIST,” *Arq Bras Cir Dig*, vol. 31, no. 1, pp. e1360, Jun, 2018.
- [22] A. Gallotti, M. D'Onofrio, L. Romanini *et al.*, “Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions,” *Eur J Radiol*, vol. 81, no. 3, pp. 451-5, Mar, 2012.
- [23] N. Horvat, M. S. Rocha, A. L. Chagas *et al.*, “Multimodality Screening of Hepatic Nodules in Patients With Congenital Heart Disease After Fontan Procedure: Role of Ultrasound, ARFI Elastography, CT, and MRI,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 211, no. 6, pp. 1212-1220, Dec, 2018.
- [24] J. E. Kim, J. Y. Lee, K. S. Bae *et al.*, “Acoustic radiation force impulse elastography for focal hepatic tumors: usefulness for differentiating hemangiomas from malignant tumors,” *Korean J Radiol*, vol. 14, no. 5, pp. 743-53, 2013 Sep-Oct, 2013.
- [25] T. Brunel, A. Guibal, C. Boullaran *et al.*, “Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: The value of shear wave elastography for differential diagnosis,” *Eur J Radiol*, vol. 84, no. 11, pp. 2059-64, Nov, 2015.
- [26] W. Ling, Q. Lu, C. Lu *et al.*, “Effects of vascularity and differentiation of hepatocellular carcinoma on tumor and liver stiffness: in vivo and in vitro studies,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 40, no. 4, pp. 739-46, Apr, 2014.
- [27] M. Honjo, F. Moriyasu, K. Sugimoto *et al.*, “Relationship between the liver tissue shear modulus and histopathologic findings analyzed by intraoperative shear wave elastography and digital microscopically assisted morphometry in patients with hepatocellular carcinoma,” *J Ultrasound Med*, vol. 33, no. 1, pp. 61-71, Jan, 2014.

- [28] Q. Lu, W. Ling, C. Lu *et al.*, "Hepatocellular carcinoma: stiffness value and ratio to discriminate malignant from benign focal liver lesions," *Radiology*, vol. 275, no. 3, pp. 880-8, Jun, 2015.
- [29] M. Ronot, S. Di Renzo, B. Gregoli *et al.*, "Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions: additional information provided by shearwave elastography," *Eur Radiol*, vol. 25, no. 2, pp. 346-58, Feb, 2015.
- [30] A. Berzigotti, G. Ferraioli, S. Bota *et al.*, "Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun," *Dig Liver Dis*, vol. 50, no. 2, pp. 107-112, Feb, 2018.
- [31] J. Bamber, D. Cosgrove, C. F. Dietrich *et al.*, "EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology," *Ultraschall Med*, vol. 34, no. 2, pp. 169-84, Apr, 2013.
- [32] C. T. Barry, B. Mills, Z. Hah *et al.*, "Shear wave dispersion measures liver steatosis," *Ultrasound Med Biol*, vol. 38, no. 2, pp. 175-82, Feb, 2012.
- [33] S. Chen, W. Sanchez, M. R. Callstrom *et al.*, "Assessment of liver viscoelasticity by using shear waves induced by ultrasound radiation force," *Radiology*, vol. 266, no. 3, pp. 964-70, Mar, 2013.
- [34] V. de Lédinghen, J. Vergniol, M. Capdepon *et al.*, "Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations," *J Hepatol*, vol. 60, no. 5, pp. 1026-31, May, 2014.
- [35] T. Deffieux, J. L. Gennisson, L. Bousquet *et al.*, "Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography," *J Hepatol*, vol. 62, no. 2, pp. 317-24, Feb, 2015.



# ELABORAÇÃO DE LAUDO DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

Ana Carolina Cardoso

O laudo de elastografia hepática ultrassônica, assim como o de qualquer exame complementar, deve conter informações que permitam a exata compreensão pelo médico assistente dos achados obtidos através do exame. Para que o laudo seja o mais preciso possível, a solicitação do exame deve apresentar, de forma clara, características do paciente e de sua doença, a qual motivou a realização do exame. Alguns pontos, no caso da elastografia hepática, merecem destaque e devem, sempre, fazer parte da solicitação médica, a saber: indicação do exame, vigência ou passado de tratamento (por exemplo: uso de antiviral para hepatites crônicas B e C), níveis recentes das enzimas hepáticas e presença de colestase e/ou congestão hepática<sup>1-3</sup>. Caso o paciente tenha feito uso recente ou esteja em uso de medicamentos com potencial hepatotóxico ou relate consumo de álcool, o médico responsável pelo exame deverá ser informado. Todos esses fatores podem influenciar o resultado do exame e sua interpretação pode ser super (mais comumente) ou subestimada, devendo ser evitado nesses casos. Caso o paciente mesmo assim seja submetido ao exame, recomenda-se que menção a esse fato conste do laudo.

O laudo do exame deve conter qual sonda foi utilizada, a convexa ou, no caso de crianças<sup>4</sup>, a linear e a profundidade das medidas, tendo em vista que a mesma pode influenciar o resultado<sup>5,6</sup>. A região de interesse (*region of interest* - ROI) nos aparelhos de *Point-Shear Wave* apresenta tamanho padrão, pré-definido pelo fabricante. Já nos aparelhos de *Two-Dimensional Shear Wave* o tamanho do ROI é ajustável e deve ser informado no laudo<sup>7</sup>.

O total de medidas obtidas pelo examinador<sup>8</sup> e se houve alguma dificuldade nas aquisições também deve ser informado. O critério de qualidade mais importante é o intervalo interquartil/mediana (IQR/M)  $\leq 30\%$  para as medidas obtidas em kilopascals (kPa) ou  $< 15\%$  quando obtidas em metros por segundo (m/s)<sup>9,10</sup>. Como este é o critério de confiabilidade mais importante ele também deve constar no laudo.

O resultado deve informar, de acordo com os estudos disponíveis e respeitando-se a doença hepática presente, o grau de fibrose estimado.

## REFERÊNCIAS

1 - Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. J Viral Hepat 2007; 14:360-369.

- 2 - Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan®) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48:1718-1723.
- 3 - Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fet al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010; 52:206-210.
- 4 - Dietrich CF, Sirli R, Ferraioli G, et al. Current knowledge in ultrasound-based liver elastography of pediatric patients. *Appl Sci* 2018;8:944-963.
- 5 - Chang S, Kim MJ, Kim J, Lee MJ. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall Med* 2013;34:260-265.
- 6 - Ling W, Lu Q, Quan J, Ma L, Luo Y. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. *Eur J Radiol* 2013;82:335-341.
- 7 - Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015;276:845-861.
- 8 - Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017;38:e16-e47.
- 9 - Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Jurchis A. Factors which influence the accuracy of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:407-412.
- 10 - Ferraioli G, De Silvestri A, Reiberger T, et al. Adherence to quality criteria improves concordance between transient elastography and ElastPQ for liver stiffness assessment-A multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2018;50:1056-1061.

